

國立臺灣大學醫學院腦與心智科學研究所



碩士論文

Graduate Institute of Brain and Mind Sciences

National Taiwan University College of Medicine

Master Thesis

大腦皮質-肌肉同調性與嬰兒動作發展的關係研究

The association of corticomuscular coherence and motor
development in early infancy

周曉鋒

Hsiao-Feng Chou

指導教授：林發暄 教授

邱麗珠 教授

Advisor: Fa-Husan Lin, Professor

Lih-Chu Chiou, Professor

中華民國 108 年 8 月

August, 2019

口試委員審定書



國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書

大腦皮質-肌肉同調性與嬰兒動作發展的關係
研究

The association of corticomuscular coherence and
motor development in early infancy

本論文係周曉鋒君（學號 R00454006）在國立臺灣大學
腦與心智科學研究所完成之碩士學位論文，於民國 108 年 7
月 4 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員

邱麗珠 Sheng (簽名)
(指導教授)

李旺祚

曾明宇

所長

邱麗珠 (簽名)

誌謝



能完成這篇論文，要特別感謝指導教授林發暄教授的教導。不論是在課業上、或是 seminar 上的指導都讓我學到很多。也要感謝實驗室的每一位成員對我的支持與鼓勵。感謝周志哲博士、朱盈樺博士、林若芙博士、解家威、呂冠儀以及秘書陳彥如等各位夥伴在實驗上的協助。在林教授實驗室學習的這段日子，雖然遭遇不少挫折，但在挫折中也增進了許多學識上的知識和思考能力，使得這段日子過的很有價值。

感謝台兒診所的張東曜院長、王淑美醫師、薛忠滿護理師、羅雅倫護理師、董于瑄護理師、王心寧心理師在各方面的全力支持，幫助我的想法變成真實。也誠摯感謝池宛玲醫師以及台兒的家長和小孩願意參與這項研究。以及感謝腦波機碩齊公司在技術上無時不刻的協助。

感謝腦心所所長邱麗珠教授在行政上給我最大的通融，讓我有機會完成學業。以及腦心所同學的幫忙與鼓勵，尤其是吳聲暉同學在電腦軟體上的協助。由於你們的陪伴，我才有繼續完成學業的動力。最後感謝我的家人提供給我各方面支持，使我可以專心致力於實驗上。

在此，謹將此論文獻給所有幫助過我及關心我的人，謝謝大家。

中文摘要



介紹

大腦皮質-肌肉同調性是使用腦波及表皮肌電圖記錄及測量兩者的頻率同調性 (coherence)，表示大腦皮質和肌肉功能性連結的程度。這是一種非侵入性的測量方法，研究自主性的動作。我們研究目的是大腦皮質-肌肉同調性是否可以用來評估嬰兒運動發展狀況。

方法

本研究收錄 2-3 個月大，正常出生史的嬰兒，觀察嬰兒早期的不安運動 (fidgety movement)。使用腦波機紀錄當嬰兒在自主運動時的腦部運動皮質區 (Cz) 的腦波以及使用表面肌電圖貼片紀錄小腿脛前肌肌電圖，來計算大腦皮質-肌肉同調性。並於嬰兒 6-7 個月大時使用貝萊嬰兒發展量表評估運動發展狀況。

結果

我們收錄了 20 位嬰兒，平均月齡為 2.4 ± 0.3 個月大，進行腦波以及表皮肌電圖的紀錄，分析其中 18 位受試者的大腦皮質-肌肉同調性，發現 11 位出現顯著相關。同調性顯著性在腦波各個頻帶皆有出現，以 γ 頻帶的受試者稍多 (7/11, 64%)。有 15 位受試者在平均月齡 6.4 ± 0.3 個月大回診追蹤貝萊嬰兒發展量表，並無發現動作發展遲緩，但有 4 位是粗動作邊緣發展遲緩。比較有無大腦皮質-肌肉同調性相關和貝萊嬰兒發展量表粗動作正常發展和邊緣發展的差異。相關的統計結果並無出現顯著的差異。

結論

我們的研究顯示大部分 (61%) 正常嬰兒在 2-3 個月大時出現顯著大腦皮質-肌肉同調性。但對於偵測正常發展嬰兒的敏感性不高 (53%)。進一步研究也許可和真正發展遲緩的嬰兒作比較，評估大腦皮質-肌肉同調性在臨床使用的可行性。

關鍵字：大腦皮質-肌肉同調性、動作發展、嬰兒

英文摘要



Introduction

Corticomuscular coherence (CMC) quantitatively measures the frequency correlation between electroencephalography (EEG) and surface electromyography (EMG), as an indicator of functional corticospinal connectivity between the primary motor cortex and limb muscles. These methods are non-invasive and suitable for investigating fidgety movements in infancy. The aim of our study is evaluating the association between CMC and early motor development in infancy.

Methods

Twenty infants who were 2-3 months old, normal-delivery birth participated this study. EEG was recorded from the primary motor cortex area (Cz). Surface EMG was recorded from the right and left tibialis anterior muscles. The motor development was evaluated using the Bayley Scales of Infant Development, third edition (Bayley-III) at 6-7 months of age.

Results

We enrolled 20 infants, mean aged 2.4 ± 0.3 months for recording of EEG and surface EMG, and analyzed CMC in 18 of them. Eleven out of the 18 neonates (61%) showed significant CMCs and distributed in all frequency bands. The majority frequency band of CMC significance was gamma band (7 infants). Fifteen subjects, mean aged 6.4 ± 0.3 months were followed by Bayley-III. All of these infants had normal development including borderline gross motor development in 4. If we proposed borderline development as delay, there was no significant association between in Bayley-III developmental results and CMC significance using Fisher's exact tests. There was also no significant difference between gross motor scales in Bayley-III and CMC significance by independent student t-test.

Conclusion

Our study showed that the majority of normal infants were detected significant CMC at 2-3 months of age. The sensitivity of normal development of infants is not high (53%). The availability of CMC is required by further study in developmental delay infants.

Key words: corticomuscular coherence, infant, motor development

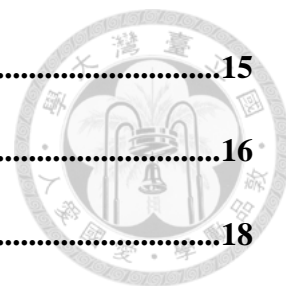


目錄



口試委員審定書.....	i
誌謝.....	ii
中文摘要.....	iii
英文摘要.....	iv
目錄.....	vi
圖目錄.....	viii
表目錄.....	ix
第一章 緒論.....	1
1.1 研究背景與文獻探討.....	1
1.2 研究假說.....	2
1.3 研究目的.....	3
第二章 研究方法與材料.....	4
2.1 受試者選擇標準.....	4
2.2 研究流程.....	4
2.3 腦波及表皮肌電圖紀錄.....	5
2.4 資料分析方法及處理流程.....	7
2.5 追蹤嬰兒發展狀況.....	12
第三章 研究結果.....	15

3.1 受試者的收案流程及臨床特徵	15
3.2 腦波及表皮肌電圖資料收集及分析	16
3.3 估算功率頻譜密度以及大腦皮質-肌肉同調性	18
3.4 評估精細動作及粗動作發展狀況	26
3.5 大腦皮質-肌肉同調性與和貝萊嬰兒發展量表比較	26
第四章 討論	28
第五章 參考文獻	30



圖目錄



圖 1. 研究流程	4
圖 2. 腦波及表皮肌電圖紀錄	5
圖 3. Welch's method 示意圖	7
圖 4. Hamming window	8
圖 5. 資料處理流程	10
圖 6. 訊號標記及分段	11
圖 7. 功率頻譜密度及大腦皮質-肌肉同調性與頻率的平均值及標準差圖	21
圖 8. 功率頻譜密度及大腦皮質-肌肉同調性與頻率的 Box-plot 圖	22

表目錄



表格 1. CMC 的敏感性(Sensitivity)和特異性(Specificity)的計算.....	13
表格 2. 受試者臨床特徵及超音波結果	15
表格 3. 標記脛前肌在不安運動時收縮的次數	17
表格 4. 大腦皮質-肌肉同調性有顯著性($P < 0.005$)相關的頻率	18
表格 5. 功率頻譜密度以及大腦皮質-肌肉同調性之平均值及標準差	19
表格 6. 大腦皮質-肌肉同調性與追蹤 Bayley-III 動作發展的結果	25
表格 7. Fisher's exact test 比較 CMC 和 Bayley-III	26
表格 8. 獨立樣本 t 檢定比較 CMC 和 Bayley-III 粗動作發展原始分數	27

第一章 緒論




1.1 研究背景與文獻探討

兒童發展是評估兒童健康非常重要的一部分，其面向可分為動作、語言、認知和社會行為等。在一歲之前的嬰兒，可以觀察到的發展里程碑以動作發展為主。嬰兒通常在一歲之前就可以發展出許多複雜的動作技巧。這些精細、有目的的動作需要完整的大腦皮質和脊髓運動神經的連結，皮質脊髓徑(corticospinal tract)被認為擔任這關鍵的角色。組織學及穿顱磁刺激研究指出，皮質脊髓徑的功能性連結被認為在出生後才開始發展;出生前的胎兒，大腦運動皮質和脊髓的功能性連結是很弱的(Eyre 等, 2003)。另外嬰兒的研究發現，皮質脊髓徑和脊髓的運動神經元開始出現功能性的連結 (Eyre 等, 2003) [1]。動物研究發現，這樣的發展需要大腦皮質和肌肉的同時活動[3]。但是根據嬰兒發展的里程碑，最早明顯可以臨床觀察到的發展表現為：三個月大的時候，頭可以自己抬起來。但是在此之前，我們如何能更早發現嬰兒已經有發展遲緩的徵兆了呢？

在人類的早期動作發展有一個重要的”不安運動”(fidgety movement)，會短暫地在矯正年齡 (corrected age) 年齡 9 週大的時候出現，最高峰是 12 週大，通常在 22-25 週大消失。不安運動是一種在清醒嬰兒出現自發性手腳的揮動，表示腦部藉由皮質脊髓徑建立有目的性的運動(Guzzetta 等, 2003; Hadders-Algra, 2007)。有假說認為，不安運動的出現需要一個完整的皮質神經元模版區 (sub-plate)，和它傳出的運動連結。經由詳細的動作評估發現，不安運動的動作的消失或障礙的可以高度預測腦性麻痺的發生，所以也表示其和皮質脊髓路徑(corticospinal pathways)損傷的相關性(Guzzetta 等, 2003) [1]。

