

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

以圖論分析法評估化療對乳癌患者大腦聯結體與認知功能之影響

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 104-2314-B-040-001-
執行期間：104年08月01日至106年07月31日
執行單位：中山醫學大學醫學影像暨放射科學系(所)

計畫主持人：翁駿程
共同主持人：陳錦宏、黃淑玲、何明洲
計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理：李宗原
碩士班研究生-兼任助理：周鴻鈞
博士班研究生-兼任助理：沈昭諭

中華民國 106 年 10 月 27 日

中文摘要：乳癌治療後照護的重要性為目前新興的研究領域，化療後乳癌治癒者相關的創傷已開始被研究。在乳癌診斷與治療過程中引發的癌症創傷經驗為多種與慢性的壓力，不同於其他類型的創傷性事件。雖然過去有研究證明在部分乳癌創傷後個體的海馬迴、杏仁核、前額葉皮層會萎縮，而化療後亦會造成額葉、顳葉萎縮與認知功能下降，但是目前在癌症相關的創傷和化療的倖存者中仍然缺乏神經造影研究。所以我們以前瞻性的神經影像學研究，來評估乳癌患者於化學治療後之大腦結構與功能的變化。

這項研究包括64名確診之乳癌成人和46名正常對照組。而所有參與者皆接受磁振造影與心理測驗評估，其中32名乳癌婦女於確診後尚未接受化療前接受評估，另外32名乳癌婦女接受化療後6至12月內接受評估。而大腦結構、功能與大腦網路的分析包含靜息態功能聯結(rs-fMRI，包含ALFF與ReHo)、通用擴散波數取樣磁振造影(GQI，包含GFA, NQA與ISO)、與圖論分析。

我們的結果顯示乳癌確診婦女於化療後大腦結構、功能、與網路都有顯著的改變。GQI指標發現乳癌患者於特定結構的變化，而在化療後期乳癌組的背側注意網絡中mfALFF有顯著的改變，並且與認知評估具有相關性。而圖論分析也發現化療後乳癌患者結構與功能拓譜參數的變化，大腦結構與功能網路局部分割的能力較低，代表化療乳癌病患在區域性的結構與功能聯結能力下降。我們的結果可以提供乳癌患者的大腦結構、功能、與大腦網路改變的證據，並凸顯乳癌相關的創傷與化療對乳癌患者造成影響的重要性。

中文關鍵詞：乳癌、癌症創傷、化學治療、靜息態功能性磁振造影、通用擴散波數取樣磁振造影、圖論分析

英文摘要：Recent advance in primary treatment of breast cancer marks the importance of the post-treatment care. Cancer-related trauma after chemotherapy have been widely reported by breast cancer survivors. Given that the cancer traumatic experience contains multiple and chronic stressors during diagnosis and treatment courses, it differs from other kind of traumatic event. The aim of this neuroimaging study was to assess the changes of brain structure and function between breast cancer patients and normal controls.

The study included 64 adults with breast cancer being diagnosed and 46 normal controls. 32 women with breast cancer were treated with chemotherapy and 32 women with breast cancer were not treated with chemotherapy. Magnetic resonance imaging scans and psychometric testing were used to assess the participants. For the women with breast cancer and were treated with chemotherapy, the assessment was performed 6 to 12 months after chemotherapy. Resting-state functional connectivity (rs-fMRI, including ALFF and ReHo), generalized q-sampling imaging (GQI, including GFA,

NQA and ISO), and graph theoretical analysis were used to analyze the alternations of brain function, structure and network during the the investigations.

Our results showed brain function and structure alteration and brain network change in breast cancer women before and/or after chemotherapy. The structural alteration was observed in the breast cancer group with GQI indices. Our results also showed altered mfALFF in dorsal attention network in midterm post-chemotherapy breast cancer group and potentially related to cognitive assessment. Graph theoretical analysis revealed different topological organization and poor local segregation of both structural and functional network in the chemotherapy-treated breast cancer patients. The results may provide the evidence of brain structural and functional changes and brain network alterations in women with breast cancer.

英文關鍵詞： breast cancer, cancer-related trauma, chemotherapy, resting-state functional MRI (rs-fMRI), generalized q-sampling imaging (GQI), graph theoretical analysis

中文摘要

乳癌治療後照護的重要性為目前新興的研究領域，化療後乳癌治癒者相關的創傷已開始被研究。在乳癌診斷與治療過程中引發的癌症創傷經驗為多種與慢性的壓力，不同於其他類型的創傷性事件。雖然過去有研究證明在部分乳癌創傷後個體的海馬迴、杏仁核、前額葉皮層會萎縮，而化療後亦會造成額葉、顳葉萎縮與認知功能下降，但是目前在癌症相關的創傷和化療的倖存者中仍然缺乏神經造影研究。所以我們以前瞻性的神經影像學研究，來評估乳癌患者於化學治療後之大腦結構與功能的變化。

這項研究包括 64 名確診之乳癌成人和 46 名正常對照組。而所有參與者皆接受磁振造影與心理測驗評估，其中 32 名乳癌婦女於確診後尚未接受化療前接受評估，另外 32 名乳癌婦女接受化療後 6 至 12 月內接受評估。而大腦結構、功能與大腦網路的分析包含靜息態功能聯結(rs-fMRI，包含 ALFF 與 ReHo)、通用擴散波數取樣磁振造影(GQI，包含 GFA, NQA 與 ISO)、與圖論分析。

我們的結果顯示乳癌確診婦女於化療後大腦結構、功能、與網路都有顯著的改變。GQI 指標發現乳癌患者於特定結構的變化，而在化療後期乳癌組的背側注意網絡中 mfALFF 有顯著的改變，並且與認知評估具有相關性。而圖論分析也發現化療後乳癌患者結構與功能拓譜參數的變化，大腦結構與功能網路局部分割的能力較低，代表化療乳癌病患在區域性的結構與功能聯結能力下降。我們的結果可以提供乳癌患者的大腦結構、功能、與大腦網路改變的證據，並凸顯乳癌相關的創傷與化療對乳癌患者造成影響的重要性。

關鍵詞：乳癌、癌症創傷、化學治療、靜息態功能性磁振造影、通用擴散波數取樣磁振造影、圖論分析

English Abstract

Recent advance in primary treatment of breast cancer marks the importance of the post-treatment care. Cancer-related trauma after chemotherapy have been widely reported by breast cancer survivors. Given that the cancer traumatic experience contains multiple and chronic stressors during diagnosis and treatment courses, it differs from other kind of traumatic event. Although previous research has demonstrated smaller hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex in individuals with post-traumatic stress disorder, and smaller frontal, temporal lobe as well as decreased cognitive function in individuals after chemotherapy, there remains a paucity of neuro-imaging studies in cancer-related trauma and chemotherapy survivors. The aim of this neuroimaging study was to assess the changes of brain structure and function between breast cancer patients and normal controls.

The study included 64 adults with breast cancer being diagnosed and 46 normal controls. 32 women with breast cancer were treated with chemotherapy and 32 women with breast cancer were not treated with chemotherapy. Magnetic resonance imaging scans and psychometric testing were used to assess the participants. For the women with breast cancer and were treated with chemotherapy, the assessment was performed 6 to 12 months after chemotherapy. Resting-state functional connectivity (rs-fMRI, including ALFF and ReHo), generalized q-sampling imaging (GQI, including GFA, NQA and ISO), and graph theoretical analysis were used to analyze the alternations of brain function, structure and network during the the investigations.

Our results showed brain function and structure alteration and brain network change in breast cancer women before and/or after chemotherapy. The structural alteration was observed in the breast cancer group with GQI indices. Our results also showed altered mfALFF in dorsal attention network in midterm post-chemotherapy breast cancer group and potentially related to cognitive assessment. Graph theoretical analysis revealed different topological organization and poor local segregation of both structural and functional network in the chemotherapy-treated breast cancer patients. The results may provide the evidence of brain structural and functional changes and brain network alterations in women with breast cancer and highlight the importance of the breast cancer-related trauma and chemotherapy.

Keywords: breast cancer, cancer-related trauma, chemotherapy, resting-state functional MRI (rs-fMRI), generalized q-sampling imaging (GQI), graph theoretical analysis

1. 簡介

乳腺腫瘤是台灣女性最常見的癌症，癌症治療的發展導致病人存活率顯著提高，化療在乳癌治療上占有很重要的角色，可降低乳癌復發及轉移的機率，但往往伴隨許多副作用，例如認知衰退，可能降低生活品質，化療後常伴隨認知功能下降或壓力創傷等不良症狀。乳癌治療後照護的重要性為目前新興的研究領域(Cappiello, Cunningham et al. 2007)，而確診為乳癌導致創傷、憂鬱等生理或心理的疾病(Garofalo, Choppala et al. 2009)，與接受化療後導致大腦結構變化與功能認知下降，其成因至今亦未清楚。由於大多數這類的疾病與大腦結構和功能相關，因此了解化療後乳癌患者及其所關聯的大腦結構與功能退化具有重要的臨床意義。神經影像造影的技術對人類大腦上的探討在近年來備受矚目，神經結構與功能性的影像技術扮演了非常重要的角色。在過去的十年中，數個橫向和前瞻性研究表明，非中樞神經系統癌症的輔助化學治療與神經心理試驗表現降低有密切關連性，此影響可長達二十年以上。化學治療藥物的直接或間接神經毒性可能造成認知變化，以前的研究集中在化療對大腦的晚期作用，我們的研究對化療對腦結構的早期作用感興趣。

在學術上多探討乳癌化療後的晚期效應，因此本研究針對乳癌的早期效應(化療後 6-12 個月內)，本研究使用靜息態磁振造影(resting-state functional MRI, rs-fMRI)中的分率低頻振幅波動(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF) 及區域同質性(regional homogeneity, ReHo)與通用擴散波數取樣磁振造影(generalized q-sampling imaging, GQI)不同的影像分析的方式，來探討正常女性、乳癌化療前及乳癌化療後三組之間腦區功能活化、與白質去髓鞘化的差異性，再透過圖論分析(graph theoretical analysis, GTA)與基於網路統計分析(network-based statistic analysis, NBS)來比較群組間功能或結構腦區的聯結差異，圖論是數學的一個分支，用於描述和分析圖形。一個圖形被定義作為一組節點(頂點)和聯結的連接(邊緣)，並且是可有方向或無方向性的。當描述真實世界的系統時，圖論提供了一個抽象的概念代表該系統的元素和它們之間的相互作用。由於它能夠提供強大的網路分析方法來研究大腦網路的計算模型，定量描述大腦組織的連接性，所以是目前複雜網路分析領域最主要的工具。而從過去研究發現，大腦網路是呈現小世界網路，小世界網路模型是大腦神經網路的一種能夠高效提取和整合各種信息的複雜網路。最後我們並結合臨床上的精神及認知量表來找出腦區與各項量表分數的相關性，包括 MMSE, CAMS-R, IES-R, HADS 和 FACT-COG 等。

2. 材料與方法

2.1 研究方法與步驟

這項研究招募 64 位有乳腺癌病史的婦女，其中 32 病人完成化療後六到十二個月參與本研究，32 病人尚未進行化療，另有 46 名健康女性作為對照組。受試者在 3.0T 磁振掃描儀(Verio, Siemens, Germany) 進行 MRI 檢查，包括進行靜息態功能性磁振造影與通用擴散波數取樣磁振造影。另外，所有受試者皆取得臨床認知及精神量表的神經心理學評估，包括 MMSE, CAMS-R, IES-R, HADS 和 FACT-COG 等。

接著以 SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)、REST (RestingState fMRI Data Analysis Toolkit, Lab of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, China)、DSI studio (National Taiwan University, Taipei, Taiwan)、GAT (Graph Analysis Toolbox, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA)與 NBS (Network-Based Statistic toolbox, Melbourne Neuropsychiatry Centre, the University of Melbourne and Melbourne Health, Australia) 等軟體進行影像校正及群組分析，分析過程中排除年齡和教育年所造成的影響，並將受測者分成正常人對照化療前、正常人對照化療後、化療前對照化療後這三組進行相互的差異比較。

2.2 實驗設備與參數

使用 3 Tesla 的 MRI 機組(Verio, Siemens, Germany)搭配 EPI 序列來擷取磁振造影，功能性磁振造影參數設定如下：TR/TE = 2000/30 ms；voxel size=3.4 X 3.4 X 4 mm³；number of scan=300 and 31 axial slices。而在擴散磁振造影方面，我們進行單次擴散加權自旋回波平面成像序列，參數為：TR/TE = 8943/115 ms；b 值 = 0, 1000, 1500, 2000 s/mm²，各含 64 個非線性方向；激發次數(NEX) = 1。

2.3 影像分析

我們的影像分析分為三部分，分別是 Voxel based analysis，Graph theoretical analysis 和 Multiple regression analysis。取得受測者的影像後，分成正常人、乳癌化療前、乳癌化療後三組，在功能性影像使用 SPM 軟體進行影像的前處理，步驟包含切面對時間軸的校正、頭部位移的校正、標準化及平滑化(ReHo 省略此步驟)。處理完的影像以軟體 REST 消除生理雜訊後，分別進行 fALFF、ReHo 兩種不同的分析。接著再以 SPM 分別計算 fALFF 及 ReHo 的 voxel-based two-sample t-test analysis (VBA)結

果(本研究認定當 $P < 0.05$ 具有統計上的意義)，比較兩兩群組間腦區活化的差異。

在擴散影像分析上，我們使用 DSI studio 分析通用擴散波數取樣磁振造影(generalized q-sampling imaging, GQI)，這是一種可以從各種方向水分子擴散數據重建方向分佈函數(orientation distribution functions, ODFs)的 q 空間重建方法。並重建 GQI 的指標包括廣義分數各向異性 (generalized fractional anisotropy, GFA)、各向同性(isotropic, ISO)和標準化的定量各向異性(normalized quantitative anisotropy, NQA)。其中 GFA 是水分子擴散各向異性的測量；QA 定義為水分子沿著神經纖維方向擴散的各向異性旋轉量；NQA 是標準化的 QA；ISO 是 ODFs 的最小分佈值，因此它代表各向同性擴散。

最後利用 GAT 進行大腦功能與結構網絡的圖論分析；NBS 選擇適當的連結閾值，形成潛在的大腦連結，以分析兩兩群組間的連結差異性。而在精神及認知量表方面，以功能指標 fALFF, ReHo 與擴散指標 GFA, NQA, ISO 的結果利用 SPM 的 multiple regression，分別與各量表分數進行相關性的比較，以探討與量表分數的相關性。

2.3.1 靜息態功能性磁振造影分析(resting-state functional MRI, rs-fMRI)

前處理

由於功能性影像是經由多次快速取像所得，可能會因受試者的呼吸、心跳或者頭部微動等生理因素或是磁場不均勻等硬體設備等因素而造成空間或時間上訊號的不準確，故功能性影像皆會先進行影像的前處理來移除上述因素所造成之影響，而本研究分析方法中使用 SPM (Statistical Parametric Mapping)執行影像前處理。每位受試者的人腦功能性影像將分別進行切片時序校正(slice timing)、位移校正(realignment)、標準化(normalization)及空間平滑化(smoothing)。

功能性連結(functional connectivity)

執行完影像前處理後，我們接著使用 REST 軟體進行下一步的分析，主要是利用軟體中的功能性連結(functional connectivity, FC)進行靜息態功能性影像下的功能性連結分析(Smith, Walker et al. 2009)。我們將個體影像前處理完的數據執行去線性(detrend)及濾波(filter)的處理。去線性的目的是將在掃描功能性影像時由於機器溫度或其他環境因素而造成訊號呈現線性影響的趨勢去除，之後則再進行濾波處理。近期的研究有指出說在靜息態下帶有生理意義的頻率並不只限於 0.01-0.08 Hz 之間，而在相對高頻的部分也其代表的意義，所以我們將觀察的頻帶範圍由原本 0.01-0.08 Hz 拓寬到 0.01-0.12

Hz。接著則是種子點位置的設定，REST 的功能性連結分析，是透過手動的設定種子點的位置並且以其為基準和全腦的每個體素(voxel)進行相關性的運算。種子點感興趣區的半徑大小，我們是根據影像的體素大小約 3 mm × 3mm × 3 mm，設定 ROI 半徑為 3 mm，達到一個約略為一個體素大小的種子點感興趣區。

