

科技部補助專題研究計畫成果報告

期末報告

乳癌患者創傷後壓力疾患與化療對心理健康、認知功能與大腦 塑化之影響

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 103-2420-H-040-002-
執行期間：103年01月01日至104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

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-兼任助理人員：李承叡
 博士班研究生-兼任助理人員：沈昭諭

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 104 年 10 月 30 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15名確診之乳癌成人和27名正常對照組。15名乳癌婦女皆接受化療，而所有參與者將於二個時間點接受磁振造影與心理測驗評估，包含基線與化療後(約基線後六個月)。而大腦結構、功能與大腦網路的分析包含基於體素的形態測量學(VBM)、頂點形狀分析、擴散磁振造影(DTI)、靜息態功能聯結(rs-fMRI，包含ALFF與ReHo)、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。我們在化療後乳癌患者之右視丘灰質與小腦白質發現明顯之體積減小，而在左杏仁核、二側視丘、與二側海馬迴發現明顯形狀與正常健康婦女之差異。DTI指標也發現乳癌患者於特定結構的變化，而ALFF與ReHo也發現大部分灰質腦區功能反應減少，尤其是前額葉皮層部分。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、基於體素的形態測量學、頂點形狀分析、擴散張量造影、靜息態功能性聯結、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. 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 15 adults with breast cancer being

diagnosed and 27 normal controls. All women with breast cancer were treated with chemotherapy. Magnetic resonance imaging scans and psychometric testing were used to assess the participants at two time points which were baseline and after chemotherapy (about 6 months after baseline). Voxel-based morphometry (VBM), vertex-wise shape analysis, diffusion tensor imaging (DTI), resting-state functional connectivity (rs-fMRI, including ALFF and ReHo), and graph theoretical analysis were used to analyze the alternations of brain structure, function and network during the two investigations.

Significant reduced gray matter volume of right thalamus and white matter volume of cerebellum, and altered shape of left amygdala, bilateral thalamus, and bilateral hippocampus was found in the chemotherapy-treated breast cancer patients compared to normal controls. The structural alteration was observed in the breast cancer group with DTI indices. ALFF and ReHo results showed significant lower activation and regional homogeneity of several brain regions, especially in frontal region, in breast cancer group. 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.

英文關鍵詞：breast cancer, cancer-related trauma, chemotherapy, voxel-based morphometry, vertex-wise shape analysis, diffusion tensor imaging, resting-state functional connectivity, 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 15 名確診之乳癌成人和 27 名正常對照組。15 名乳癌婦女皆接受化療，而所有參與者將於二個時間點接受磁振造影與心理測驗評估，包含基線與化療後(約基線後六個月)。而大腦結構、功能與大腦網路的分析包含基於體素的形態測量學(VBM)、頂點形狀分析、擴散磁振造影(DTI)、靜息態功能聯結(rs-fMRI，包含 ALFF 與 ReHo)、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。我們在化療後乳癌患者之右視丘灰質與小腦白質發現明顯之體積減小，而在左杏仁核、二側視丘、與二側海馬迴發現明顯形狀與正常健康婦女之差異。DTI 指標也發現乳癌患者於特定結構的變化，而 ALFF 與 ReHo 也發現大部分灰質腦區功能反應減少，尤其是前額葉皮層部分。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、基於體素的形態測量學、頂點形狀分析、擴散張量造影、靜息態功能性聯結、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 15 adults with breast cancer being diagnosed and 27 normal controls. All women with breast cancer were treated with chemotherapy. Magnetic resonance imaging scans and psychometric testing were used to assess the participants at two time points which were baseline and after chemotherapy (about 6 months after baseline). Voxel-based morphometry (VBM), vertex-wise shape analysis, diffusion tensor imaging (DTI), resting-state functional connectivity (rs-fMRI, including ALFF and ReHo), and graph theoretical analysis were used to analyze the alternations of brain structure, function and network during the two investigations.

Our results showed brain structure and function alteration and brain network change in breast cancer women after chemotherapy. Significant reduced gray matter volume of right thalamus and white matter volume of cerebellum, and altered shape of left amygdala, bilateral thalamus, and bilateral hippocampus was found in the chemotherapy-treated breast cancer patients compared to normal controls. The structural alteration was observed in the breast cancer group with DTI indices. ALFF and ReHo results showed significant lower activation and regional homogeneity of several brain regions, especially in frontal region, in breast cancer group. 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, voxel-based morphometry, vertex-wise shape analysis, diffusion tensor imaging, resting-state functional connectivity, graph theoretical analysis

簡介

乳癌治療後照護的重要性為目前新興的研究領域[1]，而確診為乳癌導致創傷、憂鬱等生理或心理的疾病[2]，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。因此，本實驗研究的目的希望透過基於體素之型態分析(voxel-based morphometry, VBM)、頂點形狀分析(vertex-wise shape analysis)、擴散張量造影(diffusion tensor imaging, DTI)、擴散波數取樣造影(generalized q-sampling imaging, GQI)與靜息態功能磁振造影(resting-state functional MRI, rsfMRI)來探討神經結構與功能性，並以圖論分析(graph theoretical analysis)技術來評估腦區間白質與灰質聯結的變化，使我們夠對接受化療之乳癌患者的大腦結構與功能有更進一步的瞭解。

本研究比較 15 名接受化療之乳癌患者與 27 名健康對照組之間，大腦白質與灰質體積與網路聯結的差異。乳癌患者皆經過醫師確診並接受六個月之化療，所有的受試者都經由 1.5T 的磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)取得 T1 加權造影(gradient echo T1 weighted imaging, T1WI)、擴散磁振造影(diffusion MRI)與靜息態功能性磁振造影(resting-state functional MRI)以進行分析。本研究，我們使用 VBM, shape analysis, DTI, GQI 與 rs-fMRI 來探討接受化療之乳癌患者和正常健康婦女之間腦部解剖構造、神經結構與功能的差異，並結合臨床精神量表探討影像和量表之間的相關性，包括漢氏憂鬱量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)、與 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)之焦慮(anxiety)及憂鬱(depression)分數。

由於目前只有少數研究提及接受化療之乳癌患者的腦部網路變化，因此，本研究也以 rs-fMRI 與 DTI, GQI 之神經纖維追蹤技術(tractography)的基礎下，利用圖論分析(graph theoretical analysis)和基於網路統計分析(network-based statistical analysis, NBS analysis)方法下探討接受化療之乳癌患者和正常健康婦女之間腦部網路聯結的差異。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。

我們的結果發現接受化療之乳癌患者確實會對大腦結構，無論白質或灰質皆會產生影響，並且接受化療之乳癌患者的大腦白質結構與灰質功能網路聯結確實存在異常，並導致認知功能下降，可作日後乳癌之 PTSD 與化療對大腦影響之參考。

材料與方法

影像取得

本研究包含 15 位完成化療後的乳癌病患和 28 位正常健康婦女為對照組，所有人分別透過 1.5T (Area, Siemens, Germany)的磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)取得 T1 加權造影(gradient echo T1 weighted imaging, T1WI)、擴散磁振造影(diffusion MRI) 與靜息態功能性磁振造影(resting-state functional MRI, rs-fMRI)以進行分析。解剖影像 T1WI 掃描參數設定包括 TR=2800 ms；TE=3.98 ms；TI=930 ms；矩陣大小=256×256×176；體素大小=1×1×1 mm³；FOV=256×256 mm²，掃描時間大約為每人 6 分 31 秒。擴散影像掃描參數設定包括 TR=7200 ms；TE=107 ms；切片數目=33；矩陣大小=128×128；體素大小=2×2×4 mm³；FOV=256×256 mm²；切片厚度=4 mm；b 值有 0, 1000, 2000 s/mm²，共 129 個方向，掃描時間大約為每人 16 分鐘。靜息態功能性磁振造影掃描參數設定包括 TR=2000 ms；TE=30 ms；切片數目=33；矩陣大小=64×64；體素大小=3.4×3.4×4 mm³；FOV=220×220 mm²；切片厚度=4 mm，掃描 180 scan，時間大約為每人 6 分鐘。

解剖影像我們使用基於體素之型態分析(voxel-based morphometry, VBM)與頂點形狀分析(Vertex-wise shape analysis)；擴散磁振造影包括擴散張量造影(diffusion tensor imaging, DTI)與擴散波數取樣造影(generalized q-sampling imaging, GQI)，我們先計算各種擴散指標，再進行基於體素之統計分析(voxel-based statistical analysis, VBA)與圖形理論分析(graph theoretical analysis)；而於 rs-fMRI 我們進行功能性聯結(functional connectivity)、低頻振幅(amplitude low frequency fluctuations, ALFF)、區域同質性(regional homogeneity, ReHo)、圖形理論分析(graph theoretical analysis)。所有影像皆與精神量表進行相關性分析，包括漢氏憂鬱量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)、與 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)之焦慮(anxiety)及憂鬱(depression)分數。

基於體素之型態分析(voxel-based morphometry, VBM)

我們使用基於體素之型態分析(voxel-based morphometry, VBM)來分析來探討接受化療之乳癌症患者大腦結構體積上的變化[3, 4]，取得每個人的影像檔後，會先將各自不連續的 nii 影像檔轉成連續性影像的 dicom 檔，轉檔完成後再用 SPM (Statistical Parametric Mapping)透過空間標準化將不同受試者的腦結構影像在空間上相互匹配，讓不同受試者的相同解剖位置在空間上對應起來，其中我們是以

亞洲人大腦的模板來做對位，接著做組織的分割，將影像分割成灰質、白質，而一般在做完分割後會再利用軟體 MRICro 檢查分割的正確性[5, 6]。最後進行兩組間統計學的 two-sample t-test 分析，以比較正常健康婦女和病患的大腦結構體積的差異，並且在當中設計一矩陣如 [1 -1]，而正常健康婦女如果是乘上正 1 的權重，病患乘上負 1 的權重，即代表這個實驗結果可以看出正常健康婦女在哪些腦區是呈現比病患大的情況。最後在結果呈現時會有兩數值可以調控，分別為 p-value 和 cluster size，而 p-value 若是比 0.05 小則是代表達到統計上的意義。我們亦使用 two-sample t-test 來檢測接受化療之乳癌患者和正常健康婦女之間 DTI, GQI, fMRI 顯著的差異。此外，使用 multiple regression 檢測精神量表和 VBM, DTI, GQI, fMRI 之間的相關性， $p < 0.05$ 被視為具有統計意義。

頂點形狀分析(Vertex-wise shape analysis)

頂點形狀分析目的在切割大腦結構，提供組間在邊界頂點的位置的差異的幾何結構變化，並計算結構間形狀的差異。我們使用貝葉斯框架(Bayesian framework)之主動形狀和外觀模型(Active Shape and Appearance Models)的原理，來得到形狀和強度之間的機率分布[7, 8]。該模型將 T1 加權影像切分成 15 種不同的皮層下結構。並使用貝葉斯方法，有效地計算出形狀和強度之間的機率分布。此外，該方法利用頂點分析來偵測受試群體之間的形狀差異，這提供了不依賴於組織分類或任意平滑程度的幾何變化的局部或直接測量。該方法已被證明給予能對 15 各皮層下結構準確分割而結果穩定，目前優於其它自動化方法。我們認為頂點形狀分析，能提供有關疾病進程的相關資訊，並提供以 MRI 為基礎之疾病進展的影像標誌。

擴散磁振造影分析(diffusion MRI)