大腦皮質-肌肉同調性(Cortical muscular coherence ,CMC) 是使用相關性的分析，經由腦波及表皮肌電圖量化同步紀錄，偵測皮質脊髓徑的功能性連結(functional connectivity)。這是一種非侵入性的測量方法，適合研究腦功能與動作的關係[1,2]。大腦皮質-肌肉同調性呈現在皮質脊髓路徑系統 (corticospinal system) 的神經震盪活動(neural oscillatory activity)[2]，即表示一種大腦皮質和肌肉的功能性連結。在成人受試者隨意肌的持續收縮下，腦波的 beta 頻帶 (14-32 Hz)出現皮質-肌肉同調



性的相關性(Gray 等, 1989)[3]。在成人疾病的臨床運用上, Zheng 等人回顧了 CMC 在臨床應用的論文, 主要在中風、巴金森氏症, 以及 tremor。在 10 篇 CMC 與中風的研究中, 有 6 篇發現中風病人 CMC 的相關性比正常人低[4]。其中一篇研究一位病人在中風後的急性期以及恢復期的變化, 發現在急性期癱瘓的患側肢體 CMC 比正常側低, 但在肌肉力量恢復後的恢復期再測則發現患側肢體 CMC 相關性回升[5]。另外一篇 CMC 在腦性麻痺的病人觀察發現: 和正常人比較, 腦性麻痺的病人 beta band CMC 在計畫和執行及肌肉收縮較為升高, 而 gamma band CMC 在肌肉開始收縮時較為降低, 這發現意味著大腦皮質和功能性的關連有改變[6]。

根據前述的研究理論, 兒童發展的過程需要大腦皮質及肌肉活動持續的功能性溝通, 而偵測 CMC 可以代表這樣的狀況, 故我們的假說是 CMC 可以用來評估嬰兒動作發展。而在兒科的領域中, Ritterband-Rosenbaum 等人觀察 9-25 週大的正常嬰兒發現有皮質-肌肉同調性的相關性[1]。Kanazawa 等人觀察更小年齡的正常嬰兒(5-67 天大) 不安運動期的動作, 並記錄及計算大腦運動皮質區與肌肉的同調性, 發現是在 20-40Hz (beta 頻帶和低頻的 gamma 頻帶) 是有正相關的[3]。

目前臨床最常用使用評估發展的標準化量表為貝萊嬰兒發展量表(Bayley Scales of Infant Development, third edition, Bayley-III), 可以評量二至四十二個月嬰兒智力與動作能力的發展。但此量表測驗的時間較為耗時, 大約需要 45 分鐘至 1.5 小時。

因為嬰兒三個月大之前早期動作發展里程碑不容易觀察, 且臨床標準發展評估的方式較為耗時, 我們的研究是希望發現嬰兒早期的大腦皮質-肌肉同調性和動作發展有關。進而可以早期預測嬰兒的發展遲緩, 以提早進入早期療育。

1.2 研究假說

我們假設 CMC 的同調性表示大腦皮質運動區和所控制的肌肉功能性溝通的狀況, 可以用來評估嬰兒動作發展。

1.3 研究目的

本研究是一個在正常嬰兒上進行的前置研究，使用大腦皮質-肌肉同調性這種客觀且非侵入性的測量方式，確認正常的嬰兒在不安運動剛出現的時期，CMC 出現相關性。

- a. 確認在不安運動剛出現的正常 2-3 個月大的嬰兒其大腦皮質-肌肉同調性是有相關的。
- b. 以現行臨床標準的貝萊嬰兒發展量表 (Bayley-III) 追蹤，來確認受試的嬰兒發展是正常的，並加以比較。

第二章 研究方法與材料



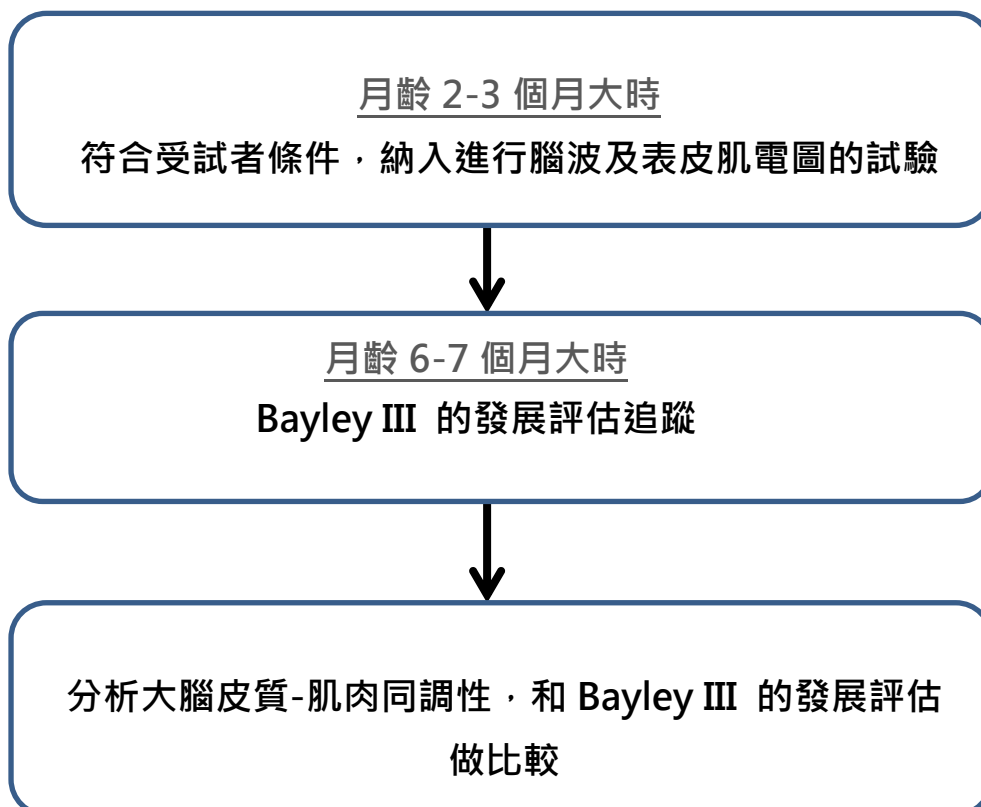
2.1 受試者選擇標準

- a. 收錄懷孕週數 37 週之後的嬰兒，紀錄出生體重、出生週數、第 5 分鐘 Apgar score、第一次腦部超音波的發現以及生產中和出生後特殊病史。收錄 20 位嬰兒。
- b. 排除條件：小於懷孕週數 37 週的早產兒、出生第 5 分鐘 Apgar score < 5、重大腦部超音波異常：如腦出血（不含 subependymal hemorrhage）、腦室周圍白質軟化(periventricular leukomalacia)、腦實質缺損、平腦畸型、水腦、Chiari malformation 等，亦排除病史上可能有新生兒腦膜炎、缺氧缺血性腦病變、發紺型心臟病的嬰兒。

2.2 研究流程

研究流程如(圖 1)

圖 1. 研究流程



2.3 腦波及表皮肌電圖紀錄

腦波及表皮肌電圖紀錄：我們使用可以同步錄影和紀錄腦波 (electroencephalography, EEG) 及表皮肌電圖 (electromyography, EMG) 的腦波機 (NicoletOne, Madison, Wisconsin, USA) 進行腦波及表皮肌電圖紀錄。受試嬰兒仰躺在床墊上。受試嬰兒是在清醒的狀態下，只有包住身體，手腳露出來可見且可以自由活動(圖 2A)。腦波紀錄貼片的位置是在 10-20 international system 定義下的 Cz 位置(圖 2B)，目的是要在頭皮上接收運動皮質區的腦波。參考及接地電極是貼在前額。表皮肌電圖紀錄貼片是在左右兩側脛前肌 (tibialis anterior)，使用金電極貼片 (electrode) (圖 2C)，記錄時間為 15 分鐘。記錄時 EEG 和 EMG 的帶通濾波 (band pass filter) 是設定在 5-55Hz，並開在 60Hz 交流電的 notch filter 濾波器。記錄的取樣頻率為 1024Hz。