MNI 種子點感興趣區

功能性連結分析是利用 MNI 標準模板中的座標位置作為分析的種子點。MNI 標準腦模板是由 Montreal Neurological Institute 所提供人腦標準腦模板，包含 amygdala, hippocampus, thalamus, visual cortex, motor cortex, posterior cingulate cortex, anterior cingulate cortex, precuneus cortex, frontal lobe。我們將這些座標位置作為種子點 (ROI 半徑為 3mm) 在 REST 進行分析，得到腦神經網路區左右兩側之間的相關性結果。

二半腦相關分析(ROI correlation analysis)

相關分析是功能連結研究中比較常用的方法，主要利用相關係數來度量兩個變數之間的線性依賴關係。如果資料樣本足夠，且兩個變數的時間序列滿足正態分佈的條件，則可以採用 Pearson 相關係數描述二個隨機變數之間的相關關係。基於 fMRI 的相關分析通常需要先確定感興趣的腦區(ROI)作為種子點，然後計算種子區的平均時間序列與其他腦區體素的時間序列之間的相關性。假定從 ROI 提取出的平均時間序列為 $r(i), i=1,2,\dots,n$ ，其他腦區某一體素的時間序列為 $s(i), i=1,2,\dots,n$ ，則兩個時間序列之間的相關係數如下：

$$\text{Corr}(r, s) = \frac{\sum_{i=1}^n [r(i) - \bar{R}] \cdot [s(i) - \bar{S}]}{\sqrt{\sum_{i=1}^n [r(i) - \bar{R}]^2 \cdot \sum_{i=1}^n [s(i) - \bar{S}]^2}}, \bar{R} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r(i), \bar{S} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n s(i).$$

在基於相關分析的腦功能連結研究中，相關係數的顯著性水準是相關可信性的最基本的資訊，通過對相關係數的顯著性檢驗就可以得到功能連結網路。我們使用 REST 得到的每個個體大腦功能區之間功能性連結的相關性數據，並將之輸出整理成表格，最後平均所有個體數據做為群組結果，並計算標準誤差。

低頻振幅(amplitude low frequency fluctuations, ALFF)

低頻振幅分析則是選定特定的頻帶下，將全腦的時間序列透過快速傅立葉的方式轉換到頻率域上，再根據選定的頻帶範圍將功率頻譜的方均根值進行平均，經計算所得到的 ALFF 值則可以代表全腦內基於體素的基礎代謝活性。

$$ALFF = \sum_{k: f_k \in [0.01, 0.12]} \sqrt{\frac{\alpha_k^2(f) + b_k^2(f)}{N}}$$

區域同質性(regional homogeneity, ReHo)

基於顯著的腦部活動更有可能發生在一簇而不是單個體素的假設，區域同質性(regional homogeneity, ReHo)方法則是基於這一假設，認為在一定條件下，功能區內相鄰體素的 BOLD 訊號隨時間變化具有相似性，通過計算肯德爾和諧係數(Kendall's coefficient of concordance, KCC)，將其作為指標來度量相鄰體素之間時間序列變化的一致性。被測量的 K 個相鄰體素間的 KCC 計算為

$$KCC = \frac{\sum(R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{K^2(n^3 - n)/12}, \bar{R} = \frac{(n+1)K}{2}$$

2.3.2 通用擴散波數取樣磁振造影(generalized q-sampling imaging, GQI)

通用擴散波數取樣造影 GQI 為一種擴散磁振造影技術，可以微觀地觀察腦部的水分子擴散，藉以重建神經纖維結構，並且 GQI 可以解決 DTI 無法解決複雜的結構，像是交叉或分支的神經纖維；因此 GQI 此種影像重組方式被相信可用來解決 DTI 的限制(Yeh, Wedeen et al. 2010)。使用 FSL 將每個人的原始影像做 Eddy Current Correct，並使用 SPM (Statistical Parametric Mapping)將影像對位到前聯合，接著將對位好的影像標準化到 T2 模板上，最後使用 DSI Studio 將影像重建為 GQI。GQI 參數影像分析包括，廣義分數各向異性 (generalized fractional anisotropy, GFA)、各向同性 (isotropic, ISO) 和標準化的定量各向異性 (normalized quantitative anisotropy, NQA)。GQI 中的全腦神經纖維追蹤技術，其閾值設定為 0.15、最大角度為 70 度，導入 AAL 模板，使得每個受測者可產生大小為 90 × 90 的聯結矩陣。

2.3.3 圖形理論(graph theoretical analysis)

圖形理論(graph theoretical analysis)是一個近年來常被引用在許多文獻內的分析方法，這個分析方法是透過節點(node)和邊緣(edge)的概念對全腦進行網路的運算，其中節點的部分是使用標準的 AAL (Automated Anatomical Labeling)模板將大腦區分為 90 個區域，邊緣的部分在功能性大腦網路則是透過

節點間的結構或功能性聯結定義，聯結度(degree)的部分則是在描述節點與其他節點間的聯結程度，密度(density)的概念是以當下的聯結狀況與所有可能的聯結狀況相除。透過將神經結構或功能性影像對位到標準 T1 權重影像，接著將標準空間的影像套用到對位完的影像並進行結構或功能性聯結矩陣(structural or functional connectivity matrixes)的分析即可取得結構或功能性網路圖(Korgaonkar, Fornito et al. 2014, Sporns 2014)。

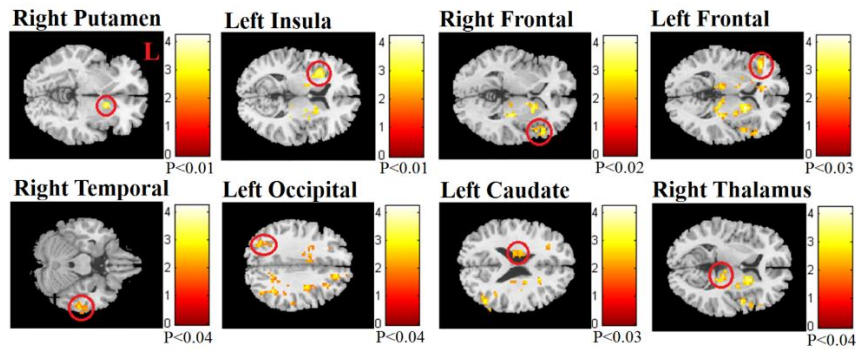
我們在接受化療之乳癌症患者和正常健康婦女的聯結矩陣中進行，計算腦部網路的拓樸參數，包括聚集係數(clustering coefficient, C)、特徵路徑長度(characteristic path length, L)、標準化聚集係數(normalized clustering coefficient, γ)、標準化特徵路徑長度(normalized characteristic path length, λ)、小世界屬性(small-worldness index, σ)、局部效率(local efficiency, E_{local})、全腦效率(global efficiency, E_{global})、同類性 assortativity、傳遞性(transitivity)和模組化(modularity)， $p < 0.05$ 被視為具有統計意義。Clustering coefficient 與 local efficiency 這二個部分代表的是功能分割的能力，其中 clustering coefficient 是量化局部網路之間群聚的程度，而 local efficiency 則是代表次級網路之間交換訊息的效率，這二個參數的分數越高則代表了在二個節點之間功能分割的能力越好。Characteristic path length 和 global efficiency 這二個部分反應的是功能訊息交換的能力，其中 characteristic path length 是量化腦區之間交換訊息的能力，而 global efficiency 則是代表平行訊息的交換效率，當 characteristic path length 分數越低和 global efficiency 分數越高代表了不同腦區間訊息的整合和交流越多也越快。Gamma 和 lambda，分別是透過對 clustering coefficient 和 characteristic path length 進行 100 個隨機腦區的標準化取得。最後的 sigma 則是所謂的小世界屬性，是由標準化後的 clustering coefficient 和 characteristic path length 相除所取得，當分數越高則代表功能分割和訊息交流整合的功能越好。BrainNet Viewer 則被用來顯現接受化療之乳癌症患者和正常健康婦女之間透過 NBS 分析後具有顯著差異的網路。

3. 結果

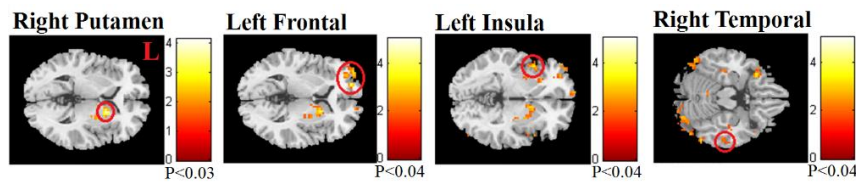
3.1 化療前 VS 化療後

3.1.1 VBA

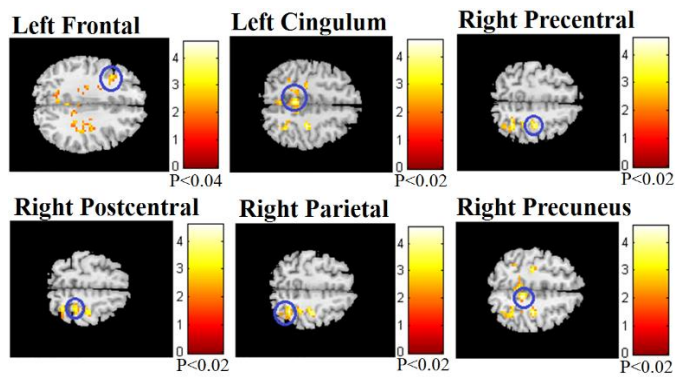
化療前>化療後_mfALFF



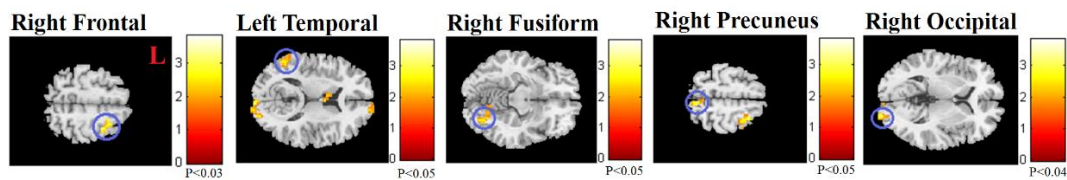
化療前>化療後_mReHo



化療後>化療前_mReHo

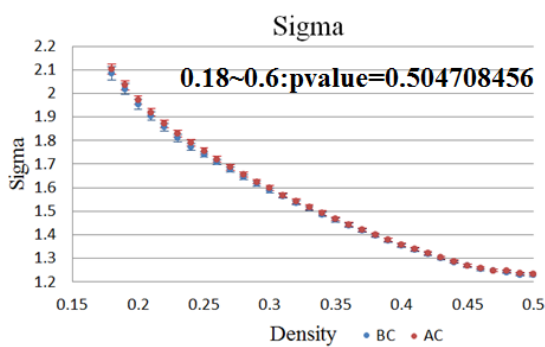
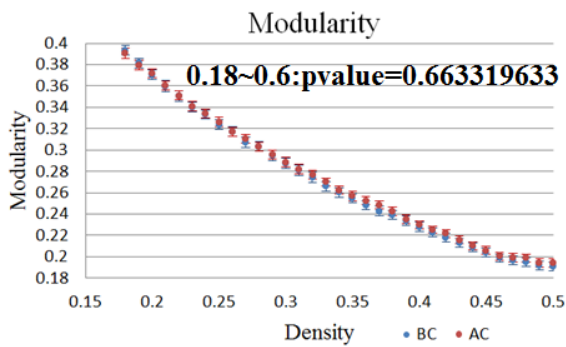
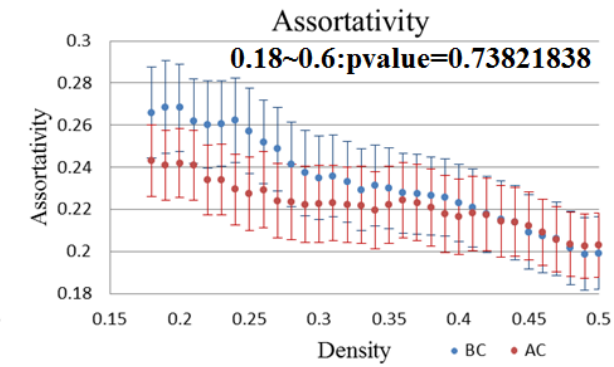
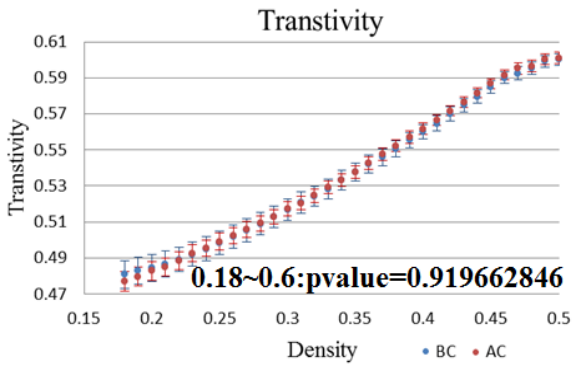
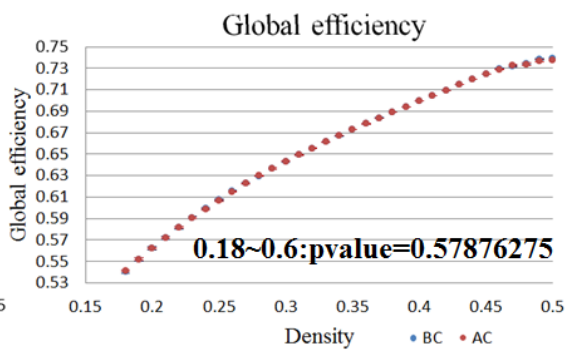
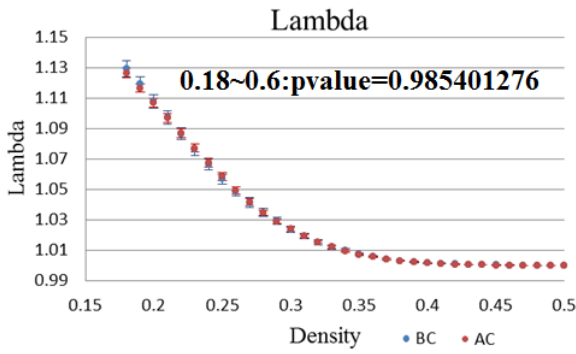
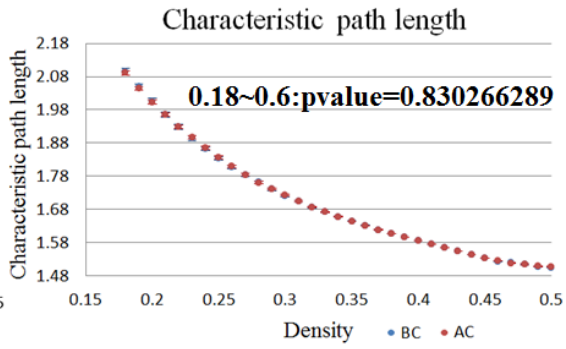
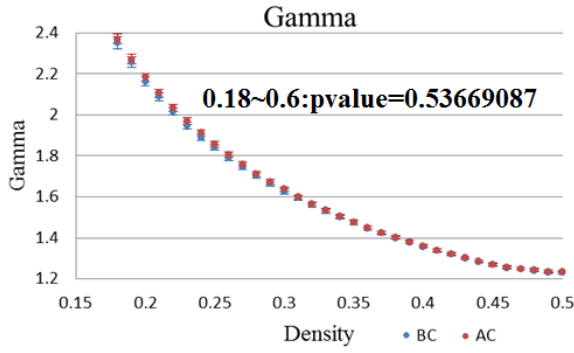
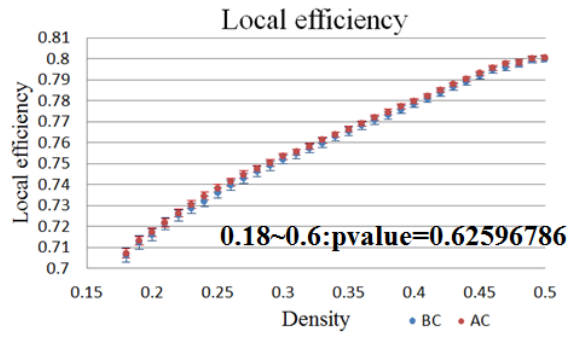
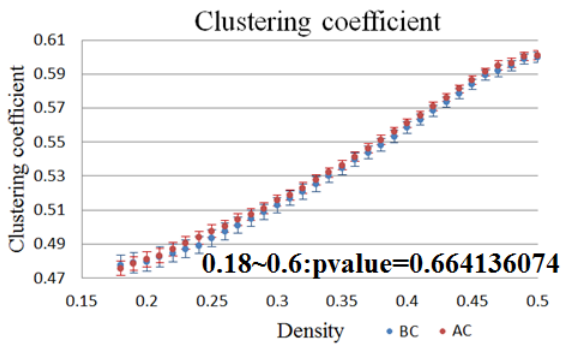


