

科技部補助專題研究計畫報告

非優勢半腦於清醒開顱腦瘤手術的功能測試與病患選擇

報告類別：精簡報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 109-2629-B-182A-001-
執行期間：109年08月01日至110年10月31日
執行單位：長庚醫療財團法人神經內科

計畫主持人：陳怡君
共同主持人：魏國珍、李仁貴、陳品元、陳科廷

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員

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

中華民國 110 年 12 月 31 日

中文摘要：原發性腦瘤是指原發於腦組織的腫瘤。男女比率約為1.2:1。清醒開顱手術需要即時術中神經功能監測，在保留最大部分腦部功能下，切除最大腫瘤體積。目前清醒開顱手術多於優勢大腦（大多為左腦）腫瘤切除，因其掌控語言功能。非優勢大腦所主控的是社會認知與視覺空間功能，實亦影響整體社會功能。目前國內外，對於非語言之神經功能監測較少著墨。之前我們發現罹右腦腫瘤的女性似乎較男性有較高的比例以清醒開顱手術作為治療選擇。此計劃目的在於釐清非優勢半腦清醒開顱手術的適應症是否具性別差異性，同時建立評估項目以增進認知功能預後。在這個一年期的計畫中，我們評估了165名接受術前神經心理學評估的左、右半球腦神經膠質瘤病患。在左腦與右腦的清醒手術病患中，男女比率相當，並無性別上的差異。神經心理學評估結果顯示左腦比右腦更影響整體認知功能，尤其是在語義領域。整體而言，左腦腫瘤病患較右腦病患的整體認知功能檢查評分為差，定向評分較低，命名能力下降，語意流暢度測驗評分較低，語言流利性和中文單詞排序學習能力為差。數字跨度評分對於左、右半球腦病灶沒有差別。執行功能部份的差異亦無統計學意義。Beck憂鬱量表評估顯示在左、右腦病變患者之間沒有差別。儘管Beck焦慮量表顯示術前右腦病變患者傾向於焦慮，但未達統計學上的差異。由統計學分析術後評估發現，在語言功能部分，包括命名，以及語意流暢度在清醒開顱手術之後左腦仍較右腦有明顯的下降。在非優勢右腦手術之後，則有語意流暢度進步與執行功能進步的趨勢。在Beck憂鬱量表中，非優勢腦瘤術後會有較明顯的焦慮改善，然而在左腦術後，或許由於語言功能的下降，或是病灶本身造成的，他們的Beck憂鬱以及焦慮量表，明顯增加嚴重度的比例都較高（但不達到統計的顯著性）。本計畫釐清非優勢半腦清醒開顱手術不具有性別差異性。非優勢腦於清醒開顱術後有部分神經評估項目有明顯進步的現象，包括執行功能與焦慮狀態的改善。未來將繼續累積臨床經驗，增加個案數來判定以上的發現是否可用作臨床監測與預後的預測標誌，同時納入為術中的監測標準之一。

中文關鍵詞：腦瘤、清醒開顱手術、非優勢半腦、神經功能測試

英文摘要：Primary brain tumors are divided into benign and malignant tumors. Men to women ratio is approximately 1.2: 1. To completely remove the brain tumor without causing neurologic deficit is the major goal of awake craniotomy. Awake craniotomy with intraoperative neurological monitoring helps to monitor the neurologic function during operation to retain the largest brain function while have the largest tumor volume been resected. Awake craniotomy is usually performed in patients with tumors at dominant hemisphere because it controls language functions. The non-dominant brain controls social cognition and visuospatial functions which affects overall social functions. There is less attention on the monitoring of non-verbal neural function at present. We used to observe that women with right brain tumors have a higher proportion of awake

craniotomy as a treatment option than men. The purpose of this project is to understand whether there is gender difference in patients having non-dominant awake craniotomy. In this one-year project, we evaluated 165 patients with glioma who underwent preoperative neuropsychological evaluation. As expected, the results showed that the left hemisphere has a greater impact on overall cognitive dysfunction than the right hemisphere, especially in the semantic domain. Patients with left brain glioma tumors have worse overall cognitive function, lower orientation, object naming, lower semantic association of verbal fluency, and word sequence learning. The Beck depression scale assessment showed that there was no difference between patients with left and right hemisphere tumors. Although Beck anxiety scale assessment showed that patients with right-side lesions before surgery tended to be anxious, the difference did not reach statistical significance. In the follow-up examinations, patients with awake craniotomy for left side tumors still had prominent decline in language function, including naming and semantic fluency tests, compared to those with right awake craniotomy. However, semantic fluency, executive functions, and anxiety scores tended to be improved after right craniotomy. In contrast, for the left side, more patients had anxiety post than before surgery (not statistically significant). This project clarifies that no gender selection differences regarding non-dominant awake craniotomy. Certain assessments were improved by awake craniotomy of non-dominant brains, including executive function and anxiety. In the future, we will continue to accumulate clinical experience and increase the number of cases to determine whether the above findings can be used as predictive markers for clinical monitoring and prognosis, and will include them as ones of the intraoperative monitoring standards.