圖 2. 腦波及表皮肌電圖紀錄

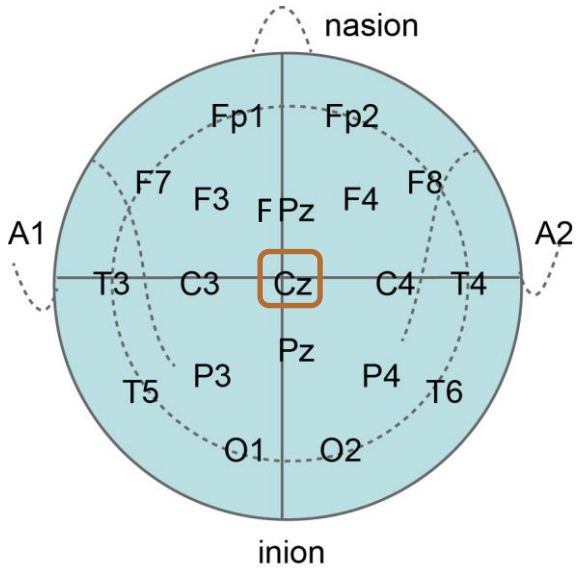
(A)實作圖



(B) 在 10-20 international system 定義下的腦波紀錄電極 Cz (Central zero)位置示意

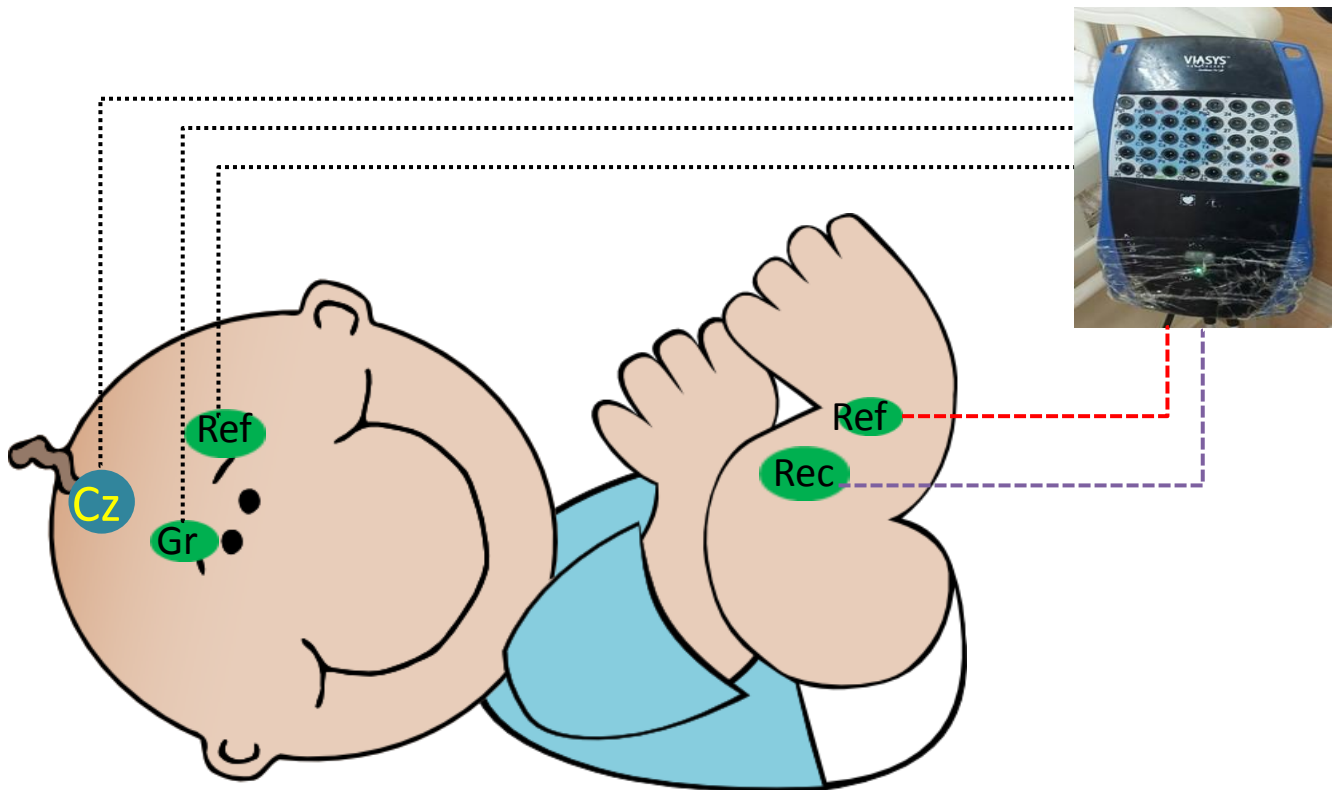


圖



Cz :Central zero

(C) 腦波及表皮肌電圖紀錄電極位置示意圖





表皮肌電圖紀錄電極位置是在左右脛前肌上

Gr: Ground 接地點; Rec: Record 記錄點; Ref: Reference 參考點

2.4 資料分析方法及處理流程

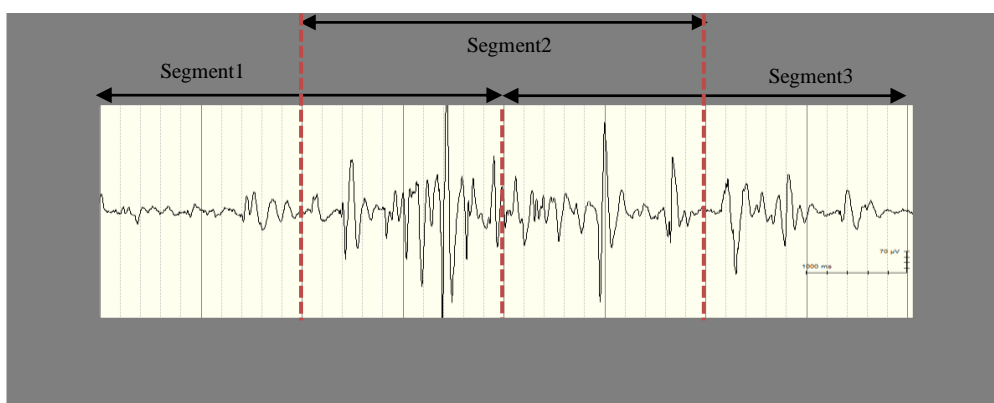
a. 快速傅立葉轉換

在資料分析方面，本研究所將 EEG 和 EMG 的時域訊號使用快速傅立葉（Fast Fourier Transform, FFT）轉換為頻域訊號，再進行分析[7]。

b. Welch's method

本研究使用 Welch's method 來計算時域訊號轉換為頻域訊號的頻譜功率密度 (power spectral density, PSD)，以及進一步計算大腦皮質-肌肉同調性。我們將一段原始訊號分開為固定長度的短時間截斷訊號，截斷訊號之間可以重疊（圖 3）[8]。取得各個截斷訊號之後再計算各截斷訊號視窗內的頻譜功率密度。Welch's method 的優點是：和直接分析一整段長度訊號比起來，分段分析可以降低頻譜轉換中雜訊的產生[8,9]，另外 Welch's method 的重疊分析可以減少因乘上窗函數，截斷訊號兩端資訊流失的問題。本研究取樣頻率為 1024Hz，分析 5-55Hz 範圍的訊號，重疊視窗訊號為 256 個取樣點（data point），設計每一個 epoch 包含 512 個取樣點，計算出每一個受試者 EEG 和左右脛前肌 EMG 各自的 PSD，然後 EEG 各和左右脛前肌 EMG 分別作 coherence。

圖 3. Welch's method 示意圖



X 軸為時間;Y 軸為振幅

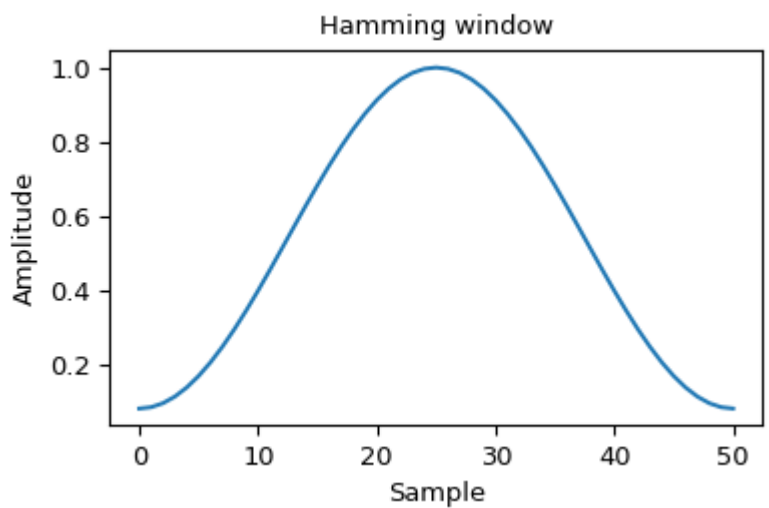


Segment 1-3 為 Welch's method 重疊分段取樣

(盧家鋒 (2013.12) 訊號同調性分析. Retrieved December30, 2018. From http://www.ym.edu.tw/~cflu/MedSigProcess_Class10_CFLu.pdf.)

在離散傅立葉轉換成頻譜時，會出現所有的頻譜皆出現強度之 spectrum leakage 的現象，改善的方式是乘上一個中央高、左右兩端趨近於 0 的窗函數 (window function) [10,11]。本研究是使用加上 Hamming window (圖 4)[10]。

圖 4. Hamming window



圖示為 51 個取樣點的 Hamming window

X 軸為取樣點;Y 軸為振幅倍數

(Hamming window. Retrieved December31, 2018, from <https://www.scipy.org/>.)

c. 同調性 (coherence) 的計算

同調性是 Pearson 相關係數 (Pearson correlation) 在頻域延伸的形式，Pearson 同調性用於探討兩個連續變數 (X,Y) 之間的線性相關，若兩變數之間為正相關，則 X 增加時，Y 也會增加，反之若為負相關時，X 增加時，Y 就會減少。但不代表有因果關係。

Pearson 相關係數公式如下(1)：

$$r_{xy} = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 \sum_i (y_i - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

同調性(Coherence)是頻率的函數數值，探討頻率的相關性，公式如下(2)：

$$coh_{xy}(f) = \left| \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}} \right|^2 \quad (2)$$

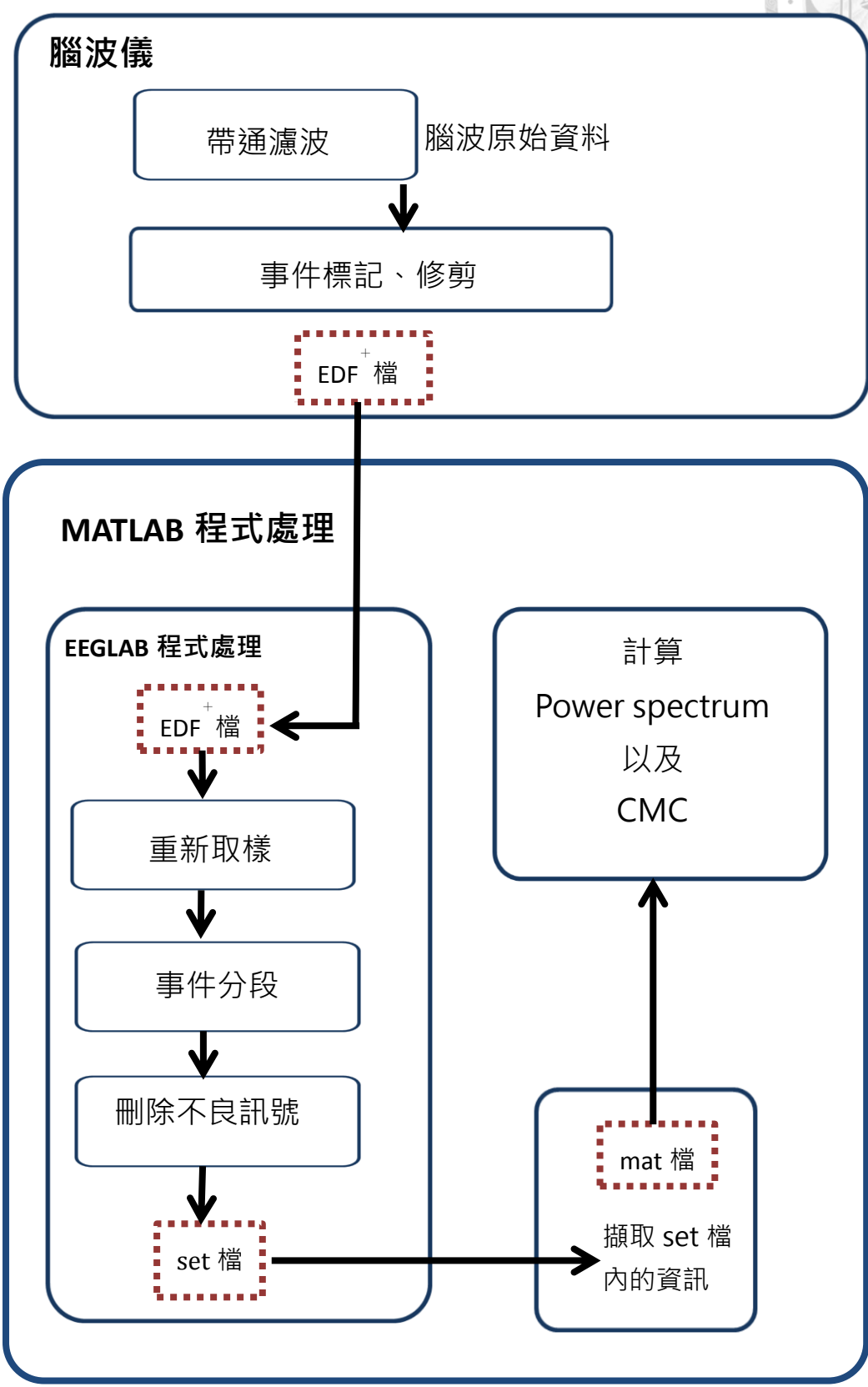
其中 $S_{xx}(f)$ 代表 X 的功率頻譜密度 (power spectral density, PSD) $S_{yy}(f)$ 代表 Y 的功率頻譜密度 $S_{xy}(f)$ 代表交互頻譜密度(cross-spectrum density)[8,11]。所以若兩訊號於同一頻段的功率大小相異，則會降低同調性之值。同調性數值在 0-1 之間，0 表示沒有相關，1 表示完全的相關，若同調性等於最大值 1，則表示兩訊號在此頻段有最好的相關性[12]。所以我們將 EEG 和 EMG 的時域訊號使用快速傅立葉轉換為頻域，然後再做一個 cross-spectra 算出 CMC，在 Matlab 使用同調性計算的方式為強度頻譜平方同調性計算 magnitude square coherence (mscoherence)。相對於相位頻譜，強度頻譜是頻譜的實數部分[11]。