化療後>化療前_mfALFF



	化療前 > 化療後		化療後 > 化療前	
	mfALFF	mReHo	mfALFF	mReHo
Frontal_Mid_R	✓		✓	
Frontal_Mid_L		✓		✓
Frontal_Inf_Tri_R	✓			
Frontal_Inf_Tri_L	✓			
Frontal_Inf_Oper_L				✓
Frontal_Med_Orb_L		✓		
Frontal_Sup_L		✓		
Frontal_Sup_Medial_R		✓		
Occipital_Mid_L	✓			
Occipital_Mid_R			✓	
Occipital_Sup_R			✓	
Temporal_Mid_L			✓	
Temporal_Mid_R	✓	✓		
Temporal_Inf_R	✓	✓		
Putamen_R	✓	✓		
Calcarine_L			✓	
Precuneus_R			✓	✓
Precentral_R				✓
Postcentral_R				✓
Parietal_Sup_R				✓
Parietal_Inf_R				✓
Cingulum_Mid_L				✓
Insula_L	✓	✓		
Rolandic_Oper_R	✓			
Rolandic_Oper_L	✓			
Thalamus_R	✓			
Thalamus_L	✓			
Angular_R	✓			
Caudate_L	✓		✓	
Fusiform_R			✓	

3.1.2 GAT



3.1.3 NBS

在 Reho 的量表的相關性分析的結果中，在距狀裂皮質(calcarine)，與 CAMS、自覺損傷、他人評價、自覺認知能力呈正相關，MMSE、IESR、depression 呈負相關。在額葉(frontal lobe)在量表中正負相關都有出現。在腦島(left insula)，自覺損傷、他人評價、IESR、depression 呈負相關，但同時也在他人評價、depression 有負相關的結果。在右楔前葉(right precuneus)，CAMS、自覺損傷、他人評價、IESR 呈正相關，MMSE、IESR 呈負相關。在顳葉(temporal Lobe)，自覺損傷、他人評價、自覺認知能力、對生活品質衝擊呈正相關，MMSE、anxiety、depression 呈負相關。在左丘腦(left thalamus)，MMSE、自覺損傷、depression 皆呈正相關。

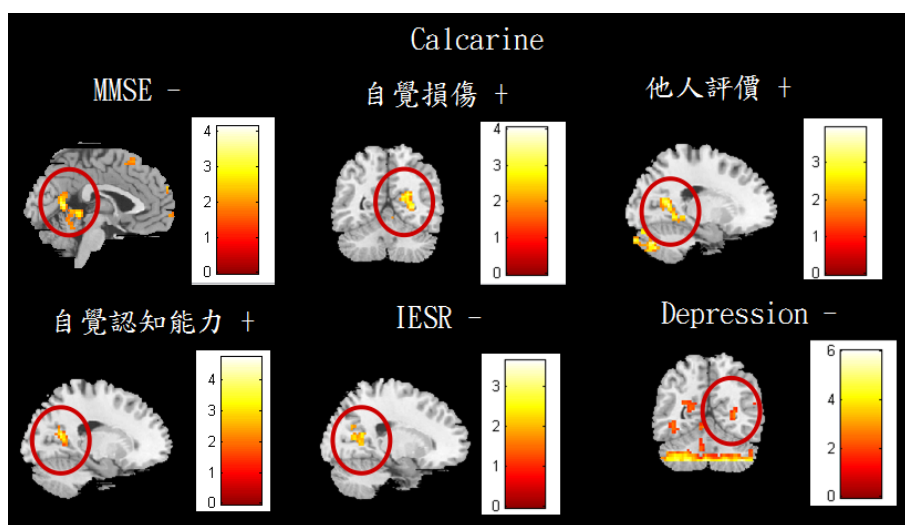


Figure 3.1.4.1 距狀裂皮質

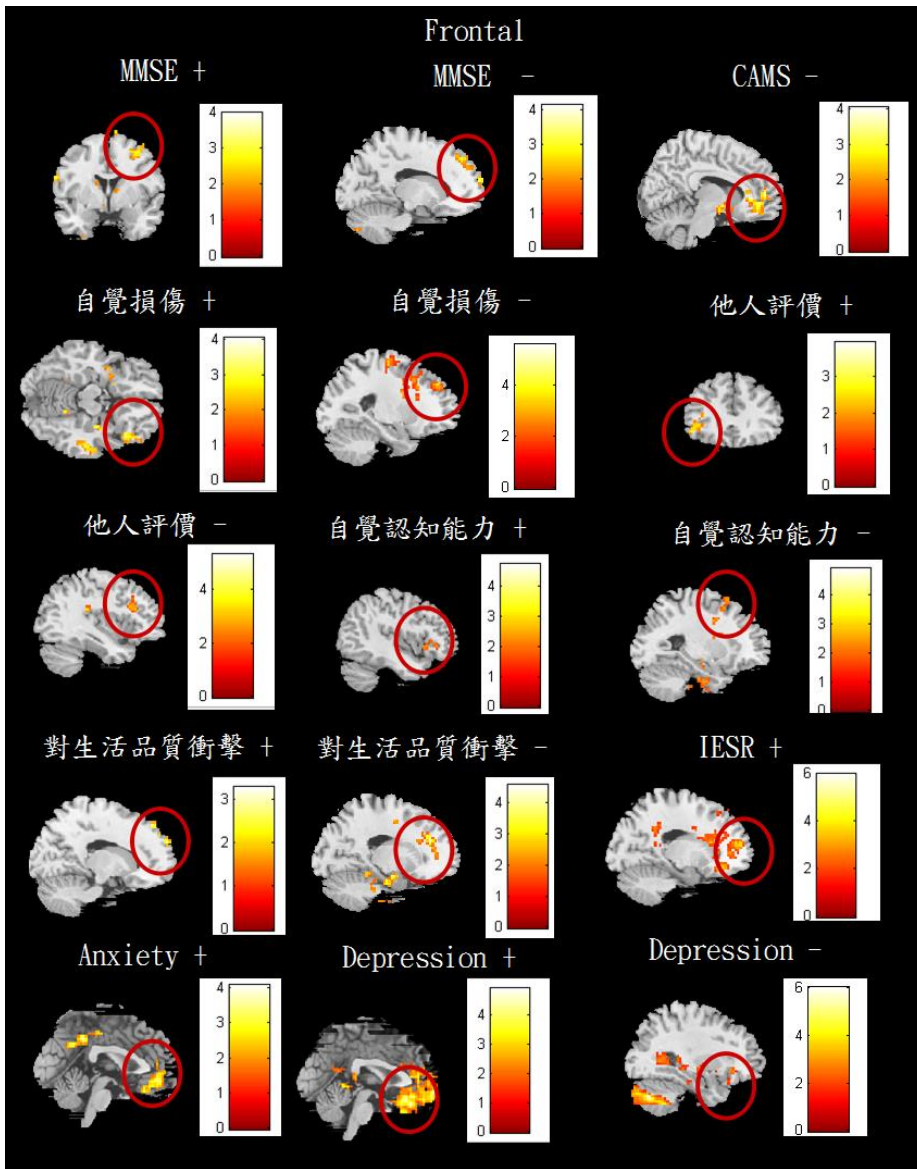


Figure 3.1.4.2 額葉

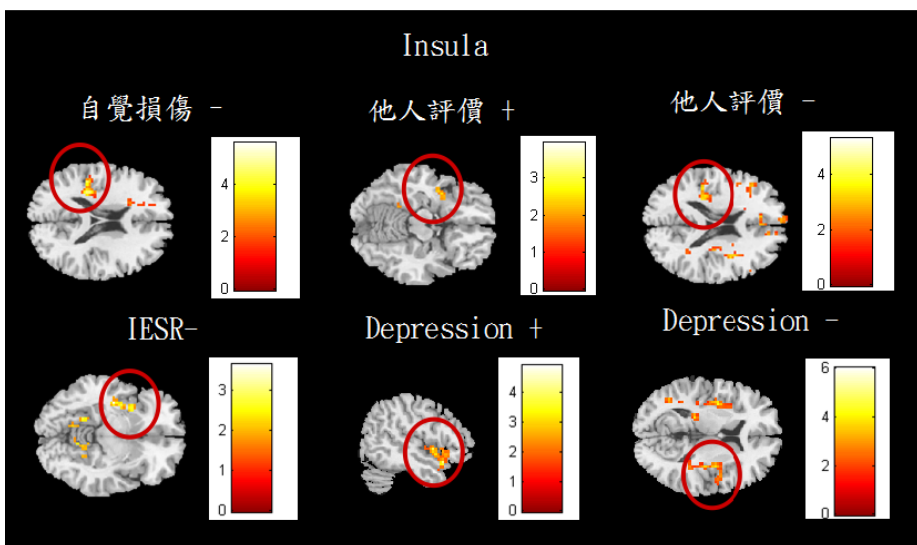


Figure 3.1.4.3 腦島

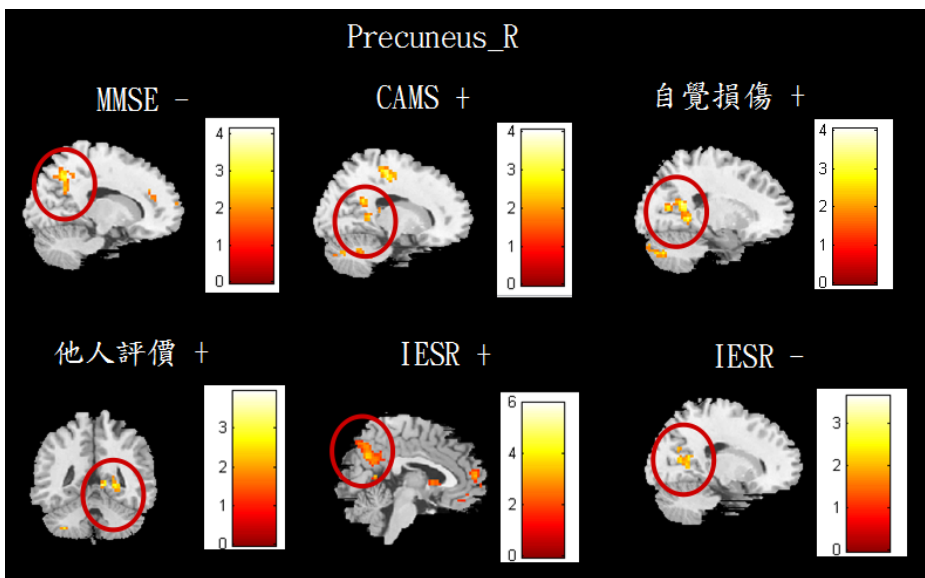


Figure 3.1.4.4 右楔前葉

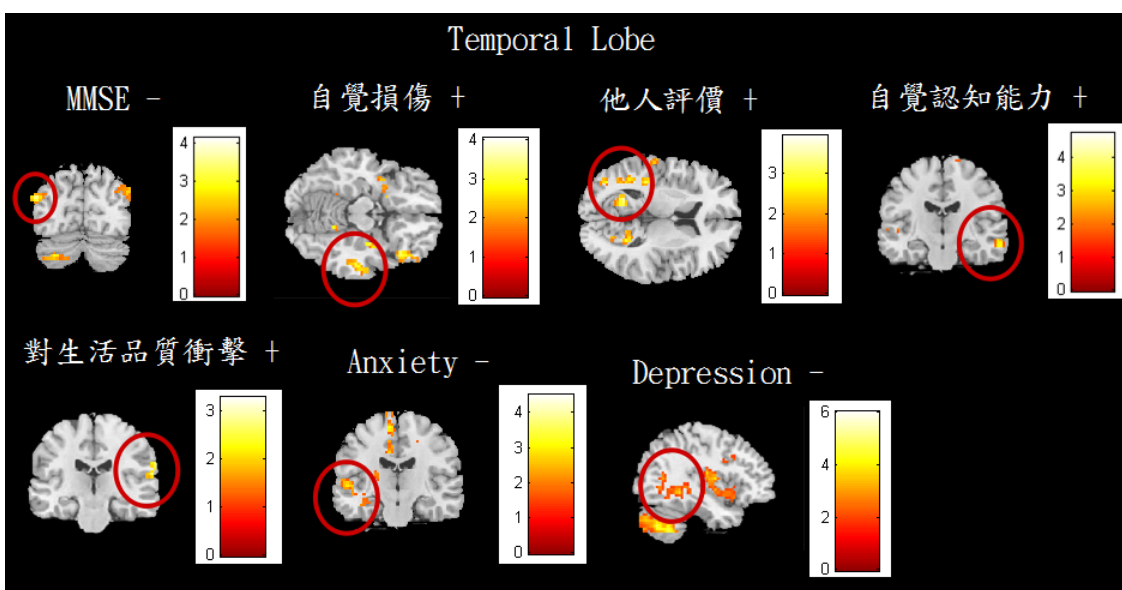


Figure 3.1.4.5 顳葉

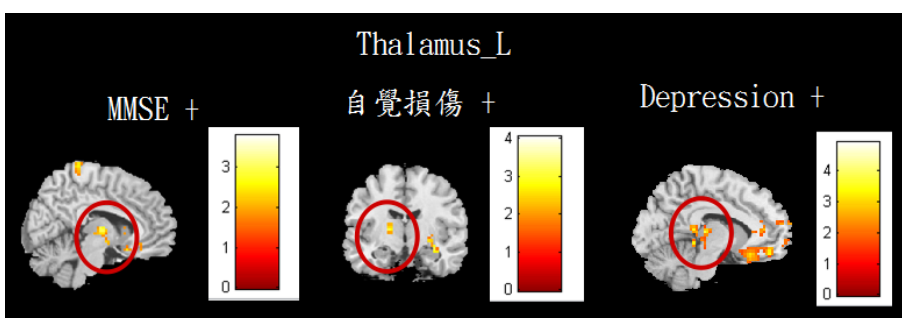


Figure 3.1.4.6 左丘腦

在 ALFF 量表的相關性分析的結果中，右側距狀裂皮質(right calcarine)在 MMSE、自覺損傷、他人評價、自覺認知能力呈正相關，IESR 呈負相關。扣帶迴(cingulum)，MMSE、CAMS、他人評價、自覺認知能力呈負相關，與 depression 呈正相關。在額葉，對生活品質衝擊、anxiety、depression 呈正相關，MMSE、CAMS、自覺損傷、他人評價、anxiety 呈負相關。在海馬迴 (hippocampus)，MMSE、CAMS、

depression 呈正相關，自覺損傷、他人評價、自覺認知能力、對生活品質衝擊呈負相關。在腦島(insula)，MMSE、自覺損傷、自覺認知能力、對生活品質衝擊、anxiety 呈負相關，但在 anxiety 也有看到正相關。左側運動輔助區(left supplementary motor area)，自覺損傷、他人評價、自覺認知能力呈正相關。在顳葉(temporal Lobe)，MMSE、CAMS、自覺損傷、他人評價、自覺認知能力、對生活品質衝擊呈負相關，CAMS、自覺損傷、他人評價、Anxiety 呈正相關。以上的結果皆有達到統計上的顯著性(p-value <0.05)。