英文關鍵詞： brain tumor, awake craniotomy, non-dominant hemisphere, neurological tests

科技部補助專題研究計畫成果報告

(期中進度報告/期末報告)

非優勢半腦於清醒開顱腦瘤手術的功能測試與病患選擇

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：MOST-109-2629-B-182A-001

執行期間：109年08月01日至110年10月31日

執行機構及系所：長庚醫療財團法人 林口長庚醫院神經內科部

計畫主持人：陳怡君 長庚醫療財團法人神經內科主治醫師(滿二年)

共同主持人：魏國珍 長庚大學醫學系副教授且兼任長庚醫院主治醫師

李仁貴 國立臺北科技大學電子工程系特聘教授

陳品元 長庚醫療財團法人腦神經外科主治醫師(滿二年)

陳科廷 長庚醫療財團法人腦神經外科主治醫師(滿二年)

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 ____ 份：

執行國際合作與移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

期末報告處理方式：

1. 公開方式：

非列管計畫亦不具下列情形，立即公開查詢

2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否 是

3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考 否 是，____ (請列舉提供之單位；本部不經審議，依勾選逕予轉送)

中 華 民 國 110 年 12 月 31 日

中文摘要

關鍵詞：腦瘤、清醒開顱手術、非優勢半腦、神經功能測試

原發性腦瘤是指原發於腦組織的腫瘤。男女比率約為1.2：1。清醒開顱手術需要即時術中神經功能監測，在保留最大部分腦部功能下，切除最大腫瘤體積。目前清醒開顱手術多於優勢大腦（大多為左腦）腫瘤切除，因其掌控語言功能。非優勢大腦所主控的是社會認知與視覺空間功能，實亦影響整體社會功能。目前國內外，對於非語言之神經功能監測較少著墨。之前我們發現罹右腦腫瘤的女性似乎較男性有較高的比例以清醒開顱手術作為治療選擇。此計劃目的在於釐清非優勢半腦清醒開顱手術的適應症是否具性別差異性，同時建立評估項目以增進認知功能預後。在這個一年期的計畫中，我們評估了165名接受術前神經心理學評估的左、右半球腦神經膠質瘤病患。在左腦與右腦的清醒手術病患中，男女比率相當，並無性別上的差異。神經心理學評估結果顯示左腦比右腦更影響整體認知功能，尤其是在語義領域。整體而言，左腦腫瘤病患較右腦病患的整體認知功能檢查評分為差，定向評分較低，命名能力下降，語意流暢度測驗評分較低，語言流利性和中文單詞排序學習能力為差。數字跨度評分對於左、右半球腦病灶沒有差別。執行功能部份的差異亦無統計學意義。Beck憂鬱量表評估顯示在左、右腦病變患者之間沒有差別。儘管Beck焦慮量表顯示術前右腦病變患者傾向於焦慮，但未達統計學上的差異。由統計學分析術後評估發現，在語言功能部分，包括命名，以及語意流暢度在清醒開顱手術之後左腦仍較右腦有明顯的下降。在非優勢右腦手術之後，則有語意流暢度進步與執行功能進步的趨勢。在Beck憂鬱量表中，非優勢腦瘤術後會有較明顯的焦慮改善，然而在左腦術後，或許由於語言功能的下降，或是病灶本身造成的，他們的Beck憂鬱以及焦慮量表，明顯增加嚴重度的比例都較高（但不達到統計的顯著性）。本計畫釐清非優勢半腦清醒開顱手術不具有性別差異性。非優勢腦於清醒開顱術後有部分神經評估項目有明顯進步的現象，包括執行功能與焦慮狀態的改善。未來將繼續累積臨床經驗，增加個案數來判定以上的發現是否可用作臨床監測與預後的預測標誌，同時納入為術中的監測標準之一。

Abstract

Key words: brain tumor, awake craniotomy, non-dominant hemisphere, neurological tests