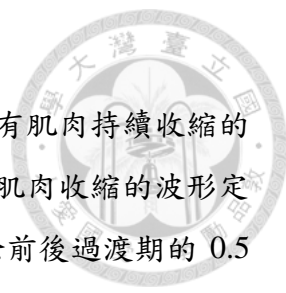
d. 資料處理流程

資料處理流程如(圖 5)。



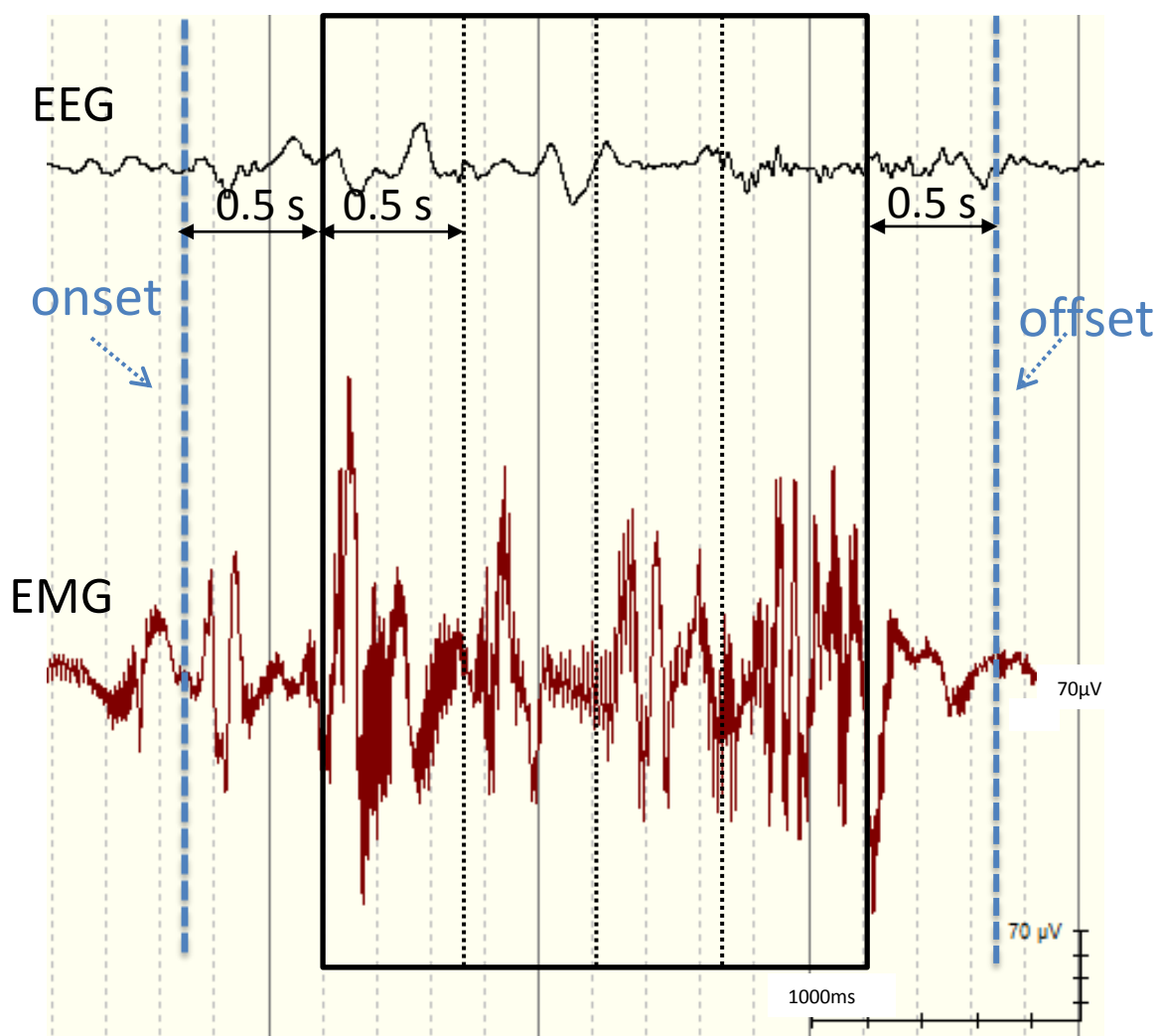
圖 5.資料處理流程





1) 在 EEG viewer 上根據 video 嬰兒的活動標示(mark)，選擇有肌肉持續收縮的狀況。選擇大於 2 秒的左右兩邊脛前肌自發性的肌肉收縮。肌肉收縮的波形定義為：EMG 的振幅高於休息時期基準值的 2 個標準差。去除前後過渡期的 0.5 秒，我們取樣中間穩定 EEG 和 EMG 的同時記錄訊號(如圖 6 黑框所示)，每 0.5 秒取樣一次。預計至少要收集 50 次 0.5 秒的訊號作分析。在肌肉開始收縮後的 0.5 秒開始標示包括左腳活動、右腳活動或是雙腳活動。每 0.5 秒標示一次訊號分段(epoch)，直到最後一個 epoch 結束距離肌肉收縮結束至少 0.5 秒(圖 6)。

圖 6. 訊號標記及分段



X 軸為紀錄時間(如比例尺)

Y 軸為振幅(如比例尺)



黑色線為腦波的波形，紅色線為表皮肌電圖的波形
藍色虛線為肌肉開始收縮及結束的時間
黑色方框內為全部取樣的區段，每 0.5 秒取樣一次

- 2) 存檔輸出 EDF⁺ (European data format plus) 檔。
- 3) 使用 Matlab (R2012b, The Math Works, Inc. Natick, MA, U.S.)軟體中附加的工具箱(toolbox)EEG lab(eeglab14_1_1b, Free Software Foundation, Inc. Boston, MA, U.S.)作訊號處理，輸入 EDF⁺檔。然後將檔案轉成 EDF 檔輸出，進入 Matlab 中的 EEGLab 分析。但是在這裡出現問題：首先一個受試者的原始檔 (.eeg 檔) 會因為記錄中間暫停而分開為許多的 EDF⁺檔，另外發現有些 EDF⁺檔案並無法順利的打開或讀取標示的點(mark)，故無法繼續把訊號切成一段段的 epoch 作分析。所以思考其他方式分析。觀察回顧每一個受試者脛前肌活動的狀況，擷取所有的肌肉收縮的片段再將它們組合起來，故直接傳送至 Matlab 作下一階段分析，使用 Welch's method 作計算頻率的 Magnitude-squared coherence。
- 4) 若有在腦波記錄取樣頻率為 512Hz 的資料，則 resampling 至 1024Hz。若部分 EDF⁺檔案是可以根據標示的 mark 取 0.512 秒的 epoch，則目視圖形去除不佳的 epoch 然後存 set 檔。
- 5) 對於部分 EEGLab 已可以分段(epoch)的訊號，回到 Matlab 使用 Welch's method 計算頻率的 Magnitude-squared coherence。

同調性相關顯著性閾值的計算方式如下(3) (Rosenberg 等,1989)：

$$1 - \left(1 - \frac{\alpha}{100}\right)^{\frac{1}{(n-1)}} \quad (3)$$

其中 α 表示 $\alpha\%$ 信賴區間， n 表示有幾個分段 (epoch) [11]。本研究的的閾值的設定根據之前的論文採用 99.5%的信賴區間，即 $p < 0.005$ [3]。

2.5 追蹤嬰兒發展狀況

a. 貝萊嬰兒發展量表

追蹤受試嬰兒發展狀況，在 6-7 個月大使用貝萊嬰兒發展量表 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development®, Third Edition, Bayley-III) [12]。評估其精細動作及粗動作發展狀況。貝萊嬰兒發展量表主要目的在評量二個月至四十二個月大嬰兒智力與動作能力的發展。是臨床最常用使用的標準化量表。貝萊嬰兒發展量表包含心理量表(mental scale)、動作量表(motor scale)及嬰兒行為紀錄表(behavior record)三部分: 1.心理量表:測量嬰兒知覺的敏銳度、辨別力、反應力、物體恆常性、記憶、語文、解決問題及社會性反應等能力。2.動作量表:主要在評量嬰兒控制各部位肌肉的能力,如大肌肉的控制與協調,手與手指操作等能力。3.嬰兒行為紀錄表:紀錄與評定嬰兒在測驗情境中所表現的態度、情緒、活動量,以及對於測驗器材所表現接近或退縮的反應[13]。本研究主要觀察貝萊嬰兒發展量表中的粗動作發展和精細動作發展,若其百分等級為該年紀的 >16 percentile 為正常發展, 5-16 percentile 以上為邊緣發展, <5 percentile 發展遲緩。

- b. 以大腦皮質-肌肉同調性與和貝萊嬰兒發展量表進行比較,我們把追蹤 Bayley-III 正常的嬰兒當作實際發展正常,所以 CMC 的敏感性(Sensitivity)為:有 CMC 的人數除以 Bayley-III 正常的人數;特異性(Specificity)為:無 CMC 的人數除以 Bayley-III 異常的人數;陽性預測值(Positive predictive value, PPV)為:有 CMC 中 Bayley-III 正常的人數除以有 CMC 的人數(表格 1)。

