

行政院國家科學委員會補助  
大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

\* \*\*\*\*\* \*  
\* 計 畫 : 以磁共振造影表現擴散係數及擴散張量影像評估聽神經 \*  
\* 名 稱 : 瘤受加馬刀治療之成效 \*  
\* \*\*\*\*\* \*

執行計畫學生： 陳彥州  
學生計畫編號： NSC 98-2815-C-040-035-B  
研究期間： 98年07月01日至99年02月28日止，計8個月  
指導教授： 黃全福

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系

中華民國

99年03月23日

行政院國家科學委員會補助

大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

\*\*\*\*\*

\* 計畫 \*

\* 以磁振造影表現擴散係數及擴散張量影像 \*

\* 評估聽神經瘤受加馬刀治療之成效 \*

\* 名稱 \*

\*\*\*\*\*

執行計畫學生：陳彥州

學生計畫編號：NSC 98-2815-C-040-035-B

研究期間：98年7月1日至99年2月底止，計8個月

指導教授：黃全福

處理方式(請勾選)：立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學醫學影像暨放射科學系

中華民國 99年 3月 15日

# 摘要

本研究使用表現擴散係數(Apparent Diffusion Coefficient, ADC), 為一種能定量腦部腫瘤分子層次變化的方式, 藉由 ADC 值變化的趨勢評估聽神經瘤受加馬刀一次大劑量照射之後的細胞凋亡程度, 並推測其腫瘤控制率及是否復發的可能性; 另外我們以擴散張量影像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)提供神經科學方面的研究, 利用 DTI 所提供的三度空間中擴散的大小及方向資訊, 能隨著不同的組織障壁呈現出不同的擴散分布, 故能利用 DTI 影像估算大腦聽神經路徑結構及方向, 並運用 fiber tracking 神經追蹤演算法的技術, 將可能之神經纖維路徑追蹤出來, 形成所謂的神經追蹤影像 (tractography), 由此便可依腫瘤壓迫於聽神經的模式預估出此治療計畫對於該病患聽力復原的可能性, 可為臨床工作者提供實質的評估與診斷訊息。

**關鍵字：**表現擴散係數、聽神經瘤、加馬刀、擴散張量影像、

**Tractography。**

# 第一章 緒論

## 1-1 前言

「腦」是每一個生命現象的主宰，為生命得以維持的中樞。藉由高度分化的神經元所組成的神經系統控制中心，可參與身體的感覺和運動神經的支配，執行我們最複雜的神經功能。然而長久以來，隨著國人的生活環境日趨惡化，及化學藥劑的廣泛應用，誘發腦瘤致癌機轉的危險因子也有與日俱增的趨勢，並以「不治之症」的態勢持續威脅恐嚇著人們。

近代分子生物學的研究逐漸發現了這些沉默殺手的特質與手段，了解到人體癌變與環境中各種物理性、化學性及生物性之致癌原(carcinogen)等關係。現今，傾注心力於癌症的基礎研究與藥物開發的科學家不勝枚舉，並可透過各種先進的診斷工具，例如磁振造影、電腦斷層掃描及正子造影等儀器早期診斷出病灶與腫瘤的分期，進而給予適當的治療與處置，可使患者生命的「質」與「量」有所提升，相對也增加治癒的機會，使得癌症已不再是當初所謂的「絕症」。

可隨著醫療科技日新月異的同時，身為臨床診斷上非常重要一環的醫學影像，發展至今還是有許多問題仍待解決，特別是在表現病理組織在分子層次上的變化及評估腫瘤治療的成效上，故怎樣才算是一個成功的治療在腫瘤治療學上無疑是一項常見且重大的課題。

## 1-2 研究動機與目的

由於科技的進步，當 1981 年瑞典首先引進第一代的類比手機(Nordic mobile telephone system ,NMT)以來，人類的交往與通訊頓時變得暢通無阻，到目前為止，國內的手機普及率已超過八成，而全世界更超過 20 億以上的人口在使用。因此有關手機電磁場導致誘發腫瘤甚至惡化性的現象，也一直是神經醫學專家與腫瘤學者所關心與研究的問題。

2007 年四月，瑞典的腫瘤學家 Lennart Hardell 與其他 4 位學者<sup>【1-5】</sup>，發表使用手機 10 年以上，會增加產生腦神經膠瘤(glioma)與聽神經瘤(acoustic neuroma)的風險，尤其是發生在使用手機的同一側腦部。隨後這些專家又再 2008 年發表針對數個最近研究的統合分析(meta-analysis)<sup>【2-4】</sup>，也證實長期使用手機與同側的腦神經膠瘤及聽神經瘤的發生有正相關(positive relationship)的趨勢。

有鑑於此，現代人罹患腦瘤的風險已不容忽視，所幸醫療技術的突飛猛進，以往許多無法根治的疾病，目前均能已精細之儀器配合下實施根除手術或放射線治療，但怎樣才算是一個成功的治療？長久以來，一直是臨床工作者高度探討與研究的課題。

礙於過去科技儀器及技術的限制，一般傳統上醫學影像所給的答案是一種落後的資訊，不管治療的成功與否，勢必都得等上一段時間才能看出其病灶上的變化，這對臨床醫師並不理想，有時候患者病情的變化等不到追蹤時間就已經發生，無法及時處置，因此近年來有許多研究針對腫瘤治療後的評估，希望藉輻射傷害後早期分子層次上的變化還推測治療成效，

其中功能性磁振造影更是廣泛被利用於這研究主題上。

最常用來評估腦部生理代謝現象的磁振頻譜，也常利用於腫瘤的分類、分期上，其最大的優點在於能評估活體特定代謝物質的量，但對均勻度高的要求及抑制水分子所脫逸出來的雜訊，使磁振頻譜仍面臨許多問題；然而現代一種較為人們信服的評估方式：FDG-PET 正子斷層造影，是利用腫瘤細胞對葡萄糖競爭能力遠較於一般細胞強的觀念，來鑑別腫瘤的惡化度和分期，由訊號量能直接反應出腫瘤細胞的存活率，是目前最能準確定量的方法，但其需打藥及具放射線的特性，也實在不適合用於重複追蹤患者身上。

本實驗尋求以另一種快速、便利且無放射線傷害的檢查評估方式-表現擴散係數(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)，來做評斷治療成效的依據，以加馬刀治療後的聽神經瘤患者為對象，透過 EPI(echo planar imaging) 波序所取得的擴散加權影像(Diffusion Weighted Imaging, DWI)，換算出的 ADC 值，來探討輻射傷害和表現擴散係數的相關性，了解組織是否發生病變，是否還有生理代謝作用，進而推測出腫瘤分期及傷害程度，補足了前種評估方法的缺點，對術後患者提供一種更有效率的追蹤評估檢查，藉此達成補助臨床醫師的診斷與評估。此外本研究還利用了具有三度空間概念的擴散張量影像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)，來更深入探討其腫瘤組織與聽神經的細部纖維走向，希望藉此評斷出腫瘤有無浸潤於聽神經之現象，進一步評估此病患腫瘤治療成功時聽力復原的可能性，為臨床治療

評估上賦予更深一層的意義。

## 第二章 原理基礎

### 第三章

#### 2-1 擴散加權影像 (Diffusion Weighted Imaging , DWI)

在 1950 年，Hahn 發現擴散會影響 MRI 的訊號<sup>[7]</sup>。接著在 1954 年 Carr 與 Purcell 使用多重自旋回波序列(multiple spin echoes)證明了擴散確實會影響 MRI 訊號<sup>[8]</sup>。到了 1965 年 Stejskal 和 Tanner 提出了脈衝梯度自旋回波訊號(pulsed gradient spin echo, PGSE)的方法改良了 MRI 擴散的測量方法<sup>[9]</sup>，這個方法被延伸應用在擴散加權造影(diffusion weighted imaging, DWI)並在 15 年後被證實是一種運用在活體研究中重要的方法。因此擴散磁共振影像(diffusion MRI)早在 1980 年代中其時，就開始被推廣與採用。而 diffusion MRI 是個很有力之工具的原因，在於它能藉由量測細微組織結構中的水分子擴散，提供一般 MRI 影像所不能代表的分子訊息。人體的組成 70%是水，而水分子中的氫原子又為 MRI 影像訊號的來源，所以水分子便是最適合用來研究 diffusion MRI 的物質，不過，身體的一些代謝物也可能會隨著水一起被記錄到訊號裡。在擴散時間設為 50msec 時，水分子在大腦中的平均位移量為 10  $\mu$ m 左右，其行為活潑，會穿越、交互作用與細胞膜、纖維或大分子，也因此，觀察水分子便提供了一個關於組織的結構與幾何構造的線索。



## 2-1-2 《擴散加權影像造影方式》

擴散加權影像是以自旋回波(spin echo,SE)序列為基礎，在 180 度 RF 脈衝前後各加入一個強度均為  $G$  的脈衝梯度，如(Figure 2.8)。第一個擴散梯度磁場  $G$  會使得該方向每一個質子感受到不同強度的主磁場  $B$ ，進而以不同的角速率開始自旋，使得整個系統之相位產生失相(dephasing)的狀態，接收到的總磁矩  $M$  因而下降；然而第二個擴散梯度磁場  $G$  因 180 度 RF 脈衝的作用下，則會使整個系統之相位開始聚相(rephasing)，總磁矩  $M$  增加，進而使所有磁矩逐漸回到原來之相位。但因兩個梯度脈衝間故意施加一個時間差  $\Delta$ ，會使得擴散能力較強的水分子擴散離開至原來相位，造成訊號衰減，故擴散能力較強的磁矩  $M_2$  在收訊號時訊號強度會低於擴散能力較差的  $M_1$ 。

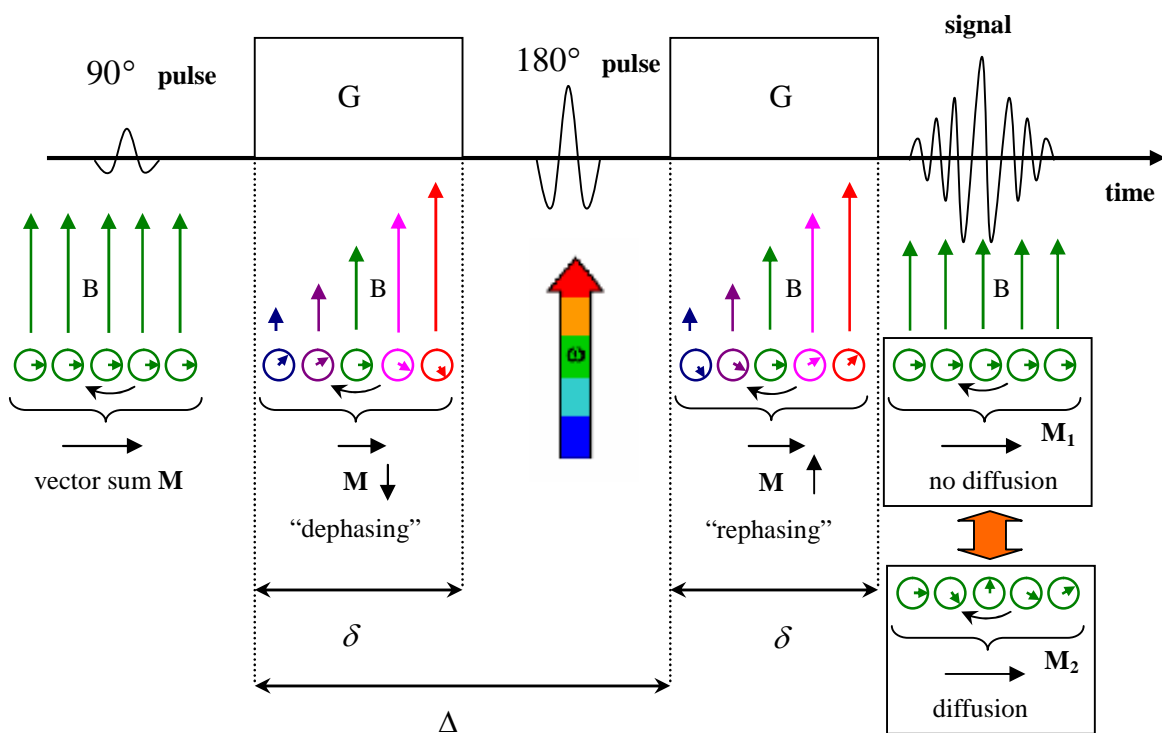


Figure 2.8 擴散自旋回波波序式意圖，其不同顏色代表之角速率，紅色表速度最快，藍色則為最慢。

這樣一個 DWI 脈衝波序造成的訊號衰減的關係式如下(Eq.2.4 & Eq.2.5)，其中  $S_b$  指加入不同方向擴散梯度脈衝磁場之後的訊號強度，而  $S_0$  是指未加擴散梯度脈衝磁場時的訊號強度； $D$  則為表現擴散係數，極為我們計算 DTI 所需的 ADC 值，其代表每個體素的平均擴散程度； $b$  則是所謂的擴散敏感參數由  $G$ 、 $\delta$ 、 $\Delta$  和  $\gamma$  (gyromagnetic ratio；磁旋比) 依照下列方程式所計算之，當  $b$  值越大時訊號衰減越多，我們可以調整時間參數 ( $\delta$ 、 $\Delta$ ) 或是擴散梯度脈衝磁場強度來造成不同的  $b$  值，藉此得到不同衰減程度的擴散加權影像，如(Figure 2.9)。

$$S_b = S_0 e^{-bD} \quad (\text{Eq.2.4})$$

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (\text{Eq.2.5})$$

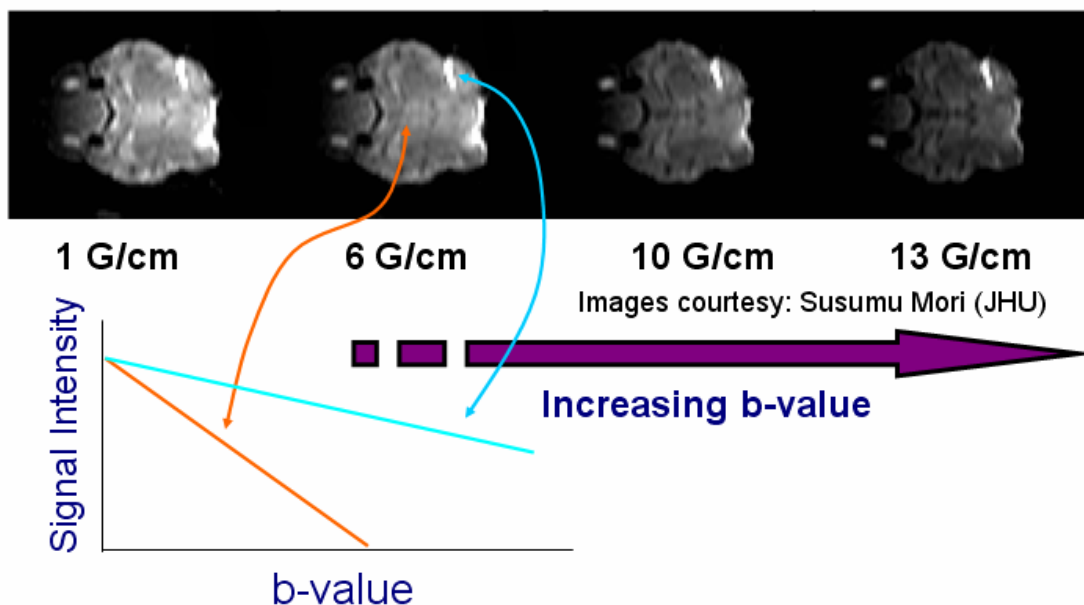


Figure 2.9 其上圖皆為 DWI 影像，亮的地方為擴散能力較差之區域，暗的地方則反

之。從影像的圖形解說能了解，改變 b-value 時，雖會造成影像整體訊號的減弱，但可增加其對比，獲得不同衰減程度之影像。

## 2-2 擴散張量影像( Diffusion Tensor Imaging, DTI )

然而事實上，擴散運動本身是 3D 的過程，會因為媒介奇特的物理排列與一些阻礙的出現，所以在組織中分子的流動性往往是非等向性 (anisotropy) 的，意即每個流動方向的速度不一。例如神經細胞纖維 (白質) 具有強烈的非等向性，這使得水分子擴散會有特定走向；神經元 (灰質) 則非等向性擴散較弱，因此無法單以一個擴散係數來表示其擴散特性。為了更精確描述神經纖維的走向，我們以三維的數學式  $3 \times 3$  矩陣，即張量 (tensor)  $D$  來表示，張量可以完整描述擴散的方向和與三度空間軸向相關性。