Primary brain tumors are divided into benign and malignant tumors. Men to women ratio is approximately 1.2: 1. To completely remove the brain tumor without causing neurologic deficit is the major goal of awake craniotomy. Awake craniotomy with intraoperative neurological monitoring helps to monitor the neurologic function during operation to retain the largest brain function while have the largest tumor volume been resected. Awake craniotomy is usually performed in patients with tumors at dominant hemisphere because it controls language functions. The non-dominant brain controls social cognition and visuospatial functions which affects overall social functions. There is less attention on the monitoring of non-verbal neural function at present. We used to observe that women with right brain tumors have a higher proportion of awake craniotomy as a treatment option than men. The purpose of this project is to understand whether there is gender difference in patients having non-dominant awake craniotomy. In this one-year project, we evaluated 165 patients with glioma who underwent preoperative neuropsychological evaluation. As expected, the results showed that the left hemisphere has a greater impact on overall cognitive dysfunction than the right hemisphere, especially in the semantic domain. Patients with left brain glioma tumors have worse overall cognitive function, lower orientation, object naming, lower semantic association of verbal fluency, and word sequence learning. The Beck depression scale assessment showed that there was no difference between patients with left and right hemisphere tumors. Although Beck anxiety scale assessment showed that patients with right-side lesions before surgery tended to be anxious, the difference did not reach statistical significance. In the follow-up examinations, patients with awake craniotomy for left side tumors still had prominent decline in language function, including naming and semantic fluency tests, compared to those with right awake craniotomy. However, semantic fluency, executive functions, and anxiety scores tended to be improved after right craniotomy. In contrast, for the left side, more patients had anxiety post than before surgery (not statistically significant). This project clarifies that no gender selection differences regarding non-dominant awake craniotomy. Certain assessments were improved by awake craniotomy of non-dominant brains, including executive function and anxiety. In the future, we will continue to accumulate clinical experience and increase the number of cases to determine whether the above findings can be used as predictive markers for clinical monitoring and prognosis, and will include them as ones of the intraoperative monitoring standards.

1. Background

原發性腦瘤是指原發於腦組織的腫瘤，由腦部組織產生的腫瘤，又分為良性與惡性兩種。原發性惡性腦瘤有兩個好發的高峰期：零至 10 歲、以及 50 歲以上。根據行政院衛生福利部國民健康署癌症登記統計(<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>)，2016 年台灣約有 723 為原發性惡性腦瘤的新病例，男性與女性比率約為 1.2：1（圖一）。腦部惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.68%，因惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 1.17%。發生率的排名於男性為第 19 位、女性為第 19 位；死亡率的排名於男性為第 13 位、女性為第 12 位。

最常見的原發性腦瘤是膠質瘤，源自膠細胞，而膠細胞是腦組織中的支持性組織。膠質瘤可分為星細胞瘤(astrocytoma)、寡樹突膠質瘤(oligodendroglioma)及室管膜瘤(ependymoma)。星細胞瘤是最常見的膠質瘤，約佔原發性腫瘤的 80%。就腫瘤的惡性度而言，可分為四級。從低度（第一級）至高度（第四級）。第一級的腫瘤為毛狀細胞星細胞瘤(pilocytic astrocytoma)，發生與年輕人的小腦、第三腦室底部及視神經等，生長緩慢、預後良好。等級中第三級與第四級屬於高度惡性腫瘤。第三級腫瘤為分化不良星細胞瘤(anaplastic astrocytoma)，第四級為神經膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme)。以星細胞瘤而言，低度腫瘤的病人平均存活大於五年，而神經膠質母細胞瘤病人的平均存活時間為三到四個月，年紀在 50 歲之前病人的預後較年長者為佳。有些星狀細胞瘤會隨時間之增長而增加他的惡性程度。寡樹突膠質瘤佔膠質瘤的 5%到 15%，通常發生於中年人的大腦，90%的腫瘤可見程度不等的鈣化，分良性以及惡性兩個等級，預後較星細胞瘤為佳，平均存活時間 5 至 10 年。室管膜瘤，由腦室或脊髓的室管膜細胞長出，分良性及惡性兩級。在成年人的腫瘤多在脊髓，較易完全切除，且多為良性腫瘤，預後良好。

圖一、2016 年衛生福利部國民健康署癌症登記統計台灣約有 723 為原發性惡性腦瘤的新病例。

項 目	發生個案		項 目	死亡個案	
	男性	女性		男性	女性
個案數(人)	387	336	個案數(人)	315	245
年齡中位數	56	55	年齡中位數	60	61
粗率(每10萬人口)	3.30	2.84	粗率(每10萬人口)	2.69	2.07
年齡標準化率 ² (每10萬人口)	2.80	2.36	年齡標準化率 ² (每10萬人口)	1.91	1.40
年齡標準化率 ³ (每10萬人口)	2.85	2.42	年齡標準化率 ³ (每10萬人口)	2.06	1.50
性別比(年齡標準化率)	1.18	1	性別比(年齡標準化率)	1.37	1