DTI 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，然而 DTI 無法解決複雜的結構，像是交叉或分支的神經纖維；因此通用擴散波數取樣造影 GQI 此種影像重組方式被相信可用來解決 DTI 的限制[9]。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 DTI 與 GQI。DTI 參數影像分析包括擴散非等張性 (fractional anisotropy, FA)、平均擴散率 (mean diffusivity, MD)、軸向擴散率 (axial diffusivity, AD) 和徑向擴散率(radial diffusivity, RD)。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)。DTI 與 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。

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)。

功能性聯結(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聯結(functional connectivity, FC)進行靜息態功能性影像下的功能性聯結分析[10]。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 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ ，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

功能性聯結分析是利用 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)

相關分析是功能聯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聯結研究中，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聯結網路。我們使用 REST 得到的每個個體大腦功能區之間功能性聯結的相關性數據，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。

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

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

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

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[11, 12]。

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，計算腦部網路的拓撲參數，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。

結果與討論

基於體素之型態分析(Voxel-based morphometry, VBM)

我們以 15 位化療後乳癌病患與 27 位正常健康婦女進行基於體素型態之分析，並以 two-sample t-test 分析正常健康婦女和乳癌化療後病患之大腦體積差異，我們發現化療後乳癌病患的大腦體積相較於正常健康婦女確實有明顯的改變，我們也分別呈現灰質或白質的變化。於圖 1-1 我們發現乳癌化療後病患之灰質於 amygdala 大於正常健康婦女($p < 0,0001$)，於圖 1-2 我們發現乳癌化療後病患之白質於 thalamus 大於正常健康婦女($p < 0,0001$)。

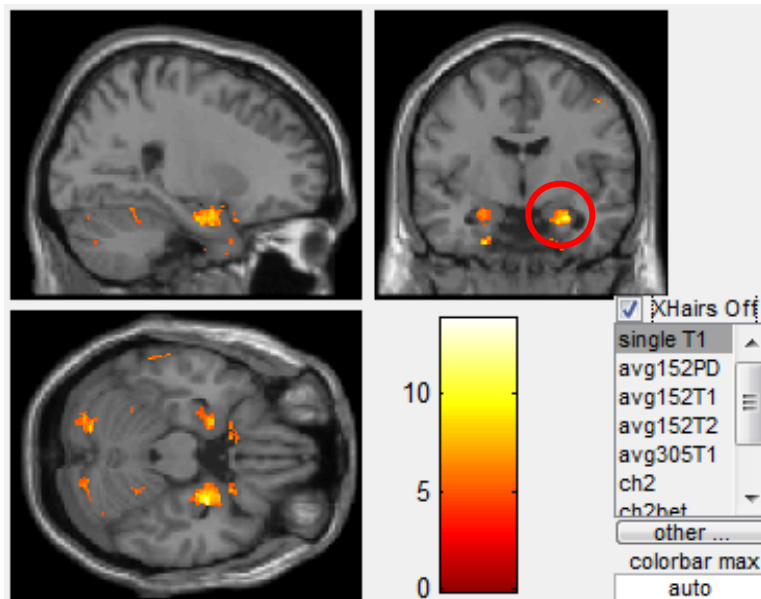


圖 1-1 化療後乳癌患者大腦灰質結構體積於 amygdala 大於正常健康婦女。

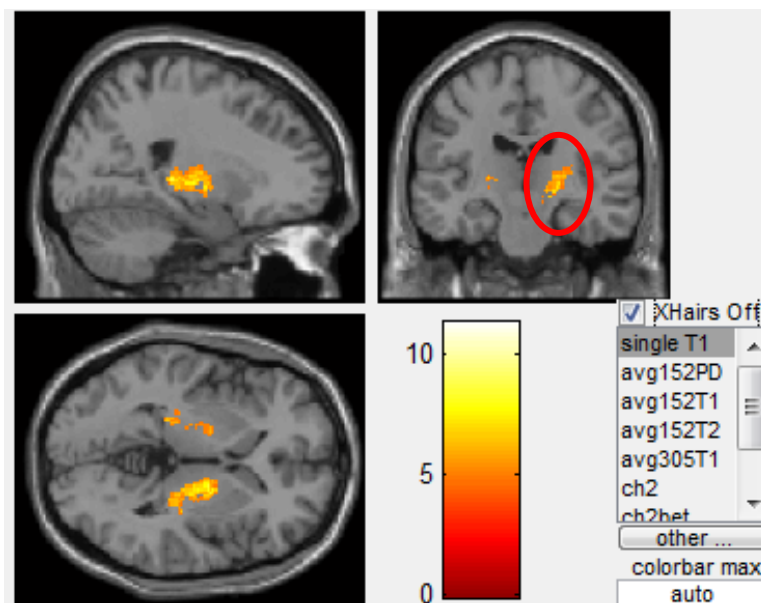


圖 1-2 化療後乳癌患者大腦白質結構體積於 thalamus 大於正常健康婦女。

於圖 1-3 我們發現乳癌化療後病患之灰質於 right thalamus 小於正常健康婦女($p < 0,0003$)，於圖 1-4 我們發現乳癌化療後病患之 cerebellum 白質小於正常健康婦女($p < 0,0003$)

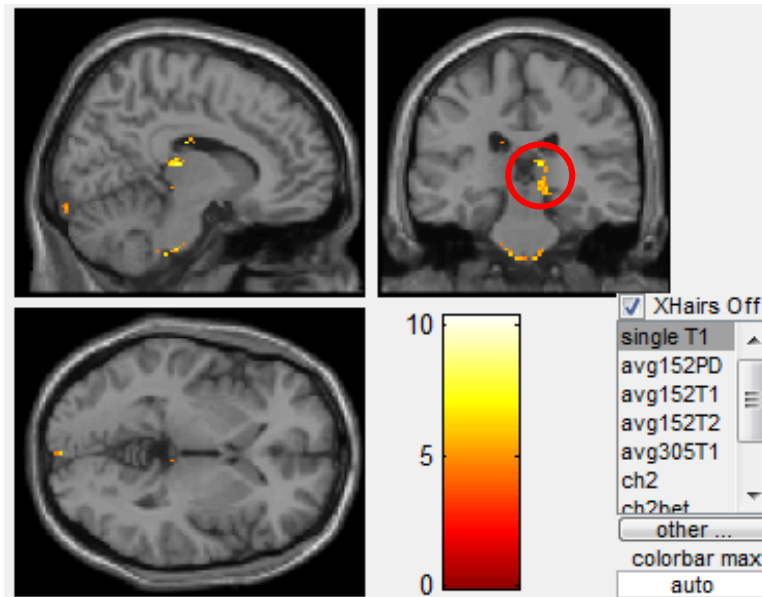


圖 1-3 化療後乳癌患者大腦灰質結構體積比起正常健康婦女於 right thalamus 有明顯縮小的趨勢。

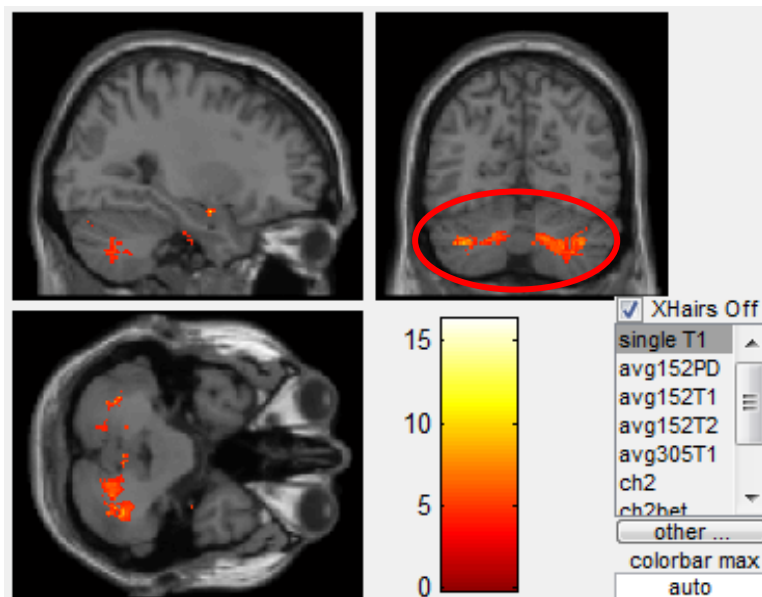


圖 1-4 化療後乳癌患者小腦白質結構體積小於正常健康婦女。

頂點形狀分析(Vertex-wise shape analysis)

我們以 15 位化療後乳癌病患與 27 位正常健康婦女進行頂點形狀分析，並找出正常健康婦女和乳癌化療後病患之大腦形狀之差異，我們發現化療後乳癌病患的大腦形狀與正常健康婦女在下列幾個腦區確實發現明顯之形狀差異，包括圖 2-1 amygdala，尤其是左側 amygdala，圖 2-2 二側 hippocampus，與圖 2-3 二側 thalamus。

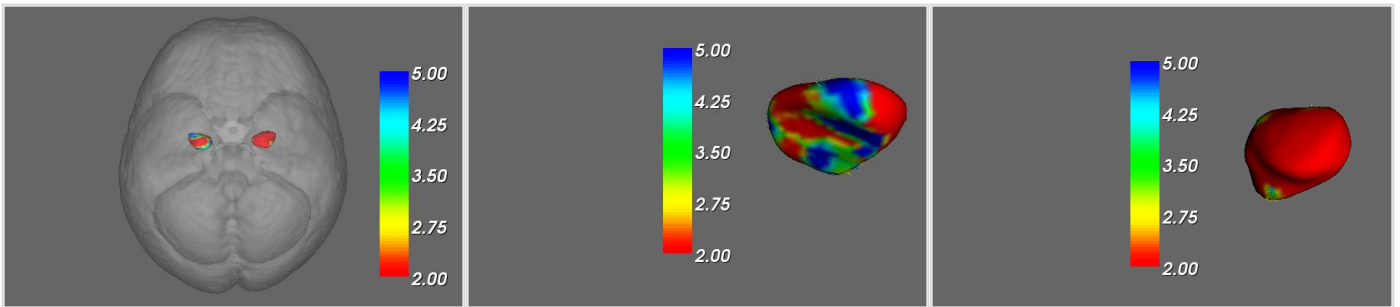


圖 2-1 化療後乳癌病患與正常健康婦女於(a) amygdala, (b) left and (c) right Amygdala 之形狀差異。

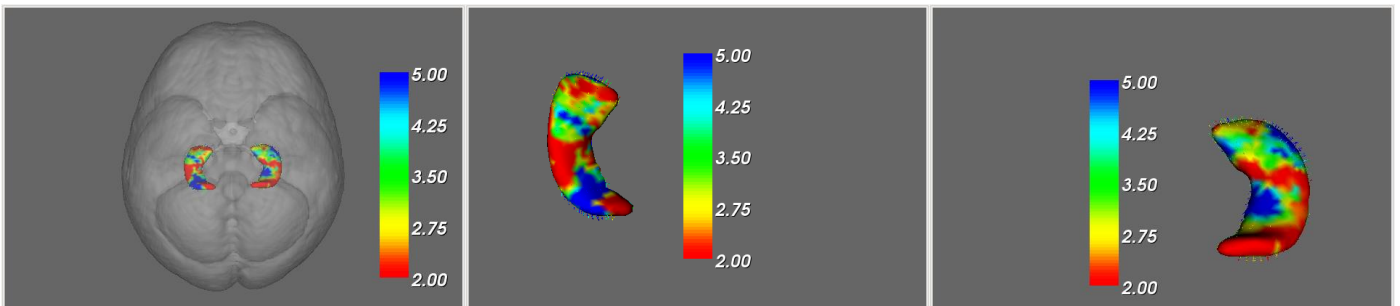


圖 2-2 化療後乳癌病患與正常健康婦女於(a) hippocampus, (b) left and (c) right hippocampus 之形狀差異。

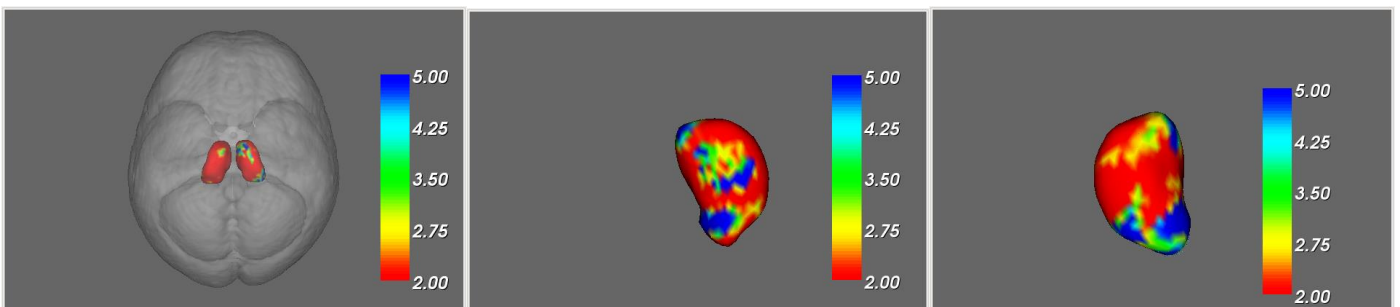


圖 2-3 化療後乳癌病患與正常健康婦女於(a) thalamus, (b) left and (c) right thalamus 之形狀差異。

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[13-15]，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[16]，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[17]，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[18]。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[6]，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[19]。