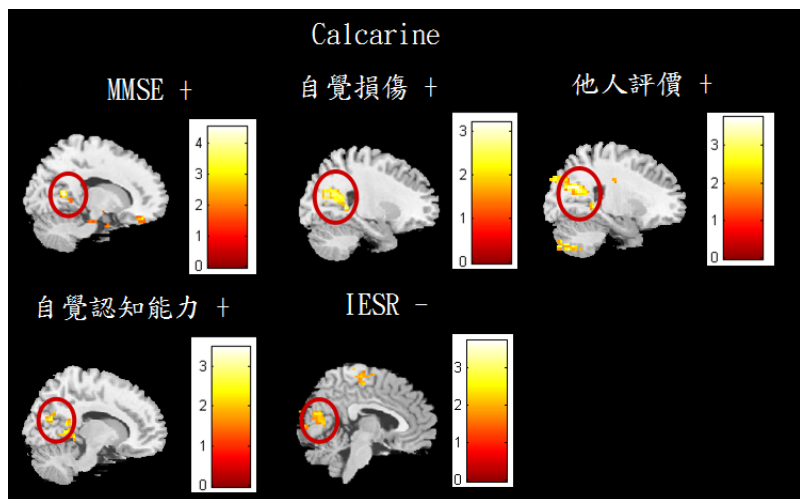


Figure 3.1.4.7 右側距狀裂皮質

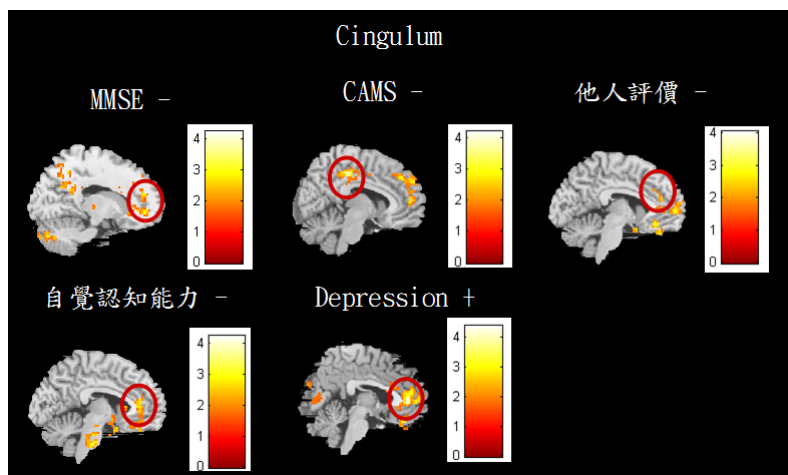


Figure 3.1.4.8 扣帶迴

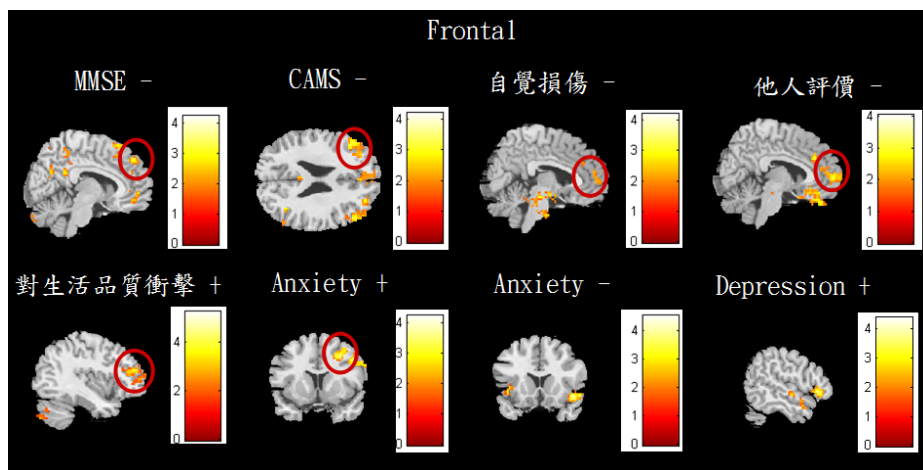


Figure 3.1.4.9 額葉

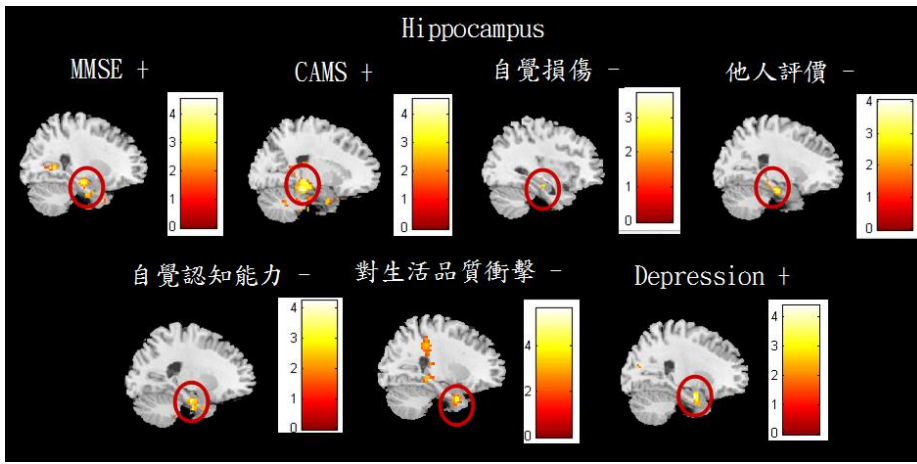


Figure 3.1.4.10 海馬迴

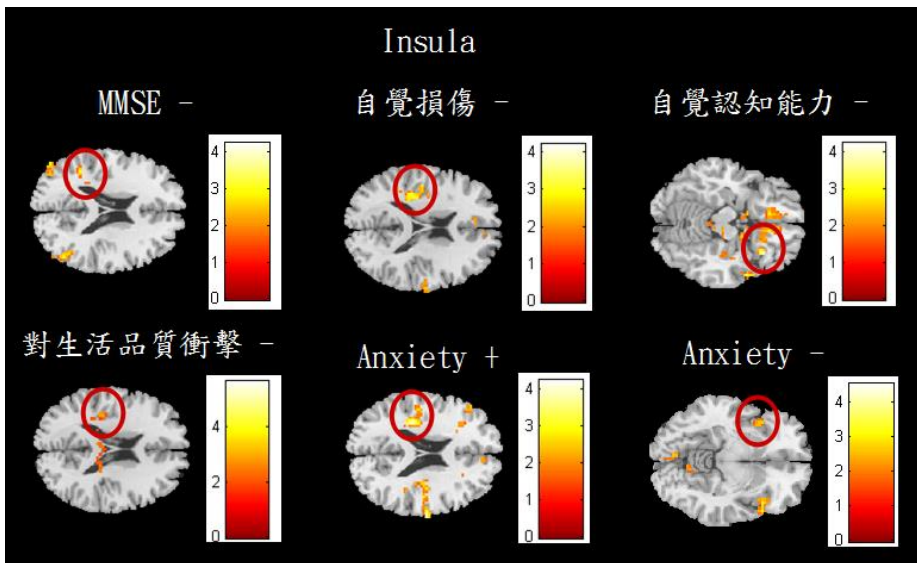


Figure 3.1.4.11 腦島

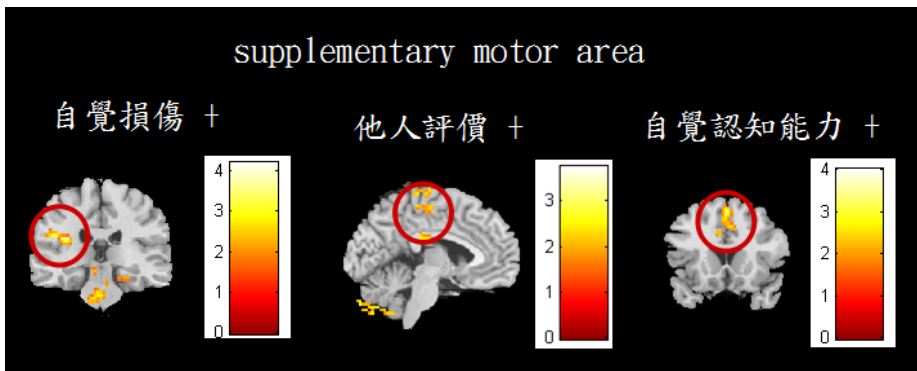


Figure 3.1.4.12 左側運動輔助區

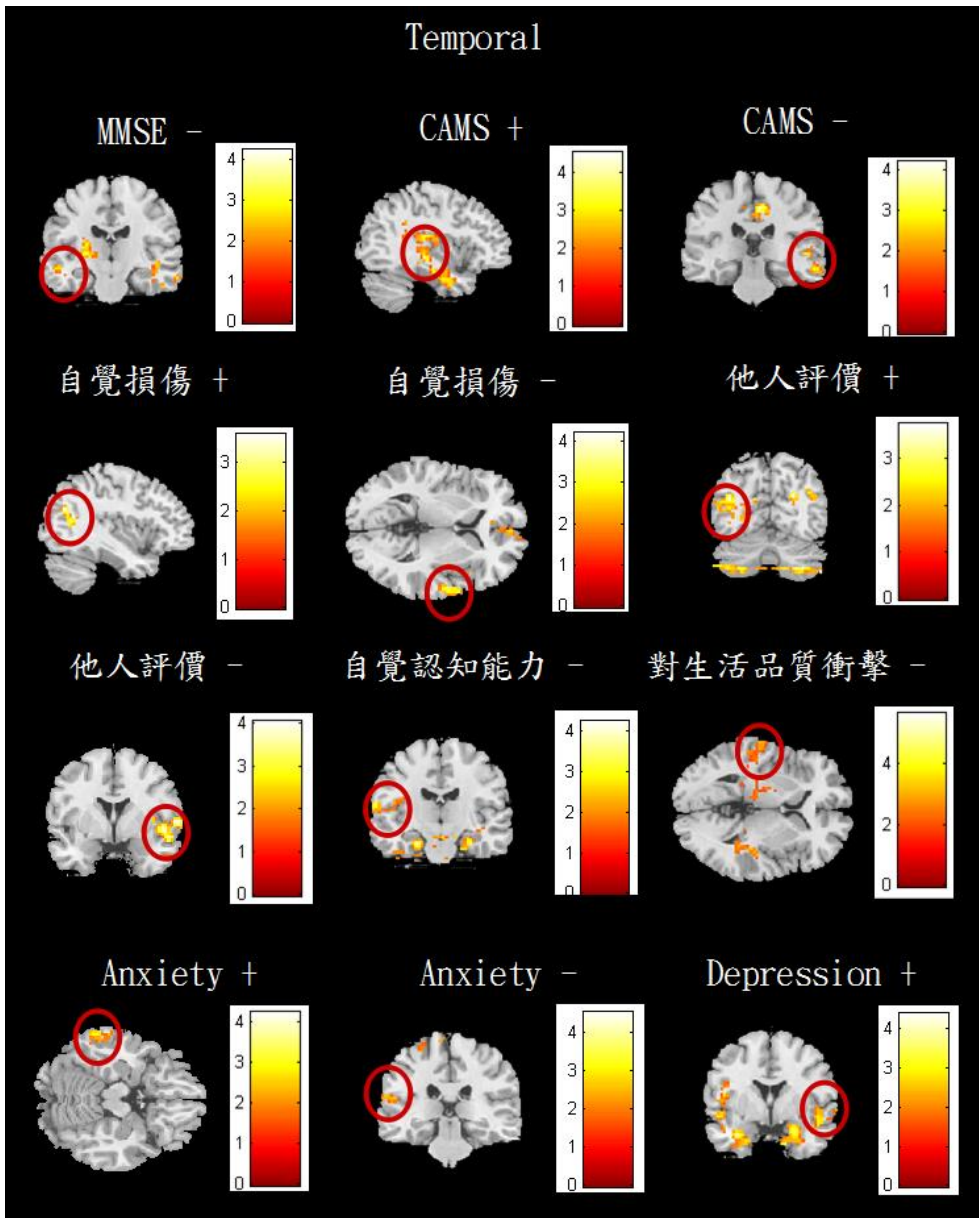


Figure 3.1.4.13 顳葉

3.2 化療前 VS 正常

3.2.1 VBA

在 ReHo 的 VBA 分析中，發現在中枕葉回(middle occipital gyrus)、左額葉(left frontal lobe)、右角回(right angular)、前扣帶迴(right anterior cingulum)、右頂葉(right parietal lobe)、左楔前葉(left precuneus)、雙側顳葉(bilateral temporal lobe)等腦區，化療前病人腦區的區域同質性大於正常人。而在左楔前葉(left precuneus)、右側顳葉(right temporal lobe)、右側中央溝前回(right precentral)，正常人腦區的區域同質性大於化療前病人。

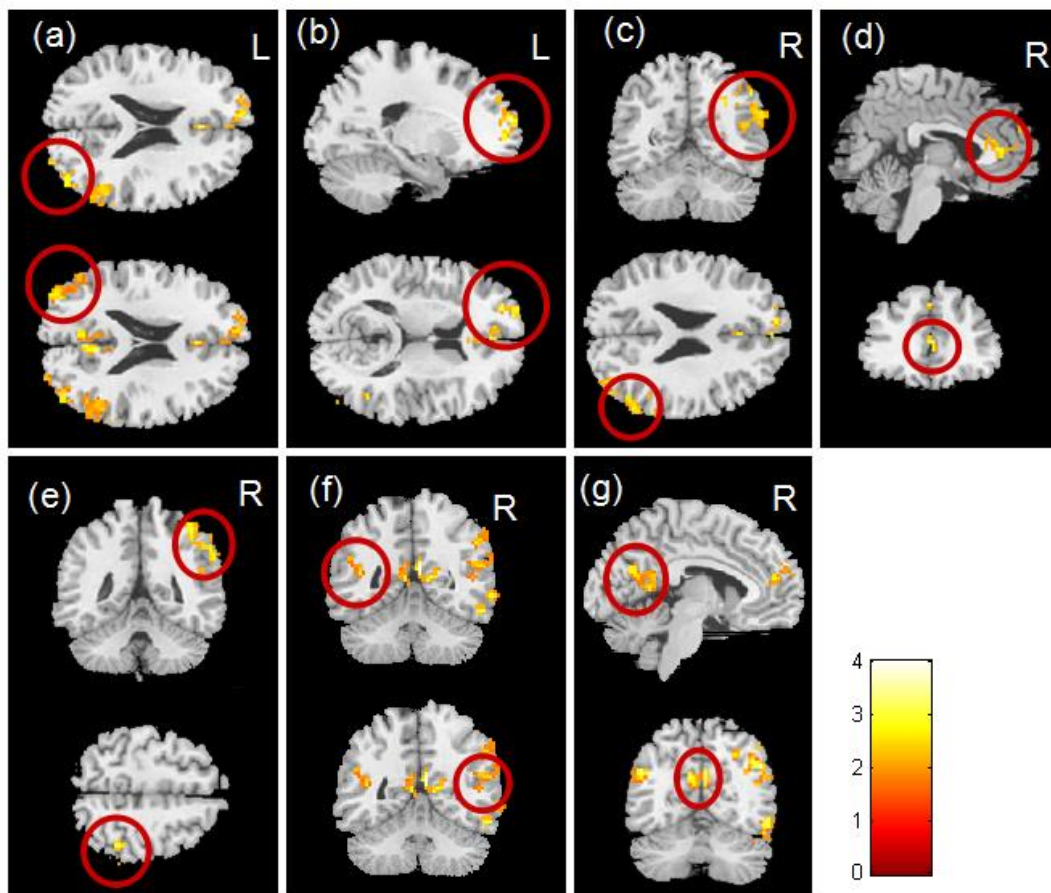


Figure 3.2.1.1 (a)中枕葉回、(b)左額葉、(c)右角回、(d)前扣帶迴、(e)右頂葉、(f)左楔前葉、(g)雙側顳葉，化療前病人腦區的區域同質性大於正常人。