註：1. 自 96 年癌症登記報告起，惡性淋巴瘤從各部位獨立出來計算發生率，並納入排名。

2. 3. 年齡標準化率²係使用 1976 年世界標準人口為標準人口，年齡標準化率³係使用 2000 年世界標準人口為標準人口。

在組織病理學上腦瘤分良性惡性。良性腦瘤因為分化良好，具有清楚界線，很少經由血液轉移而散佈，生長緩慢，能被治癒或者在治療後經過較長的時間才會復發。惡性腦瘤的分化不良、生長快速、易復發、治癒率低。一般而言，良性腦瘤生長速度較惡性腦瘤慢，若能被完全切除，不易復發。因此治療的目標在於能夠盡量完全切除腦瘤範圍。開顱手術是腦瘤的主要治療方式，通常外科醫師會盡量切除腦瘤，若是良性腦瘤且經完全切除，往往能夠痊

癒。然而，在外科手術切除腦瘤的時候，因為腦部功能複雜且神經系統與神經束位於腫瘤其中，所以就算是組織切片認為是良性的腫瘤，若生長在腦部的重要區域，亦可造成重大的傷害或致命。當腫瘤與重要功能性腦組織相連或靠近時，外科醫師只能在安全性的考量下盡可能拿掉部分腫瘤。部分切除可以減少腫瘤體積和降低腦壓，有助於後續的放射治療或化學治療。在手術治療時，容易為達成完全切除腫瘤時而引起後續功能缺損或是因部分切除而易有腦瘤復發。因此在腫瘤切除手術中，在保留患者的大部分腦部神經功能之下，切除最大體積腫瘤是優化 (optimal) 手術指標之一。

為了最大程度的切除腫瘤，同時保留功能，避免傷及病患大腦功能區，不同的工具可以被利用於優化手術進行，以增進手術的安全性及完整性。這些方法包括清醒開顱手術、手術顯微鏡、手術內視鏡、超音波振盪吸取術、立體定位導航系統、術中磁振或電腦斷層立體定位術、及腦皮質功能定位術等等。

在腦腫瘤切除術中，若以清醒開顱手術的方式，需外科醫師在開顱手術中對病患的大腦皮層進行直接電刺激，並進行術中神經功能測試來判斷病患的反應，若經電擊後患者在上述功能的測試中出現異常時，可即時告知執刀醫師是否應繼續對該區域動刀。清醒開顱手術同時需要內、外科兩位醫師合作，一人執刀、另一人與病人進行問答才能進行即時神經功能監測。目前清醒開顱手術多使用在優勢大腦 (大部分為左半腦) 的腫瘤切除，因為優勢大腦主要掌控著人類重要的語言功能，被認為是人類最重要的功能腦。而非優勢大腦 (大部分為右半腦) 所主控的功能是諸如圖像、情感、顏色、空間等社會認知與視覺空間的功能，雖然非優勢大腦對於認知功能仍會造成缺損，但是對於個人社會功能中實際影響，以及手術過程中功能監測目前所知仍有限 (DUFFAU 2010; BERNARD *et al.* 2018; LEMEE *et al.* 2018)。雖然非優勢大腦不具有明顯語言控制結構，然而對於個人存在所需要的整體社會功能，右腦的保存亦具有非常重要的腳色，這些功能包括行動、行為、視覺空間能力、辨別社會行為、動作協調等等，諸多功能應該被視為病患在腦腫瘤切除後回歸整體社會功能的預後指標。然而，目前國內外，對於非語言之神經功能的監測及神經功能的保留較少著墨 (FERNANDEZ COELLO *et al.* 2013)。

腦瘤的症狀

腦瘤的症狀依其大小及其所在大腦內的位置而定。大腦的腫瘤依據生長部位可能造成肢體無力、偏癱、視覺異常、癲癇的症狀。腦瘤症狀的產生亦與鄰近腦組織受壓迫有關。因為顱內受限於一堅硬的有限空間，因此當腫瘤發生在顱內，會因壓迫腦組織或侵潤腦組織而產生局部症狀。因為腫瘤及周圍的水腫可造成腦內壓升高，造成頭痛，噁心，嘔吐等症狀。部分良性腦瘤因為生長緩慢，早期往往沒有症狀，等腫瘤長大後才產生症狀。