擴散張量造影(diffusion tensor imaging, DTI)

擴散指數

在擴散張量造影之擴散指數部分，藉由 t-test 我們比較化療後乳癌患者與正常健康婦女的 FA、AD、RD、MD [20]，在圖 3-1，我們發現 angular gyrus, frontal lobe, middle temporal gyrus, putamen/extra nuclear, ractus 於化療後乳癌患者大於正常健康婦女。在圖 3-2 於 FA 我們發現 calcarine, anterior cingulum/corpus callosum, superior frontal gyrus/frontal lobe, uvula of vermis 於正常健康婦女大於化療後乳癌患者，與文獻相同[21]。在圖 3-3 於 MD 我們發現 extra nuclear, putamen, olfactory/subcallosal gyrus 於正常健康婦女大於化療後乳癌患者。在圖 3-4 於 AD 我們發現 frontal lobe, corpus callosum/frontal lobe, olfactory/subcallosal gyrus 正常健康婦女大於化療後乳癌患者，而 ractus/rectal gyrus 則是化療後乳癌患者大於正常健康婦女。在圖 3-5 於 RD 我們發現 corpus callosum/frontal lobe, rectus/rectal gyrus 於化療後乳癌患者大於正常健康婦女。在圖 3-6 於 RD 我們發現 caudate/extra nuclear, putamen/extra nucleus, thalamus/extra nucleus, corpus callosum/extra nucleus, temporal lobe 於正常健康婦女大於化療後乳癌患者。

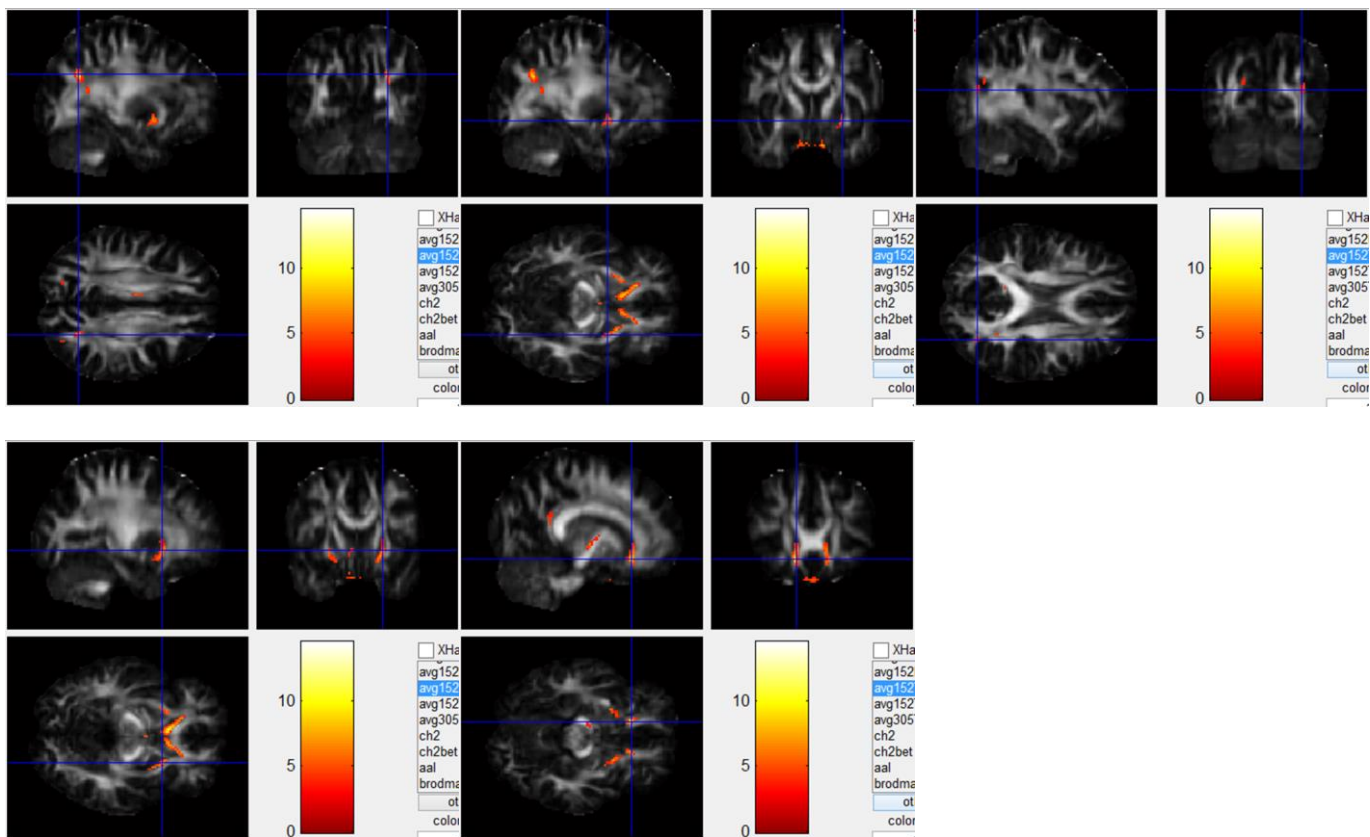


圖 3-1 於 FA 我們發現(a) angular gyrus，(b) frontal lobe，(c) middle temporal gyrus，(d) putamen/extra nuclear，(e) ractus 於化療後乳癌患者大於正常健康婦女。

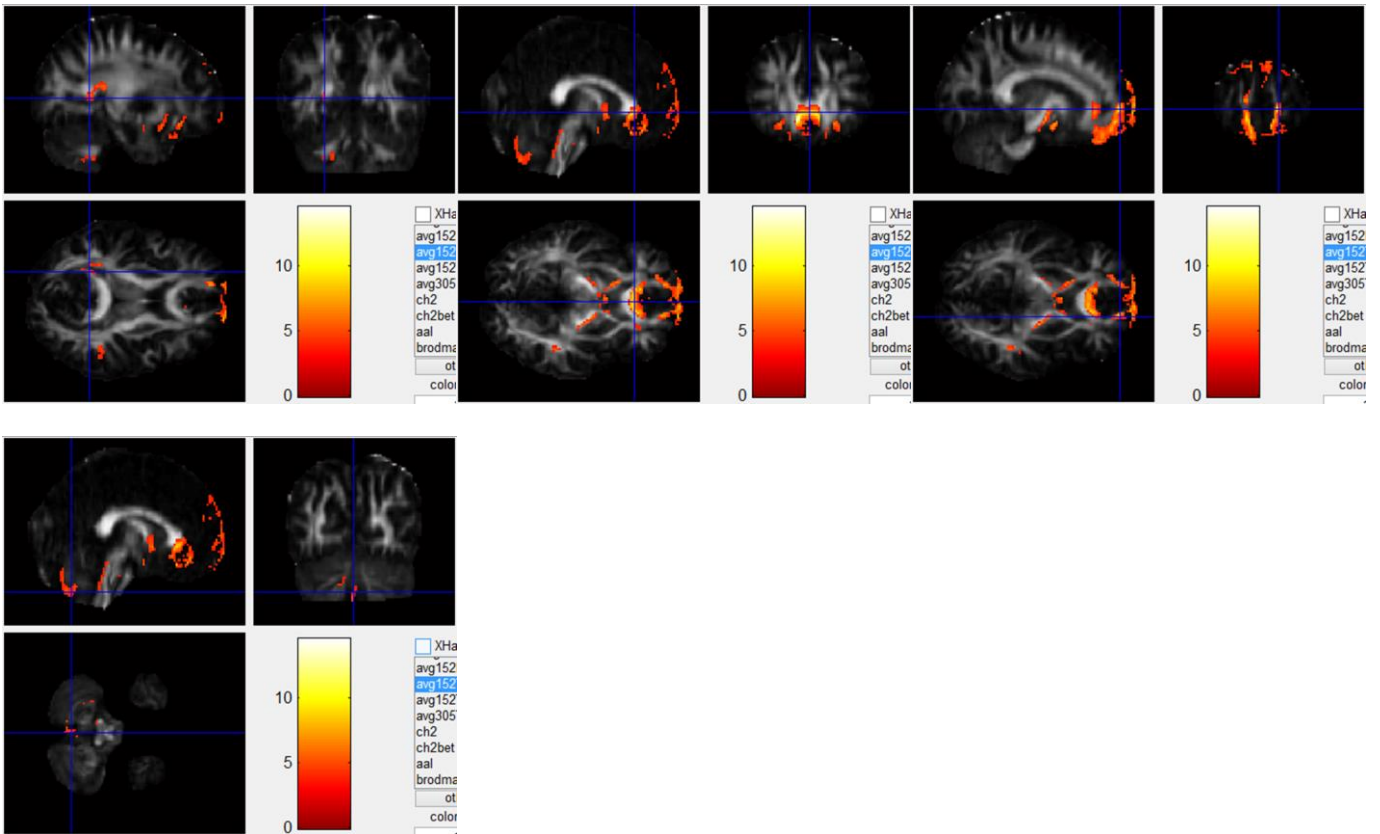


圖 3-2 於 FA 我們發現(a) calcarine , (b) anterior cingulum/corpus callosum , (c) superior frontal gyrus/frontal lobe , (d) uvula of vermis 於正常健康婦女大於化療後乳癌患者。