我們可用橢圓球體方程式來說明張量，其基本概念為，在自由不受限時，擴散可朝三度空間任一方向做移動，因此其運動軌跡為等向性，朝任何方向的擴散能力都相同，如一圓球體。但當擴散受到限制，只能朝特定方向移動，如神經纖維，則此時擴散的軌跡為非等向性，只侷限在某些方向上，因此擴散能力在特定方向較大，其他方向小，形狀如同一橢圓球體。

### 2-2-1 《擴散的張量及其特性》

張量的歸類與其階數 (order) 有相關，零階的張量為一純數 (scalar value)，一階的張量為一個向量 (vector)，而二階的張量則為一個  $n \times n$  的矩陣。在 DT-MRI 中每個體素 (voxel) 都有一個二階的矩陣來代表該體素的擴

散情形，我們將張量矩陣 tensor  $D$  表示如下：

$$\overline{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq.2.6})$$

在矩陣中，對角線的元素  $D_{xx}$ 、 $D_{yy}$ 、 $D_{zz}$  表示 ADC 在  $x$ 、 $y$ 、 $z$  軸的擴散係數，其中  $D$  為對稱矩陣，即  $D_{ij} = D_{ji}$  ( $i, j = x, y, z$ )，所以九個方向的擴散係數中只需六個方向定義即可。因此我們需要六個獨立方向的擴散權重影像 (DWI) 來計算擴散張量。

而擴散也可進一步用 Fick 第一定律 (Fick's first law) 來表示，如 (Eq.2.7)， $\phi(r, t)$  為粒子的濃度， $r = [x, y, z]^T$  為粒子在三度空間中的位置， $\nabla\phi(r, t)$  為濃度梯度，單位是  $\text{mol}/\text{m}^4$ ， $J$  為粒子流動密度 (particle flux density)，單位為  $\text{mol}/\text{m}^2\text{s}$ 。

$$J = -\mathbf{D} \cdot \nabla\phi(r, t) = - \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial\phi(r, t)}{\partial x} \\ \frac{\partial\phi(r, t)}{\partial y} \\ \frac{\partial\phi(r, t)}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq.2.7})$$

式 2.7 中的負號表示粒子擴散的量與濃度梯度成正比，即會隨著濃度梯度減少而跟著降低。(Figure 2.12) 說明在二度空間中解釋為什麼要用矩陣表示擴散，而非用純量或者向量來表現；虛線代表粒子的流動密度 ( $J$ )，實線代表濃度梯度 ( $\nabla\phi$ )；(Figure 2.12) (a) 表示當粒子處於等向性擴散的介質中，往每個方向的擴散機率都是相等的，可發現其張量擴散方向與濃度

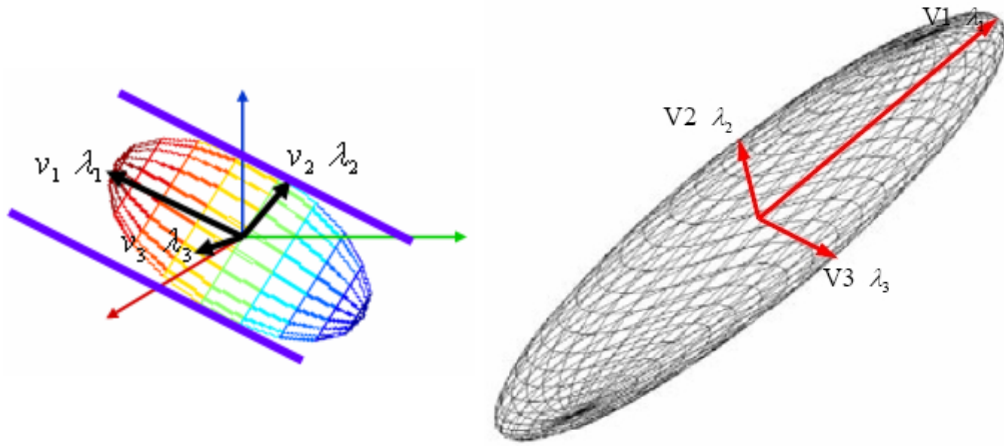
梯度是一致的；當介質為非等向性擴散時，擴散的方向會有一個方向機率較高，而它的擴散張量看起來就不再是圓形。(b)表示往 y 方向的擴散強度是往 x 方向的兩倍，這樣它擴散的方向就不會與濃度梯度方向平行，而它擴散的範圍會趨近於橢圓形；最後(c)的非等向性強度與(b)相同，但方向不同，旋轉 30°，可發現擴散張量與粒子流動密度與(b)不同，且它擴散的方向也不會與濃度梯度方向平行。

### 2-2-2 《特徵值與特徵向量》

式 2.8 及 2.9 是表示擴散權重影像的訊號衰減與各方向擴散係數的關係。顯而易見的單一擴散係數(ADC value)只是各方向的平均值，可描述此點組織平均的擴散能力，卻無法描述非等向性的擴散程度。而擴散張量剛好可以解決此問題，用橢圓形球體來描述擴散的大小及方向；然而擴散張量雖可以顯現出方向性，但在表示上要以三度空間顯現比較困難，因此再將張量矩陣對角化後，可以解出三個獨立特徵的向量，與相關的特徵值 ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ )，可代表擴散橢圓球體中心向外的三個正交軸(如 Figure 2.13)，或計算出一些代表非等向性的指標，常見的指標有 RA(relative anisotropy)、FA(fractional anisotropy)和 VR(volume ratio)。

$$S_b = S_0 \exp\left(-\sum_{i=x,y,z} \sum_{j=x,y,z} b_{ij} D_{ij}\right) \quad (\text{Eq.2.8})$$

$$S_b = S_0 \exp(-b_{xx} D_{xx} - b_{yy} D_{yy} - b_{zz} D_{zz} - 2b_{xy} D_{xy} - 2b_{xz} D_{xz} - 2b_{yz} D_{yz}) \quad (\text{Eq.2.9})$$



**Figure 2.13** 擴散橢圓球的三個特徵值與特徵向量，最大的特徵值即落在橢圓球的長軸上，且大小等於長軸【11】。

## 2-3 擴散量化指標

### 2-3-1 《水分子擴散速率》

此為估算水分子在組織間擴散運動的程度及快慢，也就是擴散係數的大小(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)，單位為  $\text{mm}^2/\text{s}$ ，它排除了任何有關方向上的影響，是個一純量，不受 MRI 造影時梯度磁場的參考座標影響，所以這項指標可用在不同的 MRI 機器上獲得一致的數值。將張量矩陣中的三個特徵值加總再平均即獲得平均的擴散大小，稱為 trace ADC，其定義如下：

$$\text{trADC} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3 \quad (\text{Eq.2.10})$$

其中  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  為擴散張量對角化後的三個特徵值。

### 2-3-2 《非等像性擴散指標》

非等像性的指標最常見的有 RA(relative anisotropy)、FA(fractional anisotropy)、VR(volume ratio)。其中 FA 值主要是評估擴散張量中非等像性部分大小，其值的範圍介於 0 到 1 之間，值越大表示非等像性越強，即越有方向性，目前常被用於探討與比較非等像性的研究，其定義如下：

$$FA = \frac{\sqrt{3[(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2]}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (\text{Eq.2.11})$$

其中  $\bar{\lambda} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ 。

RA(relative anisotropy)表示一個正規化後的標準差，代表張量中非等向性與等向性間的比值，其值也是介於 0 到 1 之間，定義如下：

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{3\bar{\lambda}}} \quad (\text{Eq.2.12})$$

VR(volume ratio)表示擴散橢圓與圓球(以平均擴散當半徑)間的比值，其值也介於 0 到 1 之間，定義如下：

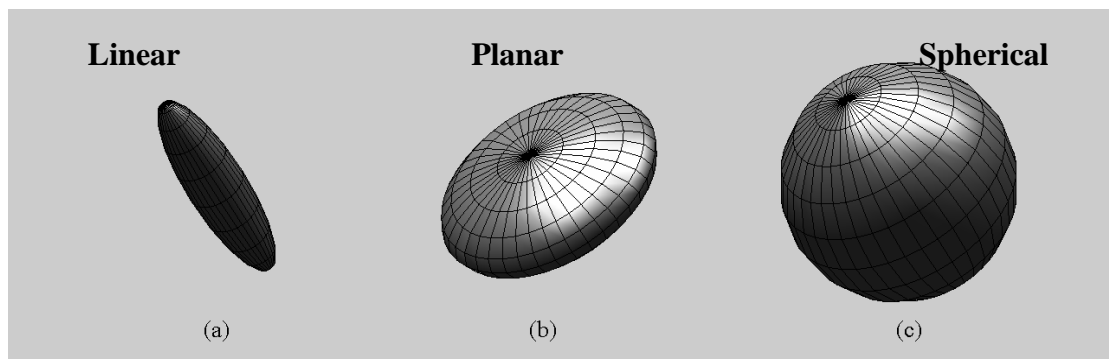
$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{(\bar{\lambda})^3} \quad (\text{Eq.2.13})$$

### 2-3-3 《幾何擴散型態指標》

Westin CF.提出了一種便利的擴散表示法<sup>[12]</sup>，其可利用三種簡單的橢球體，如線型(Linear case,  $Cl$ )、圓盤型(Planar case,  $Cp$ )與球型

(Spherical case,  $C_s$ )，如(Figure 2.14)所示，來描述粒子在空間中的擴散範圍(即擴散橢圓球的外形)。他們利用擴散張量三個特徵值區分三種幾何擴散型態，如下列說明：

- Type (1)：線性擴散(Linear case,  $C_l$ )，三個特徵值的特性為  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$ ，其常出現在大腦白質(White Matter, WM)區域，因此區域非等向性較高，表示擴散張量中有一特徵值( $\lambda_1$ )值較大，而這個特徵值所對應到的特徵向量( $\hat{\varepsilon}_1$ )即可代表水分子擴散的方向，如(Figure 2.14) (a)所示。
- Type (2)：圓盤形擴散(Planar case,  $C_p$ )，三個特徵值的特性為  $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$ ，常出現在神經交叉(fiber crossing)的地方，而它會同時有兩個特徵值( $\lambda_1, \lambda_2$ )值較大，如(Figure 2.14) (b)所示。
- Type (3)：球形擴散(Spherical case,  $C_s$ )，三個特徵值的特性為  $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$ ，球形擴散常出現在等向性擴散的腦脊髓液(Cerebrospinal Fluid, CSF)及大腦灰質(Gray Matter, GM)區域，如(Figure 2.14) (c)。



**Figure 2.14** 三種幾何擴散指標所呈現的橢圓球外形(a)線性擴散( $C_l$ )、(b)圓盤形擴散( $C_p$ )、(c)圓球形擴散( $C_s$ )。

三種擴散型態公式如下：



$$CL = \frac{\lambda_1 - \lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}, \quad CP = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}, \quad CS = \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad (\text{Eq.2.14})$$

這些指標的值越大表示其擴散形狀範圍越大，範圍皆介於 0 到 1 之間，且它們相加為一定值：

$$Cl + Cp + Cs = 1 \quad (\text{Eq.2.15})$$

為了清楚表示這三種幾何擴散指標彼此的關係，我們利用 Barycentric 座標系統<sup>[13,14]</sup>，將三個指標轉換到一平面座標值，其座標轉換關係式為： $X = (1 - Cl + Cp) / \sqrt{3}$  及  $Y = 1 - Cs$ ，稱為三相圖(three phase diagram)，所產生的座標點會落在高為 1 的正三角形當中，且三角形的三個頂點分別代表線形、圓盤形、球形擴散，如(Figure 2.14)。