表格 1. CMC 的敏感性(Sensitivity)和特異性(Specificity)的計算

	Bayley-III 正常	Bayley-III 異常	
CMC(+)	A	B	PPV=A/A+B
CMC(-)	C	D	
	Sensitivity	Specificity	
	=A/A+C	=B/B+D	

PPV=陽性預測值(Positive predictive value)

- c. 使用 Fisher's exact test 作統計檢定,假設 H_0 為:有和沒有 CMC 這兩組,其 Bayley-III 正常和異常或是邊緣組之比例沒有不同; H_1 為有無 CMC 這兩組 Bayley-III 正常和異常或是邊緣組之比例有不同。

d.使用 t 檢定比較有 CMC 和沒有 CMC 在 Bayley-III 粗動作發展原始分數的差異。



第三章 研究結果



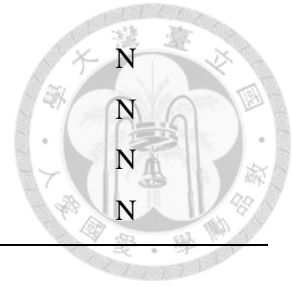
3.1 受試者的收案流程及臨床特徵

通過國立台灣大學附設醫院研究倫理委員會的審查後（倫理委員會案號 201711061RINC），於 2018 年 3 月 16 日開始收案。有 20 位月齡 2-3 個月大的嬰兒被納入計畫及接受 CMC 的施測，其中有 2 位（No.1 及 No.7）因記錄時活動時間過短被排除。其餘 18 位嬰兒中，有 15 位在月齡 6-7 個月大時接受 Bayley-III 的評估追蹤。其中位 9 男童，6 位女童，平均施測的月齡為 (6.4 ± 0.3) 個月大。所有的嬰兒皆接受腦部及心臟超音波的篩檢，皆無顯著的異常（表格 2）。

表格 2. 受試者臨床特徵及超音波結果

No.	性別	收案 月齡	出生懷 孕週數	生產 方式	Apgar score (第一分鐘/第 五分鐘)	腦部 超音波	心臟 超音波
2	F	2.0	40.1	NSD	9/10	N	N
3	F	2.2	39.5	NSD	8/9	N	N
4	M	2.3	37.5	CS	8/9	N	N
5	M	2.6	38.7	NSD	8/9	N	N
6	M	2.2	38	CS	8/9	N	N/PFO, PP S
8	F	1.9	37.8	NSD	8/10	N	N
9	M	2.1	38.4	NSD	9/10	N	N/PFO
10	M	2.4	38.5	CS	9/10	N	N
11	F	2.5	38.5	NSD	9/10	N	N
12	M	2.4	39	NSD	9/10	N	N
13	F	2.8	39	NSD	9/10	N	N/PFO
14	M	2.2	37.1	CS	8/9	N	N
15	M	2.2	38.5	CS	10/10	N	N/PFO
16	F	2.8	37	CS	9/9	N	PFO , left mild PS

17	M	2.9	38.3	NSD	9/10	N
18	F	2.3	38.7	NSD	8/9	N
19	M	2.6	40.3	NSD	9/9	N
20	M	2.2	38	NSD	9/9	N
<hr/>						
M/F:		Mean±SD				
13/7		: 2.4±0.3				



5th ventricle = cavum septum pellucidum , CS= Caesarean section, F=female, M=male, N=normal, NSD=normal spontaneous delivery, PFO=patent foramen ovale, PPS=peripheral pulmonary stenosis, PS= pulmonary stenosis, SD=standard deviation

3.2 腦波及表皮肌電圖資料收集及分析

根據方法標示結果如(表格 3)，發現大部分的動作為雙腳同時運動。其中 No.1 和 No.7 的受試者因為肌肉收縮事件數目太少 (<50 次) 所以沒有繼續分析。

各受試者最後進入分析的訊號時間長度如(表格 4)。部分在 EEGLab 已分段的訊號由於佔的比例非常少，故將其省略沒有進一步分析。

表格 3. 標記脛前肌在不安運動時收縮的次數

No.	全部 n	雙腳 n(%)	左腳 n(%)	右腳 n(%)
1	25	4 (16)	2 (8)	19 (76)
2	371	365 (98)	2 (0.5)	4 (1.1)
3	303	139 (46)	26 (8.6)	138 (46)
4	451	401 (89)	13 (2.9)	37 (8.2)
5	223	210 (94)	4 (1.8)	9 (4)
6	520	518 (99)	0	2 (0.4)
7	28	28 (100)	0	0
8	419	281 (67)	117 (28)	21 (5)
9	646	522 (81)	102 (16)	22 (3.4)
10	487	464 (95)	10 (2.1)	13 (2.7)
11	598	374 (63)	216 (36)	8 (1.3)
12	256	243 (95)	0	13 (5.1)
13	250	240 (96)	9 (3.6)	1 (0.4)
14	154	99 (64)	29 (19)	26 (17)
15	687	681 (99)	6 (0.9)	0
16	345	174 (50)	3 (0.9)	168 (49)
17	110	103 (94)	7 (6.4)	0
18	259	214 (83)	3 (1.2)	42 (16)
19	595	586 (98)	0	9 (1.5)
20	555	513 (92)	17 (3.1)	25 (4.5)

表格 4. 大腦皮質-肌肉同調性有顯著性($P < 0.005$)相關的頻率



No.	進入分析的訊號總時間長 (seconds)	CMC significance frequency	
		Left TA [Hz]	Right TA [Hz]
2	230	36,44,54	52-54
3	220	8-20,24-28,32-40,44-54	36-40,44-48,52-54
4	328	6,26,54	
5	143		
6	297	6-14,18	6-12
8	285		16
9	449		
10	84		
11	417	6,12	
12	149	32-34	
13	194		
14	114	54	
15	464	6,50	6
16	253.7		
17	75.2		
18	162.8		
19	398.7	6,8	6-10,18
20	351.1	24,34,38,42-52	54

Left TA: EEG 與左脛前肌 EMG 大腦皮質-肌肉同調性

Right TA: EEG 與右脛前肌 EMG 大腦皮質-肌肉同調性

3.3 估算功率頻譜密度以及大腦皮質-肌肉同調性

我們探討 5-55Hz 範圍的功率頻譜密度(power spectral density, PSD)和 進一步分析大腦皮質-肌肉同調性(corticomuscular coherence, CMC)。首先在 PSD 平均值方面，

EEG 強度最高的頻率為 54Hz，左脛前肌 EMG 強度最高的頻率為 6Hz，右脛前肌 EMG 強度最高的頻率為 6Hz (表格 5A, 圖 7A,7B)。在 box-plot 分析方面，EEG 強度最高的頻率出現在 54Hz，最高的中位數數值出現在 6Hz，左脛前肌 EMG 強度最高的頻率和最高的中位數數值都出現在 6Hz，右脛前肌 EMG 強度最高的頻率和最高的中位數頻率都出現在 6Hz (圖 8A,8B)。

表格 5. 功率頻譜密度以及大腦皮質-肌肉同調性之平均值及標準差

(A)

Fr [Hz]	Power spectral density					
	EEG [μV] ²		Left TA [μV] ²		Right TA [μV] ²	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
6	54.07	±46.13	3205.30	±2910.00	8840.51	±12550.9
8	43.07	±38.04	2542.85	±2262.11	6674.69	±9030.24
10	34.95	±33.01	1842.78	±1499.05	4462.52	±5973.96
12	26.47	±24.98	1331.11	±1063.79	3018.61	±4108.24
14	20.70	±18.68	954.31	±779.90	2075.27	±2745.49
16	17.92	±15.45	674.48	±523.42	1450.00	±1781.52
18	16.19	±13.97	495.08	±393.08	1056.35	±1274.92
20	14.41	±12.58	385.42	±321.41	792.05	±926.65
22	13.93	±12.71	305.95	±275.57	600.29	±730.09
24	14.49	±14.14	235.34	±223.54	455.64	±554.80
26	15.72	±16.55	189.79	±186.80	384.04	±469.98
28	16.70	±17.98	153.26	±162.74	329.20	±418.72
30	16.50	±16.96	127.06	±139.79	268.18	±318.50
32	16.67	±16.97	108.92	±117.61	218.49	±257.76
34	18.69	±20.80	95.65	±103.54	183.02	±214.24
36	20.16	±22.32	84.94	±88.63	161.12	±184.11
38	22.49	±24.36	75.76	±76.39	143.04	±164.58
40	25.32	±28.30	71.50	±68.89	131.34	±161.48
42	28.37	±31.69	67.38	±61.73	121.87	±152.64
44	37.25	±43.40	64.89	±55.60	119.75	±158.73
46	45.93	±54.20	67.54	±54.88	128.27	±193.24
48	58.70	±73.20	70.20	±56.74	146.00	±248.26
50	70.98	±88.16	77.52	±60.77	168.15	±295.79
52	86.27	±105.40	91.59	±67.12	213.07	±384.05
54	95.94	±120.89	122.94	±95.98	284.24	±518.51

功率頻譜密度頻率範圍：5-55Hz

Fr: 頻率(frequency)

Left TA: 左脛前肌 EMG 功率頻譜密度

Right TA: 右脛前肌 EMG 功率頻譜密度

(B)



Fr [Hz]	CMC			
	Left TA		Right TA	
	Mean	SD	Mean	SD
Threshold	0.01396	±0.00837	0.01396	±0.00837
6	0.00894	±0.00934	0.00857	±0.01110
8	0.00819	±0.01589	0.00546	±0.00785
10	0.01269	±0.03758	0.00436	±0.00419
12	0.00567	±0.00889	0.00451	±0.00656
14	0.00591	±0.01196	0.00295	±0.00212
16	0.00784	±0.01790	0.00320	±0.00337
18	0.00832	±0.01794	0.00284	±0.00272
20	0.00796	±0.01773	0.00248	±0.00210
22	0.00384	±0.00378	0.00178	±0.00147
24	0.00865	±0.02228	0.00212	±0.00326
26	0.00902	±0.02465	0.00261	±0.00277
28	0.00430	±0.00444	0.00254	±0.00260
30	0.00356	±0.00387	0.00274	±0.00194
32	0.00739	±0.01254	0.00217	±0.00153
34	0.00600	±0.00699	0.00194	±0.00255
36	0.00508	±0.00596	0.00159	±0.00281
38	0.00596	±0.01060	0.00247	±0.00403
40	0.00695	±0.01313	0.00250	±0.00399
42	0.00371	±0.00310	0.00132	±0.00139
44	0.00718	±0.01025	0.00273	±0.00423
46	0.00538	±0.00720	0.00259	±0.00280
48	0.00859	±0.01668	0.00395	±0.00477
50	0.00857	±0.01664	0.00338	±0.00263
52	0.00854	±0.01879	0.00563	±0.00648
54	0.01118	±0.02145	0.00627	±0.00895