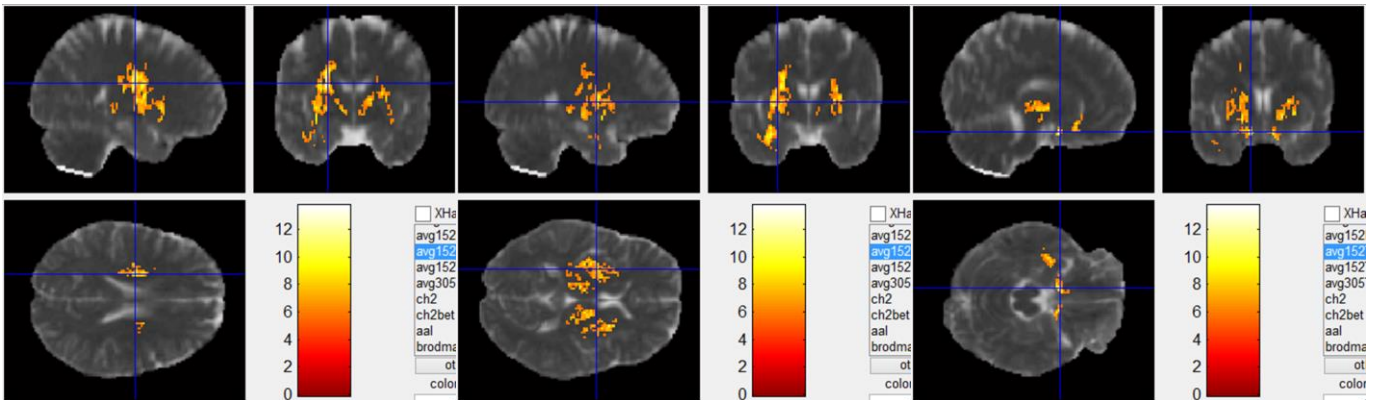


圖 3-3 於 MD 我們發現(a) extra nuclear , (b) putamen , (c) olfactory/subcallosal gyrus 於正常健康婦女大於化療後乳癌患者。

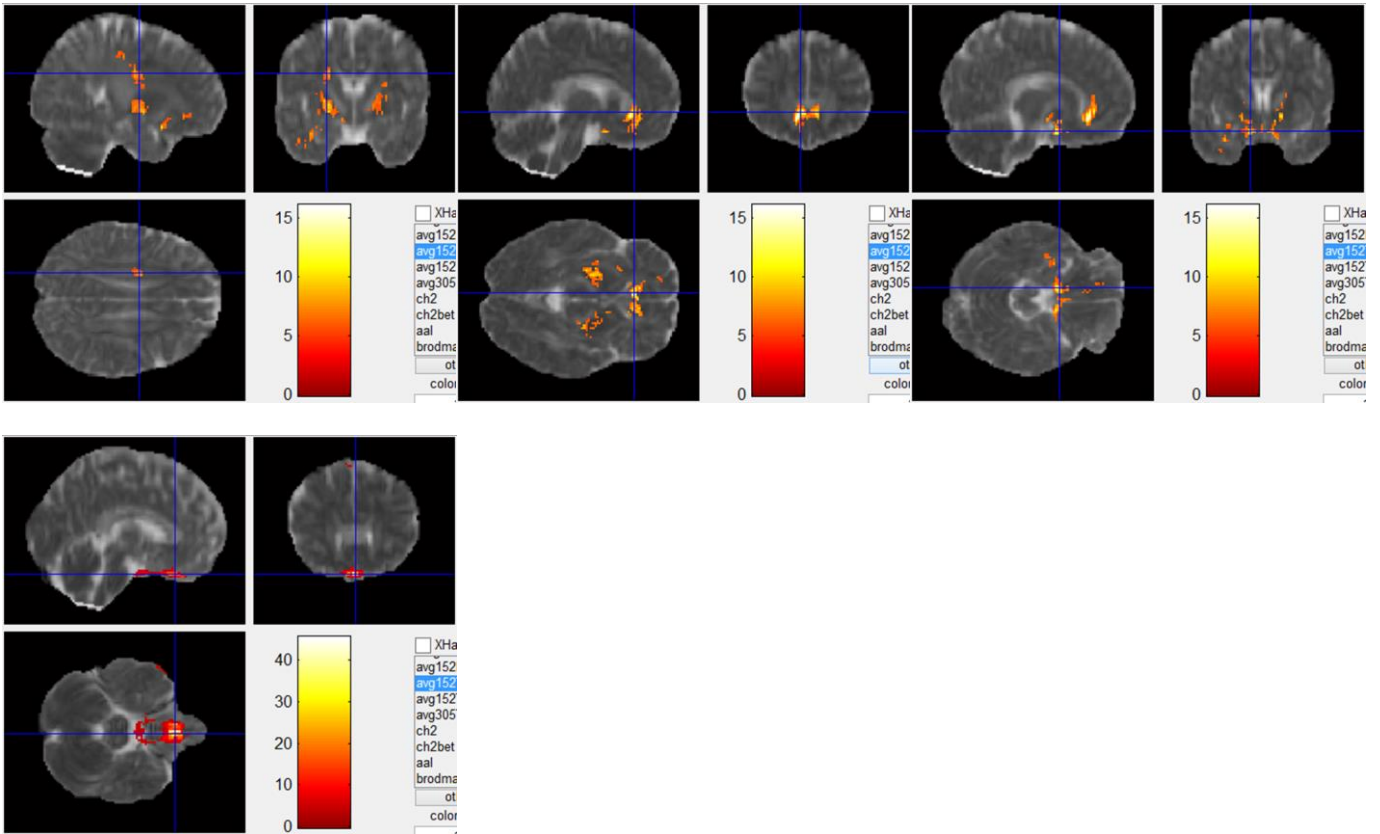


圖 3-4 於 AD 我們發現(a) frontal lobe , (b) corpus callosum/frontal lobe , (c) olfactory/subcallosal gyrus 正常健康婦女大於化療後乳癌患者，而(d) ractus/rectal gyrus 則是化療後乳癌患者大於正常健康婦女。

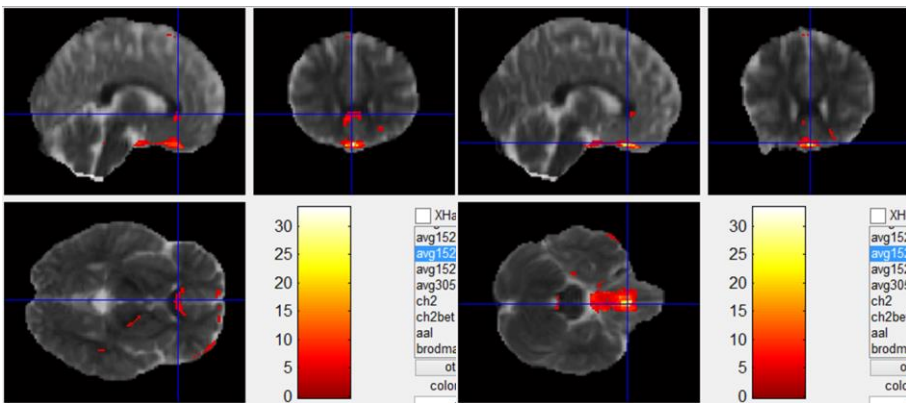


圖 3-5 於 RD 我們發現(a) corpus callosum/frontal lobe , (b) rectus/rectal gyrus 於化療後乳癌患者大於正常健康婦女。

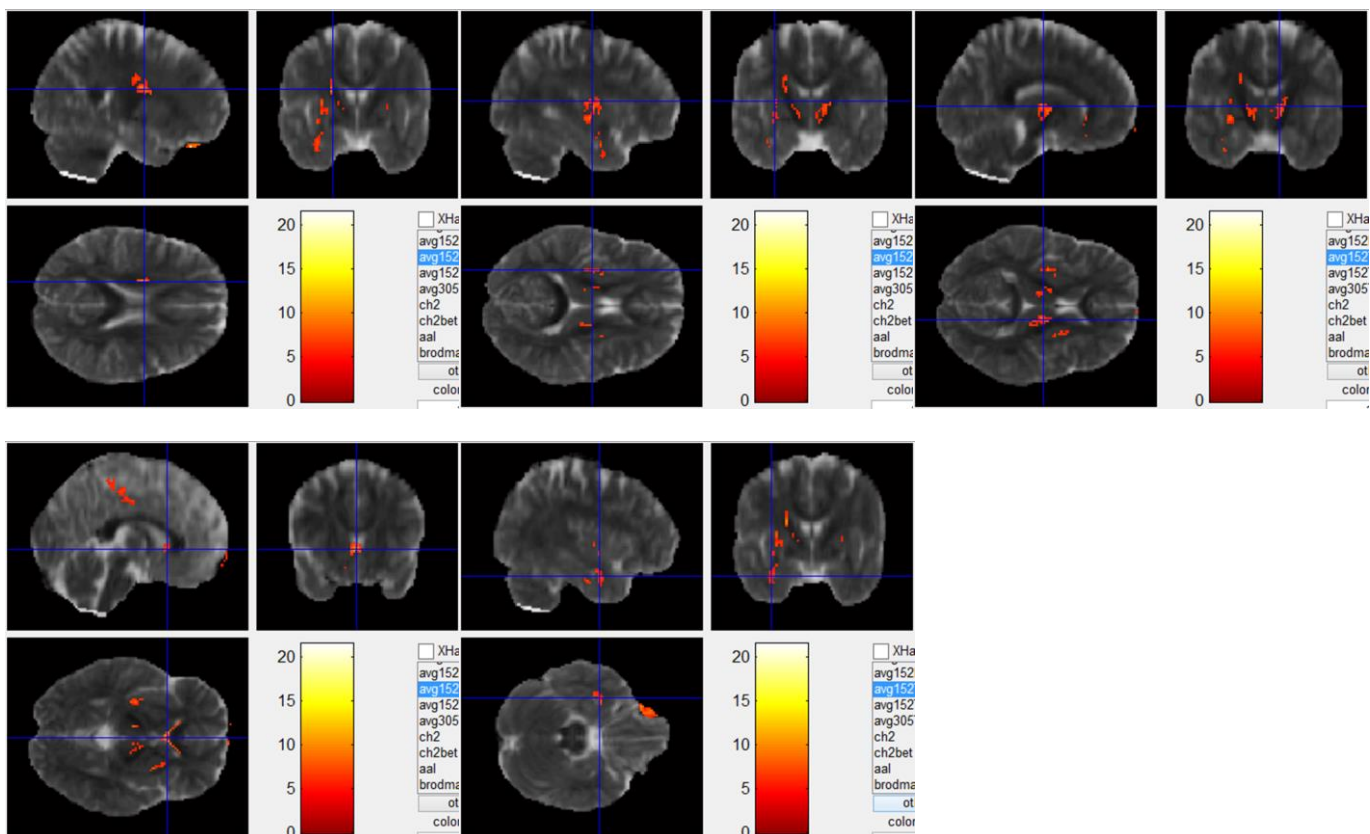


圖 3-6 於 RD 我們發現(a) caudate/extra nuclear , (b) putamen/extra nucleus , (c) thalamus/extra nucleus , (d) corpus callosum/extra nucleus , (e) temporal lobe 於正常健康婦女大於化療後乳癌患者。

圖論分析

圖 3-7 和圖 3-8 顯示化療後乳癌患者與正常健康婦女之聯結矩陣及腦聯結數目分布圖的比較。化療後乳癌患者之聯結矩陣於特定腦區明顯較正常健康婦女低，而化療後乳癌患者之高腦聯結數目處也較正常健康婦女少，與文獻相同[22]。圖 3-9 顯示圖論分析後所得的大腦網路拓樸參數結果，化療後乳癌患者之 clustering coefficient (p-value : 0.031), gamma (p-value : 0.048), local efficiency (p-value : 0.021), 與 sigma (p-value : 0.036) 比正常健康婦女低，並達到統計意義，其餘的拓樸參數則未顯示顯著的差異。代表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。