依據壓迫的大腦位置及神經功能區域，病人會具有記憶力、說話能力障礙或人格變化，運動失調或步態不穩的症狀。

優勢大腦：控制語言半球，約占右撇子的 96% 及左撇子的 27% 位於左大腦。語言部分掌管包括命名以及語言文字以 comprehension, writing, bilingualism 等功能 (KNECHT *et al.* 2000)。

非優勢大腦：主掌視覺空間半球，為個人優勢大腦的鏡像對半，主要掌管視覺空間與社交認知能力 (BERNARD *et al.* 2018)。

在大腦部分，儘管左腦半球由於其重要的語言功能而被視為大腦的主要方面，但保持右半球功能對於清醒後手術的生活質量也很重要。

目前清醒開顱手術多使用在優勢大腦 (左半腦) 的腫瘤切除，因為優勢大腦主要掌控著人類重要的語言功能。而非優勢大腦 (右半腦) 所主控的功能是諸如圖像、情感、顏色、空

間等社會認知與視覺空間的功能，對於個人社會功能中實際影響，以及手術過程中功能監測目前所知有限。

性別差異

腦瘤治療方式的決定非常複雜，取決於許多因素，包括腫瘤的病理型態、位置、大小、以及病人年紀、症狀、身體狀況。治療的方法及順序依照個人而有所不同，應該依照個人不同之需求設計治療計畫。在我們之前臨床治療的 93 位接受清醒開顱腦瘤病患中（52 位男性，41 位女性：1.27:1），我們發現清醒開顱手術用於治療左腦腫瘤共 62 位（39 位男性，23 位女性：1.7:1），右腦腫瘤共 31 位（13 位男性，18 位女性：0.72:1）（ $p=0.05$ ）。罹患右腦腫瘤的女性似乎較男性有較高的比例以清醒開顱手術作為治療的選擇，這個現象的原因目前不明。是否因為女性的右腦腫瘤具有特殊臨床病徵，或是來自於病人本身或是醫師選擇治療方式的差異，需要進一步探討。因此這個計劃的主要目的在於了解，是否性別造成治療選擇差異或是右腦腫瘤而造成特殊臨床上的症狀，使得清醒開顱手術用於治療右腦腫瘤在女性變得較男性為普及。

2. Objective and specific aims

收案清醒腫瘤開顱手術病患特質界定（年齡、性別、腫瘤位置及大小、影像特質、臨床症狀、認知評估量表）。連續收案後約略分為四組做分析：男性、女性、優勢半腦與非優勢半腦。目標為確定非優勢半腦腫瘤清醒開顱手術之適應症，以及建立性別之間預測神經及認知功能預後的參數，以做為優化術中評估的目標與增進病患一年術後神經功能保留。

3. 研究原創性、重要性、預期影響性

本計劃的研究目標是希望透過資料分析，建立術前、術中及術後分群評估的方法論。完成病患的特質界定等變項，進一步了解不同性別對於手術選擇方式是否具有差異性，及其可能的原因。一般而言，罹患右腦腫瘤的女性似乎較男性有較高的比例以清醒開顱手術的治療選擇，這個現象的原因目前不明，是否因為女性的右腦腫瘤具有特殊臨床病徵，或是來自病人本身或是醫師選擇治療方式的差異，必須進一步了解。本計劃預計分析非優勢半腦清醒開顱手術重要參數以利病患選擇以增進術後的預後，建立非優勢半腦清醒開顱手術於評估指標，以增進病患生活與認知功能預後。

4. 研究方法

前瞻性收案病患收案：連續收案優勢與非優勢大腦腫瘤病患。

納入標準：

(1) 病患具優勢或非優勢大腦腫瘤

- (2) Karnofsky 量表 (Karnofsky performance scale) > 70
- (3) MRI：腦腫瘤病變，中線移位 < 0.5cm
- (4) 無臨床顱內壓增高的嚴重症狀：projectile 嘔吐，夜間頭痛或不受控制的高血壓（接受藥物治療下，收縮血壓仍 > 180 mmHg，舒張血壓仍 > 110 mmHg）
- (5) 教育程度：能夠完成術前和術後的神經心理調查

神經心理評估 Battery of neuropsychological assessments

神經心理評估將在收案時以及第一年內術後追蹤 (HSU *et al.* 2016)，首先確認慣用手與非優勢大腦半球。神經心理學評估使用 Judgment of line orientation 方向判斷 (JLO) 用於測試與右半球頂葉功能相對應的視覺空間技能。Benton 視覺保留測試 (Benton visual retention test, BVRT) 用於測量視覺感知和視覺記憶。評估項目包括除了語言功能之外，非語言之神經認知功能評估包括運動之空間認知感 (movement toward spatial cognition)、視覺空間 (visuospatial)、記憶 (memory)、注意力 (attention)、規劃能力 (planning)、學習能力 (learning)、情緒控制 (emotional)、主動性 (motivational)、行為問題 (behavioral deficits) (DUFFAU 2010)：