大腦皮質-肌肉同調性頻率範圍：5-55 Hz

Fr: 頻率(frequency)

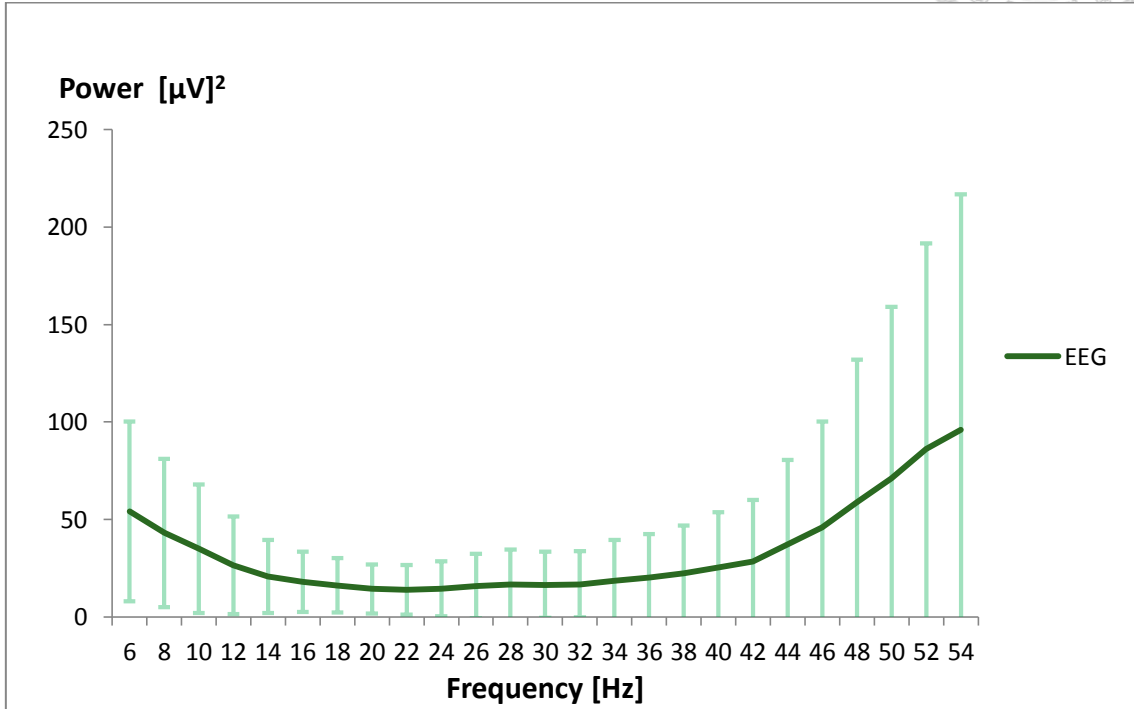
Left TA: EEG 與左脛前肌 EMG 之大腦皮質-肌肉同調性

Right TA: EEG 與右脛前肌 EMG 之大腦皮質-肌肉同調性

圖 7. 功率頻譜密度及大腦皮質-肌肉同調性與頻率的平均值及標準差圖

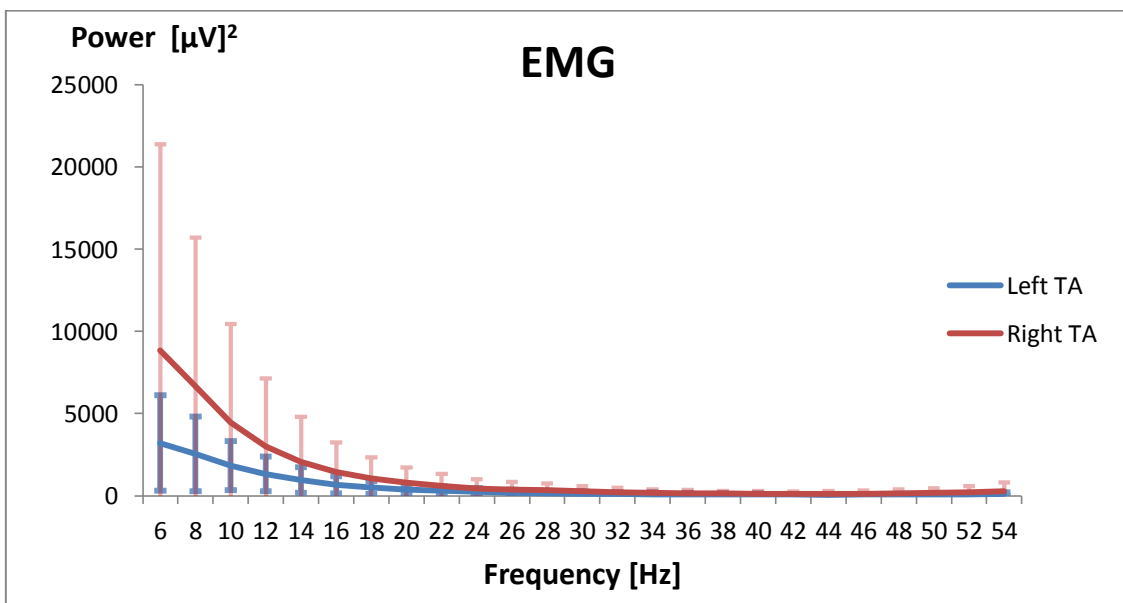


(A) Power spectral density (EEG)



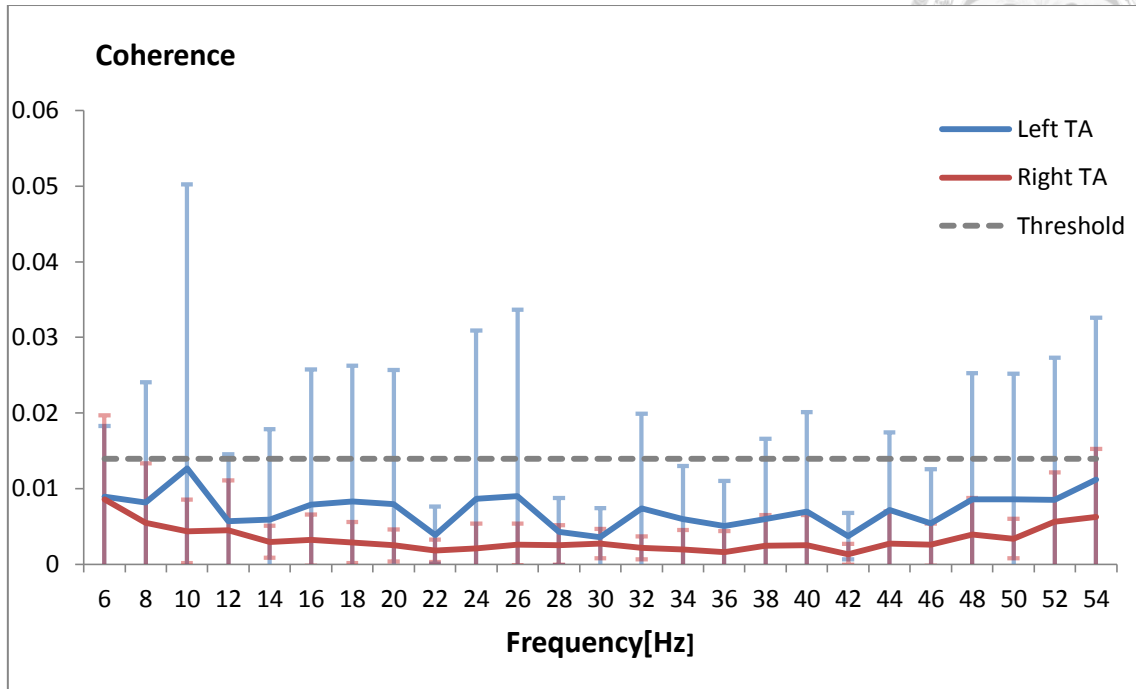
X 軸為頻率; Y 軸為功率頻譜密度

(B) Power spectral density (EMG)