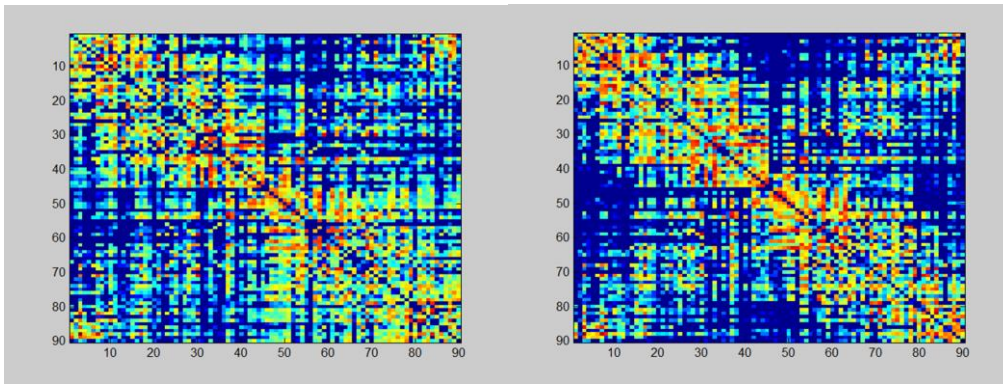


圖 3-7 (a)正常健康婦女與(b)化療後乳癌患者之 Connectivity Matrix。

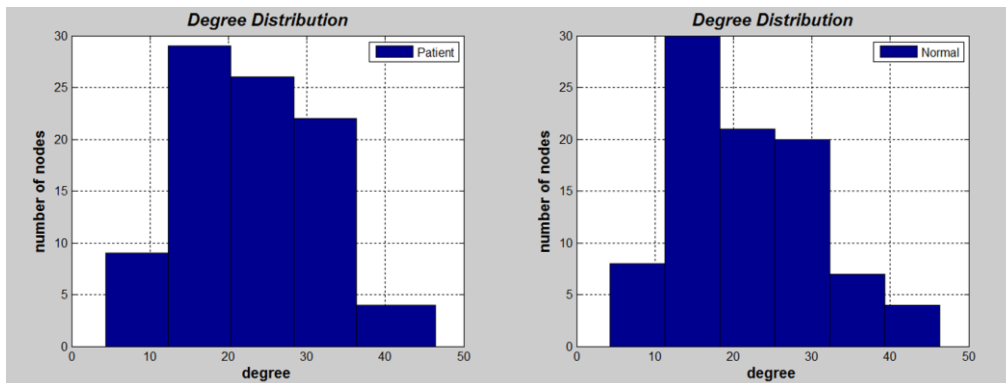


圖 3-8 (a)正常健康婦女與(b)化療後乳癌患者之 degree distribution。

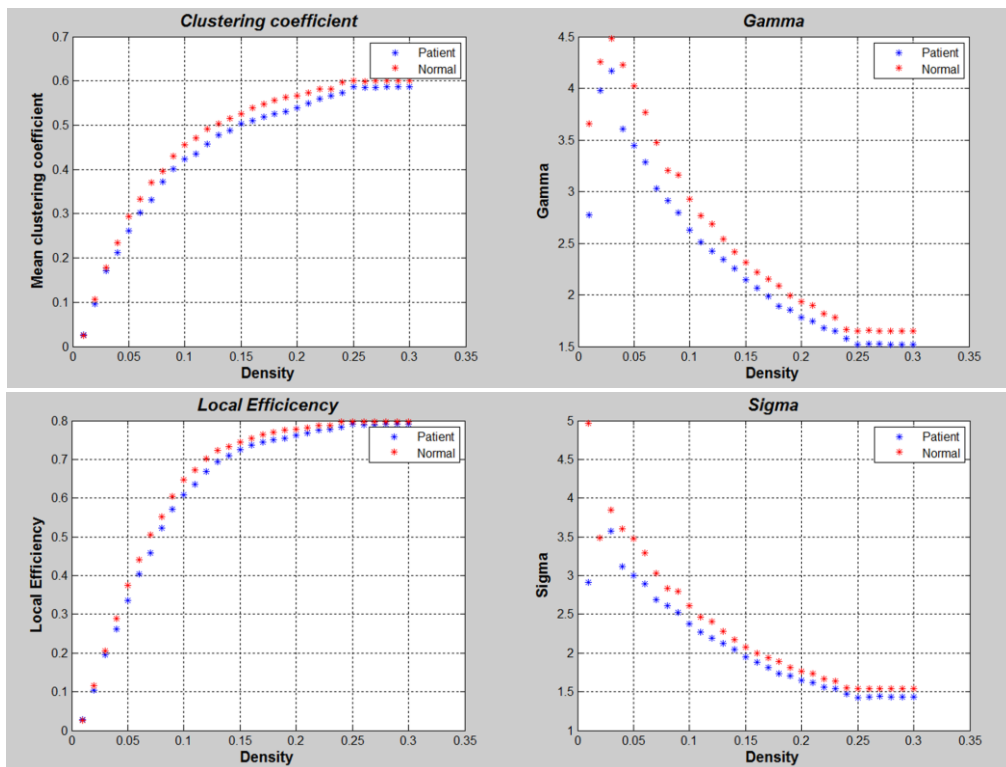


圖 3-9 化療後乳癌患者與正常健康婦女之大腦網路拓樸參數之差異：(a) clustering coefficient (p-Value : 0.031), (b) gamma (p-Value : 0.048), (c) local efficiency (p-Value : 0.021), (d) sigma (p-Value : 0.036)。上述所有指標化療後乳癌患者皆比正常健康婦女低。

圖 3-10 以 BrainNet Viewer 分別顯示正常健康婦女與化療後乳癌患者的腦部網絡。圖 3-11 則以 BrainNet Viewer 顯示 NBS 分析後的結果，可以發現化療後乳癌患者主要在額葉二側的部分比正常健康婦女擁有較少的網絡聯結，可能是導致化療後乳癌患者認知功能低弱的原因。

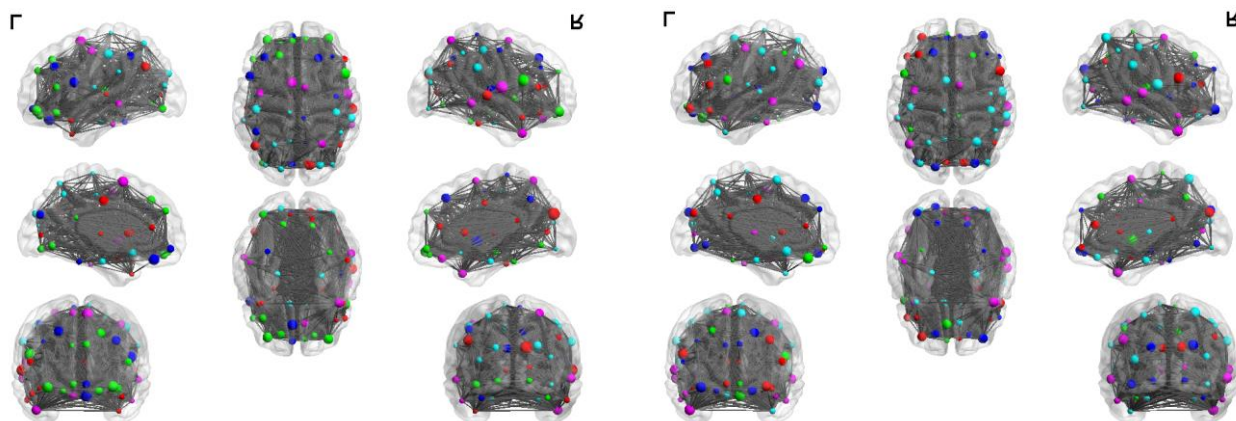


圖 3-10 以 BrainNet Viewer 分別顯示(a)正常健康婦女與(b)化療後乳癌患者的腦部網絡

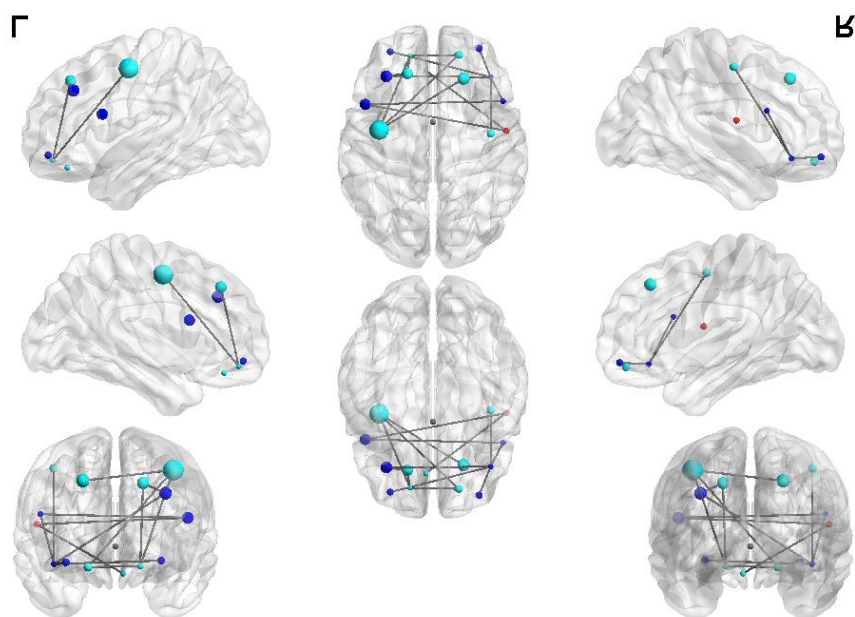


圖 3-11 以 BrainNet Viewer 顯示 NBS 分析後的結果

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

功能性聯結分析& ROI 相關性分析

使用 seed region 分析經化療乳癌病患與健康控制組的腦部靜息態功能磁振造影，如圖 4-1 至圖 4-4，在分析的所有 15 個種子點中，包括以 PCC 為種子點得到的 default mode network [23]，與健康控制組相比，經化療乳癌病患皆呈現功能性聯結的減少，並達到統計學顯著差異。