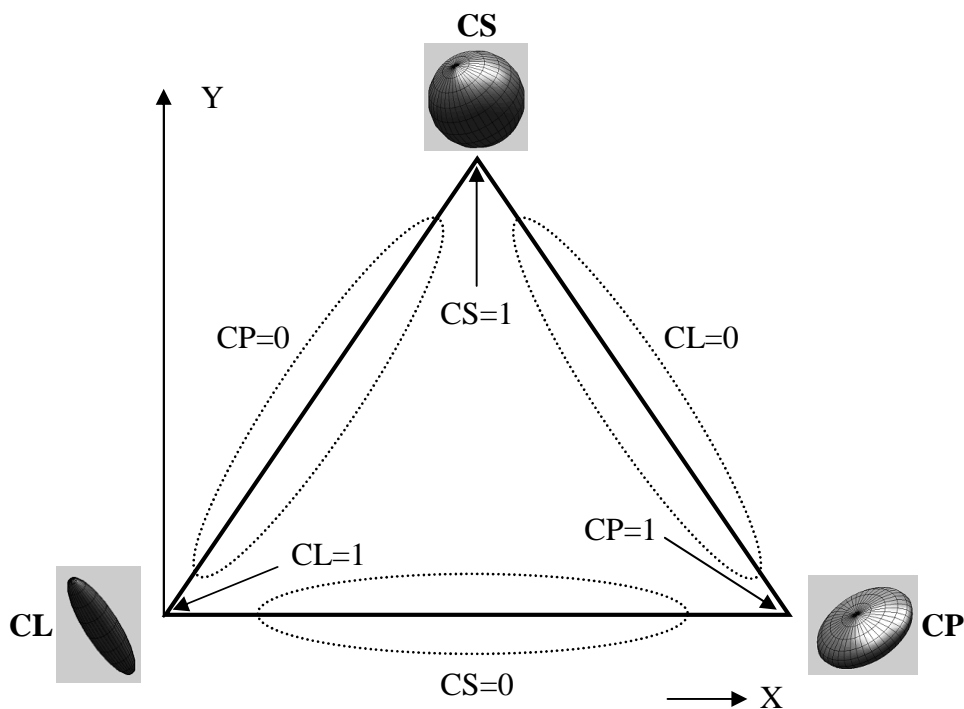


Figure 2.14 三種幾何擴散指標的三相圖(three phase diagram)。

## 2-4 建立擴散張量影像

一組臨床上的 DTI 測量序列，其至少必須包含擴散張量影像所需的六個方向的擴散加權影像，與一張參考用的 T2 影像。假設我們六個不同方向的梯度為  $G_1(1,1,0)$ 、 $G_2(-1,1,0)$ 、 $G_3(0,1,1)$ 、 $G_4(0,1,-1)$ 、 $G_5(1,0,1)$ 、 $G_6(1,0,-1)$ ，由(Eq.2.16)公式可以寫出六個方向的擴散係數，和擴散張亮矩陣的關係如下，以方便帶入電腦中做運算：

$$ADC_{(1,1,0)} = \ln\left(\frac{S_{(1,1,0)}}{S_0}\right) / -b \quad (\text{Eq.2.16})$$

$$\begin{bmatrix} ADC_{(1,1,0)} \\ ADC_{(-1,1,0)} \\ ADC_{(0,1,1)} \\ ADC_{(0,1,-1)} \\ ADC_{(1,0,1)} \\ ADC_{(1,0,-1)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 2 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & -2 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 2 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & -2 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & -2 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{yz} \\ D_{xz} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq.2.17 a})$$



$$[ADC]_{6 \times 1} = [G]_{6 \times 6} \times [D]_{6 \times 1} \quad (\text{Eq.2.17 b})$$

x 即為六個梯度方向矩陣，D matrix 則為所求的張量矩陣中六個

獨立參數，而等號左邊的 ADC matrix 即經由上述 2.16 式得來，因此我們

只要將 2.17 式的等號兩邊都乘上 G matrix 的反矩陣，即可得完整的擴散

張量  $\bar{D}$ 。最後再經由張量矩陣之對角化後，即可獲得特徵值與特徵向量，

簡易的標示出空間中三軸向的擴散大小為何。

(Figure 2.15)為張量影像的處理流程，首先電腦程式必須讀入所有計算所需的影像，以此為例，共 112 張影像儲存成一個四維矩陣變「dtiall」，接著利用多層 for 迴圈，逐一求出每點六個方向的擴散係數，如此得出一個張量矩陣，再繼續對角化之後即可解出每個影像點的三個特徵值與特徵向量，最後利用特徵值估算出各種量測指標與特徵張量影像，如 FA、ADC 與 CL、CP、CS 等。

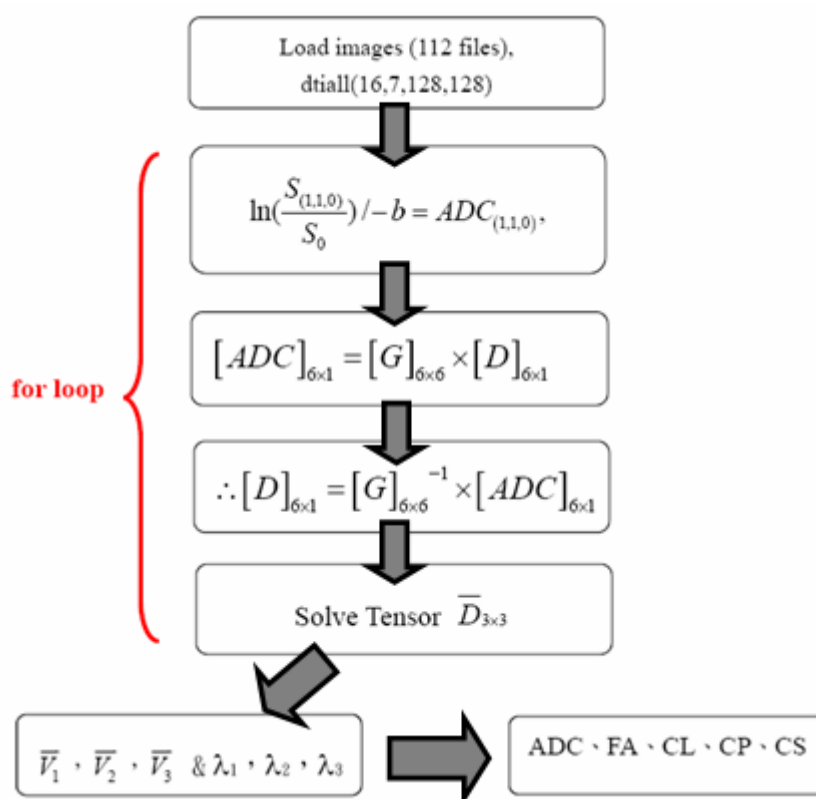


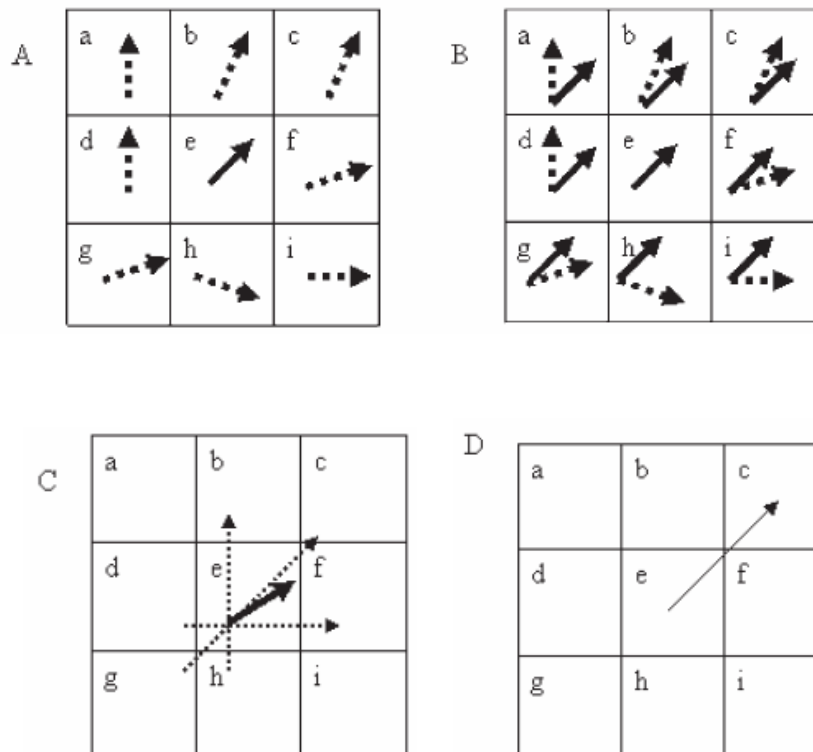
Figure 2.15 DTI 影像處理流程圖。

## 2-5 神經追蹤影像(Tractography)之原理

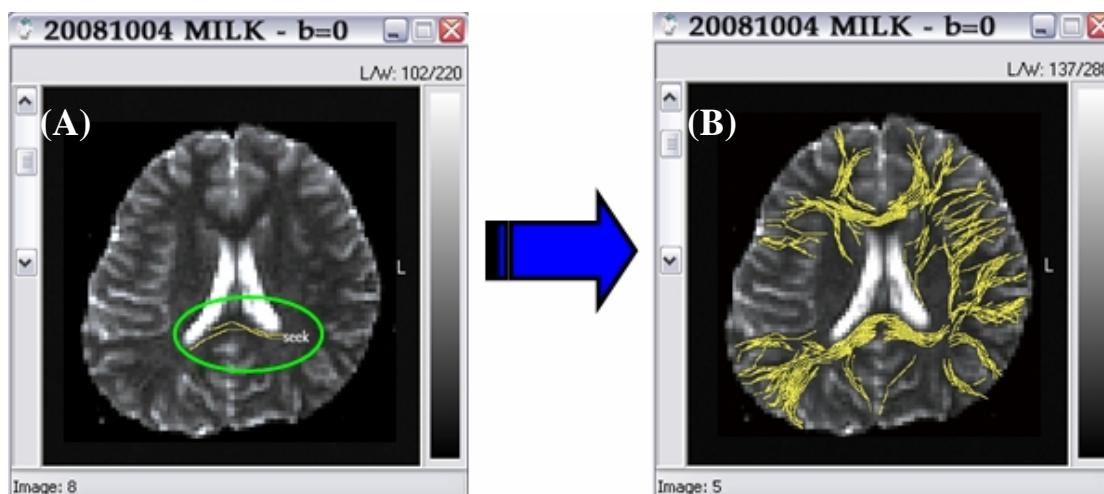
Tractography 的基本精神是在 DTI 影像中，嘗試將相鄰像素的主要擴散方向加以連結，如此影像中將形成最大擴散方向的軌跡圖，而這樣的軌跡即可代表神經纖維的路徑。但是一個像素的周圍不止一點，因此要如何決定這個像素的最大方向應該與周圍的哪一點之最大方向連結，成為我們必須去克服的問題。而事實上，決定這個連結動作的方法很多，以下僅簡單介紹 EZ-tracing 的判斷方法，方便大家瞭解 Tractography。

首先計算出各像素的擴散特徵向量後，接著第一步驟是先去除了不需要考慮的像素（如 CSF 和灰質），只留下富含神經纖維的白質。過濾的準則為該點像素的 FA 必須足夠大（如  $FA > 0.1$ ），以及 Trace ADC 不能太大（如  $Tr < 0.003$ ）。第二步驟對任一種子點(seek)我們開始追蹤他的下一點，由種子點出發，計算其最大擴散向量與鄰近各點之最大擴散向量的夾角( $\delta$ )，再判斷此兩向量夾角  $\delta$  是否足夠小，若兩向量夾角很小，代表極有可能是同一神經纖維經過之路徑，因此將這些視為可能連接的點。第三步驟計算此點往各可能連接點的連線向量，與該點最大擴散向量之夾角( $\Phi$ )，取最小夾角  $\Phi$  之連線，即為此點往下一點的路徑，如(Figure 2.16 (A)(B)(C)(D))。如此循環，逐點找尋，直到沒有符合步驟二的條件，即完成一條神經纖維路徑的追蹤，如(Figure 2.17 A)。接著開始另一個種子點，追蹤另一條神經纖維路徑，如此將所有可能的點都追蹤完畢，便可建立出 Tractography (Figure 2.17 B)。以上的介紹，只是搜尋的準則，並不包括解

決 crossing fiber，而且僅就 2D 平面講解，而真實上的搜尋是 3D 立體概念，不難想像，把所有神經纖維路徑都找尋出來，將要花費大量的運算和時間。



**Figure 2.16** (A) 圖中顯示 a-i 9 點相鄰像素點，箭頭代表每個像素的最大擴散方向。(B) 假設現在由 e 點開始尋找，求得 e 點向量(實線箭頭)與鄰近各點向量(虛線箭頭)的夾角( )，取 小於某角度(如  $\cos > 0.8$ )。(C) 經由圖 B 夾角 判斷後，假設僅 b,c,f 三點滿足，再比較此點往各可能連接點的連線向量(虛線箭頭)，與 e 點最大擴散向量之夾角( )。(D) 取夾角 最小者，其兩像素中心點連線即為神經纖維路徑。



**Figure 2.17** (A)以種子點開始依步驟二和三，逐點搜尋神經纖維的路徑，一直到周圍的點沒有符合可能點的條件。(B)將所有符合條件的種子點都搜尋完畢，及建立出 Tractography，本圖僅顯示出此切面的神經纖維路徑。

## 2-6 擴散張量影像在腦部腫瘤的應用

近幾年來(Diffusion Tensor Imaging, DTI)擴散張量影像可說是磁共振造影學界，神經影像診斷學界及神經、精神醫學界相當熱門的題材。每年相關的論文超過百篇，而且一年比一年多<sup>[15]</sup>。有關擴散張量影像應用於腦部腫瘤研究也是平行增長。究竟擴散張量影像在臨床上對於腦部腫瘤的診斷、治療及預後有何助益？且讓我們一一檢視：

水分子在生物體內的擴散受限於細胞膜及細胞的排列組合而呈現非均向性(anisotropic)擴散。在神經系統內，因為軸突(axon)的延伸走向及髓鞘包膜(myelin)的包覆阻隔，這種非均向性擴散的現象更為明顯。擴散張量影像是以多向位的 diffusion gradient (至少六個方向，多則數十至數百個方向)來做掃描記錄水分子在組織內擴散的程度，之後可計算出掃描範圍內每一個 voxel 之非均向性擴散主向量的空間分布。因此擴散張量影

像可以反應組織的三度空間顯微結構，尤其是白質的結構。灰質主要組成為神經細胞體，水分擴散較為均向性，不易由擴散張量影像評估其三度空間顯微結構。

擴散張量影像原始影像動則數百張甚或數千張，因此在臨床診斷或研究上多半需經運算及處理後以較簡潔的方式呈現。分析及呈現擴散張量影像的結果可以大致分為定性及定量兩種模式。定性的方式又可分為兩種：一是將掃描範圍內每一個 voxel 的最大擴散張量 (eigenvector) 依向位以彩色標線展示 (directional eigenvector color map, 也有人稱為 directional map 或 vector map) (Figure 2.18)，一是在設定的條件下將每一 voxel 的擴散張量依最有可能的方向連接起來 (fiber tracking, tractography) (Figure 2.19)。定量的方式則是將每一個 voxel 的擴散張量依特定的理論算出一個的指數，再用灰階或色階圖展現這些指數值，比較常用，相關研究最多，也較受公認的有：