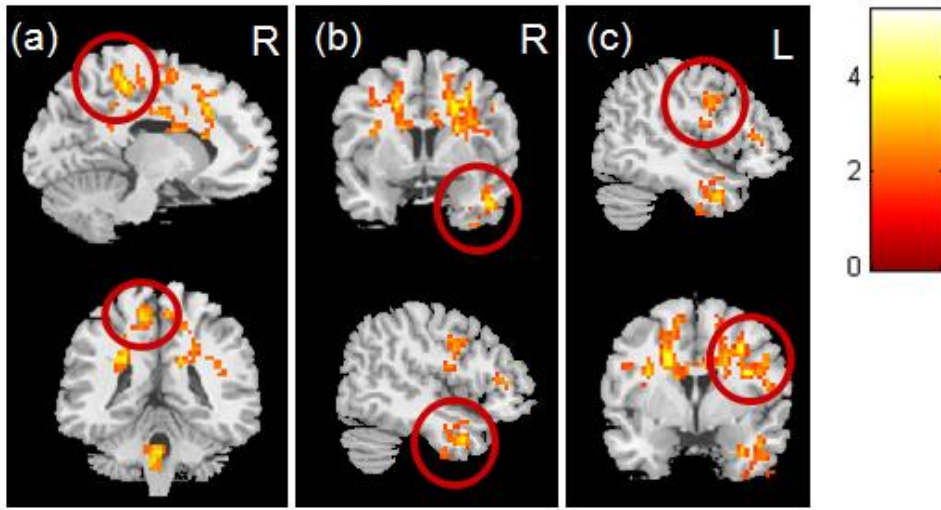


Figure 3.2.1.2 (a)左楔前葉、(b)右側顳葉、(c)右側中央溝前回，正常人腦區的區域同質性大於化療前病人。

在 ALFF 的 VBA 分析中，發現在雙側角回(bilateral angular)、左額葉(left frontal lobe)、左枕葉(left occipital lobe)、左側下頂葉(left inferior parietal lobe)、左楔前葉(left precuneus)、右緣上回(right supramarginal gyrus)、右側顳葉(right temporal lobe)等腦區，化療前病人腦區的活性大於正常人。在右額葉(right frontal lobe)、右枕葉(right occipital lobe)、左顳葉(left temporal lobe)、右丘腦(right thalamus)，正常人腦區的活性大於化療前病人。

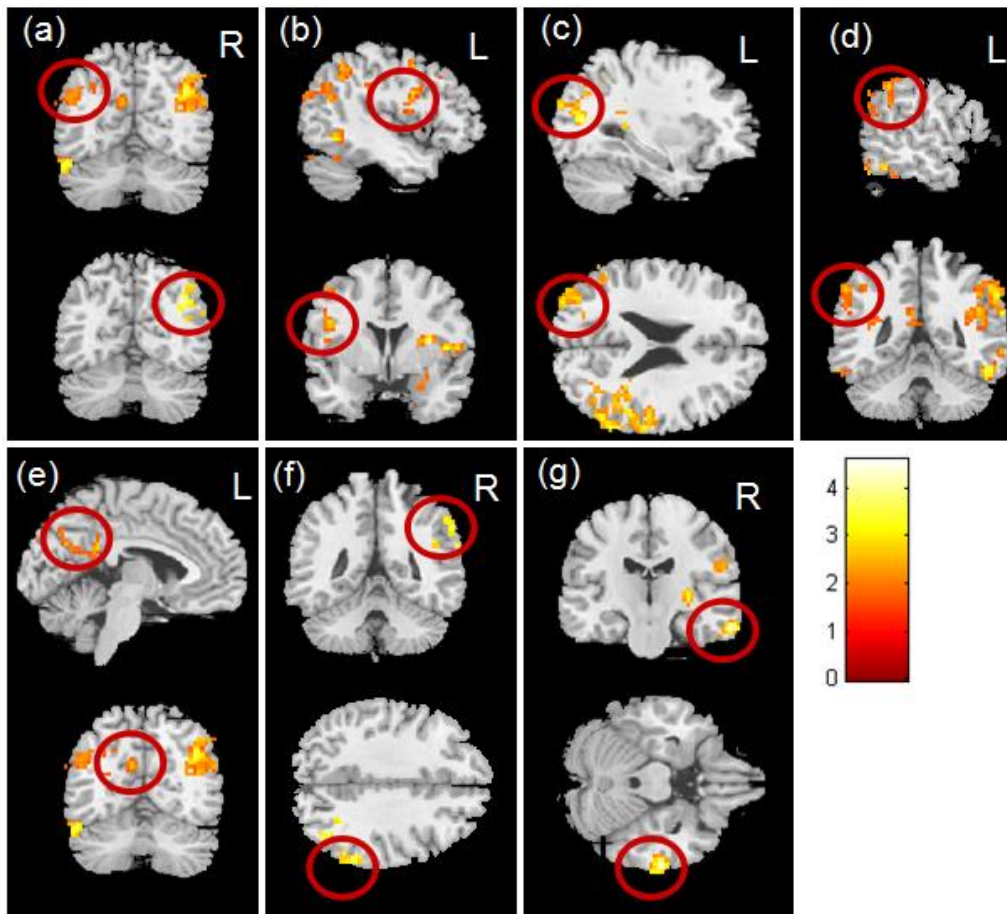


Figure 3.2.1.3 (a)雙側角回、(b)左額葉、(c)左枕葉、(d)左側下頂葉、(e)左楔前葉、(f)右緣上回、(g)右側

顳葉，化療前病人腦區的活性大於正常人。

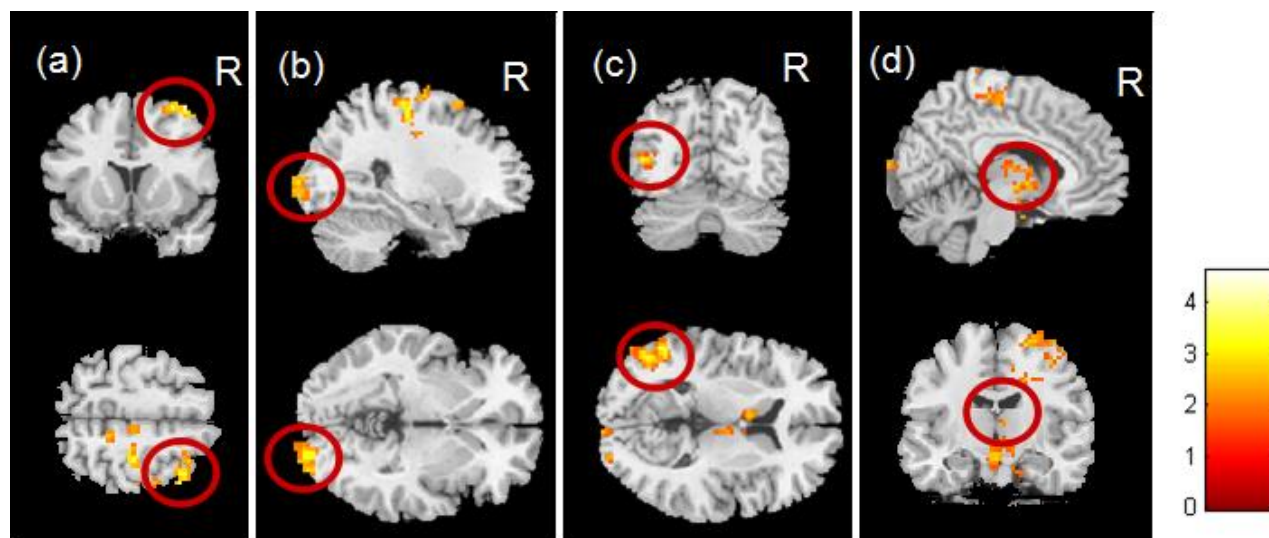
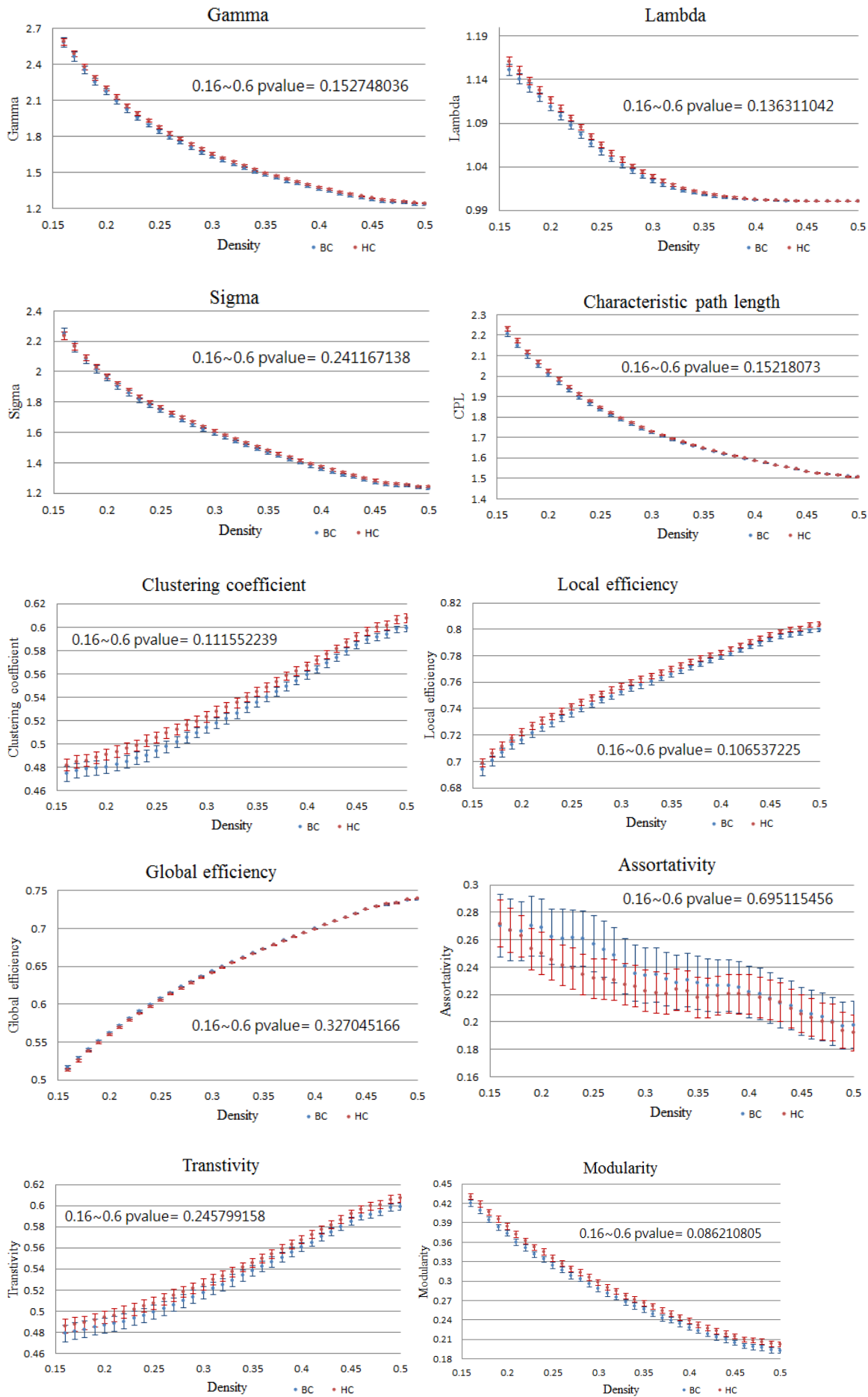


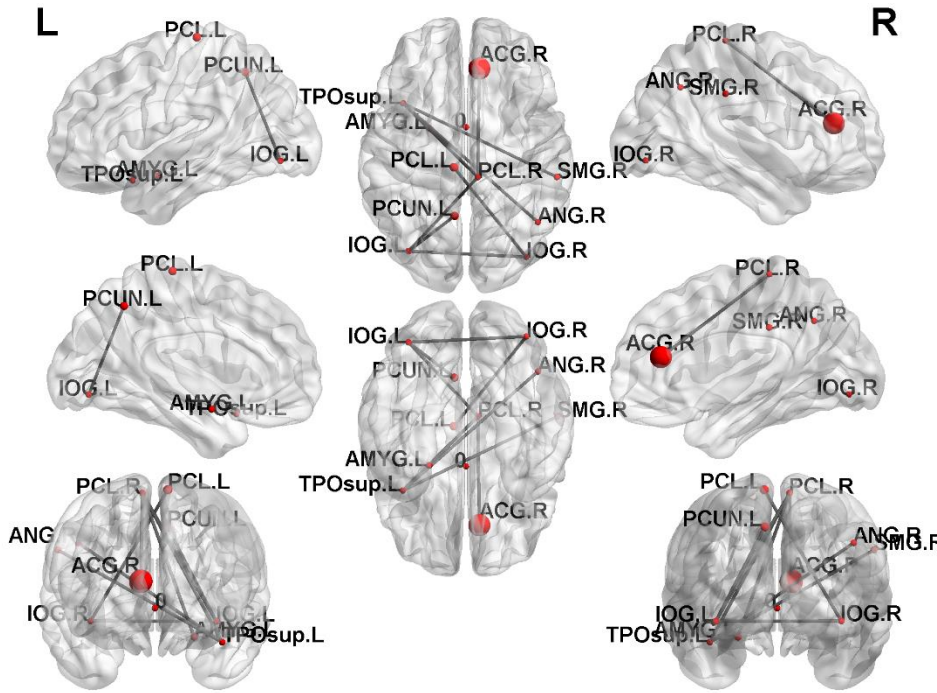
Figure 3.2.1.4 (a)右額葉、(b)右枕葉、(c)左顳葉、(d)右丘腦，正常人腦區的活性大於化療前病人。

3.2.2 GAT

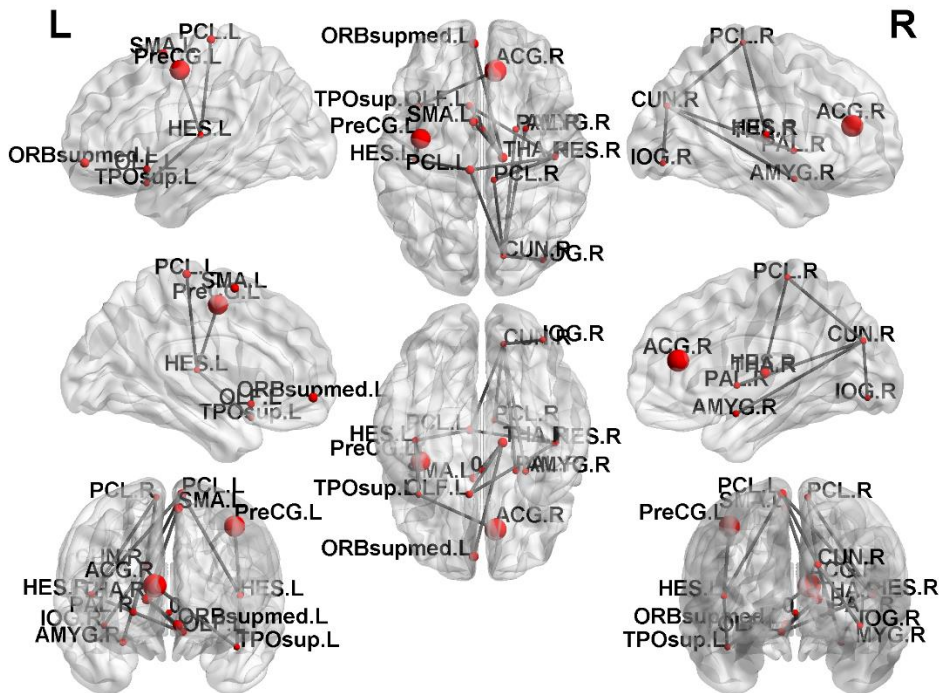


3.2.3 NBS

化療前 > 正常：



化療前 < 正常：



3.3 化療後 VS 正常

3.3.1 VBA

在 ReHo 的 VBA 分析中，在右角回(right angular)、左額葉(left frontal lobe)、右頂葉(right parietal lobe)、右楔前葉(right precuneus)、雙側顳葉(bilateral temporal lobe)，化療後病人腦區的區域同質性大於正常人。在右額葉(right frontal lobe)、左丘腦(left thalamus)正常人腦區的區域同質性大於化療後病人。