- (1) the Taiwanese version of the Wechsler Memory Scale- Third Edition (mainly Logical Memory and Visual Reproduction subtests) (HUA *et al.* 2005) 以及 Word Sequence Learning Test to assess memory (HAMSHER AND ROBERTS 1983)；
- (2) Semantic Association of Verbal Fluency (HUA *et al.* 1997)；
- (3) Three-Dimensional Block Construction Models (3-D BCM) to assess visuospatial function (BENTON *et al.* 1994)；
- (4) Digit Span and Digit Symbol Substitution subtests (DSS) of the Taiwanese version of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) to assess attention (CHEN AND CHEN 2002)；
- (5) Modified Wisconsin Card Sorting Test (WCST) 以及 Trail Making Test part B to assess executive function (NELSON 1976)；
- (6) The Mini-Mental State Examination (MMSE), Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI), Chinese Version (LIN *et al.* 2012)。

5. 結果與討論

我們評估了165名接受術前神經心理學評估的左、右半球腦神經膠質瘤病患。病患特質與其術前神經心理學評估於左右半球腦神經膠質瘤之間的差異列於表一。在左腦與右腦的清醒手術病患中，男女比率相當，並無性別上的差異。病患多為右撇子。神經心理學評估初步結果顯示，左腦半球比右腦半球影響更大的整體認知功能障礙，尤其是在語義領域 (表一)。整體而言，左腦膠質瘤腫瘤病患 (N = 106) 較右腦膠質瘤病患 (N = 59) 的 Mini-Mental State Examination score 整體認知功能檢查評分為差 ($p = 9.10E-5$)，Orientation to Personal Information and Place 評分較低 ($p = 0.004$)，命名 objective naming 能力下降 ($p = 2.4E-7$)，Semantic Association of Verbal Fluency 語意流暢度測驗評分較低 ($p = 1.1E-4$)，語言流利性的語義關聯下降 semantic association of verbal fluency ($p < 0.0001$) 和 word

sequencing learning單詞排序學習能力為差，digit span score數字跨度評分對於左、右半球腦病灶沒有差別。無論具有語言障礙與否，兩組的視覺空間能力JLO和BVRT評分在統計學上無顯著差異。執行功能部份Trail making A and B的差異亦無統計學意義。儘管Beck焦慮量表評估顯示右側病變患者傾向於具焦慮狀態（28.6%vs 16.3%， $p = 0.07$ ），但差異沒有統計學意義。Beck憂鬱量表評估顯示左、右半球病變患者之間沒有差別。

表一、病患特質與其術前神經心理學評估於左右半球腦神經膠質瘤之間的差異

	Right lesion, N = 59	Left lesion, N = 106	p-value
Age	42.6 ± 13.4	48.3 ± 13.8	0.01
Sex (male)	50.8%	56.6%	0.48
Education year	14.4 ± 6.3	13.0 ± 3.9	0.07
Handedness (right)	96.6%	96.1%	0.87
Neuropsychologic test	Defect	Defect	
Global cognition MMSE	(4) 7.4%	(36) 35.7%	9.1E-5
Orientation			
Temporal Orientation-Error Score	(14) 24.1%	(23) 22.8%	0.84
Orientation to Personal Information and Place	(3) 5.2%	(24) 23.5%	0.004
Language			
Object Naming	(5) 8.5%	(48) 46.6%	2.4E-7
Semantic Association of Verbal Fluency	(11) 18.64%	(49) 49.5%	1.1E-4
Verbal learning			
Word Sequence Learning I correct	(19) 33.3%	(43) 48.9%	0.07
Word Sequence Learning I position	(18) 31.6%	(41) 46.6%	0.07
Word Sequence Learning I learning	(17) 30.4%	(46) 52.3%	0.01
Word Sequence Learning I recall	(17) 29.8%	(45) 51.7%	0.009
Word Sequence Learning I cued	(18) 32.1%	(52) 59.8%	0.001
Word Sequence Learning I recognition	(21) 41.2%	(42) 56.8%	0.09
Nonverbal learning			
BVRT-Memory C correct	(12) 12.4%	(33) 35.5%	0.07
BVRT-Memory C errors	(12) 12.4%	(29) 31.2%	0.20
Spatial perceptual function			
Judgment of Line Orientation	(21) 38.2%	(28) 30.1%	0.31
Executive function			
Trail making A time	(8) 15.1%	(14) 17.9%	0.67
Trail making B time	(7) 15.9%	(11) 19.0%	0.69
WCST-S: Number complete categories	(10) 18.9%	(17) 22.7%	0.67
WCST-S: Number perseverative errors	(6) 12.2%	(6) 8.7%	0.53
WCST-S: Number non-perseverative errors	(7) 14.3%	(3) 4.4%	0.09
Processing speed			