**1. FA (fraction anisotropy)**：顯示擴散不等張的程度但與方向無關；0 代表圓形體內等張擴散，1 代表直線擴張；一般認為腦部正常的白質神經纖維束的 FA 值應大於 0.2；腦內不同的部位因白質神經纖維束交錯的程度不同測出的 FA 值不儘相同(Figure 2.19)。

**2.MD ( mean diffusivity = average ADC = trace ADC)**：voxel 內水分擴散的平均值，沒有方向性，顯示細胞的大小及完整性<sup>[16]</sup>。此外，還有其他各式各樣的指數，很多都是為了區別腫瘤周圍的白質是否已有腫瘤浸潤，

如 TII( tumor infiltration index): 實際測量所得之 FA 值與預期之 FA 的差異, 顧名思義, 提倡者認為這個指數或能代表腫瘤對週邊白質的浸潤<sup>[17]</sup>; FDi( fiber density index): 通過某單位面積 fiber tract 數目, 提倡者認為這個指數或許能幫助分辨神經纖維是被分散或是被破壞<sup>[18]</sup>; 還有 RAI (relative anisotropy index)<sup>[19]</sup>; diffusion tissue signature<sup>[20]</sup>; Lambda chart<sup>[21]</sup>... 等等。這些林林總總的指數的功用仍有待進一步測試。

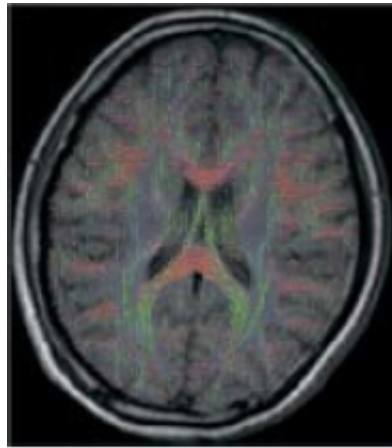


Figure 2.18 Directional eigenvector color map。

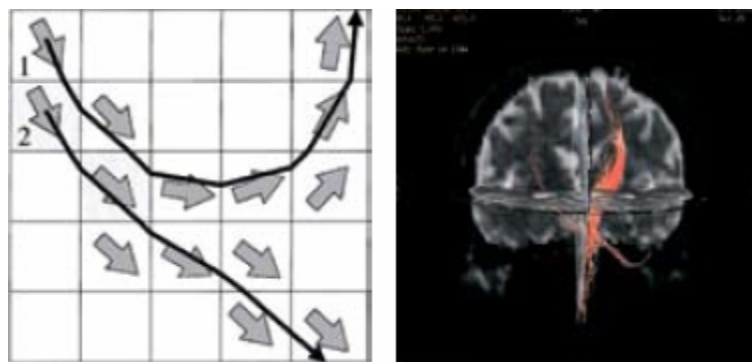
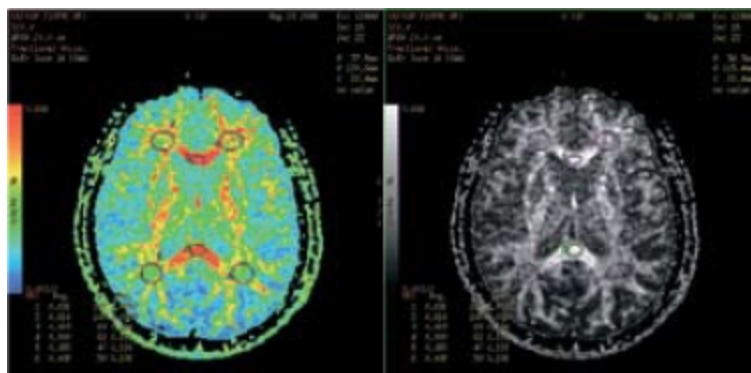


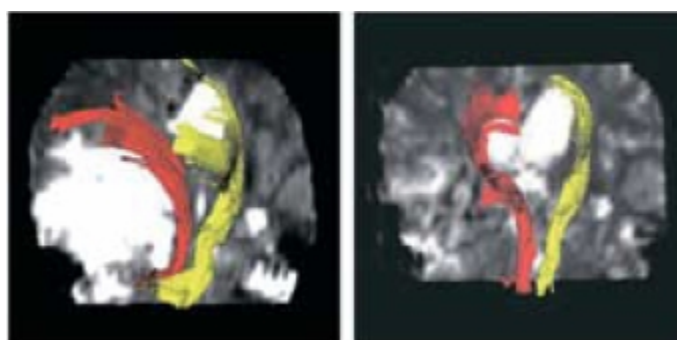
Figure 2.19 由 MR 工作站所得到的 corticospinal tractography。  
Susuki M MRM 1998





**Figure 2.20** FA 的彩測及黑白 map 不同部位白質的 FA 不同,corpus callosum 內白質神經纖維走向最一致,所 FA 最高 (約 0.7~0.9 左右 ),額葉或頂葉腦室周圍白質內神經纖維走向交錯,FA 較低 (0.3~0.5)。

擴散張量影像風行後，臨床醫師最感興趣而且目前使用最多的是以 FA map 或 Tractography 來定位重要的白質路徑(white matter mapping)：一方面可做為選擇手術路徑的參考（避開重要的功能區，如 corticospinal tract, optic tract,optic radiation），及手術範圍的參考（如何可以不傷害重要神經功能而執行最大範圍的腫瘤切除，以求得最好的治療效果）；另一方面可以很具體的和病患及其家屬解釋溝通手術對神經功能可能造成的影響如(Figure 2.21)【22-26】。



**Figure 2.21** Tractography 顯示 right frontotemporal oligoastrocytoma 與 corticospinal tract 的關係，左圖為手術前右圖為手術後；紅色為左側 tract，黃色為右側 tract (Yu CS Eur J Radiol 2005)。

進一步的研究則顯示，顱內不同的腫瘤依其生長的方式會對白質神經纖維束造成不同的影響：位移、水腫浸潤、腫瘤細胞浸潤及神經纖維束破壞。以 FA 及 directional map 兩種圖像合併判讀或可顯示不同的腫瘤生長的方式：局部生長的腫瘤主要造成白質神經纖維束位移，directional map 上可以看到代表神經纖維束的 eigenvector 被腫瘤推開，但 FA 大致正常；白質水腫會造成 FA 下降但在 directional map 上可見到 eigenvector 大致維持正常方向；浸潤性生長的腫瘤則不僅會造成 FA 下降，同時也會造成 eigenvector 的方向混亂。

擴散張量影像另一被寄予厚望的地方則是希望能藉由偵測白質顯微構造的改變而能很精確地顯示出腫瘤周圍的 T2 看來正常的白質是否被腫瘤侵犯或是 T2 看來高訊號的白質中真正受腫瘤侵犯的範圍，以作為擬定手術或放射治療的方式、範圍和劑量的依據。為了達成這一目的，產生了各式各樣的指數<sup>【17,19,21,27-30】</sup>。最常被使用的指數是 MD 及 FA (Table 2.4)。由(Table 2.4)中可以看出，即使是同樣使用 MD 或 FA 來測試，不同的研究得到的結果也不相同，有些甚至還完全相反。這些一方面和各家所定義及選取的有興趣的部位(region of interest, ROI)不同有關；再者，DTI 多半使用 EPI pulse sequence，影像解析度、訊雜比不高，有時會因 Eddy current 而產生變形，也易因病人頭部移動或腦部脈動而產生假影造成定量判讀的誤差(Figure 2.22)；但更重要的原因可能是造成白質內擴散均相性下降的原因非常多，諸如神經纖維的交叉、神經纖維間水分增加、神經纖維間有

腫瘤浸潤、神經纖維或髓鞘被破壞等。FA 只能顯示擴散均向性的改變，並無法分辨出造成改變的原因。

至於擴散張量影像的 tractography，也會因所選擇的參數不同，而產生不同的結果：一方面是因為 DTI 的原理是將一個 voxel 內的擴散張量簡化為一個最大向量再依其方向推測神經纖維束的走向進而組成 tractography，可是實際上一個 voxel 內可能有多個不同方向的神經纖維交錯而行，因此 tractography 有可能偏離真正的方向(Figure 2.23)。

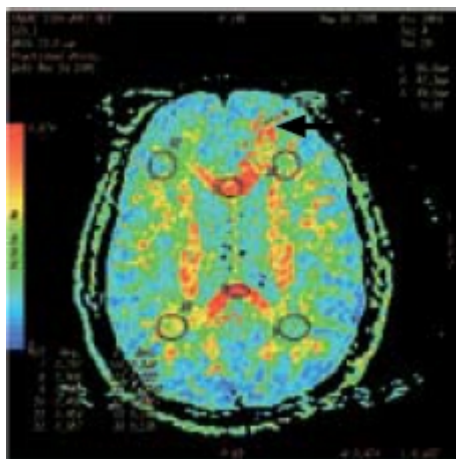


Figure 2.22 Motion artifact(黑色箭號)干擾 FA 判讀。

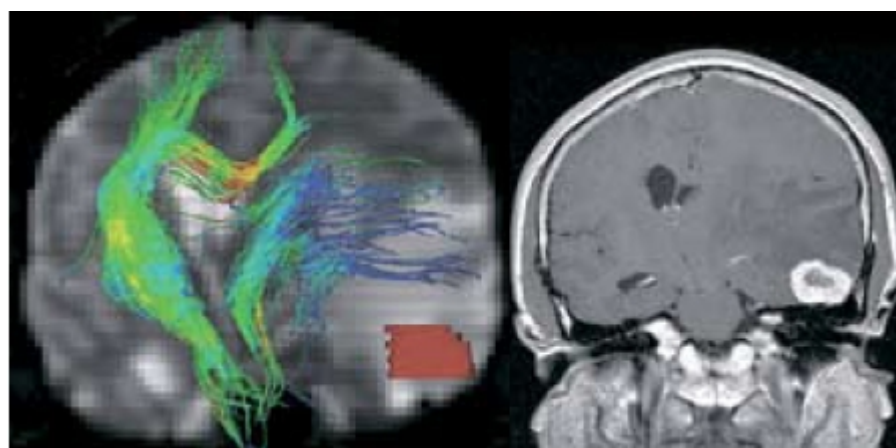


Figure 2.23 左側 temporal 底部 meningioma 經立體放射手術治療合併鄰近腦組織水腫。雖然同樣從 cerebral peduncle 開始推算兩側 corticospinal tract，但左側的 tractography 異常偏位。

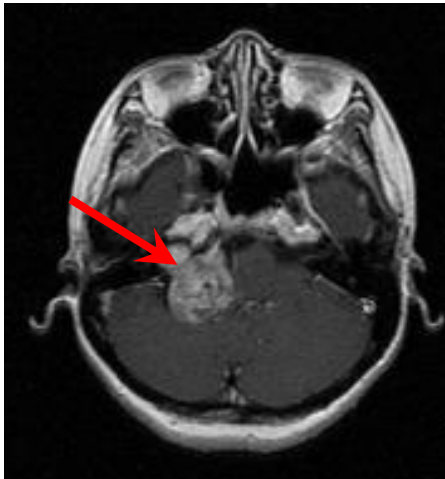
**Table 2.4** 以擴散張量影像評估腫瘤周圍白質之相關研究。

年份	作者	期刊	腫瘤	病患人數	測量質	結果或結論
2003	Lu S	AJNR	high grade glioma; metastases	12;12	MD;FA	peritumoral MD can be used to distinguish high-grade gliomas from metastatic tumors, peritumoral FA demonstrated no statistically significant difference.
2003	Price SJ	Clinical Radiology	metastases, low and high grade gliomas	20	RAI (relative anisotropy index)	Subtle white matter disruption can be identified using DTI in patients with high-grade gliomas. Such disruption is not identified in association with metastases or low-grade gliomas despite these tumours producing significant mass effect and oedema.
2004	Provenzale JM	Radiology	glioma; meningioma	17;9	MD;FA	The difference in FA decreases in peritumoral normal-appearing WM between gliomas and meningiomas was significant, and the difference in FA decreases in peritumoral hyperintense regions between these tumors approached but did not reach significance. There is no statistic significant difference in mean ADCs between the two groups.
2004	Lu S	Radiology	metastases; glioma	10;20	MD	The measured mean peritumoral MD of metastases was statistically significant higher than that of gliomas.
			metastases, meningioma; glioma	10,10;20	TII (tumor infiltration index)	There was a statistically significant difference between the TIIs of the edema surrounding meningiomas and metastases, and the TIIs of the edema surrounding gliomas.
2004	Price SJ	European Radiology	glioma; normal volunteer	35;7	FA, directional map, diffusion tissue signature	Infiltrated white matter was characterised by an increase in the isotropic component of the tensor (p) and a less marked reduction of the anisotropic component (q). In disrupted white matter tracts, there was a marked reduction in q and increase in p. The direction of water diffusion was grossly abnormal in these cases. Diffusion tissue signatures may be a useful method of assessing occult white matter infiltration.
2005	Tim PL	AJNR	GBM	10	fiber density index(Fdi)	FDi, adds a quantitative property to the fiber-tracking methodology, and thus augments the capabilities of regional FA alone. In the present context of high-grade tumors only, both FA and FDi describe abnormalities of peritumoral white matter.
2005	Morita K	J Neurosurg	high grade glioma; low grade glioma; metastases; meningioma	12;5;11;15	Lambda chart analysis	Lambda chart analysis identified two distinct types of peritumoral edema: edema associated with highgrade gliomas and edema associated with low-grade gliomas or nonglial tumors. The apparent water diffusivity was significantly greater in high-grade gliomas, whereas the anisotropy in these lesions was comparable to that of edema in other tumors.
2006	Goebell E	Radiology	low grade glioma; anaplastic glioma	11;12	FA	Differences in FA ratio between low-grade(0.733) and high-grade tumors (0.448)were significant in the tumor border only (P= .01). Differences in FA ratio were not significant between low-grade and high-grade gliomas in the tumor center or in the NAWM adjacent to the tumor.