X 軸為頻率; Y 軸為功率頻譜密度

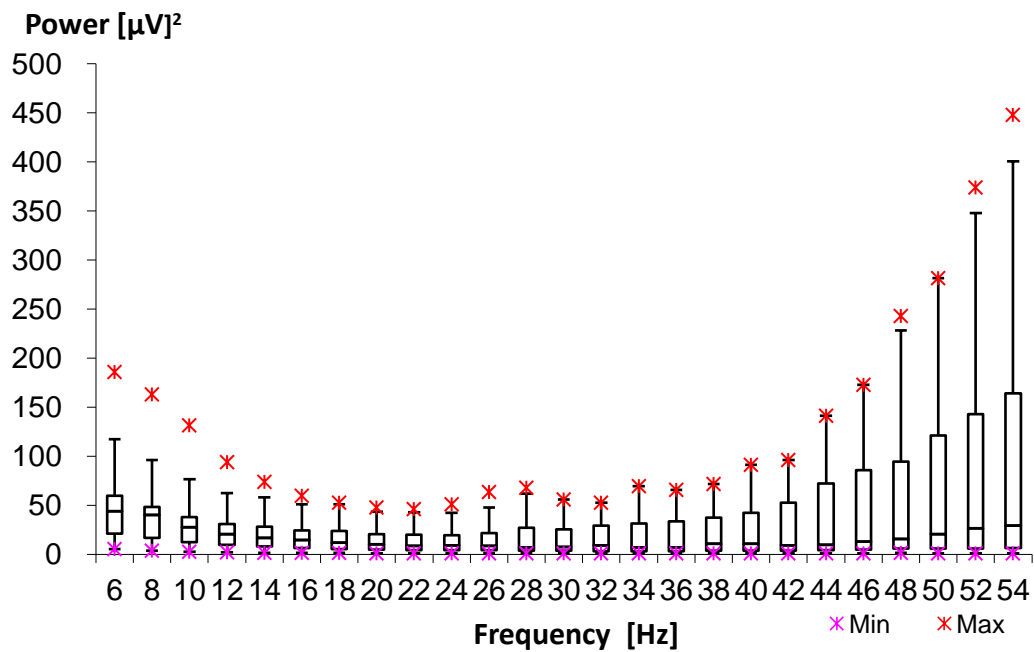
(C) CMC



X 軸為頻率;Y 軸為以 10 為底的大腦皮質-肌肉同調性對數值，範圍為 0-1，超過 threshold 即有顯著性

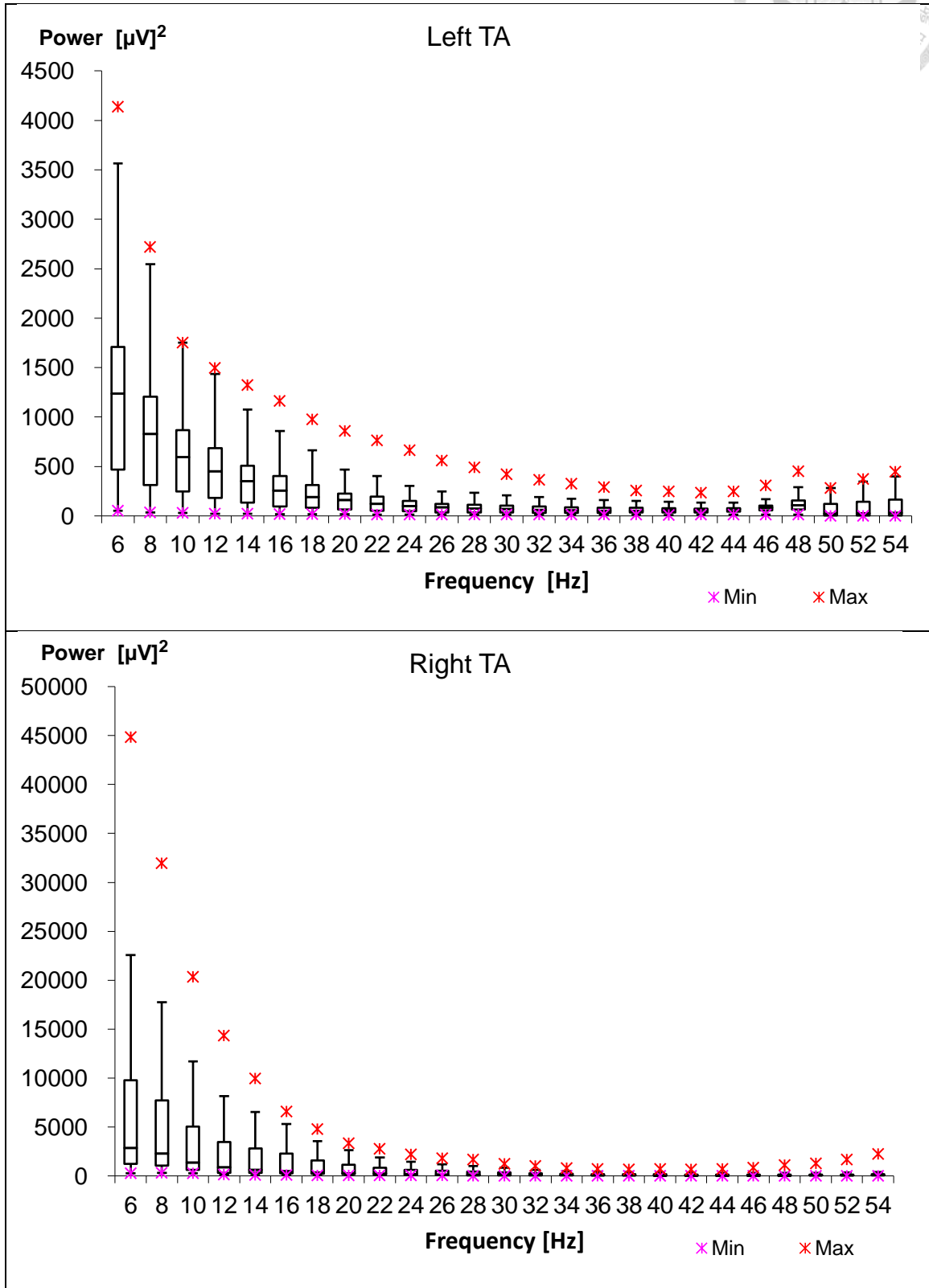
圖 8. 功率頻譜密度及大腦皮質-肌肉同調性與頻率的 Box-plot 圖

(A) Power spectral density (EEG)



X 軸為頻率;Y 軸為功率頻譜密度

(B) Power spectral density(EMG)





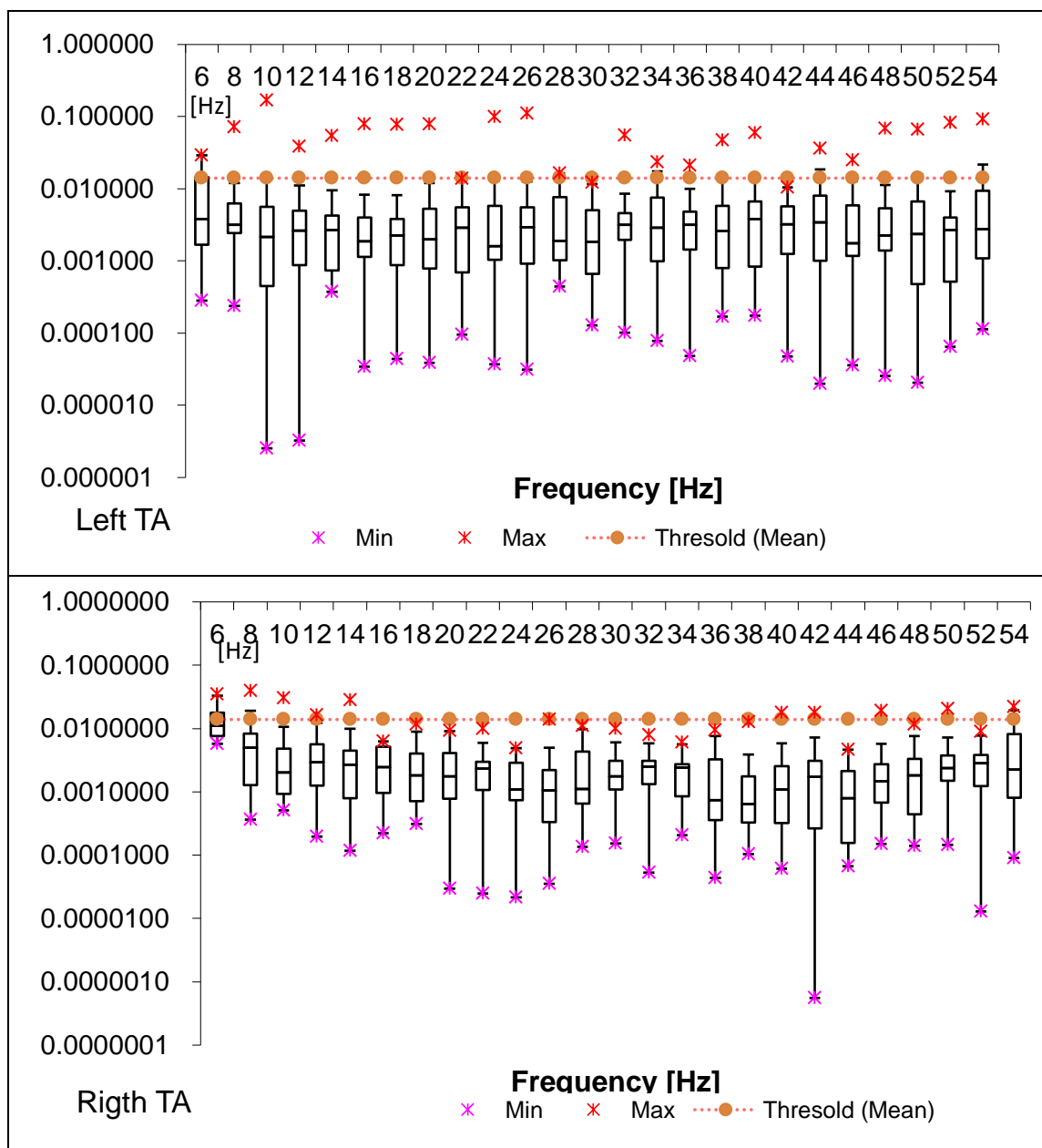
X 軸為頻率;Y 軸為功率頻譜密度

TA: tibialis anterior 之表面肌電圖

*為最大值*為最小值

Box 的最高值為第一四分位數，中間為中位數(median)，最低為第三四分位數

(C) CMC



X 軸為頻率;Y 軸為以 10 為底的大腦皮質-肌肉同調性對數值，範圍為 0-1，超過 threshold 即有顯著性;*為最大值*為最小值

Box 的最高值為第一四分位數，中間為中位數(median)，最低為第三四分位數

CMC 結果方面，表格 4 顯示各受試者出現顯著性的頻率。共有 11/18 (61%) 受試者出現 CMC (Case 5,9,10,13,16-18 沒有出現 CMC)。觀察 CMC 是否有落在特定腦波的頻帶，根據一般定義：腦波 θ 頻帶為 4-7Hz， α 頻帶為 8-12Hz， β 頻帶為 13-30Hz， γ 頻帶為 30Hz 以上。我們結果發現 CMC 各個腦波頻帶皆有出現，落在 γ 頻帶的受試者稍多 (7/11, 64%) (表格 6)。

表格 6. 大腦皮質-肌肉同調性與追蹤 Bayley-III 動作發展的結果

No.	CMC	對應腦波的頻帶				追蹤時 月齡	Bayley-III 動作發展		
		θ	α	β	γ		結果	原始分數	
							粗動作	精細 動作	
2	+				+	6.1	正常	25	18
3	+		+	+	+	6.5	正常	24	20
4	+	+		+	+		未施測		
5						6.0	正常	25	21
6	+	+	+	+		6.4	正常	28	22
8	+			+			未施測		
9						6.7	精細動作發展：正常 粗動作發展：邊緣	23	19
10						6.6	精細動作發展：正常 粗動作發展：邊緣	24	21
11	+	+	+			6.7	精細動作發展：正常 粗動作發展：邊緣	24	21
12	+				+	7.0	正常	27	19
13						6.6	正常	28	22
14	+				+		未施測		
15	+	+			+	6.1	正常	24	20
16						6.3	精細動作發展：正 常 粗動作發展：邊緣	20	20
17						6.4	正常	26	21
18						6.9	正常	30	24
19	+	+	+	+		6.3	正常	27	20
20	+			+	+	6.2	正常	27	20
個案 數	11	5	4	6	7	Mean \pm SD: 6.4 \pm 0.3	正常:11 邊緣:4 異常:0	Mean \pm SD: 25.4 \pm 2.4	Mean \pm SD: 20.5 \pm 1.4