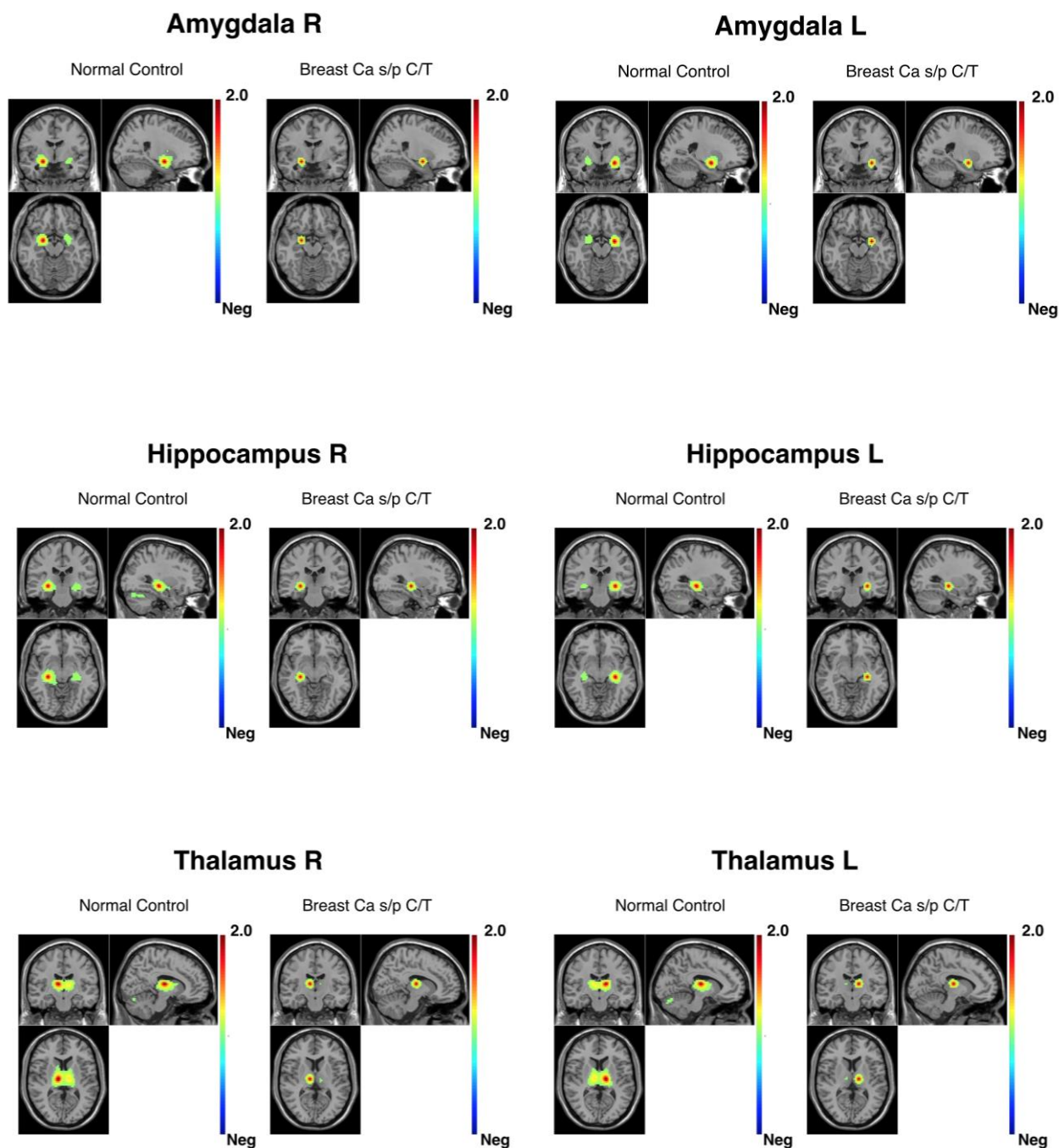


圖 4-1 於功能性聯結分析中，我們發現在接受化療之乳癌患者於 amygdala, hippocampus, thalamus 皆比正常健康婦女聯結來得低。

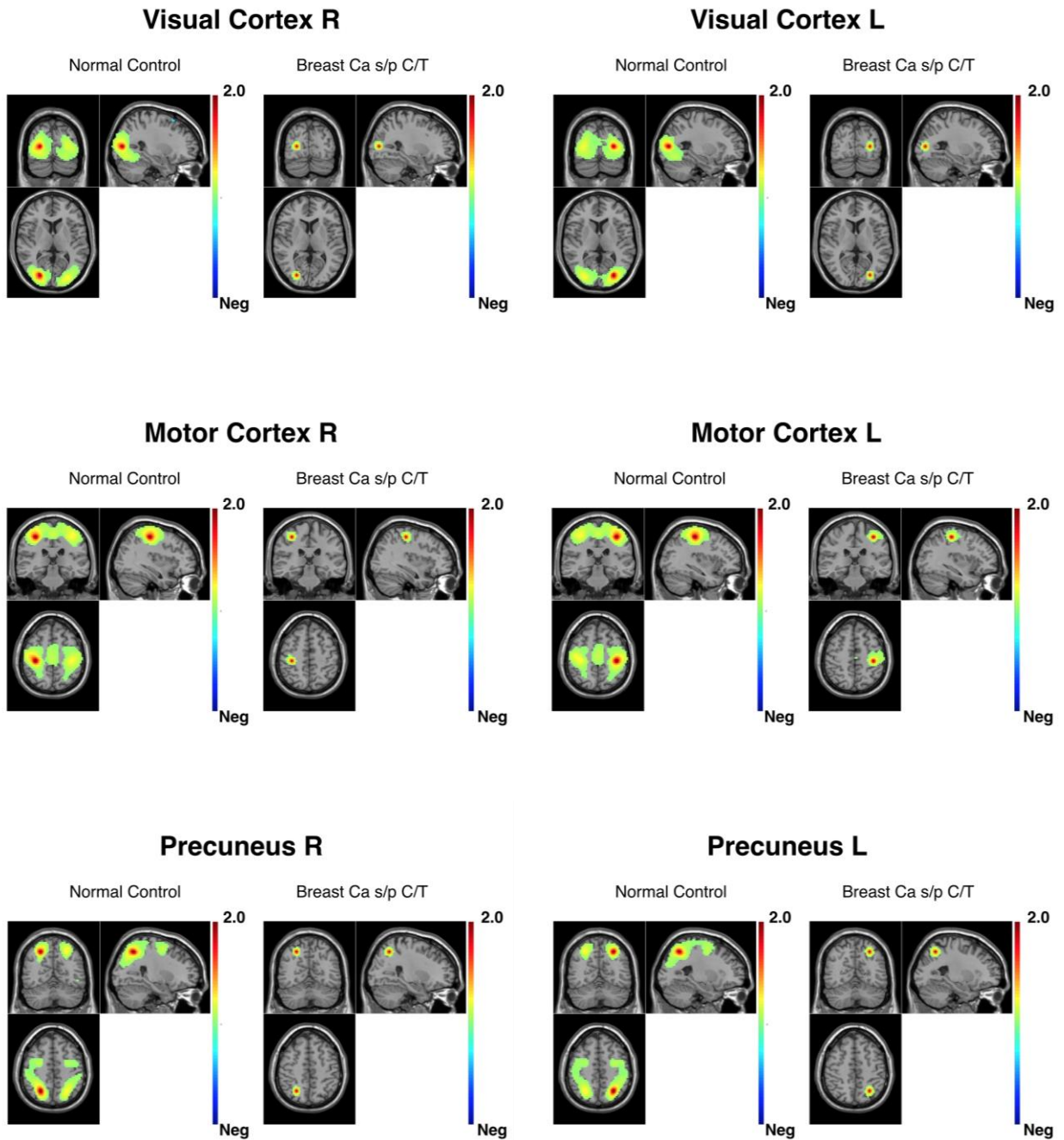


圖 4-2 於功能性聯結分析中，我們發現在接受化療之乳癌患者於 visual, motor, precuneus 比正常健康婦女聯結略低。

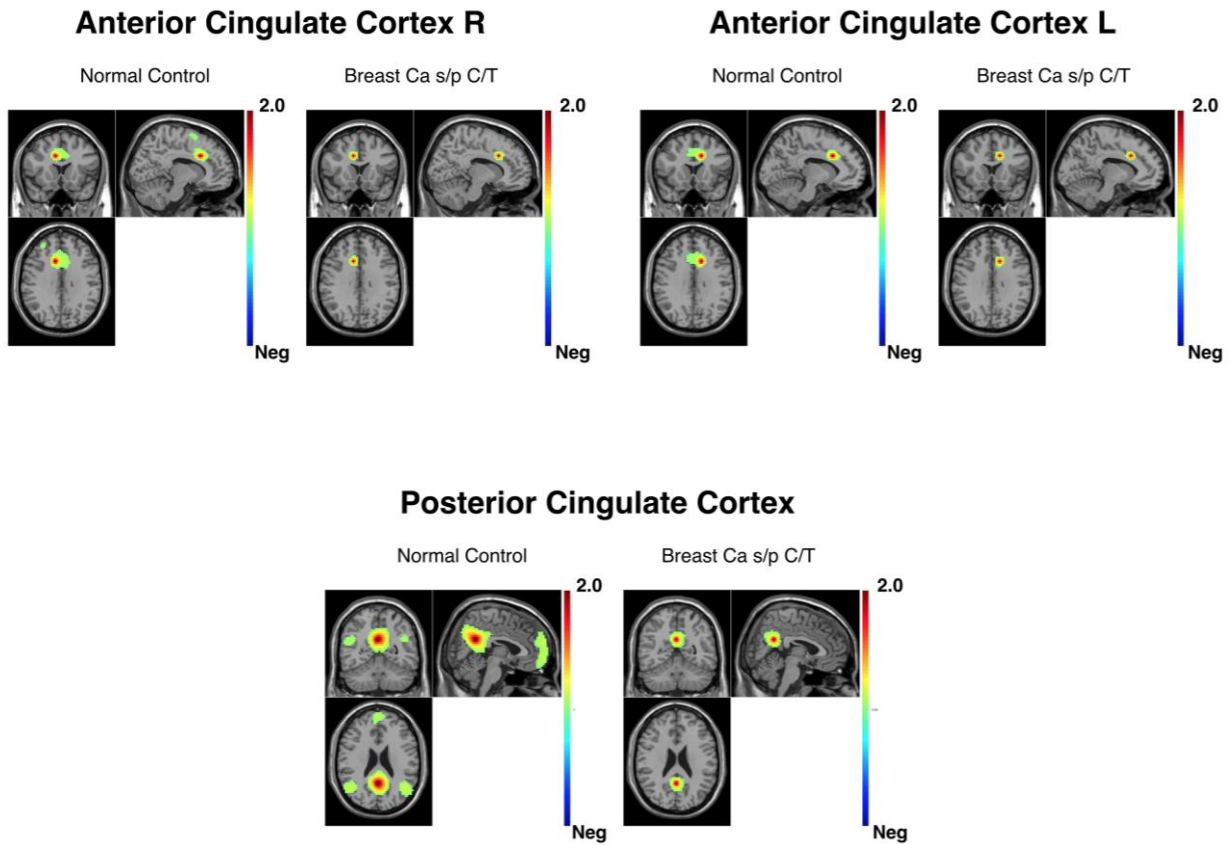


圖 4-3 於功能性聯結分析中，我們發現在接受化療之乳癌患者於 anterior cingulate cortex 比正常健康婦女聯結略低，而 posterior cingulate cortex 聯結至 frontal lobe 則有顯著降低。

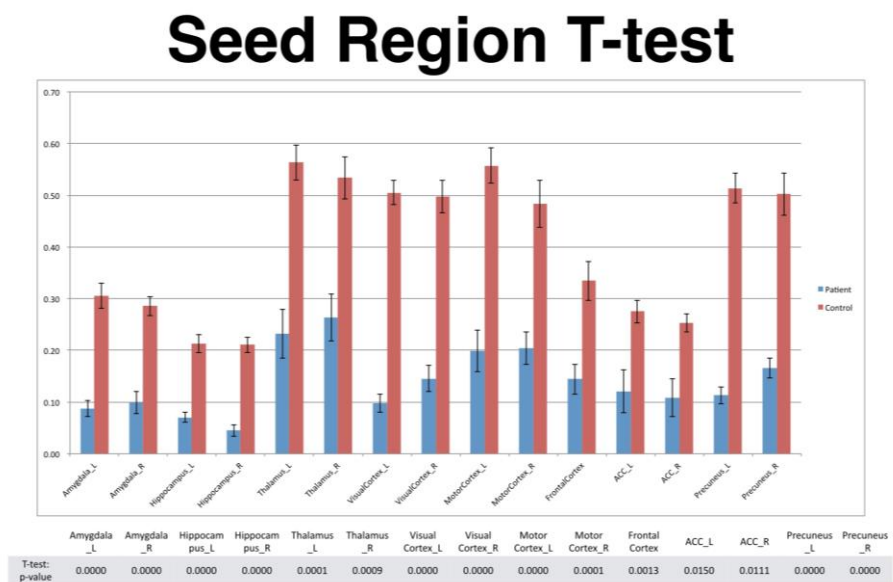


圖 4-4 於 ROI 相關性分析中，我們發現在接受化療之乳癌患者主要於以上對稱腦區間的聯結與 posterior cingulate cortex 聯結至 frontal lobe 比正常健康婦女聯結有顯著降低。