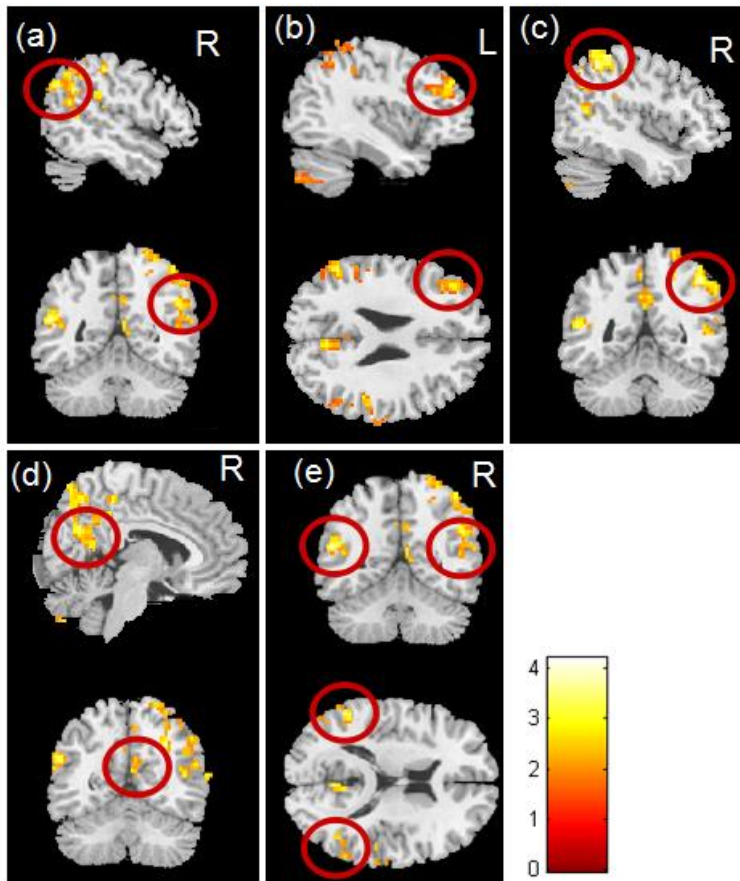


Figure 3.3.1.1 (a)右角回、(b)左額葉、(c)右頂葉、(d)右楔前葉、(e)雙側顳葉，化療後病人腦區的區域同質性大於正常人。

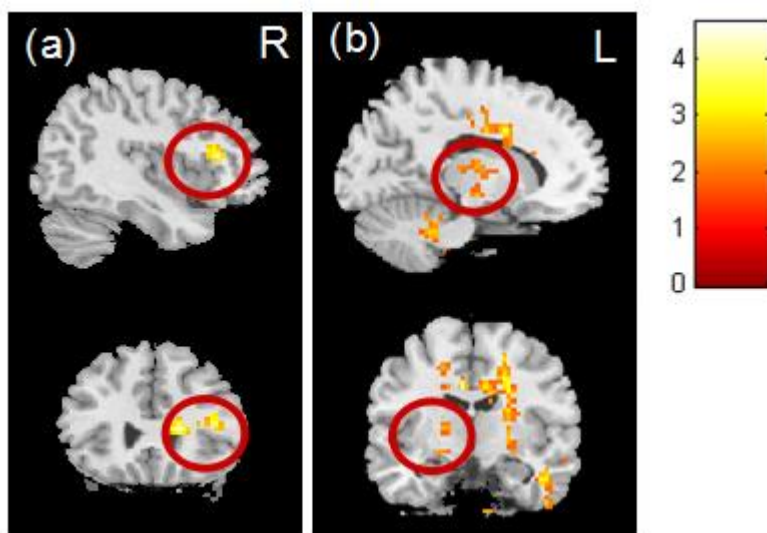


Figure 3.3.1.2 (a)右額葉、(b)左丘腦，正常人腦區的區域同質性大於化療後病人。

在 ALFF 的 VBA 分析中，在左楔前葉(left precuneus)、左額葉(left frontal lobe)、右角回(right angular)、下頂葉(inferior parietal lobe)、右緣上回(right supramarginal gyrus)，化療後病人腦區的活性大於正常人。以及在右楔前葉(right precuneus)、右丘腦(right thalamus)正常人腦區的活性大於化療後病人。

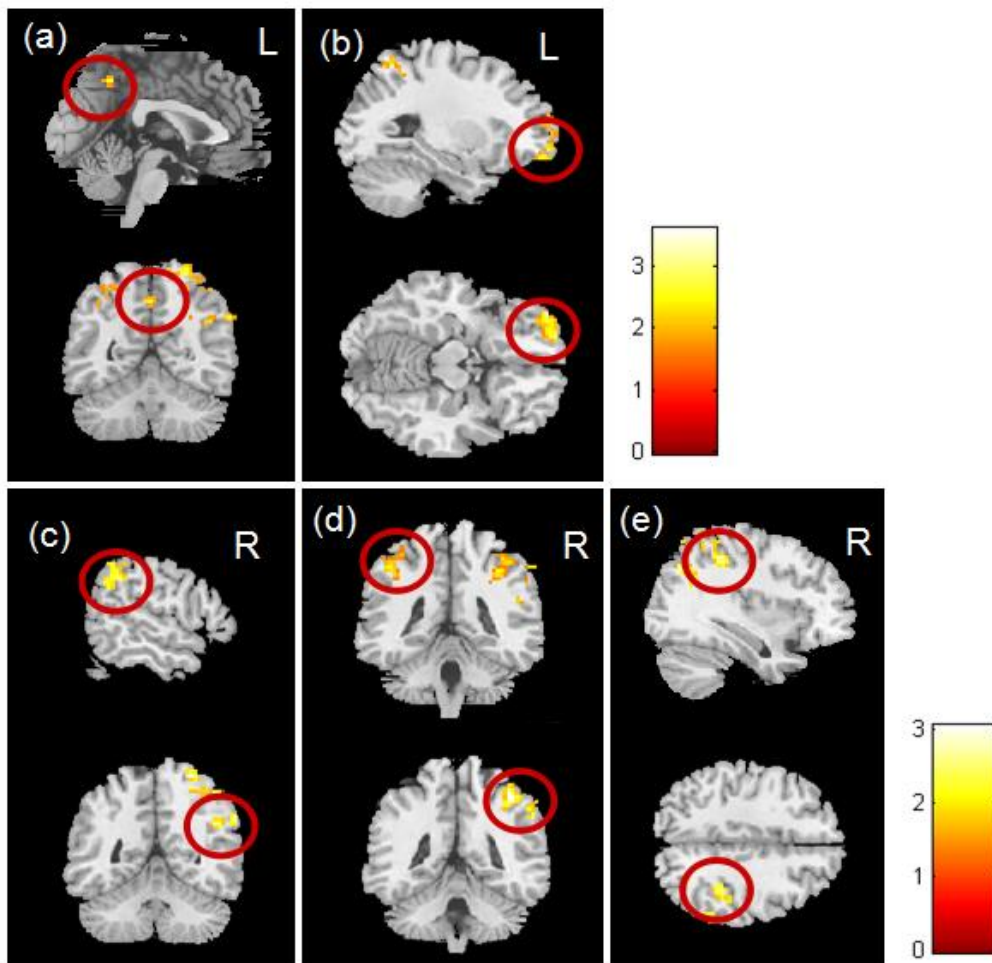


Figure 3.3.1.3 (a)左楔前葉、(b)左額葉、(c)右角回、(d)下頂葉、(e)右緣上回，化療後病人腦區的活性大於正常人。

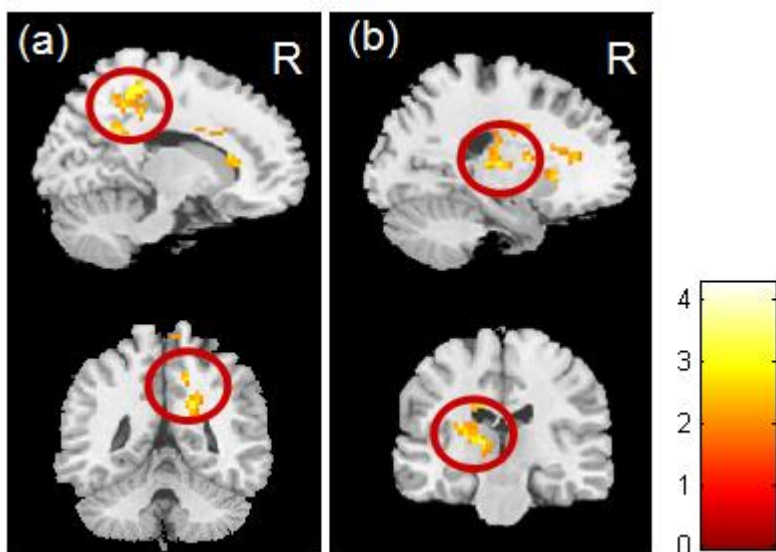
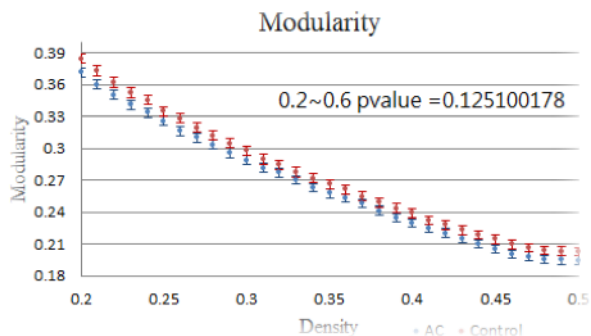
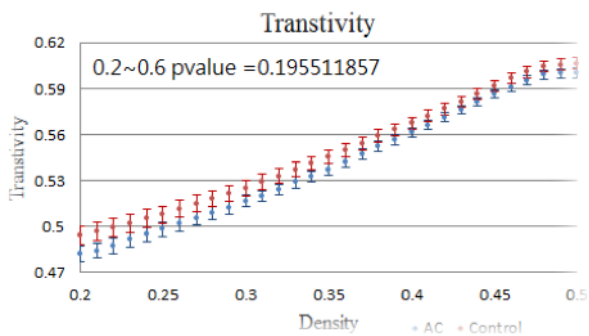
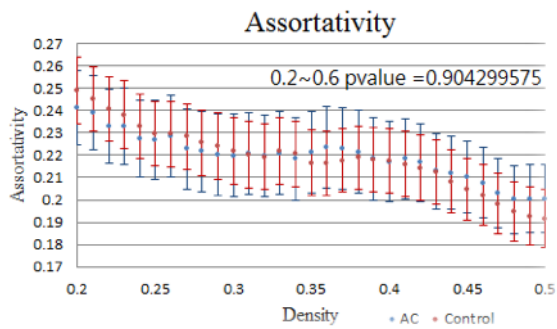
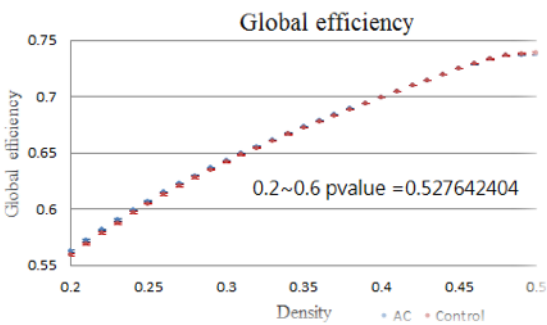
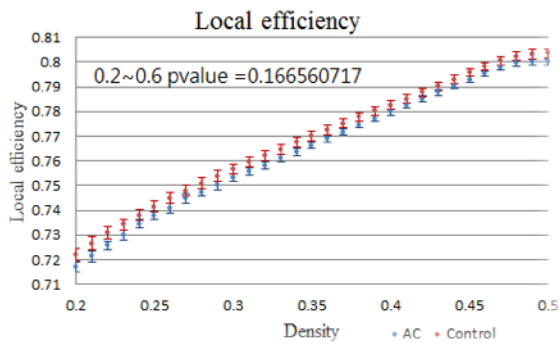
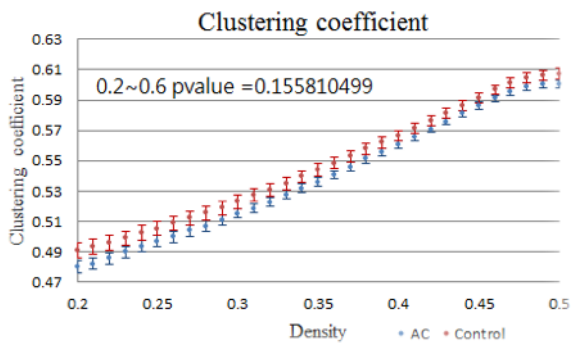
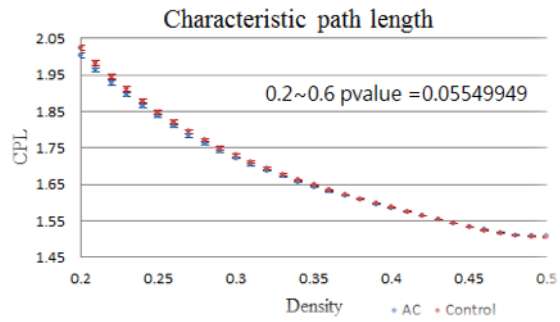
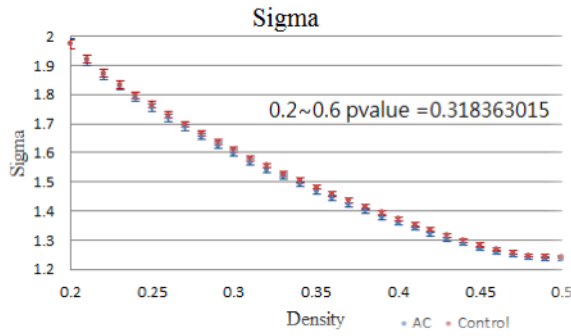
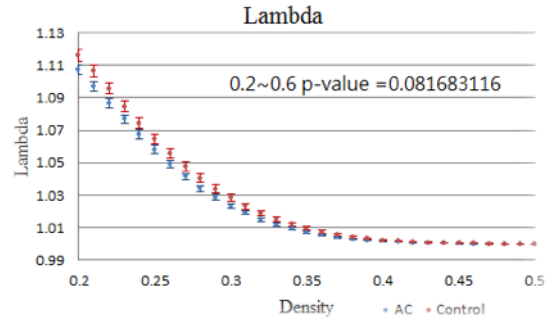
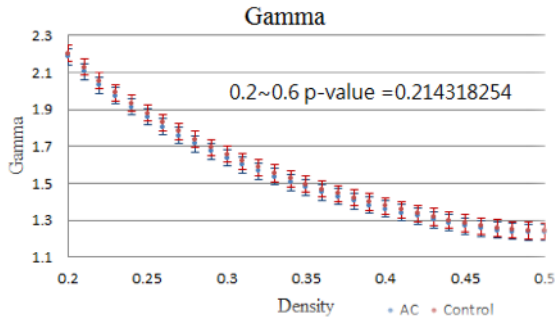


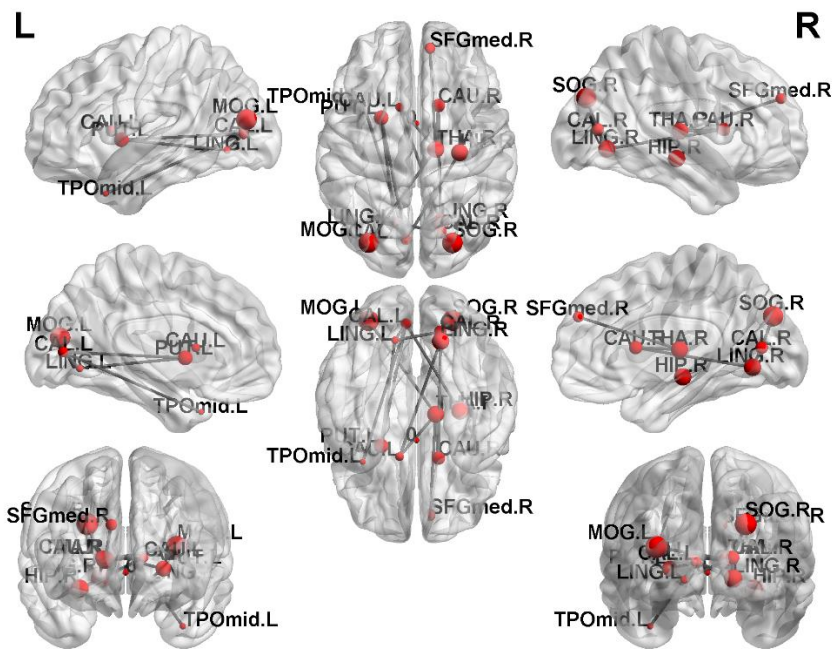
Figure 3.3.1.4 (a)右楔前葉、(b)右丘腦，正常人腦區的活性大於化療後病人。