Digit Symbol substitution	(10) 20.8%	(21) 28.8%	0.33
Working memory			
Digit span	(6) 13.0%	(19) 24.7%	0.12
Emotional state			
BDI Beck depression inventory	(20) 36.4 %	(37) 39.0%	0.75
BAI Beck anxiety inventory	(16) 28.6 %	(16) 16.3%	0.07

Global cognitive function is evaluated by MMSE; Language by Object naming, Semantic association of verbal fluency; Learning and nonverbal memory was evaluated by word sequence learning I and BVRT ; Spatial perceptual function was evaluated by Judgement of line orientation; Executive function was evaluated by WCST, trail-making Processing speed by digit symbol substitution; Working memory by digit span; Emotion status by Beck Depression Inventory (BDI). p-value was estimated by Chi-square and Fisher's Exact Test where appropriate.

Beck焦慮量表評估顯示手術前右側病變患者傾向於具焦慮狀態，但性別以及左右之間沒有統計學上的差異。但是仍需注意樣本數過小的問題導致判讀誤差。Beck憂鬱量表評估顯示性別以及左、右半球病變患者之間沒有差別(表二)。

表二、病患憂鬱與焦慮特質於性別中左右半球腦神經膠質瘤之間的差異

	Men			Women			p-value
	defect	total		defect	total		
Left side lesion							
BDI Beck depression inventory	17	53	32.1 %	20	42	47.6 %	0.123
BAI Beck anxiety inventory	10	54	18.5 %	6	44	13.6 %	0.515
Right side lesion							
BDI Beck depression inventory	8	27	29.6 %	12	28	42.9 %	0.308
BAI Beck anxiety inventory	8	27	29.6 %	8	29	27.6 %	0.866

p-value was estimated by Chi-square and Fisher's Exact Test where appropriate.

左右半球腦神經膠質瘤術後未復發者之半年內追蹤其特質(年齡、性別、教育程度、與慣用手)並無左右差異(表三)。左右半球腦神經膠質瘤術後未復發者之半年內追蹤神經心理學評估變化。

表三、左右半球腦神經膠質瘤術後未復發者特質並無差異

	Right n = 18	Left n = 34	p-value
Age	38.8 ± 11.6	42.6 ± 12.2	0.28
Sex (male)	61.8%	44.4%	0.23
Education year	15.1 ± 2.2	14.0 ± 3.2	0.24
Handedness (right)	94.4%	97.1%	0.64

p-value was estimated by Chi-square and Fisher's Exact Test where appropriate.

術後顯著臨床改變的定義為，手術前後測試性能低於神經功能損傷閾值（- 2 標準差（SD））的病患百分比。由統計學分析評估得到的結果發現，在語言功能部分，包括命名，以及 Semantic Association of Verbal Fluency 語意流暢度測驗，仍然在左腦的清醒開顱手術之後比較右腦清醒開顱手術有明顯的下降（ $p = 0.03$ ）。在右腦的手術之後，則有 Semantic Association of Verbal Fluency 進步的現象，此外，在左腦語言區的手術後，仍然是有部分比例的病患命名以及語言順暢度會下降，但是也有近乎 10% 的病人語言能力會增加。其餘部分的神經心理學評估，並沒有太大的統計上變化。

然而，因為樣本數不足，因此在解讀結果時必須要注意。例如，文字學習（verbal learning）部分，在非優勢右腦手術之後，有明顯的增加，但非語言學習部分（Nonverbal learning）則是下降的。在非優勢右腦手術之後，執行功能（Executive function）亦有進步的趨勢。在 Beck 憂鬱量表中，右側腦部腫瘤手術之後會有較明顯的憂慮改善，然而在左側的大腦手術之後，或許由於語言功能的下降，或是疾病的本身病灶造成的，他們的 Beck 憂鬱以及焦慮量表，明顯增加嚴重度的比例都較高（但不達到統計的顯著性）。

結果討論

本計畫釐清非優勢半腦清醒開顱手術不具有性別差異性。非優勢腦於清醒開顱手術術後有部分神經評估項目有明顯進步的現象，包括執行功能與焦慮狀態的改善。未來將繼續累積臨床經驗，增加個案數來判定以上的發現是否可用作臨床監測與預後的預測標誌，同時納入為術中的監測標準之一。