低頻振幅分析

我們分別將正常健康婦女與接受化療之乳癌患者兩組影像，透過低頻振幅之基於體素之統計分析。如圖 4-5，從基於體素之統計分析結果可以看到在接受化療之乳癌患者於 medial orbital frontal, cuneus, calcarine, superior medial frontal 之 ALFF 低於正常健康婦女。而圖 4-6 以 surface view 呈現兩組之間差異的區域。

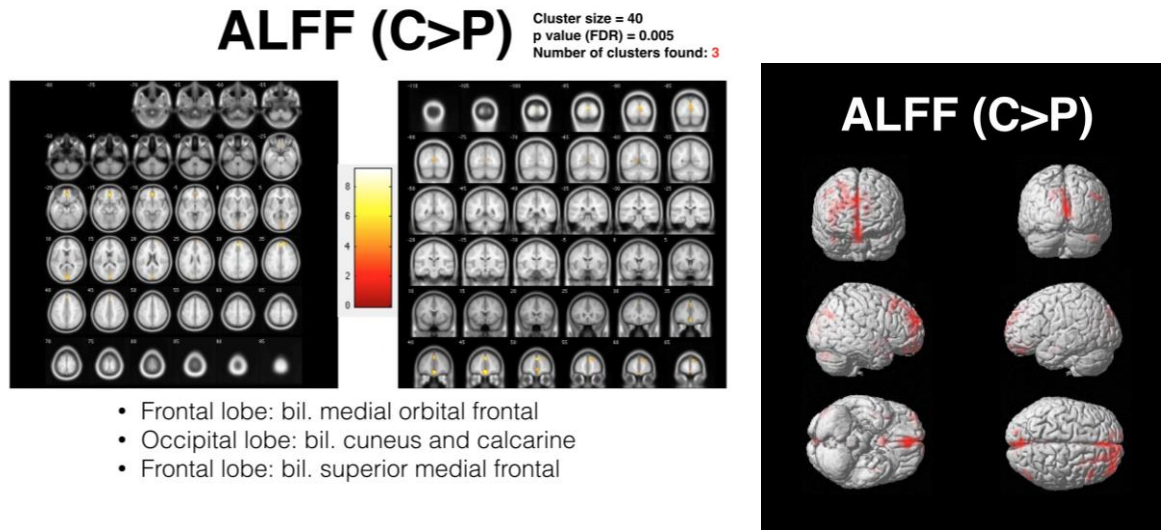


圖 4-5 正常健康婦女與接受化療之乳癌患者的低頻振幅分析影像，進行基於體素之統計分析結果，結果顯示接受化療之乳癌患者於 medial orbital frontal, cuneus, calcarine, superior medial frontal 之 ALFF 低於正常健康婦女。

ALFF (C>P) Surface View

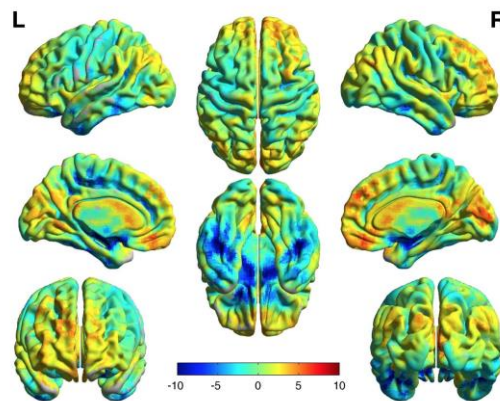


圖 4-6 正常健康婦女與接受化療之乳癌患者的低頻振幅分析影像，進行基於體素統計分析之 surface。

區域同質性分析

我們分別將正常健康婦女與接受化療之乳癌患者兩組影像，透過區域同質性之基於體素之統計分析。如圖 4-7，從基於體素之統計分析結果可以看到在接受化療之乳癌患者於 medial orbital frontal, fusiform, lingual, middle occipital gyrus, superior and middle frontal gyrus 之 ReHo 低於正常健康婦女。而圖 4-8 以 surface view 呈現兩組之間差異的區域。

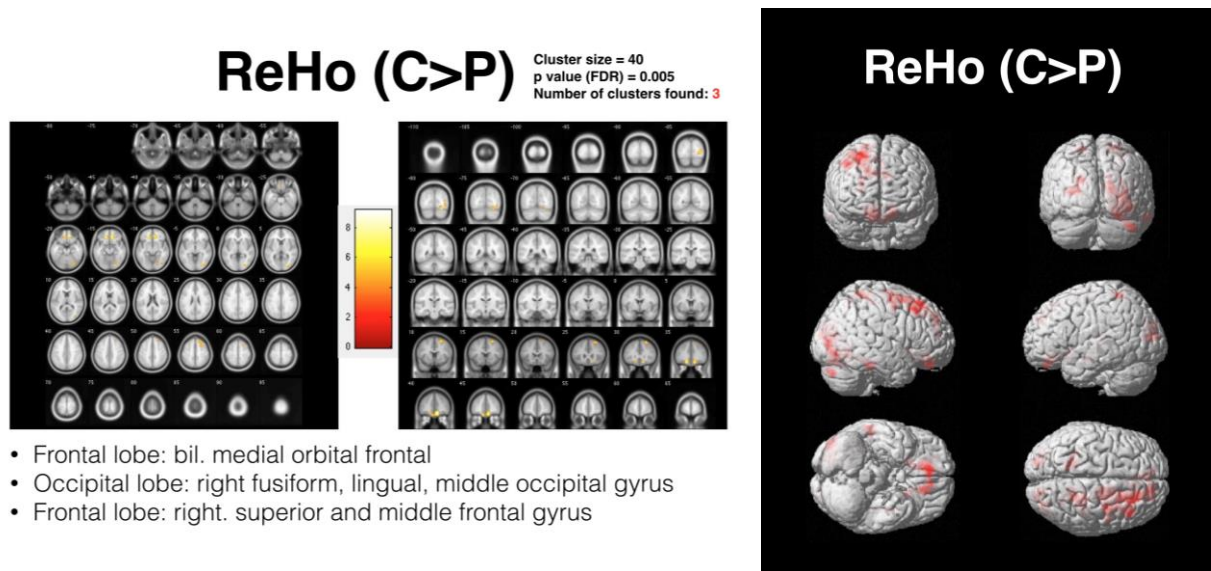


圖 4-7 正常健康婦女與接受化療之乳癌患者的區域同質性分析影像，進行基於體素之統計分析結果，結果顯示接受化療之乳癌患者於 medial orbital frontal, fusiform, lingual, middle occipital gyrus, superior and middle frontal gyrus 之 ReHo 低於正常健康婦女。

ReHo (C>P) Surface View

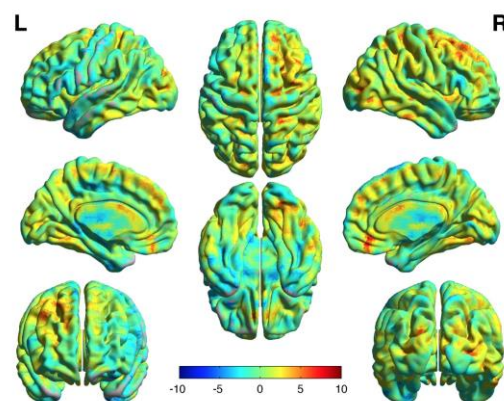


圖 4-8 正常健康婦女與接受化療之乳癌患者的區域同質性分析影像，進行基於體素統計分析之 surface view。

圖形理論分析

我們分別將化療後乳癌患者與正常健康婦女兩組的功能性聯結矩陣進行平均並作圖，再以圖表的方式呈現二組不同的聯結度分佈和六個不同的拓譜參數圖[24]。如圖 4-9，從功能性聯結矩陣和聯結度分佈則可以發現化療後乳癌患者高聯結度的節點數目相較於正常健康婦女有明顯的減少。

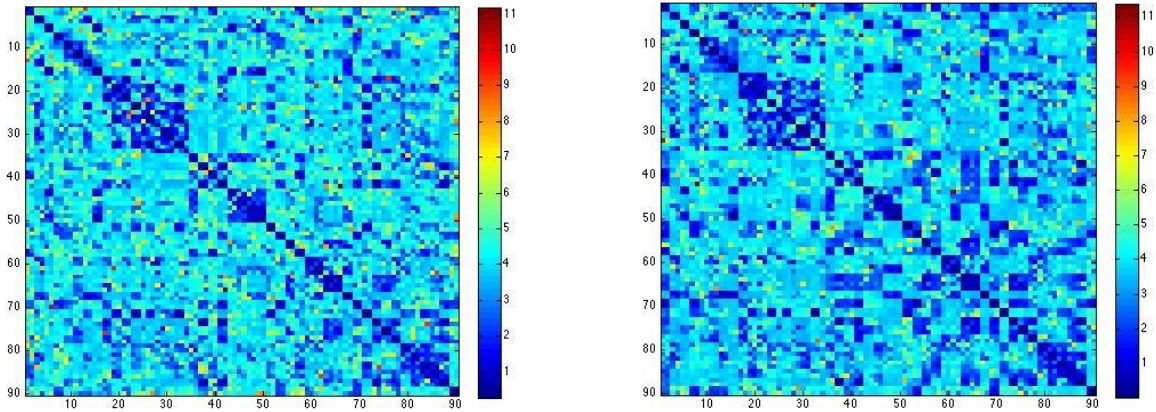


圖 4-9 (a)化療後乳癌患者與(b)正常健康婦女之功能性聯結矩陣。

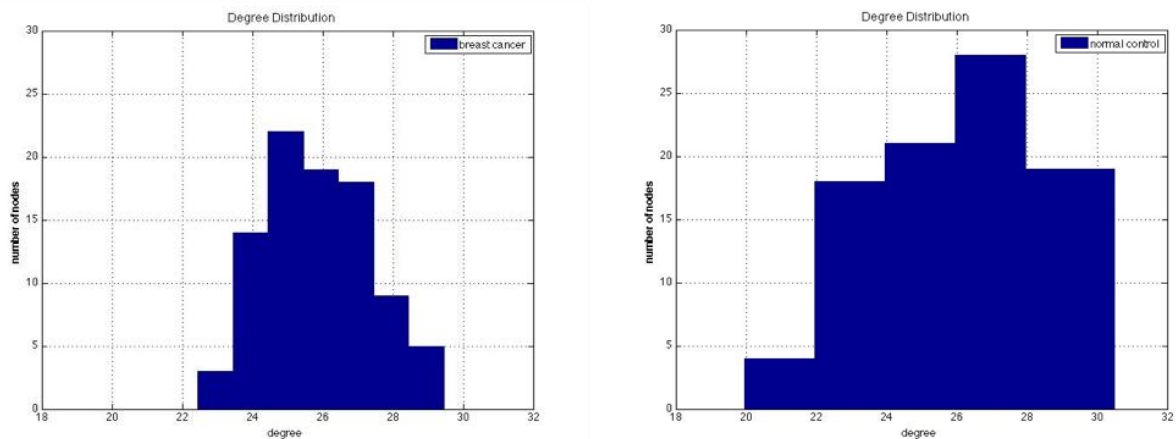


圖 4-10 (a)化療後乳癌患者與(b)正常健康婦女之 degree distribution，使用直方圖來表示 degree distribution，不管是 degree 的分佈與 node 的數目，經化療乳癌病患皆明顯小於健康控制組。