3.3.2 GAT



3.3.3 NBS

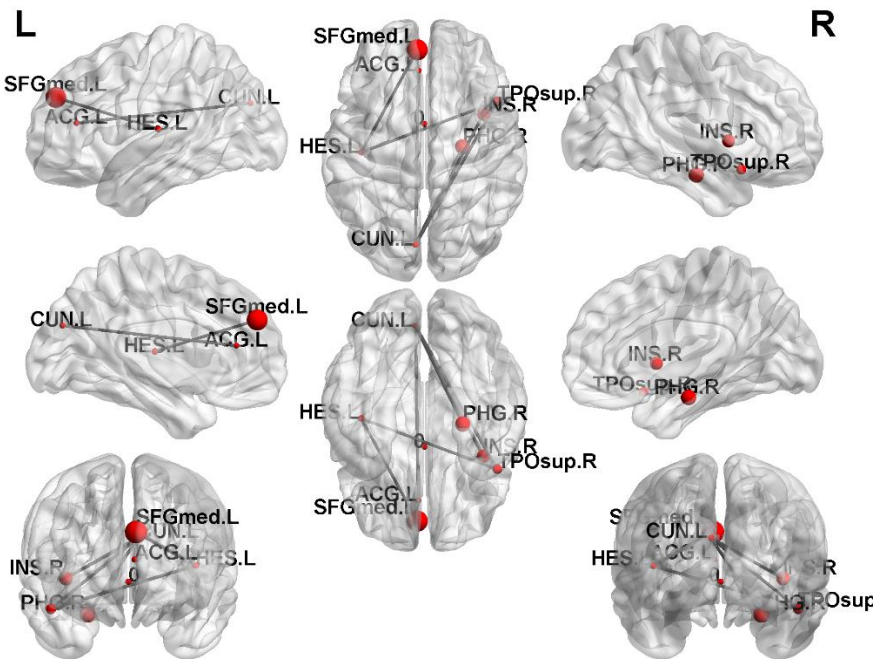
化療後 > 正常：



化療後>正常

- Frontal_Sup_Medial_R
- Hippocampus_R
- Calcarine_L
- Calcarine_R
- Lingual_L
- Lingual_R
- Occipital_Sup_R
- Occipital_Mid_L
- Caudate_L
- Caudate_R
- Putamen_L
- Thalamus_R
- Temporal_Pole_Mid_L

化療後 < 正常：



化療後<正常

- Frontal_Sup_Medial_L
- Insula_R
- Cingulum_Ant_L
- ParaHippocampal_R
- Cuneus_L
- Heschl_L
- Temporal_Pole_Sup_R

3.4 GQI

3.4.1 Voxel based analysis

乳癌化療組與乳癌未化療組相比，分析結果顯示，乳癌化療組的某些腦區的 GFA 和 NQA 均顯著降低，ISO 顯著升高 ($p < 0.01$)，如下圖。

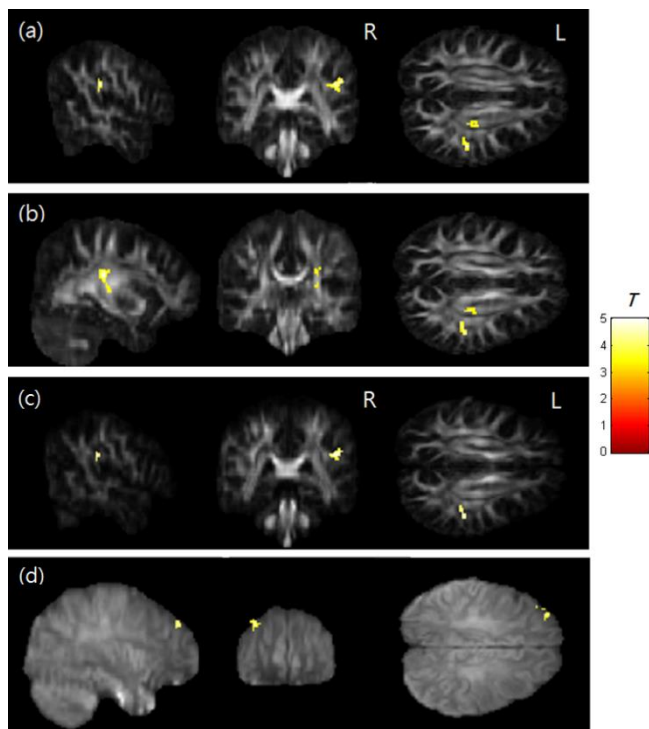


Figure 3.4.1.1 (a) Right superior longitudinal fasciculus, GFA and NQA (after < before), (b) Right posterior corona radiate, GFA and NQA (after < before), (c) Right superior longitudinal fasciculus, GFA and NQA (after < before), (d) Left middle frontal gyrus, ISO (after > before)

乳癌化療組與健康對照組相比，分析結果顯示，乳癌化療組的某些腦區的 GFA 和 NQA 均顯著降低 ($p < 0.01$)，如下圖。

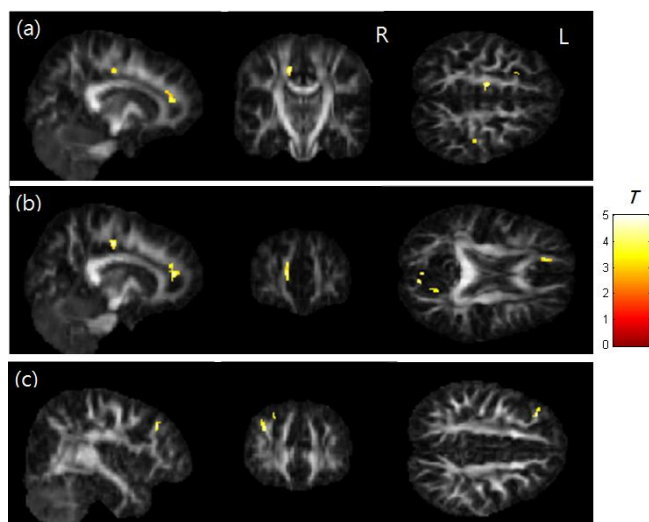


Figure 3.4.1.2 (a) Left superior corona radiata, GFA and NQA, (after < control), (b) Left superior frontal gyrus, GFA and NQA, (after < control), (c) Left middle frontal gyrus, GFA and NQA, (after < control)

乳癌未化療組與健康對照組相比，分析結果顯示，乳癌未化療組的某些腦區的 GFA 和 NQA 均顯著降低，ISO 顯著升高 ($p < 0.01$)，如下圖。

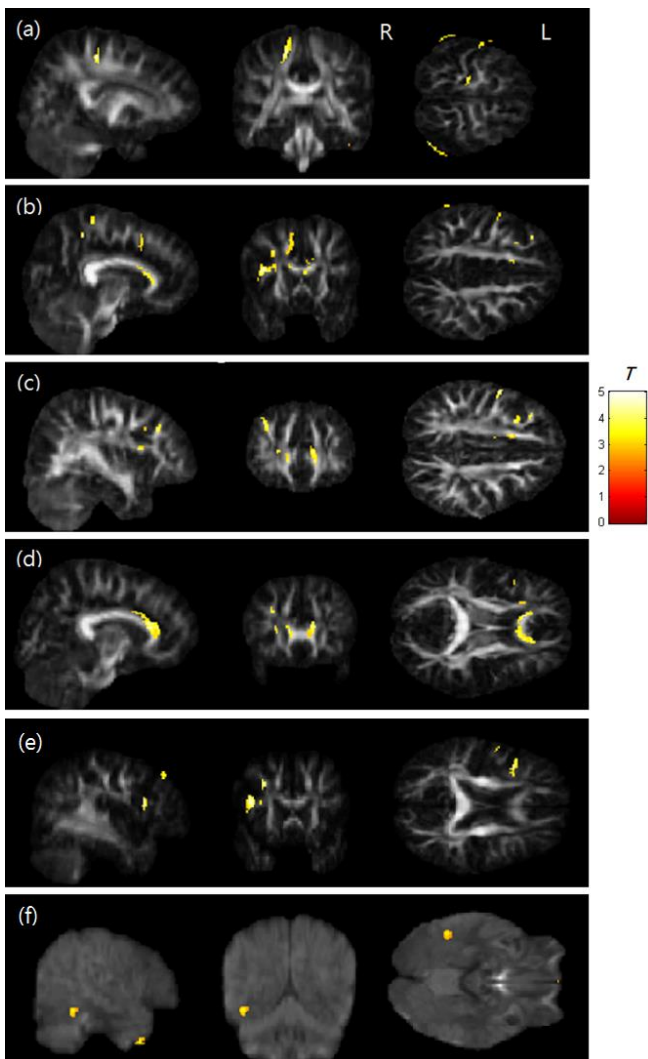
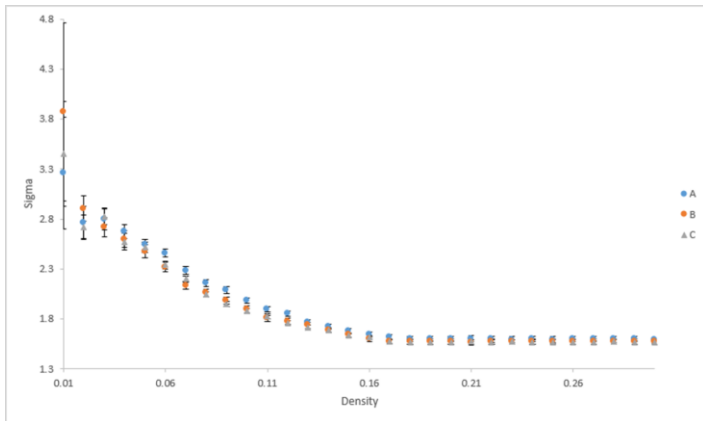
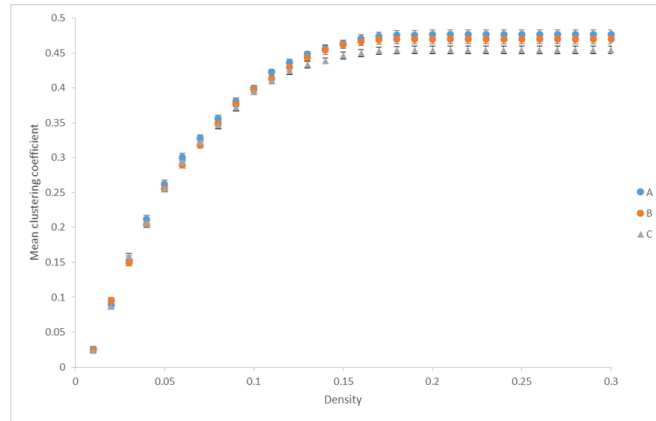
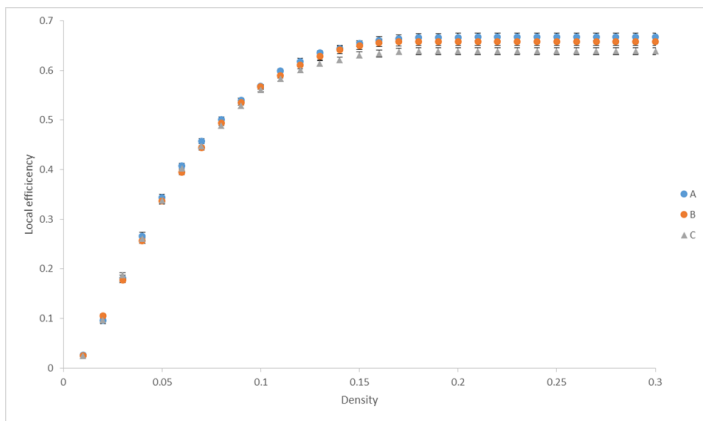


Figure 3.4.1.3 (a) Left pre-central blade, GFA and NQA (before < control), (b) Left superior frontal gyrus, GFA and NQA (before < control), (c) Left Middle frontal gyrus, GFA and NQA (before < control), (d) Body of corpus callosum, GFA and NQA (before < control), (e) Left inferior frontal gyrus, GFA and NQA (before < control), (f) Left inferior temporal gyrus, ISO (before > control)

3.4.2 Graph theoretical analysis

只有乳癌化療組與健康對照組之間拓撲參數指標有顯著差異，分別是 Local efficiency 和 Mean clustering coefficient，如下圖。另外，根據 Small-worldness index 三組受試者之大腦網路屬性皆為小世界屬性，如下下圖。其中 A = 乳癌化療組、B = 乳癌未化療組、C = 健康對照組。



3.4.3 Multiple regression analysis

以下為神經心理學評估與 GQI 指標之間的相關性(如下表)及影像分析結果(如下圖)

	FACT-Cog					HADS			
	MMSE	Perceived cognitive impairments	Impact on quality of life	Comments from others	Perceived cognitive abilities	CAMS-R	IES-R	Anxiety	Depression
Right pre-central blade	☆		☆△					★	★▲
Right posterior thalamic radiation	☆△								
Right superior frontal blade		☆	☆	☆△	☆	☆		★	
Right inferior frontal blade						☆			
Right cuneus							○		
Right posterior corona radiata						☆			
Right lingual gyrus		●		●	●			○	
Right sagittal stratum		△		☆△	☆				▲
Left postcentral gyrus							★○		
Left precuneus							○		
Left inferior parietal lobule							○		
Left posterior limb of internal capsule			☆			☆			
Left Occipital blade						△			
Left superior longitudinal fasciculus		☆							
Bilateral Cerebral peduncle			☆						
Left Cerebral peduncle			△						
Body of corpus callosum								★▲	★

☆ = GFA(+), ★ = GFA(-)
 △ = NQA(+), ▲ = NQA(-)
 ○ = ISO(+), ● = ISO(-)