## 2-7 聽神經瘤(Acoustic Schwannoma)

聽神經瘤是一種緩慢生長的良性腫瘤。它常會影響到第七對和第八對腦神經，生長位置常出現在腦部中小腦與橋腦所形成的夾角(CPA)(Figure 2.24)。第八對腦神經有兩個不同的部分，包括耳蝸神經與平衡神經。耳蝸神經負責將聲音產生的神經衝動由內耳傳到腦幹，而平衡神經則傳遞與平衡相關的神經衝動(Figure 2.26)。另一方面，第七對顱神經又叫做顏面神經，負責將同側臉部的運動神經訊息由腦部傳遞到臉部，第七與第八對顱神經會經過顱底的一個由骨頭形成的隧道，稱為內聽道(Figure 2.27)。

根據佛羅蓋氏、麥生氏(Vercay-Masson)的研究，聽神經瘤應由外胚葉許旺氏鞘細胞所生成，許旺氏細胞是生長在平衡神經表面的構造，因此聽神經瘤正確來說應該稱為平衡神經的許旺氏細胞瘤。



**Figure 2.24** 核磁共振影像中的聽神經瘤，箭頭為聽神經瘤的所在處。

### 2-7-1 《神經纖維瘤增生之第二型》

聽神經瘤可分成兩型：偶爾發生型和神經纖維瘤增生第二型

(Neurofibromatosis Type II, NF-II)。第一種偶爾發生型的聽神經瘤佔了大多數的比例(大約 95%)，第二型所佔比例較少。第二型通常又被稱為兩側聽神經瘤疾病，因為此病患者常於兩側長出聽神經瘤，因為雙側都有病變，所以在治療上是一種很大的挑戰。

第二型是一種少見的遺傳顯性基因疾病，盛行率大約為十萬分之一。幾乎所有的第二型的病人最後都會在雙側長出聽神經瘤，與第一型偶爾發生的聽神經瘤患者比起來，第二型的患者的腫瘤通常會長得比較快，在年輕時(約十幾歲)就會被發現，而且腫瘤容易復發，對於顱神經的傷害機率也會增加，所以最後兩側完全耳聾的形況在第二型的患者身上發生的機率很高；而第一型偶爾發生型的聽神經瘤，常在中年被發現，病人對於手術後的結果通常也比較好。

## 2-7-2 《聽神經瘤之臨床症狀》

聽神經瘤的患者最常因聽力喪失而發現疾病。但是平衡感變差、耳鳴、臉部無力、臉部疼痛或麻木，都有可能是聽神經瘤表現的症狀。第五對顱神經(也就是三叉神經，負責臉部感覺的傳導)常會與中型大小的聽神經瘤緊連在一起，因此，腫瘤逐漸長大所形成的壓力會造成臉部麻木或疼痛。

簡單來說，聽神經瘤的症狀可以分成：

### 1. 聽力喪失

大部分的聽神經瘤患者會因為腫瘤侵犯到耳蝸神經(第八對顱神經的

分支)造成某些程度的聽力喪失，喪失的原因可能是腫瘤直接侵害神經纖維，或是造成神經血液供應有障礙。聽力喪失一開始常是輕微的，然後隨著時間的變化逐漸變差。聽力喪失的特性是會讓病人失去分辨不同聲音的能力，因而在一般音量的談話時，病人無法分辨清楚每個字的發音。這種分辨聲音的能力又叫做「講話接收閾值」(Speech reception threshold，SRT)，這在聽力測驗當中，是一種標準化的測量數值。

喪失聽力常常非常緩慢而且不會感到疼痛，以至於許多聽神經瘤的病人不但沒有注意到自己的症狀，反而自然的適應了病症，譬如他會自然的不使用受到影響的耳朵去接聽電話等，直到症狀惡化的速度變快才發現罹患疾病(通常跟腫瘤生長的速度有關)。突然聽力喪失是這種腫瘤被發現一種症狀表現之一，而耳鳴現象常常伴隨著聽力喪失產生(很少可以在沒有聽力喪失的情形下發生)。如果耳鳴只發生在單側的耳朵，這時病人就有足夠的理由應該接受是否有聽神經瘤的評估。

## 2. 不平衡與眩暈

因為聽神經瘤大多由平衡神經所長出，因此患者常會有一些不平衡的症狀。但由於視覺與其他的感覺系統還是正常的，病人通常可以把被影響的不平衡訊息給代償回來，除非當這類病人在走路時或是遇到腫瘤生長快速時，才會很容易失去平衡。

眩暈跟不平衡的症狀相對而言比較少在聽神經瘤的病人身上產生，然而萬一症狀產生，就會使病人非常困擾。病人會感到嚴重的頭暈，甚至在

休息的時候也不例外，頭暈的感覺嚴重到好像在暈船一般。值得一提的是，眩暈這種症狀常發生在比較小的聽神經瘤患者身上。

### 3. 臉部無力

當聽神經瘤變大，最終會傷害到第七對顱神經，也就是負責控制同側的臉部運動的顏面神經。顏面神經麻痺的程度可以從幾乎看不出來到明顯影響外型，顏面神經麻痺最大的問題是單側的眼睛無法閉上，吃東西時無法控制液體從嘴角流下。顏面神經通常可以適應腫瘤的生長，即使腫瘤很大了，臉部麻痺的情形還是不大明顯。如果在 CPA 的腫瘤很小，病人卻出現臉部麻痺的症狀時，就表示腫瘤可能是由顏面神經長出來的---就是顏面神經許旺細胞瘤，而不是常見的平衡神經許旺細胞瘤。

### 4. 臉部麻木

最大的聽神經瘤在某些病人會造成臉部麻木或是疼痛。疼痛或麻木可能只影響一部分的臉或是在嘴巴內一直沿伸到頭皮。最典型的疼痛就是像被電到一樣的疼痛，與三叉神經痛的感覺相似。如果病人臉部麻痺且在眼睛附近的位置，則病人會因無法閉眼而失去保護眼角膜不被挫傷的能力，因而導致視力也出現問題。

#### 2-8-3 《聽神經瘤之診斷》

到目前為止，聽神經瘤的診斷主要是靠腦部的核磁共振檢查，也許對於有幽閉空間恐懼症的病人而言這項檢查很難受，但這項檢查是不痛而且大多可以在三十分鐘內完成的。因此，一旦症狀像是聽神經瘤，病人應該



接受打顯影劑的核磁共振檢查。

另外，病人也可以接受電腦斷層掃描，電腦斷層掃描檢查也能顯影出大多數的腫瘤。但是因為核磁共振檢查幾乎可以顯示出最小的腫瘤，因此依然被認為最可以當做最初的檢查診斷方式。

在核磁共振檢查的顯示下，聽神經瘤是有顯影劑加強訊號的腫瘤，位於顱骨底聽神經與顏面神經鑽出去的地方。因為聽神經瘤在核磁共振檢查影像上是很明確的，因而通常可不需要再作其他的檢查來確定診斷。然而對有聽神經瘤的病人而言，接受聽力檢查是有其必要性的，其目的是要用來評估腫瘤對於耳蝸神經的影響。

## 2-8 腦瘤的放射手術治療

雖然目前治療腦瘤以外科手術為主，但放射線治療仍佔有舉足輕重的地位，尤其在受限於解剖位置及腦部重要組織的腦瘤。然而隨著醫療儀器的進步及電腦科技的日新月異，已將放射線治療推入另一個新的紀元。

三度空間立體定位治療，已是現在放射腫瘤科之基本治療配備。經由立體定位之方式以找出腫瘤的位置，而施行立體定位放射手術治療(Radiosurgery)。

立體定位放射手術包括加馬刀(-knife)、光子刀(X-knife 或 photonknife)、三度空間電腦自動刀放射手術(Cyberknife Radiosurgery)或質子刀放射手術治療(Proton-knife)，是放射治療新的重要設備。

## 1. 立體定位加馬刀放射手術(- knife stereotactic radiosurgery) :

早在 1950 年代，瑞典的神經外科醫師 Laksell 即已設計發展一種使用三度空間立體定位術，配合鈷六十體外照射的「加馬刀」(- knife)，治療顱內良性病灶如動靜脈畸形(AVM)、良性或惡性腦瘤、腦下垂體瘤等。經過三、四十年的發展，加馬刀已發展成熟的技術，對於顱內許多病灶，皆能以此非侵犯性療法達到良好的成效。

而進行加馬刀治療時，需局部麻醉，固定特殊的立體定位固定架於病人顱骨上。經過三度空間電腦計算後將多數量的高能量加馬射線引導至所需治療之部位，這些高能量的加馬射線用以治療腦深部或顱骨底部的病灶。利用聚集原理將放射線由不同方向照到中心目標，中心病灶因交集得到大量輻射劑量，而其旁邊之正常組織只接受到極少劑量。且採用立體定位技術，固準確度可達到 0.1 毫米(mm)以內。其治療步驟如(Table 2.5)。

加馬刀主要適應症為腦部良性病變，如腦內動脈畸形瘤、聽神經瘤、腦膜瘤、轉移性腫瘤在五顆以內者皆可適用，但轉移性腫瘤須加全腦放射線治療。

## 2. 立體定位光子刀(X- knife 或 photonknife) :

其原理與加馬刀相同，但光子刀是使用直線加速器產生射源，設備較便宜，其對顱內病灶的療效與加馬刀相似，但其精準度卻沒加馬刀來的高。而無論加馬刀或光子刀，過去都使用於治療腦內動脈畸形瘤、聽神經瘤、腦下垂體瘤...等疾病，對於多形性膠質母細胞瘤及惡性星狀細胞瘤亦

有不錯的成果。

### 2-8-1 《加馬刀對聽神經瘤療效之評估》

自從 1968 年瑞典 Karolinska Hospital 首次採用加馬機治療腦部病灶以來，至今全球各地已超過 300000 人接受過此種治療。加馬機放射手術的特點，是其儀器設計精確，安全性高，較無侵犯性，計算準確及手術過程標準化。在相同部位、大小和性質的腦內病灶，經由標準化的治療過程，即可得到類似相同的結果。這種治療結果的「可再造性」(reproducibility)，是其它手術方法所難以比擬的。瑞典 Noren 曾報告治療聽神經瘤十年的經驗，其腫瘤控制率達 90%；而最近經由美國 Kondziolka 等人的治療聽神經瘤的報告指出，以一次大劑量集中照射的加馬刀做治療，其腫瘤控制率可高達 98.2%<sup>【31,32】</sup>，且較不用考慮治療間的自我修復作用和復氧效應等因素，故以此為實驗樣本在治療評估上也較為方便準確<sup>【33-35】</sup>。

### 2-9 純音聽力檢查(pure tone audiometry ,PTA)

所謂純音是指單一頻率的聲音，而純音聽力檢查的目的，是為了找出受測者在聽取語言主要分佈的頻率範圍中，能聽到最小聲所需的音量。

純音聽力檢查主要是使用下列兩種方式將聲音傳入耳中：

#### (1)氣傳導純音聽力檢查：

測試音用耳機以空氣傳導的方式傳入外耳再至中耳及內耳經腦幹至大腦。受試者兩耳戴上耳機聽裡面的"聲音"，當聽見時立即按下手上之按

扭，接著聽力師會設定聽力計發出不同音量及頻率。

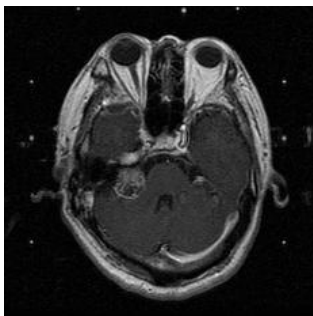
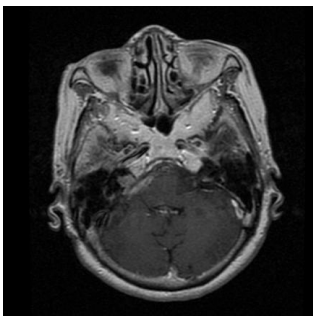
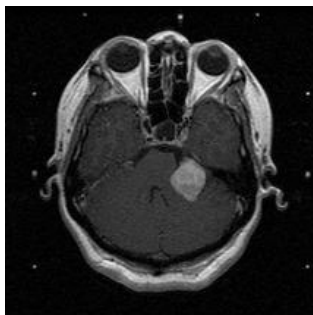
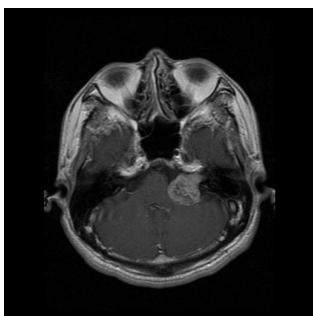
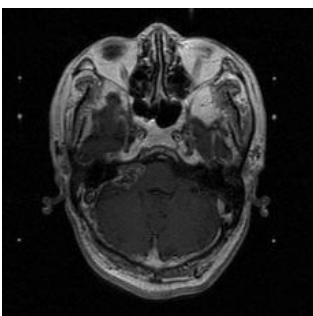
## (2)骨傳導純音聽力檢查：

測試音以骨導震盪器傳入，除了耳機外另戴個儀器接在耳朵後突起的骨頭，傳導路徑越過外耳及中耳，直接刺激內耳再經腦幹至大腦，可以測出聽小骨的傳導功能是否良好。

# 第三章 材料與方法

## 3-1 研究對象

本研究選用中山醫學大學附設醫院之加馬刀術後的十位聽神經瘤患者為目標，性別與年齡各不拘，以擴散加權係數作其追蹤評估檢查，將病患在治療前、治療後及回診的 1 個月、3 個月、6 個月甚至到一年所做的磁振造影檢查，分別蒐集取得造影中的 DWI 影像，經換算統計出該病患在不同時期腫瘤所呈現的平均 ADC 值，繪製成圖表以看出每位病患在一定的時間內腫瘤 ADC 值所呈現的趨勢。這十位患者的基本治療資料如 (Table 3.1) 所示。然而藉由 25 個獨立方向的擴散加權影像所獲得的擴散張量，即可推算及測量出更細部的神經纖維非等向性，並可對於其非等向性的程度與特性進行量化分析，再利用影像分析程式，看出腫瘤與神經纖維的相互關係，依其腫瘤擠壓或是包覆浸潤於聽神經的型態評估腫瘤治療後聽力恢復的可能，最後以聽力檢查作其研究結果的驗證。

編號	患者基本資料	治療時間	腫瘤類型	磁共振造影解剖影像
A	許 XX, 72 歲男性	2006/03/01	右側聽神經瘤	
B	王 XXX, 65 歲女性	2007/02/09	右側聽神經瘤	
C	陳 XX, 42 歲女性	2008/07/07	左側聽神經瘤	
D	張 XX, 53 歲男性	2007/09/11	左側聽神經瘤	
E	謝 XX, 55 歲男性	2007/04/10	右側聽神經瘤	