在 CMC 平均值方面， EEG 與兩側脛前肌同調性皆無超過閾值，左側 CMC 最高的頻率為 10Hz，右側 CMC 最高的頻率為 6Hz (表格 5B, 圖 7C)。在 box-plot 圖方面，左側 CMC 出現最高值的頻率為 10Hz (0.1663)，右側 CMC 最高的頻率為 8Hz (0.0392)。最高的中位數頻率方面，左側為 40Hz (0.0037)，右側為 6Hz (0.011) (圖 8C)。

3.4 評估精細動作及粗動作發展狀況

使用貝萊嬰兒發展量表(Bayley-III)追蹤評估其精細動作及粗動作發展狀況，結果如表格 5。平均月齡為：6.4±0.3 個月大。所有 15 位回來追蹤受試的嬰兒在都沒有發現動作發展遲緩的狀況。11 個 CMC 有相關的受試者中，有 3 位沒有再回來追蹤；其餘有回來追蹤的 8 位中，有 7 位是發展正常的，另外 1 位為粗動作邊緣發展 (case 1: 16th percentile)。其他 7 位 CMC 沒有出現相關的受試者中，有 4 位是發展正常的，另外 3 位為粗動作邊緣發展(case 9: 9th percentile, case10: 16 percentile, case16: 16th percentile)。

3.5 大腦皮質-肌肉同調性與和貝萊嬰兒發展量表比較

我們以有無出現 CMC 這兩組和貝萊嬰兒發展量表(Bayley-III) 的結果作比較。首先是和 Bayley-III 正常或異常作比較，因為並無 Bayley-III 異常的受試者，所以只知 CMC sensitivity 是 53% (8/15)。使用 Fisher's exact test 作統計檢定，假設 H_0 為：有無 CMC 這兩組，其 Bayley-III 正常和邊緣組之比例沒有不同； H_1 為有無 CMC 這兩組 Bayley-III 正常和邊緣組之比例有不同。統計結果： $p=0.282$ ，未達顯著差異 (表格 7)。

表格 7. Fisher's exact test 比較 CMC 和 Bayley-III

	CMC(+)	CMC(-)	全部
Bayley-III 正常	7	4	11
Bayley-III 邊緣動作發展	1	3	4
全部	8	7	15

Fisher's exact test (two-tail) 顯著性: $p=0.282$



另外使用 t 檢定比較有無 CMC 這兩組 Bayley-III 粗動作發展的原始分數，統計結果: $p=0.670$ ，未達顯著差異 (表格 8)。

表格 8. 獨立樣本 t 檢定比較 CMC 和 Bayley-III 粗動作發展原始分數

	n	Bayley-III 粗動作發展原始分數	
		Mean	SD
CMC(+)	8	25.75	1.67
CMC(-)	7	25.14	3.29

顯著性: $p=0.670$



第四章 討論

本研究顯示 2-3 個月大的正常嬰兒 61% (11/18) 大腦皮質-肌肉同調性(CMC)是相關的，在 6-7 個月大追蹤確定發展正常嬰兒其 CMC 也有 53% 相關 (8/15)，也是首次有研究記錄分析 CMC 之後使用標準的臨床發展量表追蹤嬰兒之後的發展狀況。另外 CMC 的顯著性也採用較高的標準 ($p < 0.005$)。觀察個別受試者 CMC 依據頻率分布的狀況，發現各頻帶皆有分布。和貝萊嬰兒發展量表(Bayley-III)的比較方面，因為沒有發展遲緩的個案，故比較有無 CMC 顯著相關和 Bayley-III 正常發展和邊緣發展的差異。相關的統計結果並無出現顯著的差異。

關於 CMC 出現顯著性的頻帶的意義，之前研究認為 β 頻帶是肌肉等長收縮時會出現， γ 頻帶可能是因為較強的肌肉收縮造成， α 和 θ 頻帶形成則不清楚。雖然嬰兒 CMC 的研究發現主要在 20-40Hz 頻帶出現顯著性[1,3]，回顧之前的研究，Ritterband-Rosenbaum 等研究顯示 10 個受試者使用 pooled coherence 計算出現顯著性在 20-40Hz 頻帶，並無討論個別受試者的結果[1] (所謂 Pooled coherence 是根據個案的取樣片段和計算出的同調性做加權後，再加以平均)。Kanazawa 等研究的結果顯示 12 個受試者包含 17 個大腦皮質和右脛前肌的 CMC 及 7 個左脛前肌的 CMC 顯著性的主要值，出現 α 頻帶有 6 個， β 頻帶有 7 個， γ 頻帶有 4 個，使用 pooled coherence 後才在 20-40Hz 頻帶出現顯著性。因嬰兒不可能命令其做同質性的肌肉收縮，所以 CMC 也許包含一些不同型式的肌肉收縮，所以表現的頻帶不盡相同。另外也有論點認為，和成人或孩童比起來，嬰兒 CMC 出現顯著性的程度較低(即不會超過閾值太多)且頻率變異較大，這可能是嬰兒時期功能性神經連結還在發展的關係[3,14]。我們結果發現 CMC 各個腦波頻帶皆有出現，落在 γ 頻帶的受試者稍多，我們的研究結果較與此論點符合。

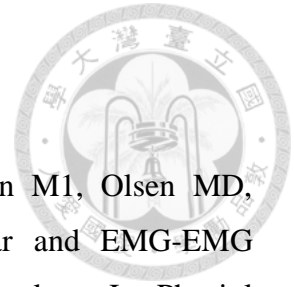
我們的研究出現 CMC 顯著性比例為 61% (11/18)，回顧有關嬰兒 CMC 的研究，(Kanazawa 等,2014) 研究 5-67 天大的嬰兒，CMC 出現的比例為 80%(12/15)[3]。另外一篇研究(Ritterband-Rosenbaum 等,2017)收錄 9-25 週大的嬰兒，CMC 出現的比例為 17%(10/59) [1]。探討 CMC 沒有出現相關是否和脛前肌收縮次數就較少，較難達到顯著性有關？以進入分析的平均資料時間長度作比較，CMC(+)受試者比

CMC(-)時間長(295.8±110.6 秒比 194.5±128.0 秒),但未達明顯統計意義($p<0.05$)。另外為何結果右脛前肌和左脛前肌功率頻譜密度(PSD)相差很大?回顧原始訊號,發現有些受試者記錄時右脛前肌表皮肌電圖的振幅就較大,比較兩側 PSD,發現有 9 個受試者(Case 4-6,8,10,12,15-18)所有的頻率的 PSD 右邊都比左邊大。推測可能是在貼左脛前肌的電極位置沒有完全貼到肌肉,都加上功率頻譜密度平方的關係,造成左右兩側 PSD 差距較大。

其他在研究實作的問題和弱點包括:理想上是希望記錄到受試嬰兒安靜不受刺激的自行運動,是希望不要引起如驚嚇反射造成腿部肌肉是反射性收縮的狀況。但實作上常會遇到嬰兒睡著需要叫醒的情形,故還是有給嬰兒鈴聲的刺激,但不至於造成驚嚇反射的反應。另外也常因嬰兒哭鬧不安而造成記錄線路脫落的狀況,造成記錄不時的中斷。

總結來說,我們的研究證明 CMC 在於發展正常的嬰兒可以偵測到。和動作邊緣發展的嬰兒比較而言,CMC 對於發展正常的嬰兒敏感性不高(53%),所以若應用在篩檢上會出現較多的偽陰性(實際上正常卻因沒有出現 CMC 顯著性而被懷疑是發展遲緩)。此研究用於評估嬰兒早期運動發展的優點為非侵入性及客觀不需要嬰兒合作;缺點則是在實作上有許多干擾因素,整個檢查包括準備和調整的時間,耗時並沒有比標準發展評估方式短。進一步研究也許可用在隔離病房的嬰兒如早產兒,比較可以控制干擾因素。另外和真正發展遲緩的嬰兒作比較,更能評估大腦皮質-肌肉同調性在臨床使用的可行性。

第五章 參考文獻



1. Ritterband-Rosenbaum A, Herskind A, Li X, Willerslev-Olsen M1, Olsen MD, Farmer SF, Nielsen JB. A critical period of corticomuscular and EMG-EMG coherence detection in healthy infants aged 9-25 weeks. *J Physiol* 2017;595:2699-2713.
2. Conway BA, Halliday DM, Farmer SF, Shahani U, Maas P, Weir AI, Rosenberg JR. Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol* 1995; 489: 917–924.
3. Kanazawa H, Kawai M, Kinai T, Iwanaga K, Mima T, Heike T. Cortical muscle control of spontaneous movements in human neonates. *Eur J Neurosci*. 2014 ;40:2548-53.
4. Liu J, Sheng Y, Liu H. Corticomuscular Coherence and Its Applications: A Review. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:100. doi: 10.3389/fnhum.2019.00100
5. Riquelme I, Cifre I, Muñoz MA, Montoya P. Altered corticomuscular coherence elicited by paced isotonic contractions in individuals with cerebral palsy: a case-control study. *J Electromyogr Kinesiol*. 2014;24(6):928-336. Fang Y, Daly JJ, Sun J, et al. Functional corticomuscular connection during reaching is weakened following stroke. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(5):994-1002
7. 盧家鋒 (2013.12) 訊號頻譜分析--傅立葉轉換. Retrieved December 30, 2018, from http://www.ym.edu.tw/~cflu/MedSigProcess_Class06_CFLu.pdf.
8. 盧家鋒 (2013.12) 訊號同調性分析. Retrieved December 30, 2018. From http://www.ym.edu.tw/~cflu/MedSigProcess_Class_10_CFLu.pdf.
9. 陶國棟(2015)。分析靜止站立時腦波訊號與測力板指標的關聯性。國立中山大學：機械與機電工程學系研究所碩士論文，高雄市。https://hdl.handle.net/11296/undt78
10. Hamming window. Retrieved December 31, 2018, from <https://www.scipy.org/>.
11. 演算法筆記- Retrieved December 31, 2018, <http://www.csie.ntnu.edu.tw/~u91029/Wave.html>.
12. 王富滄(2005)。禪坐腦電波頻域-空間特性分析。國立交通大學電控工程研究所碩士論文，新竹市。https://hdl.handle.net/11296/ht3e9n
13. Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM.

- The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol.* 1989;53:1-31.
14. Bayley, N. (2005). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- 15 王珮玲(2000,12) 教育大辭書:貝萊嬰兒發展量表.
Retrieved December30,2018, from <http://terms.naer.edu.tw/detail/1305976/>
16. James LM, Halliday DM, Stephens JA, Farmer SF. On the development of human corticospinal oscillations: age-related changes in EEG-EMG coherence and cumulant. *Eur J Neurosci.* 2008 ;27:3369-79.