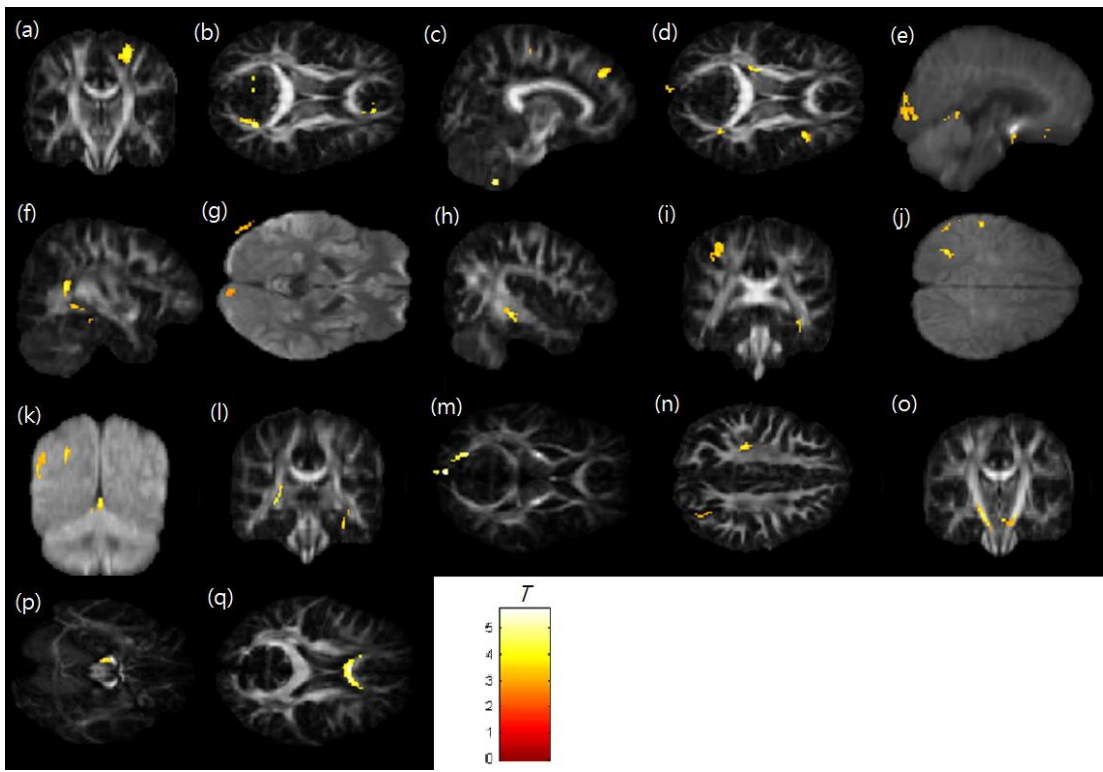


Figure 3.4.3.1 (a) Right pre-central blade, (b)Right posterior thalamic radiation, (c) Right superior frontal blade, (d) Right inferior frontal blade, (e) Right cuneus, (f) Right posterior corona radiate, (g) Right lingual gyrus, (h) Right sagittal stratum, (i) Left postcentral gyrus, (j) Left precuneus, (k) Left inferior parietal lobule, (l) Left posterior limb of internal capsule, (m) Left Occipital blade, (n) Left superior longitudinal fasciculus, (o) Bilateral Cerebral peduncle, (p) Left Cerebral peduncle (q)Body of corpus callosum

4. 討論

由於額葉區域與認知功能相關。化療可能引起神經毒性腦損傷，導致細胞死亡增加並抑制細胞增殖。以前的研究表明某些化療與前額功能障礙之間有關聯 (Kesler SR, 2009)。然而，化療組可能通過簡單的行為調整來補償某些執行功能障礙，在結果上才會看見正負相關皆有的結果。先前也有研究顯示，前額葉和顳葉與在患者身上常見的執行功能、記憶、學習、情緒調節的缺陷有關。但在一項調查乳癌患者口腔記憶的研究 (Kesler SR, 2009)，發現右上顳回、右上額葉和雙側腦島在檢索時的活性增加。腦島是眾所周知的參與疼痛治療。(Peyron R, 2000) 然而患者可能使用藥物來緩解疼痛，造成在正相關及負相關皆有看到結果。而運動輔助區域涉及執行控制，疼痛預測和疼痛的情感成分。在右側海馬和右側海馬旁，我們發現較弱的腦區活性，與先前的研究相符 (Bruno J, 2012; Wefel JS, 2010)。乳癌患者顯示持續的記憶缺陷或以前不存在的記憶缺陷。這個楔前葉涉及記憶任務 (Wallentin M, 2006)。在記憶的回憶中，有人認為，楔前葉決定是否存在可能對海馬有用的上下文信息。這樣的機制下，楔前葉可能參與許多過程，如注意力，情景記憶檢索，工作記憶和意識知覺 (Boruchow IB, 1991)。一項調查研究表明，與進行 Visuospatial N-back 任務時，乳癌組與健康對照組相比，丘腦的活動增加 (Scherling C, 2011)。然而我們的研究是建立在靜息態功能性磁振造影。還有一項研究顯示，多柔比星 (doxorubicin) 注入尾狀核殼，會造成動物腹側被蓋區和丘腦的神經元死亡 (van der Kooy D, 1985)。角回在於將視覺信息轉移到韋尼克氏區 (Wernicke)，使視覺看到的詞彙具有意義。它還涉及到與語言，數字處理和空間認知，記憶檢索，注意力和心理理論相關的一些過程，可能由於腦區之間的網絡關係，如海馬及額葉，使化療組的角回也有受到影響。

乳癌病患做完化療後在大腦的結構變化在近幾年有相當多的研究，像是 Bergouignan et al., Kesler et al., Koppelmans et al. 都有相關的研究指出大腦中的灰質和白質在做完化療後的體積都有縮小的情況 (Bergouignan, Lefranc et al. 2011, Koppelmans, de Ruiter et al. 2012, Kesler, Janelsins et al. 2013)，而甚至還有些研究清楚的指出病患是在哪個特定的腦區有縮小的情況，如 Masatoshi Inagaki et al. 指出 prefrontal, parahippocampal, cingulate gyrus and precuneus 的這幾個腦區在乳癌病患組當中都有變小的趨勢 (Inagaki, Yoshikawa et al. 2007)，而 McDonald et al. 也發表過很多篇相關的研究，並指出在 frontal 和 temporal regions 也有在乳癌病患組中變小的情況 (McDonald and Saykin 2013)，而另一篇也提出了做完化療後在 frontal regions 會變小，而這個腦區和認知功能、執行能力和記憶的處理有關係 (McDonald, Conroy et al. 2013)。另外 McDonald et al. 也有指出在 cerebellar regions 和 right thalamus 也有正常健康婦女大於乳癌

病患的情形的狀況(McDonald, Conroy et al. 2010)，這兩個腦區在本實驗中也有相同的結果而且 p 值皆為 0.0003，結果是符合統計上意義的。而在我們的實驗中正常健康婦女大於化療後乳癌病患最顯著的部分為小腦，而 Desmond et al.的研究也指出小腦和 frontal lobe 皆有管理認知功能的能力(Desmond, Gabrieli et al. 1998)。

大腦白質負責不同大腦區域之間的溝通，其完整性對於最佳的腦功能很重要，大腦白質任何部分的損傷都可能導致認知功能的變化。我們發現 B-C 組的 Voxel based analysis 結果顯著差異較多，A-C 組的顯著差異較少，我們推測 B-C 組受創傷後壓力症候群(Post-traumatic stress syndrome, PTSD)的影響較大。從分析結果顯示創傷後壓力症候群影響的大腦結構為 Body of corpus callosum, Left inferior frontal gyrus and Left inferior temporal gyrus。另外，由 A-B 組的分析結果推測化學藥物毒性對大腦結構之影響在 Right superior longitudinal fasciculus, Left middle frontal gyrus and bilateral corona radiata。於 Graph theoretical analysis，三組的分析結果顯示乳癌化療組的 Local efficiency 和 Mean clustering coefficient 上升，我們推測乳癌化療組在化療結束六至十二個月有創傷後成長(Post-traumatic growth, PTG)之現象。

5. 結論

在化療期間以及化療後所產生的相關認知障礙和壓力創傷是一個重要的臨床問題，我們的 GQI 結果也顯示化療後乳癌患者於特定白質結構變化，並且圖論分析結果發現化療後乳癌患者之結構聯結矩陣於特定腦區明顯較正常健康婦女低，化療後乳癌患者之高腦聯結數目處也較正常健康婦女少，而 local segregation 相關的分析參數與小世界屬性的拓譜參數，經化療乳癌病患與健康控制組相比，皆有顯著的減少，表示化療後乳癌患者的腦部於局部分工能力比正常健康婦女差。而我們的 rs-fMRI 結果也顯示化療後乳癌患者於大部分灰質功能區活化變差，尤其是 frontal region，於圖論分析結果發現化療後乳癌患者高功能聯結度的節點數目相較於正常健康婦女有明顯的減少，而 local segregation 相關的分析參數，經化療乳癌病患與健康控制組相比，皆有顯著的減少，代表在化療後乳癌患者功能分割的能力較低，但在小世界屬性的拓譜參數圖在兩組間沒有明顯的區別，可能代表雖然在功能分割的能力較低但是並未嚴重到影響，由此推測經化療乳癌病患在區域性的功能性聯結有較顯著的變化。本研究進一步證實乳腺癌患者化學治療後的腦損傷，透過 fMRI, GQI 指標與認知能力降低之關聯性，我們發現乳腺癌化療患者的大腦功能與結構變化的證據，並突顯乳癌相關創傷和化療的重要性。因此 fMRI, GQI 指標的變化可用作化學治療導致神經毒性的神經病理學生物指標。

6. 參考文獻

- Bergouignan, L., J. P. Lefranc, M. Chupin, N. Morel, J. P. Spano and P. Fossati (2011). "Breast cancer affects both the hippocampus volume and the episodic autobiographical memory retrieval." PLoS One **6**(10): e25349.
- Cappiello, M., R. S. Cunningham, M. T. Knobf and D. Erdos (2007). "Breast cancer survivors: information and support after treatment." Clin Nurs Res **16**(4): 278-293; discussion 294-301.
- Desmond, J. E., J. D. Gabrieli and G. H. Glover (1998). "Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search." Neuroimage **7**(4 Pt 1): 368-376.
- Garofalo, J. P., S. Choppala, H. A. Hamann and J. Gjerde (2009). "Uncertainty during the transition from cancer patient to survivor." Cancer Nurs **32**(4): E8-E14.
- Inagaki, M., E. Yoshikawa, Y. Matsuoka, Y. Sugawara, T. Nakano, T. Akechi, N. Wada, S. Imoto, K. Murakami and Y. Uchitomi (2007). "Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy." Cancer **109**(1): 146-156.
- Kesler, S., M. Janelins, D. Koovakkattu, O. Palesh, K. Mustian, G. Morrow and F. S. Dhabhar (2013). "Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors." Brain Behav Immun **30 Suppl**: S109-116.
- Koppelmans, V., M. B. de Ruiter, F. van der Lijn, W. Boogerd, C. Seynaeve, A. van der Lugt, H. Vrooman, W. J. Niessen, M. M. Breteler and S. B. Schagen (2012). "Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy." Breast Cancer Res Treat **132**(3): 1099-1106.
- Korgaonkar, M. S., A. Fornito, L. M. Williams and S. M. Grieve (2014). "Abnormal Structural Networks Characterize Major Depressive Disorder: A Connectome Analysis." Biol Psychiatry.
- McDonald, B. C., S. K. Conroy, T. A. Ahles, J. D. West and A. J. Saykin (2010). "Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study." Breast Cancer Res Treat **123**(3): 819-828.
- McDonald, B. C., S. K. Conroy, D. J. Smith, J. D. West and A. J. Saykin (2013). "Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study." Brain Behav Immun **30 Suppl**: S117-125.
- McDonald, B. C. and A. J. Saykin (2013). "Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: chemotherapy and other considerations." Brain Imaging Behav **7**(4): 374-387.
- Smith, A. M., L. A. Walker, M. S. Freedman, C. DeMeulemeester, M. J. Hogan and I. Cameron (2009). "fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis." J Neurol Sci **281**(1-2): 58-63.
- Sporns, O. (2014). "Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience." Nat Neurosci **17**(5): 652-660.
- Yeh, F. C., V. J. Wedeen and W. Y. Tseng (2010). "Generalized q-sampling imaging." IEEE Trans Med Imaging **29**(9): 1626-1635.
- Key TJ et al. (2001). "Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol." **2**(3): 133-40.
- Ahles TA et al. (2012). "Cancer- and Cancer Treatment-Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science." Journal of Clinical Oncology **30**(30): 3675-3686.
- de Ruiter MB et al. (2011). "Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after

chemotherapy for breast cancer.” Hum Brain Mapp. 32(8): 1206-19.

Hosseini SM et al. (2012). “Altered small-world properties of gray matter networks in breast cancer.” BMC Neurol. 12: 28.

Bruno J et al. (2012). “Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors.” Neurobiol Dis. 48: 329-38.

Scherling C et al. (2011). “Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an FMRI study.” Front Hum Neurosci. 5: 122.

Kesler SR et al. (2011). “Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer.” Arch Neurol. 68(11): 1447-53.

López Zunini RA et al. (2013). “Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: a prospective fMRI study.” Brain Imaging Behav. 7(4): 460-77.

Jim HS, Phillips KM, Chait S, et al. (2012). “Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy.” J Clin Oncol. 30(29): 3578-3587.

Tannock IF1, Ahles TA, Ganz PA, et al. (2004). “Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop.” J Clin Oncol 22(11): 2233-2239.

Darshit Parikh (2015). “Post-traumatic Stress Disorder and Post-traumatic Growth in Breast Cancer Patients-a Systematic Review.” Asian Pac J Cancer Prev 16(2): 641-646.

104年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：翁駿程		計畫編號：104-2314-B-040-001-				
計畫名稱：以圖論分析法評估化療對乳癌患者大腦聯結體與認知功能之影響						
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	6	篇	The 50th Annual Meeting of Taiwan Society of Radiological Technologists (TWSRT), Hsinchu, Taiwan, March 25, 2017; No. 0-MR-01. Radiological Society Republic of China Annual Meeting, Taipei, Taiwan, March 18-19, 2017; No. EP158-BN, EP167-BN. The 49th Annual Meeting of Taiwan Society of Radiological Technologists (TWSRT) and the International Conference of Medical Imaging, Taichung, Taiwan, March 27, 2016; 0-MR-11. Radiological Society Republic of China Annual Meeting, Kaohsiung, Taiwan, March 19-20, 2016; OR067-BN, OR073-BN.	
		專書	0	本		
		專書論文	0	章		
		技術報告	0	篇		
		其他	0	篇		
	智慧財產權及成果	專利權	發明專利	申請中	0	
				已獲得	0	
			新型/設計專利		0	
		商標權		0		
		營業秘密		0	件	
		積體電路電路布局權		0		
著作權			0			
品種權			0			
其他			0			
技術移轉	件數	0	件			
	收入	0	千元			
國外	學術性論文	期刊論文	0	篇		
		研討會論文	5		Proc 25th ISMRM Annual Meeting,	

					Honolulu, HI, USA, April 22-27, 2017; No. 4163, 2320, 2569. 19th International Society of Radiographers and Radiological Technologists (ISRRT), World Congress, Seoul, Korea, Oct 20-22, 2016. Proc 24th ISMRM Annual Meeting, Singapore, May 7-13, 2016; No. 4165.
	專書		0	本	
	專書論文		0	章	
	技術報告		0	篇	
	其他		0	篇	
智慧財產權及成果	專利權	發明專利	申請中	0	件
			已獲得	0	
		新型/設計專利	0		
	商標權		0		
	營業秘密		0		
	積體電路電路布局權		0		
	著作權		0		
	品種權		0		
	其他		0		
技術移轉	件數		0	件	
	收入		0	千元	
參與計畫人力	本國籍	大專生	2	人次	影像分析
		碩士生	2		影像分析
		博士生	1		影像分析
		博士後研究員	0		
		專任助理	0		
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士後研究員	0		
		專任助理	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。)					

科技部補助專題研究計畫成果自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現（簡要敘述成果是否具有政策應用參考價值及具影響公共利益之重大發現）或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以100字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形（請於其他欄註明專利及技轉之證號、合約、申請及洽談等詳細資訊）

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以200字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性，以500字為限）

我們成功的以靜息態功能性磁振造影、通用擴散波數取樣磁振造影、配合圖論分析發現化療前後乳癌病患於大腦功能、結構與大腦網路改變的證據，並凸顯乳癌相關的創傷與化療對乳癌患者造成影響的重要性，而化療的副作用也提供日後治療癌症方式的參考。而此平台的建立是相當具有前瞻性的醫學研究，以及臨床應用與醫療市場產業價值。我們的研究結果已經發表數篇國內外研討會論文，也將發表為國際期刊論文。這些成果對於腦神經科學研究、精神醫學研究、磁振造影等科學具有參考價值，並可提高本校醫學研究水準。參與研究之人員可學習磁振造影系統基礎理論、技術、影像分析之能力，以及研發新的造影技術，瞭解建立平台時所面臨之問題，培養解決問題的能力，這些訓練對於從事醫學影像研究者而言非常重要。並藉由本實驗學習磁振造影的操作與分析，可將這些相關技術應用在其它疾病的磁振造影研究，同時了解一個研究計畫的執行過程以及如何將實驗成果做最有價值的運用。未來可將此分析平台應用於相關疾病進展與治療前後的評估，並且可進一步探索或研發神經科學研究與臨床疾病診斷相關技術與醫儀器材，進而提升國內醫療品質、民眾福祉與醫療相關研究之發展。

4. 主要發現

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

說明：(以150字為限)