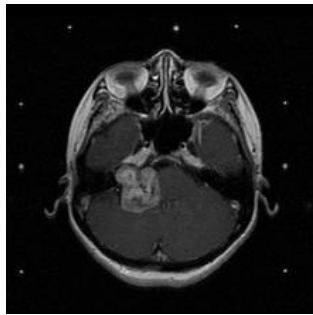
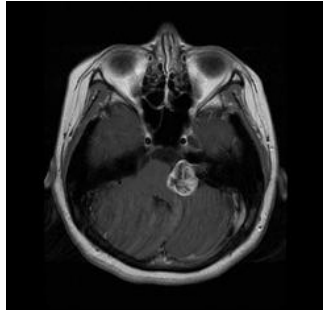
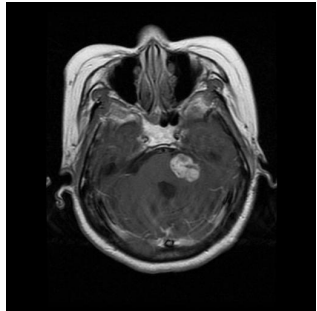
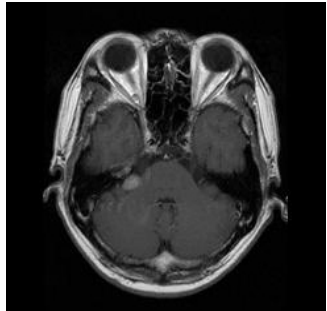
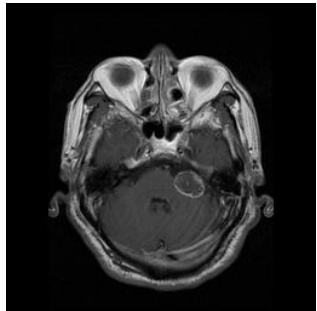
<b>F</b>	蔡 XX, 62 歲男性	2007/07/03	右側聽神經 瘤，並壓迫到 腦幹	
<b>G</b>	阮 XX, 38 歲女性	2007/06/18	左側聽神經瘤	
<b>H</b>	陳 XX, 50 歲女性	2007/01/23	左側聽神經瘤	
<b>I</b>	沈 XX, 61 歲女性	2006/11/14	右側聽神經瘤	
<b>J</b>	鄭 XX, 48 歲男性	2006/11/20	左側聽神經瘤	

Table 3.1 十名詳細追蹤的患者資料。

### 3-2 儀器之選用與參數

實驗所用的磁振造影儀是 GE(美國奇異電腦) Signa Horizon LX2 型 1.5T MRI，與一組 DTI 量側序列，其包含所需的 25 個方向權重 DW-EPI 影像，由上往下共取得大腦 20 個平面，擴散加權影像(DWI)以 TE = 95 ms，TR = 10000ms，FOV = 30 cm，Slice thickness = 5.5 mm，NEX = 1，b-value = 0、1000，Diffusion direction = ALL，Total scan time = 40 s，作其設定之參數。

### 3-3 研究方法與步驟

#### 3-3-1 《ADC 圈選分析流程》

藉由以上波序條件取得腦部 Axial 之 AXIAL T1 + C 影像、DWI 及 DTI 影像，以 AXIAL T1 + C 影像判斷出腫瘤的大小、位置及範圍，接著使用 GE MRI 伺服器上內建 funtool 軟體，點選 ADC Analysis Algorithms 功能選項，在 Processing Thresholds 之介面下設定影像訊號的臨界值，將 EPI 波序所獲得的 DWI 影像換算成 ADC map，最後利用 ROI 圈選出腫瘤的位置並求出其平均 ADC 值及標準差。

#### 3-3-2 《DTI 圈選分析流程》

本研究利用影像分析軟體「nordicICE」進程式分析，可進行各種擴散張量數據分析，如：FA 值、RA 值、ADC 值……等。對腦部聽神經瘤作 ROI 圈選，分析所得之數據，即可得到神經纖維密度與神經元之分佈情況。

### 3-3-3 《聽力測驗檢查》

以中山醫學大學耳鼻喉科的純音聽力檢查(pure tone audiometry, PTA)，進行本研究的最後階段，針對加馬刀術後滿一年的病患，實施純音聽力檢查裡的氣導式聽閾檢測，選用頻率範圍為 250Hz~8kHz 的聽力計，在隔音室裡分耳檢驗病患聽力恢復的情況，並探討由 DTI 影像所預判之假設，是否與檢驗後的結果相互一致。

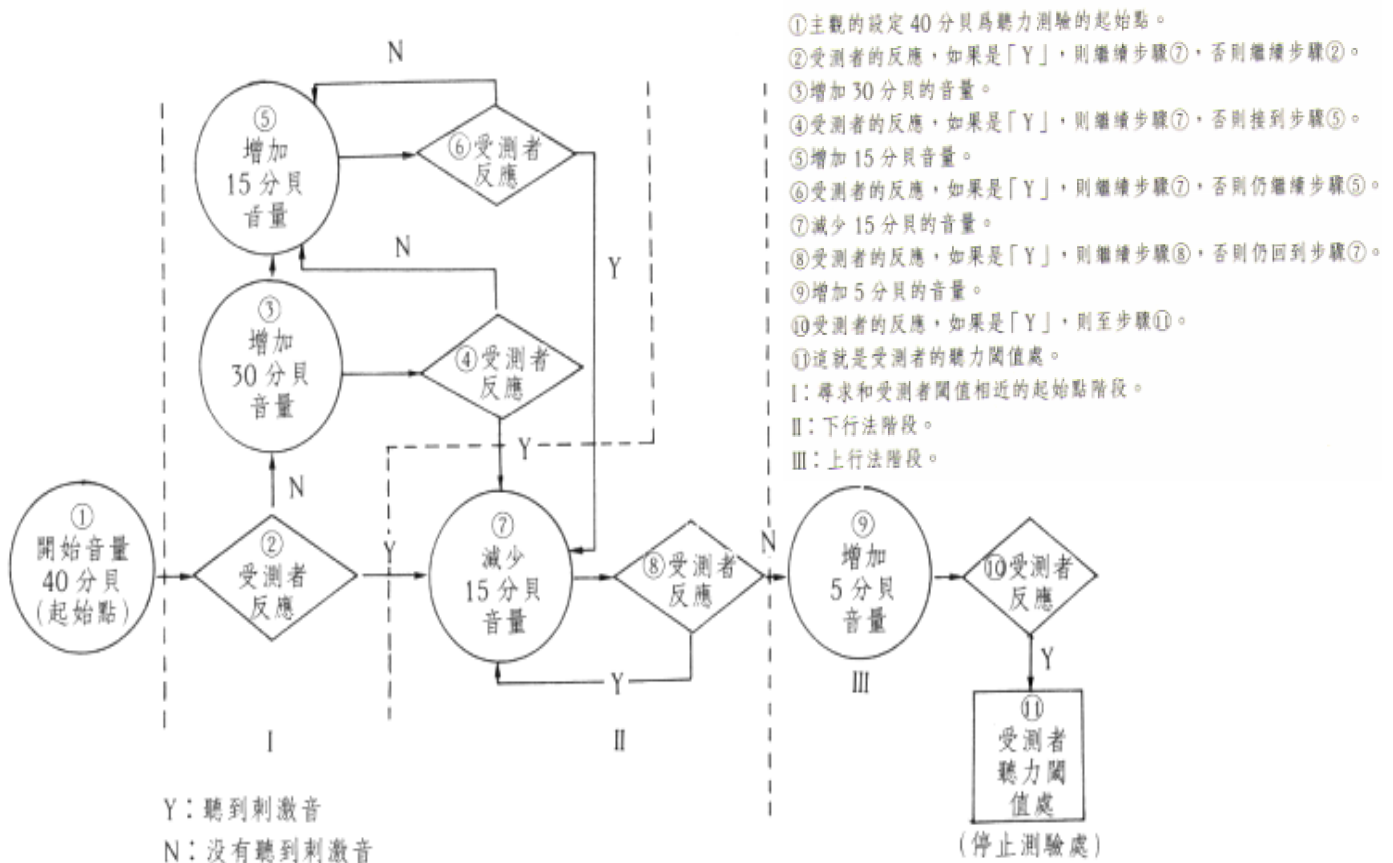


Figure 3.4 純音聽力檢查程序流程圖。

階段性工作	方法	注意事項
-------	----	------



<p>1.聽神經瘤患者病例的蒐集</p>	<p>於術前與病患解說實驗目的及實驗方法，使其了解並偵詢是否願意配合追蹤。</p>	<p>為中山醫初次接受加馬刀治療的聽神經瘤病患，且皆以磁振造影做其診斷依據。</p>
<p>2.定期的數據資料查詢</p>	<p>在病患受治療的前後及 1 個月、3 個月、6 個月和一年所做的回診追蹤資料依病患個別收集、統計。</p>	<p>受測者無年齡性別之分，並須以預定的回診日期做腦部磁振造影檢查。</p>
<p>3. 數據資料分析</p>	<p>利用前述 ADC 及 DTI 的圈選分析流程，將所探討的部位做程式分析，分析出所要的研究問題，並繪製成圖表及做資料的彙整。</p>	<p>每次造影所使用的參數及每位病患在回診的時間間距需互相吻合，以求實驗之準確性與達到應有的效率。</p>
<p>4. 聽力測驗的練習</p>	<p>使用中山醫的純音聽力檢查 (PTA)，以測量病患對純音各頻率的閾值。</p>	<p>於病患一年後回診時所做之測驗，以驗證當初由 DTI 影像所評估的聽力復原之可能性是否有其一致。</p>

Table 3.2 研究之整體步驟。

## 第四章 結果與討論

### 4-1 表現擴散係數之數據分析

經過一次大劑量照射後的聽神經瘤，其表現擴散係數 ADC 值有明顯的變化，且有其規律性：(Table 4.1 & Figure 4.1)

當腫瘤接受加馬刀照射後之 30 分鐘所計算出來的平均 ADC 值還沒有很明顯的改變。在 4 小時之後的取值結果，變化也皆在 10% 以內。然而在一天的持續追蹤後，可看出其 ADC 值隨時間流逝下降趨勢逐漸明顯，從治療前的平均 ADC 值到量測的最低值其改變率分別為：

$$A \rightarrow (1.09 - 0.83) / 1.09 = 23.8\%$$

$$B \rightarrow (1.47 - 1.31) / 1.47 = 10.8\%$$

$$C \rightarrow (1.65 - 1.29) / 1.65 = 21.8\%$$

$$D \rightarrow (1.67 - 1.59) / 1.67 = 4.7\%$$

$$E \rightarrow (1.45 - 1.32) / 1.45 = 8.9\%$$

$$F \rightarrow (1.29 - 1.22) / 1.29 = 5.4\%$$

$$G \rightarrow (1.27 - 1.01) / 1.27 = 20.4\%$$

$$H \rightarrow (1.09 - 0.94) / 1.09 = 13.7\%$$

$$I \rightarrow (1.01 - 0.88) / 1.01 = 12.8\%$$

$$J \rightarrow (1.03 - 0.87) / 1.03 = 15.5\%$$

其中 D 與 F 兩例變化率明顯較為平緩；而 A、C、G 此三例則有明顯變化的現象。

接著再進行一個月後的 ADC 值追蹤檢查，其結果反而皆有上升的情況產生，原理是在加馬刀一次大劑量放射線治療之後，很容易產生輻射傷害的生物急性效應，造成細胞水腫，使得局部腦血管收縮狹窄，細胞間隙減少，腫瘤區域血流供應不及，因而使該區擴散能力下降，ADC 值相對也就降低，這在傳統的分次劑量放射線治療上較不易發生。我們從(Figure 4.2)可獲得證實，其前段 ADC 值下降的現象，表示該時段內放射線對組織的急性效應正在持續發生。

然而在一個月後的 ADC 值追蹤則有上升的趨勢，這說明了此局部區域內的擴散現象越來越不受限制，細胞水腫消失，進而發生細胞死亡後的溶解現象，細胞膜逐漸破裂，大量的細胞開始壞死，水分子的擴散運動不再受細胞膜限制，運動範圍增加，這對擴散加權影像來說，代表著體素內有更多的相位差，更多的訊號衰減，最後變得和腦脊髓液訊號相差無幾。藉此便可由該區 ADC 值的變化來評估出腫瘤受加馬刀治療的成效。

上述的變化和治療時給的輻射劑量多寡與劑量集中程度有很大關係。除了 A、C、G 三例是變化較劇烈之外，我們也發現 D、F 兩例和其他案例比起來變化相對較緩慢，最後呈現的 ADC 差異也較小。尤其以 F 最為明顯，比較其治療計畫，病例 F 識大體機的聽神經瘤，並壓迫到腦幹區域，因此所給的輻射劑量較少，且大體積腫瘤也使得劑量更加分散，加上大範圍內有更多且複雜之血管組織供應腫瘤的養分，所以初期輻射之急性效應較為平緩，後來細胞死亡的比率也較低，所以一年後 ADC 值的變化上並無太大的差異。

<b>4hr</b>	1.01	1.44	1.51	1.65	1.40	1.27	1.19	1.06	0.97	0.94
<b>8hr</b>	0.99	1.39	1.38	1.63	1.39	1.25	1.04	1.01	0.95	0.91
<b>24hr</b>	0.83	1.31	1.29	1.59	1.32	1.22	1.01	0.94	0.88	0.87
<b>720hr</b>	1.36	1.49	2.30	1.71	1.62	1.29	1.59	1.26	1.14	1.34
<b>2160hr</b>	1.59	1.69	2.69	1.85	1.73	1.38	1.84	1.33	1.30	1.55
<b>4320hr</b>	1.77	1.71	2.78	1.87	1.89	1.40	1.93	1.40	1.42	1.65
<b>8760hr</b>	1.82	1.75	2.85	1.91	1.94	1.43	2.09	1.47	1.48	1.68

病例 A 是 2006 年 3 月 1 日接受加馬刀的治療，接受劑量為平均 18.2Gy，雖於一年後 2007 年 1 月 22 日的 ADC 值追蹤檢查顯示，其結果與治療前有明顯變化的現象，但 ADC 所增幅的值僅可間接表示腫瘤之破

	病例 A	病例 B	病例 C	病例 D	病例 E	病例 F	病例 G	病例 H	病例 I	病例 J
<b>Pre-GK</b>	1.09	1.47	1.65	1.67	1.45	1.29	1.27	1.09	1.01	1.03
<b>0.5hr</b>	1.06	1.45	1.60	1.66	1.42	1.30	1.24	1.08	0.99	1.01

壞程度，並不能完全確保其腫瘤是否有無復發的可能性，所以於半年後又再做一次 ADC 值追蹤檢查發現，其 ADC 值又呈現下降的趨勢，藉此可高度懷疑腫瘤有復發可能，並經醫學影像的診斷之後，於 2008 年 1 月 22 日再次實施加馬刀的治療，如(Figure 4.3)因此腫瘤治療的成效與復發的現象，我們可經由 ADC 值的變化來推知。

(ADC  $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )

Table 4.1 十位患者在治療後一年中的平均 ADC 值紀錄。

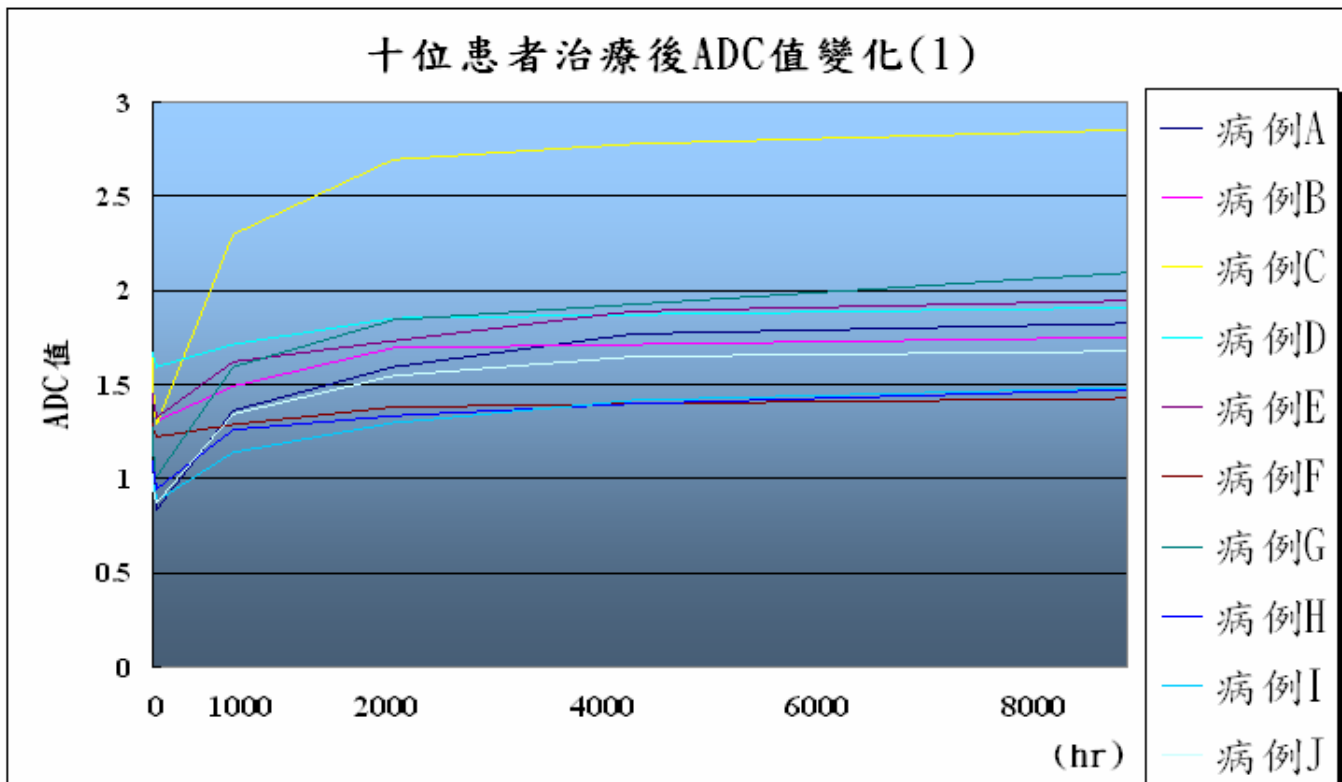


Figure 4.1 十位加馬刀患者治療後一年內 ADC 值變化情形，其值具有規律性。

十位患者治療後ADC值變化(2)

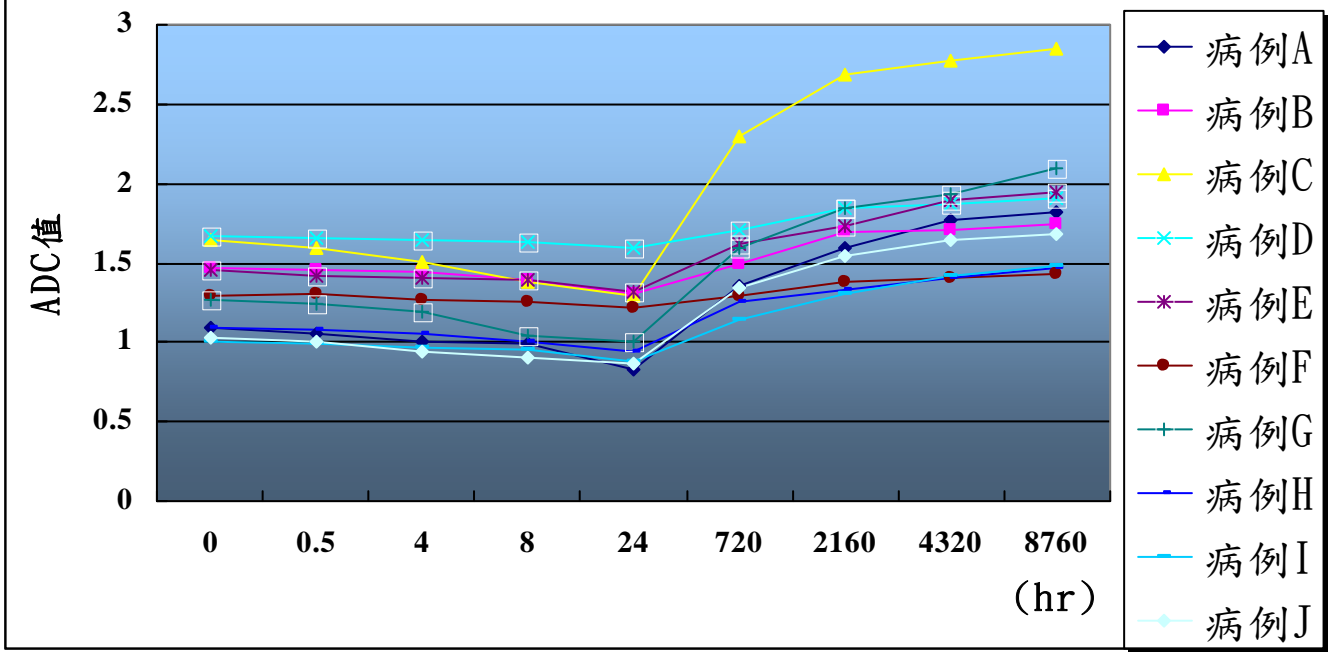


Figure 4.2 十位加馬刀患者治療後個別時段的 ADC 值變化情形。

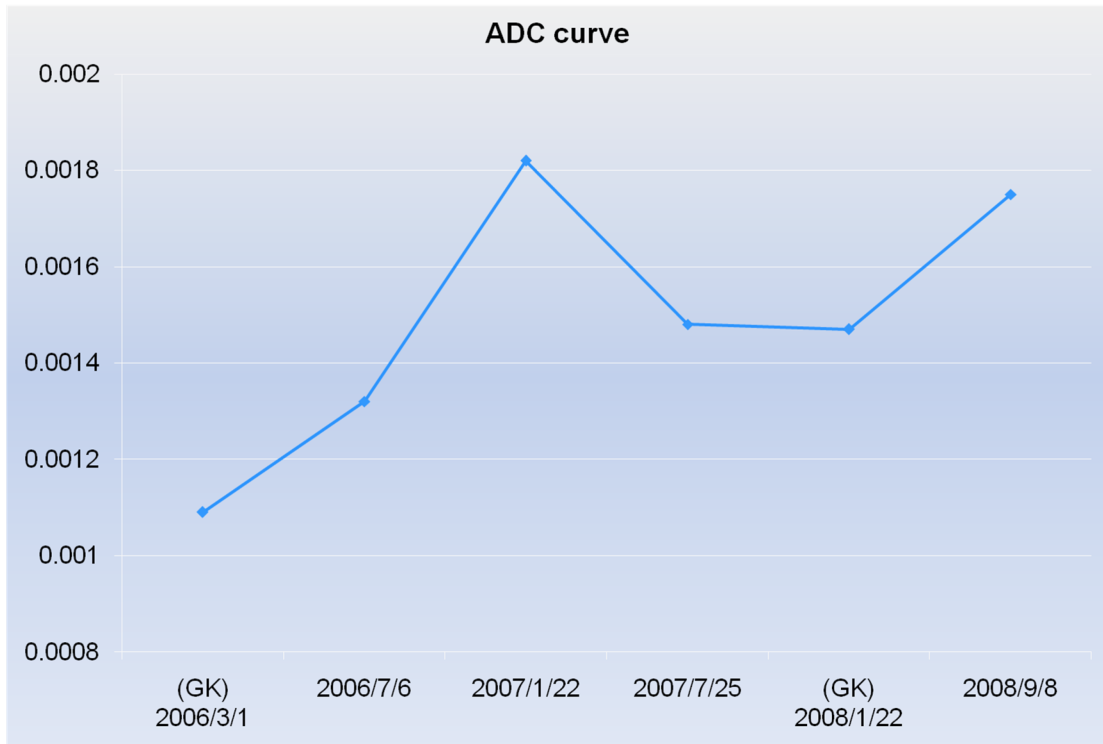
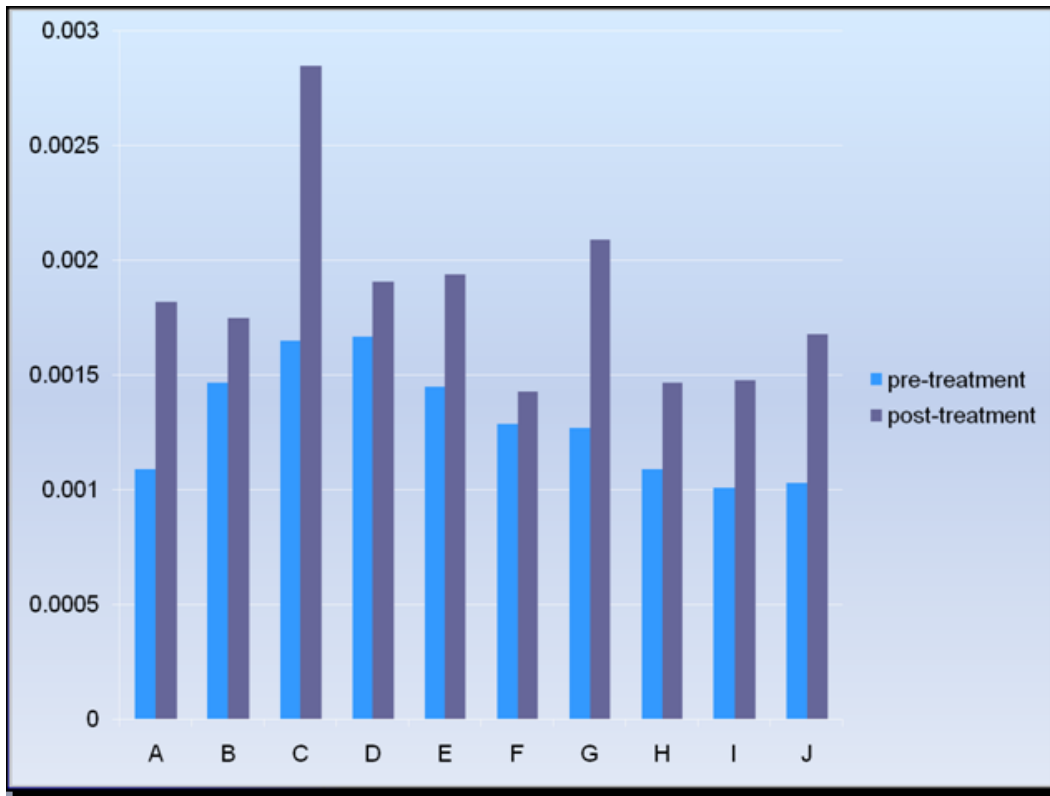


Figure 4.3 病例 A 聽神經瘤復發情形，可明顯的看得出其 ADC 值會與腫瘤細胞的生理現象呈現一致的反應。

顯的看得出其 ADC 值會與腫瘤細胞的生理現象呈現一致的反應。



**Figure 4.4** 十位病患術前及一年後ADC值的比較。

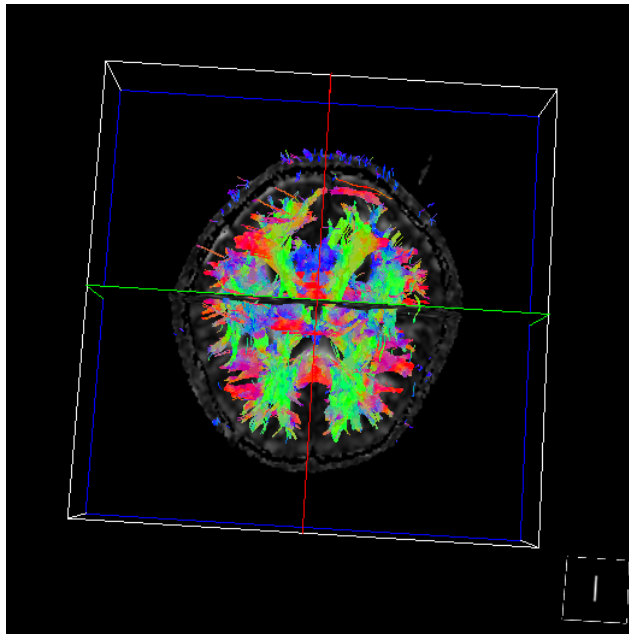
## 4-2 擴

### 4-2 擴散張量纖維追蹤影像(DT tractography)

利用 DTI 影像分析軟體「nordicICE」，可得到一些具有神經纖維追蹤指標性的影像，例如 FA map 與 cDTI(也就是前述所謂的 Orientation Color Map)，再任意選擇自己所喜歡的影像作為底，藉由 fiber tracking 的運算技術將限定區域內所有 FA 大於一定數值且延伸大於一定長度的訊號換算成 3D 立體之線狀或管狀圖，並嘗試加以連結其主要的擴散方向，即可形成所謂的神經追蹤影像(tractography)。