使用圖論分析經化療乳癌病患與健康控制組的靜息態腦部功能性聯結，如圖 4-11，我們發現在 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，代表在病人組功能分割的能力較低；然而在 global integration 相關的分析參數，兩組間沒有明顯的差異，代表在兩組之間功能訊息交換的能力並沒有改變。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。

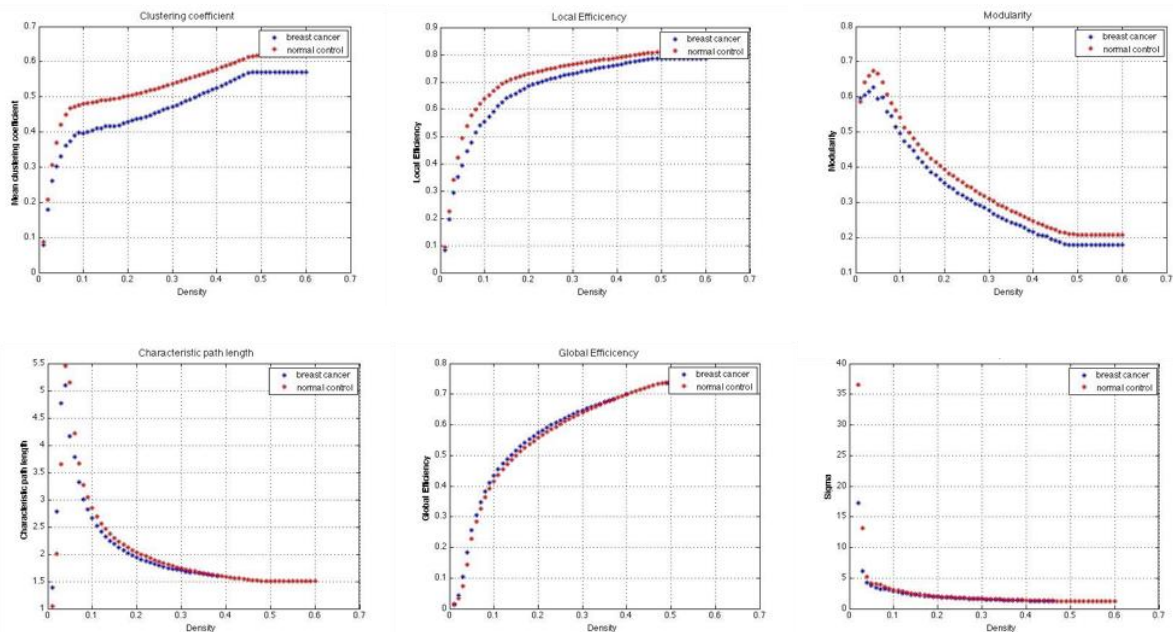


圖 4-11 化療後乳癌患者與正常健康婦女之間的拓譜參數圖差異。

如圖 4-12，圖形理論分析的結果再將經過基於網路之統計分析 (network-based statistical analysis, NBS) 軟體將兩組的神經功能網路透過 t-test 將有呈現明顯差異的次級網路透過視覺化的方式呈現。與圖 4-13，以 NBS 進行統計分析結果顯示正常健康婦女組大於病人組最顯著的次級網路，包括 hippocampus, amygdala, precentral, inferior occipital, supra marginal, paracentral lobule, putamen, postcentral, right angular, left middle temporal pole 等腦區之間的聯結。

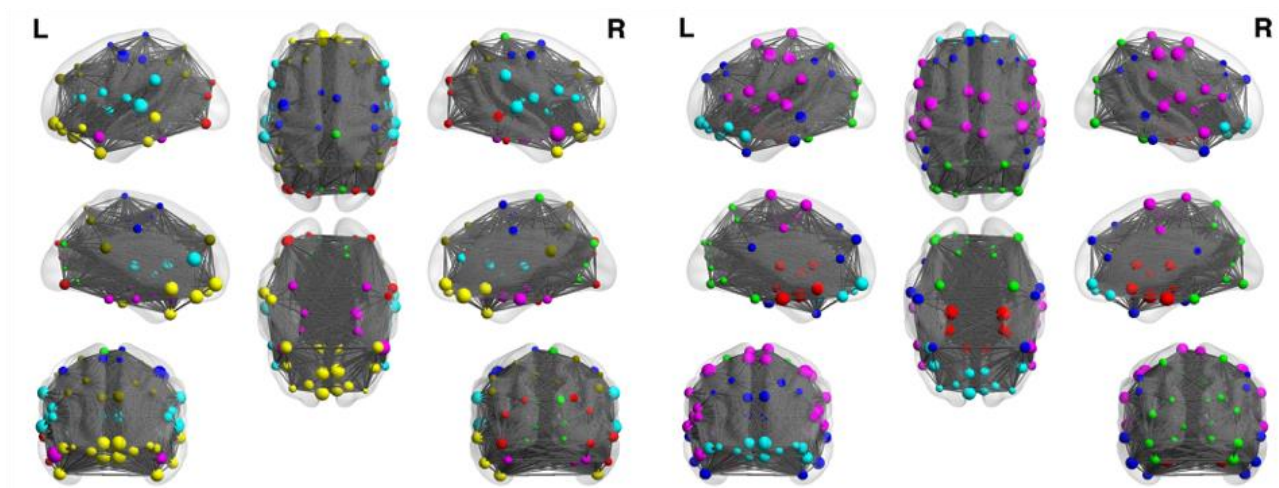


圖 4-12 (a)化療後乳癌患者與(b)正常健康婦女之網路。

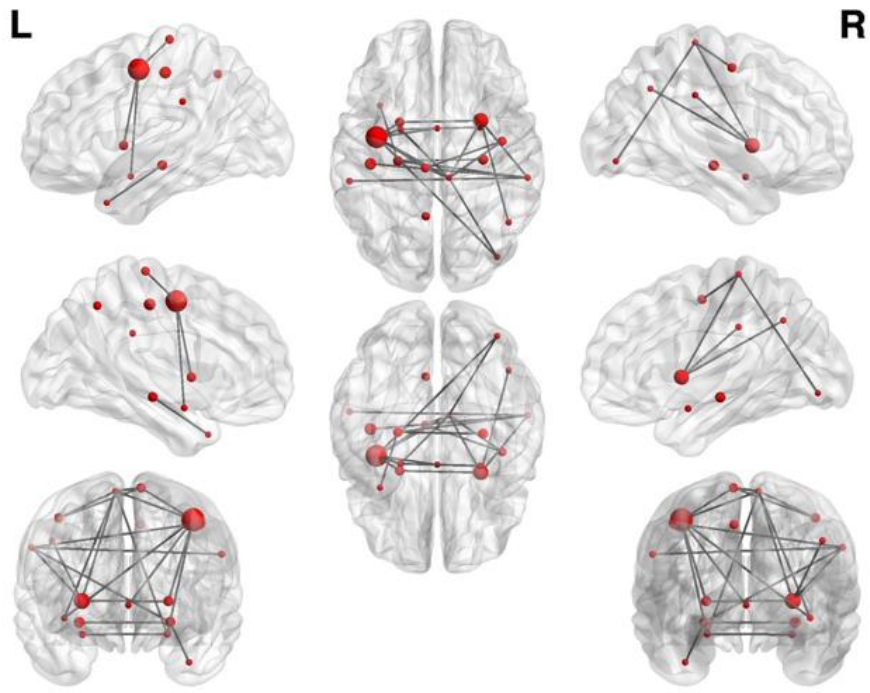


圖 4-13 化療後乳癌患者與正常健康婦女之間的次級網路差異。

結論

我們的 VBM 結果發現，化療後乳癌患者相較於正常健康婦女有顯著的 right thalamus 灰質體積與小腦白質體積縮小的情形，與其他學者的報告相符，並且於頂點形狀分析發現於 left amygdala, bilateral thalamus, bilateral hippocampus 有形狀的變化。我們的 DTI 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。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，而化療的副作用也提供日後治療癌症方式的參考。

參考文獻

1. Cappiello, M., et al., *Breast cancer survivors: information and support after treatment*. Clin Nurs Res, 2007. **16**(4): p. 278-93; discussion 294-301.
2. Garofalo, J.P., et al., *Uncertainty during the transition from cancer patient to survivor*. Cancer Nurs, 2009. **32**(4): p. E8-E14.
3. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry--the methods*. Neuroimage, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
4. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Why voxel-based morphometry should be used*. Neuroimage, 2001. **14**(6): p. 1238-43.
5. Mechelli, A., et al., *Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications*. Curr Med Imaging Rev, 2005. **1**: p. 105-113.
6. McDonald, B.C., et al., *Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **123**(3): p. 819-28.
7. Woolrich, M.W., et al., *Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL*. Neuroimage, 2009. **45**(1 Suppl): p. S173-86.
8. Patenaude, B., et al., *A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation*. Neuroimage, 2011. **56**(3): p. 907-22.
9. Yeh, F.C., V.J. Wedeen, and W.Y. Tseng, *Generalized q-sampling imaging*. IEEE Trans Med Imaging, 2010. **29**(9): p. 1626-35.
10. Smith, A.M., et al., *fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2009. **281**(1-2): p. 58-63.
11. Korgaonkar, M.S., et al., *Abnormal Structural Networks Characterize Major Depressive Disorder: A Connectome Analysis*. Biol Psychiatry, 2014.
12. Sporns, O., *Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience*. Nat Neurosci, 2014. **17**(5): p. 652-60.
13. Bergouignan, L., et al., *Breast cancer affects both the hippocampus volume and the episodic autobiographical memory retrieval*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e25349.
14. Kesler, S., et al., *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, 2013. **30 Suppl**: p. S109-16.
15. Koppelmans, V., et al., *Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **132**(3): p. 1099-106.
16. Inagaki, M., et al., *Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy*. Cancer, 2007. **109**(1): p. 146-56.
17. McDonald, B.C. and A.J. Saykin, *Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: chemotherapy and other considerations*. Brain Imaging Behav, 2013. **7**(4): p. 374-87.
18. McDonald, B.C., et al., *Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study*. Brain Behav Immun, 2013. **30 Suppl**: p. S117-25.

19. Desmond, J.E., J.D. Gabrieli, and G.H. Glover, *Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search*. Neuroimage, 1998. **7**(4 Pt 1): p. 368-76.
20. Deprez, S., et al., *Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients*. Hum Brain Mapp, 2011. **32**(3): p. 480-93.
21. Deprez, S., et al., *Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning*. J Clin Oncol, 2012. **30**(3): p. 274-81.
22. de Ruiter, M.B., et al., *Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging*. Hum Brain Mapp, 2012. **33**(12): p. 2971-83.
23. Kesler, S.R., et al., *Regional brain activation during verbal declarative memory in metastatic breast cancer*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(21): p. 6665-73.
24. Bruno, J., S.M. Hosseini, and S. Kesler, *Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors*. Neurobiol Dis, 2012. **48**(3): p. 329-38.

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2015/10/09

科技部補助計畫	計畫名稱: 乳癌患者創傷後壓力疾患與化療對心理健康、認知功能與大腦塑化之影響
	計畫主持人: 翁駿程
	計畫編號: 103-2420-H-040-002- 學門領域: 心智科學腦影像研究
無研發成果推廣資料	

103年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：翁駿程		計畫編號：103-2420-H-040-002-					
計畫名稱：乳癌患者創傷後壓力疾患與化療對心理健康、認知功能與大腦塑化之影響							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明： 如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	1	1	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	2	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	2	2	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	1	1	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
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。）		無					

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

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：

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100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）

我們成功的以基於體素的形態測量學、頂點形狀分析、擴散張量造影、靜息態功能性聯結、圖論分析發現化療後乳癌病患於大腦結構、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，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、磁共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共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共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共振造影研究，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。