參考資料

- Benton, A. L., A. B. Sivan, K. d. Hamsher, N. R. Varney and O. Spreen, 1994 Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual. 2nd ed. . New York: Oxford Univ. Press.
- Bernard, F., J. M. Lemee, A. Ter Minassian and P. Menei, 2018 Right Hemisphere Cognitive Functions: From Clinical and Anatomic Bases to Brain Mapping During Awake Craniotomy Part I: Clinical and Functional Anatomy. *World Neurosurg* 118: 348-359.
- Chen, J. H., and H. Y. Chen, 2002 Wechsler Adult Intelligence Scale. [Manual.] 3rd ed. [In Chinese.]. Taipei: Chinese Behavioral Science Corp.
- Duffau, H., 2010 Awake surgery for nonlanguage mapping. *Neurosurgery* 66: 523-528; discussion 528-529.
- Fernandez Coello, A., S. Moritz-Gasser, J. Martino, M. Martinoni, R. Matsuda *et al.*, 2013 Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks. *J Neurosurg* 119: 1380-1394.
- Hamsher, K. d., and R. J. Roberts, 1983 Word Sequence Learning Test. . Milwaukee: Department of Neurology, University of Wisconsin Medical School.
- Hsu, W. C., Y. C. Chu, H. C. Fung, Y. Y. Wai, J. J. Wang *et al.*, 2016 Digit symbol substitution test score and hyperhomocysteinemia in older adults. *Medicine (Baltimore)* 95: e4535.

- Hua, M. S., B. S. Chang, K. N. Lin, J. M. Yang, S. R. Lu *et al.*, 2005 Wechsler Memory Scale. [Manual.] 3rd ed. [In Chinese.]. Taipei: Chinese Behavioral Science Corp.
- Hua, M. S., S. H. Chang and S. T. Chen, 1997 Factor structure and age effects with an aphasia test battery in normal Taiwanese adults. *Neuropsychology* 11: 156-162.
- Knecht, S., B. Drager, M. Deppe, L. Bobe, H. Lohmann *et al.*, 2000 Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123 Pt 12: 2512-2518.
- Lemee, J. M., F. Bernard, A. Ter Minassian and P. Menei, 2018 Right Hemisphere Cognitive Functions: From Clinical and Anatomical Bases to Brain Mapping During Awake Craniotomy. Part II: Neuropsychological Tasks and Brain Mapping. *World Neurosurg* 118: 360-367.
- Lin, K. N., P. N. Wang, H. C. Liu and E. L. Teng, 2012 [Cognitive Abilities Screening Instrument, Chinese Version 2.0 (CASI C-2.0): administration and clinical application]. *Acta Neurol Taiwan* 21: 180-189.
- Nelson, H. E., 1976 A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12: 313-324.

109年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：陳怡君		計畫編號：109-2629-B-182A-001-		
計畫名稱：非優勢半腦於清醒開顱腦瘤手術的功能測試與病患選擇				
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	篇
		研討會論文	0	
		專書	0	本
		專書論文	0	章
		技術報告	0	篇
		其他	0	篇
國外	學術性論文	期刊論文	0	篇
		研討會論文	0	
		專書	0	本
		專書論文	0	章
		技術報告	0	篇
		其他	0	篇
參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次
		碩士生	0	
		博士生	0	
		博士級研究人員	0	
		專任人員	0	
	非本國籍	大專生	0	
		碩士生	0	
		博士生	0	
		博士級研究人員	0	
		專任人員	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。)				

科技部補助研究計畫涉及臨床試驗之性別分析報告

日期：2021 年 12 月 31 日

計畫編號	MOST-109-2629-B-182A-001		
研究人員 姓名	計畫主持人：陳怡君		
任職機關 系所	林口長庚醫院神經內科部	職稱	主治醫師
計畫名稱	非優勢半腦於清醒開顱腦瘤手術的功能測試與病患選擇		
<p>說明：</p> <p>本年度專題研究計畫涉及臨床試驗且進行性別分析，請於計畫進度報告/成果報告時一併繳交「性別分析報告」。</p>			
項次	項 目	說明	備註
1	本計畫之研究結果已進行性別分析。	本計劃對於男性及女性在腦瘤特徵上的表現已納入性別分析	
2	本計畫之收案件數及其性別比例。	依腦瘤所在位置收案，男女比約1:1	
3	本計畫研究結果之性別差異說明。 如無性別差異，亦請說明。	收案性別男女比例相當，並無手術方式差異。男女在術前與術後神經功能未有統計上明顯差異。惟收案數目較少，解讀成果尚需要注意。	