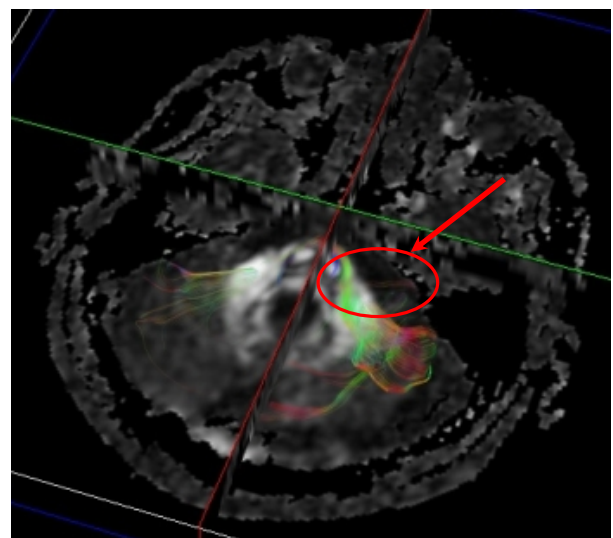
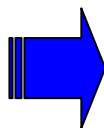
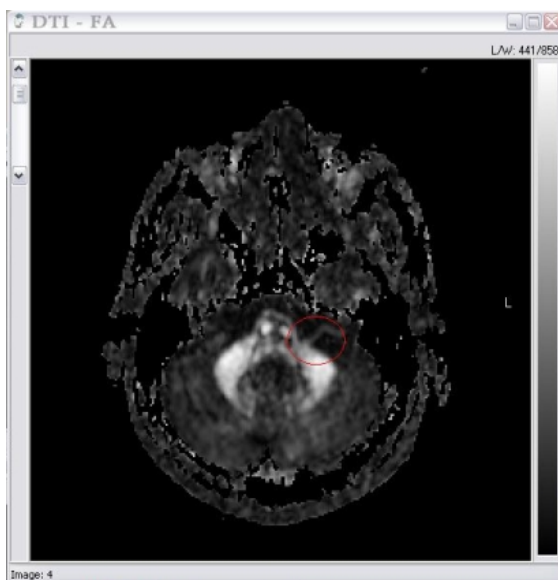
如(Figure )，此為正常人之神經追蹤影像，並藉由不同顏色呈現不同的方向性，紅色代表神經纖維呈現左、右(left-right)的方向；藍色代表神經纖維呈現上、下(superior-inferior)的方向，綠色則是神經纖維呈現前、後

(anterior-posterior)的方向性。



**Figure 4.13** 利用 RGB 方式，呈現正常人 whole brain 之腦部纖維走向，其神經纖維分部前後、左右、上下皆有，可見其複雜程度。

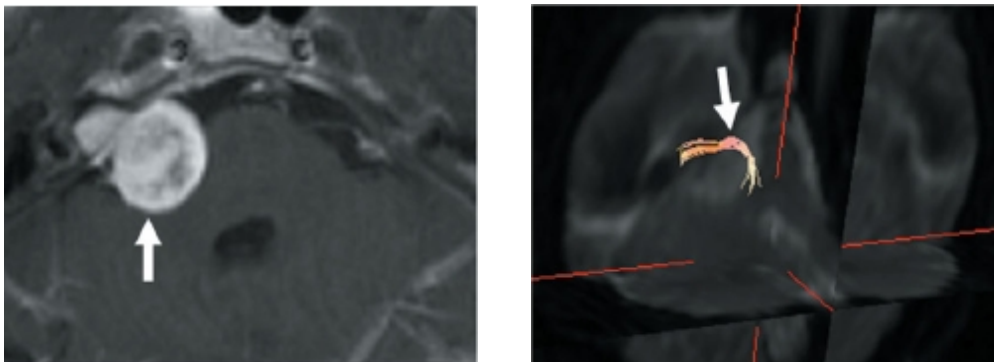
然而藉由 ROI 定出種子點(seed)，選定我們欲追蹤的起始區域，即可計算該種子點之最大擴散向量與鄰近各點之最大擴散向量的夾角，並尋求可能相連之路徑，快速追尋出我們所需要的神經纖維，如 (Figure 4.14)，圈選小腦與橋腦之夾角區域，便能求得我們所需觀察之聽神經纖維走向。





**Figure 4.14** 右圖圈選部位即為我們所求的聽神經追蹤路徑示意圖。

因此，當該區患有聽神經瘤時，我們即可運用此 fiber tracking 的技術，觀察出腫瘤對於聽神經之包覆與浸潤程度。根據 DTI 配合傳統 MRI 之診斷方式，可把腦瘤周圍侵犯 WMT(大腦白質)的程度分為四期: (a)移位(displacement):腫瘤把 WMT 推開而沒有造成破壞；(b)水腫(edematous):腫瘤引起的水腫，但並沒有對 WMT 的直接侵蝕；(c)浸潤(infiltration):在傳統的 T2W FLAIR 影像中和 edema 幾乎不可分，但利用 DTI 就可以區分二者，浸潤是指腫瘤細胞有侵蝕神經纖維而造成部份的破壞，如(Figure4.15)；(d)破壞(disruption):腫瘤直接造成特定 WMT 的破壞殆盡。藉由上述的方式，臨床醫師可以在術前就對病情有更清楚得了解與認知，便可進一步去評估該腫瘤適合的治療方式與術後該區域對神經纖維破壞之程度。



**Figure 4.15** 由於患者右側聽神經瘤的壓迫，使得右側聽神經的 tractography 異常偏位，且其末端有被腫瘤開始浸潤(infiltration)之現象。

## 第五章 結論與未來展望

本研究藉由擴散加權影像(Diffusion Weighted Imaging , DWI)所換算之表現擴散係數(Apparent Diffusion Coefficient ,ADC)，來分析受加馬刀治療後的聽神經瘤患者其治療的成效與腫瘤是否有復發的情形，並利用擴散張量影像 ( Diffusion Tensor Image ,DTI) 所衍生出的 fiber tracking 技術，追蹤神經纖維可能行徑之走向，擬定出更完善的治療計畫與評估聽力復原之可能性。根據本實驗數據與影像分析之結果，可得以下結論：

1. 由十位病患所統計出來的表現擴散係數可顯示，經過加馬刀一次大劑量照射之後的聽神經瘤，因較不用考慮腫瘤的復氧效應和細胞修復作用，故其表現擴散係數 ADC 值皆有明顯的變化且有其規律性，並可藉由表現擴散係數下降與上升之幅度，來評估出腫瘤術後初期的傷害與後期細胞死亡之程度，若變動的幅度越大，代表腫瘤對輻射所產生的生物效應越明顯，相對也提高其病灶治癒的機會。然而現在擴散加權影像成像之基礎，是採用 EPI(echo plane imaging)成像波序的技術，因此非常適合在短時間內進行密集的追蹤檢查，提供腫瘤治療後一系列細胞組織分子層次上的變化，進而評估腫瘤早期劑量是否足夠，傷害是否夠大；而用於長期追蹤時，則可推測腫瘤是否有復發的情形與治療是否有其成效，這對臨床醫師來說無疑是很大的幫助，並減少治療失敗的機率，確實為醫界提供一種有效率的檢查評估方式。

2. 在擴散張量影像中，則可偵測水分子在神經系統內的非均向性擴

散，進而顯示出一般型態影像檢查所無法顯示的神經顯微結構。透過張量矩陣對角化計算出每個體素的特徵值與特徵向量後，即可進一步去量化出一些更具意義性的指標，如非等向性擴散指標(Anisotropic diffusion index)與幾何型態擴散指標(Geometric diffusion index)，進而顯示影像中每個體素點的擴散特性與型態。最後再利用 fiber tracking 的神經追蹤技術建立起所謂的神經追蹤影像圖(tractography)，讓我們更有機會深入研究腦部腫瘤或病變的生長模式，以及與腦部神經纖維組織間的推擠或浸潤等情形，賦予臨床治療上重要的評估依據。目前已有許多研究在比較 tractography 和解剖學上所見的神經纖維之差異<sup>【36】</sup>，其結果是令人鼓舞的，因此 DTI 的臨床應用已是未來的一大趨勢，雖然它的解析度還有很大進步空間但它的精確性已經過證實。只要是和腦白質神經纖維有關的生理和病理問題均有望從 DTI 的研究而使得知識的拼圖更趨完整。

P.S. 而現階段本研究對於十位患有聽神經瘤之患者的純音聽力檢查與統計仍持續進行中，並期望於國科會的研究報告中能有所成果，藉此佐證神經追蹤影像對於病患治療後聽力是否能予復原之評估。

#### 未來展望：

- (1) 目前本研究已成功統計出十位罹患聽神經瘤之患者，其術後腫瘤治療成效上的評估與神經追蹤影像對於病灶可能賦予的意義。接下來除了期待聽力檢查實驗能加以驗證外，未來更希望能擴及所評估之腦瘤範

圍，例如常見的神經膠質瘤(glioma)、腦膜瘤(Meningioma)與轉移性腦腫瘤...等，以做出更全面的腫瘤治療成效之評估指標。

- (2) 更加細部的區分腫瘤之型態與增加追蹤檢查的評估次數，以提高表現擴散係數與病灶生理反應的相關性與準確度，應用於臨床醫學上也較具有意義。
- (3) 表現擴散係數 ADC 值，除了可以評估該病灶治療之成效外，其對於常見的局部腦中風、老人癱瘓與頭部外傷...等，亦會是一項很好的檢查評估依據。
- (4) 在擴散張量影像中，增加不同的評估資訊，如：CL、CP、CS、RA、VR 值，進行不同數據資訊的分析，以得到較為多樣性的結果，並有助於相關疾病的診斷。
- (5) 學習神經纖維影像於臨床上的其他運用，例如早產兒腦部發育、腦退化性疾病與神經性方面之疾病...等。並藉由腫瘤浸潤指數(tumor infiltration index , TII)等量分析性研究，進一步探討出腫瘤浸潤正常組織的程度與屬於哪一類型之腫瘤，為臨床醫師提供更多種實施治療計畫的考量，使其趨近於完善，相對也能減少治療過程中失敗的機率。

## 參考文獻

1. Ausman JI :Editorial. Surg Neurol 2008 ; 70:443-444.
2. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist T, et al.: Long-term use of cellular phones and

- brain tumors: increased risk associated with use for >10 years, Occup Environ Med 2007 ; 64:626-632.**
- 3. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist et al.: Meta-analysis of long term mobile phone use and the association with brain tumours. Int J Oncol 2008 ; 32:1097-1103.**
  - 4. Hardell L, Carlberg M, Hansson M K:Pooled analysis of two case-controlled studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumors diagnosed during 1997-2003. Int J Oncol 2006 ; 28:509-518.**
  - 5. Pawl R: Cell phones more dangerous than cigarettes! Surg Neurol 2008 ; 70:445-446.**
  - 6. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature. 1973; 242: 190-1.**
  - 7. Drachman DA. Aging and the brain: a new frontier. Ann Neurol 1997; 42:819-828.**
  - 8. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross histopathology. I. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces. AJR Am J Roentgenol 1988; 151:551-558.**
  - 9. van Swieten JC, van den Hout JHW, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. Brain 1991; 114:761-774.**
  - 10. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. "Diffusion tensor imaging: concepts and applications". J Magn Reson Imaging,13(4):534-46, Apr. 2001.**
  - 11. Richard W., Conor L., Sumit N., and Aziz M. U., "Fiber Tracking Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Human Brain Development".Mental Retardation and Developmental Disabilities, Vol 9, pp: 168-177, 2003.**
  - 12. Westin CF, Peled S, Gudbjartsson H, Kikinis R Jolesz FA. "Geometrical diffusion measures for MRI from tensor basis analysis". In: Proceedings of the 5th Annual Meeting of ISMRM, P1742, Vancouver, 1997.**

13. Kindlmann G, Weinstein D. “Hue-balls and lit-tensors for direct volume rendering of diffusion tensor fields”. In: Proceedings of the IEEE Visualization, abstract P7-1, 1999.
14. Alexander AL, Hasan K, Kindlmann G, Parker DL, Tsuruda JS, “A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain”. *Magn Reson Med*, 44(2):283-91, Aug. 2000.
15. FIELD AS, Diffusion tensor imaging at the Crossroads: fiber tracking meets tissue characterization in brain tumors. *AJNR* 2005;26:2168-2169.
16. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract Anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR* 2004;25:356–369.
17. Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology* 2004; 232:221–228.
18. im PL R, Fang L, Andrea K, Susuki M, and Abhijit G. Fiber density index correlates with reduced fractional anisotropy in white matter of patients with glioblastoma. *AJNR* 2005; 26:2183–2186.
19. Price SJ, Burnet NG , Donovan T, et al. Diffusion 10. N<sup>∞</sup>imsky C, Ganslandt O, Hastreiter P et al, Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures—initial experience *Radiology* 2005; 234:218–225.
20. Price SJ, Pena A, Burnet NG, et al. Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas *Eur Radiol* 2004; 14:1909–1917.
21. Morita KI, Matsuzawa H, Fuji Y, Tanaka R, Kwee IL, Nakada T. Diffusion tensor analysis of peritumoral edema using lambda chart analysis indicative of the heterogeneity of the microstructure within edema *J Neurosurg* 2005;102:336–341.
22. Tummala RP, Chu RM, Liu H, Truwit C, Hall WA Application of diffusion tensor imaging to magnetic-resonance-guided brain tumor resection *Pediatr Neurosurg* 2003;39:39-43.

23. Bryan J. Laundre, Brian J. Jellison, Behnam Badie, Andrew L. Alexander, and Aaron S. Field Diffusion Tensor Imaging of the Corticospinal Tract before and after Mass Resection as Correlated with Clinical Motor Findings: Preliminary Data *AJNR* 2005;26:791–796.
24. Nooimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P et al, Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures—initial experience *Radiology* 2005; 234:218–225.
25. Yu CS, Li KC, Xuan Y, Ji XM, Qin W. Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: A helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment *Eur J Radiology* 2005 ;56(2):197-204.
26. Nguyen TH, Yoshida M, Stievenart JL, et al, MR tractography with diffusion tensor imaging in clinical routine. *Neuroradiology*. 2005;47(5):334-43.
27. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:937–941.
28. Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, Guo AC, Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3 T: a potential tool for assessing white matter tract invasion? *Clinical Radiology* 2003;58: 455–462.
29. Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, et al. Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*: 2006; 239:217-222.
30. Jena R, Pricey SJ, Baker C, et al, Diffusion tensor imaging: possible implications for radiotherapy treatment planning of patients with high-grade glioma *Clinical Oncology* 2005;17: 581–590.
31. Kondziolka D, Lunsford L.D, McLaughlin M R, Flickinger J C.”Long-Term Outcomes after Radiosurgery for Acoustic Neuromas”*New England Journal of Medicine* 1998 ; 339:1426-1433.
32. Huang CF, Kondziolka D, Flickinger J C, Lunsford L.D.”Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Schwannomas”*Neurosurgery* 1999 ; 45:1-11.
33. 潘宏基”加馬刀放射手術之臨床應用”*臨床醫學* 2000 ; 45:334-342。

34. 曾鑠鑠”加馬刀立體定位放射手術系統”科儀新之 1998；19:59-64。
35. 鍾文裕”加馬刀立體定位放射手術-回顧與展望”臨床醫學 2003；51:157-167。
36. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter:A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. Brian J. Jellison et al. AJNR 25:356-369, March 2004.