

نقشه برداری واکنش پذیری مغز و اعصاب در بیماران با گلیومای درجه پایین،

تحت نقشه برداری حسگر محرک پیش از جراحی با BOLD FMRI

هدف: i- تصدیق نقشه برداری واکنش پذیری مغز و اعصاب نفس گیری (BHCVR) میزان وابستگی اکسیژن زنی خون (BOLD) به عنوان روشی مؤثر برای شناسایی عصب عروقی جفت نشده (NVU) در گروهی از بیماران با گلیومای درجه پایین پریرواندیک تحت MRI عملیاتی پیشگیرانه برای نقشه برداری حسگر محرک و ii- تشخیص این موضوع که پتانسیل NVU (که توسط نقشه برداری BH CVR ارزیابی شده) در این گروه توموری شایع است یا خیر.

مواد و روش‌ها: به صورتی بازنگرانه 12 بیمار را مورد ارزیابی قرار دادیم که علائم بافتی گلیومای درجه 2 داشتند و چندین کار محرک و یک کار BH انجام داده‌اند. نقشه‌های فعال سازی حسگر محرک و BH CVR در دو حوزه مورد توجه (ROIs) مقایسه شده‌اند. این دو حوزه (هم سو با زخم، ipsilesional، و در طرف مقابل زخم، contralesional) به صورت خودکار تعریف شده‌اند.

نتایج: میانگین مقدار T در کار محرک به صورتی چشمگیر در RIO طرف مقابل زخم بالاتر بود. این موضوع در میانگین مقدار BH T نیز برقرار بوده است. تعداد واکنش‌های فعال به صورتی چشمگیر در ROI طرف مقابل زخم بیشتر بوده است. رواج NVU واقعی 75٪ بوده است.

نتیجه گیری: نقشه برداری FMRI حسگر محرک جراحی پیشگیرانه در گلیومای درجه پایین می‌تواند تحت تأثیر فعال سازی اشتباه نگاتیو مرتبط با NVU قرار گیرد (76٪ در کارهای تحلیل شده).

کلمات کلیدی: FMRI، گلیومای درجه پایین، نقشه برداری واکنش پذیری مغز و اعصاب، جفت نشدنی عصب عروقی

نقشه‌برداری جراحی پیشگیرانه در حسگر حرکتی پوسته مغز در بیمارانی با زخمی اصلی در مجاورت محدوده‌های حسگر محرک یکی از کاربردهای اولیه پزشکی در MRI عملیاتی (fMRI) وابستگی سطح اکسیژن زنی خون (BOLD) بوده است. نشان داده‌شده که موقعیت دهی پیش عملیاتی در محدوده‌های پوسته‌ای مشخص توسط fMRI، تأثیری روی مدیریت جراحی بیمار دارد چون منجر به هدایت گزینش ایمن‌ترین مسیر برای دستیابی به زخم و تصمیم مبنی بر اجرای مجموعه برداری در وضعیت خواب یا بیدار می‌شود. همچنین روی بازدهی، نمایش و انتخاب روش نقشه‌برداری عملیات داخلی تأثیر می‌گذارد. fMRI پیش عملیاتی می‌تواند برای کمینه‌سازی خطر آسیب‌های دائم و گذرای منطبق عصبی پس از عمل و همچنین خطر همراه با گسترش بیماری مرتبط با شبیه‌سازی پوسته الکتریکی تهاجمی (ECS) مورد استفاده قرار گیرد.

محدودیتی مهم برای کاربردهای درمان گاهی در تصویرسازی عملیاتی این است که BOLD fMRI تنها تغییرات دینامیک خونی همراه با فعالیت عصبی را شناسایی می‌کند درحالی‌که باید خود فعالیت عصبی را مستقیماً تشخیص دهد. نشان داده‌شده که جفت‌شدگی میان فعالیت عصبی و افزایش حجم خون، جریان خون و اکسیژن زنی در همسایگی بافت عروقی در بیمارانی با تومور مغزی یا سایر بیماری‌های مغزی دچار اختلال می‌شوند. از این رو شناسایی پوسته مغزی اصلی با BOLD fMRI را دشوار می‌سازد. این پدیده، از منظر طراحی جراحی عصبی، عوارض درمانگاهی متناسبی دارد زیرا می‌تواند نکاتی‌های غلطی را ایجاد نماید که می‌توانند متعاقباً منجر به قطع پوسته مغزی شود که به اشتباه برای تابعی خاص، مهم در نظر گرفته نشده است. در ادبیات علمی، مواردی گزارش شده‌اند که یافته‌های نقشه‌برداری عمل جراحی با نتایج fMRI پیش از عمل تطابق ندارد و چنین اختلاف‌نظری معمولاً از ویژگی‌های NVU بوده است. پیش‌از این نشان داده‌شده است که NVU چگونه می‌تواند تأثیری زیاد روی اتکاپذیری نقشه‌های فعال‌سازی fMRI در گلیوبلاستوما ناشی از تومور نئوسکولاریتی با ساختار و فیزیولوژی تغییر یافته، داشته باشد.

Table 1
Clinical/Demographic Data for the Patients Included in the Study

Sex	Age	Handedness	Tumor location	Histology/tumor grade
M	55	R/2	L frontal lobe	Oligodendroglioma 2
F	25	R/0	L frontal lobe	Oligodendroglioma 2
M	37	R/0	R frontal lobe	Astrocytoma 2
F	25	R/0	L frontal lobe	Oligoastrocytoma 2
M	46	R/4	L frontal lobe and insula	Oligodendroglioma 2
M	44	R/0	L posterior frontal lobe	Oligodendroglioma 2
F	67	R/6	R frontal perirolandic	Oligodendroglioma 2
M	40	R/0	R frontal	Oligodendroglioma 2
M	44	R/1	R frontal parietal	Oligodendroglioma 2
F	37	R/3	R hemispheric	Fibrillary Astrocytoma 2
F	55	R/0	R parietal	Oligoastrocytoma 2
M	59	R/0	R frontal	Oligodendroglioma 2

M: Male; F: Female; L: Left; R: Right. The number under the handedness score indicates the number of common tasks performed by the non-dominant limb according to the responses provided by each patient on the handedness questionnaire. The total number of questions was 22.

با ای حال، در مورد شیوع NVU در بیمارانی با گلیومای درجه پایین و نحوه تحقیق در مورد این موضوع اطلاعات کمی وجود دارد چون این زخم‌ها عموماً ریزش غیرعادی ندارند. آبخار اتصال عصبی عضلانی، برانگیزش عصبی را برای افزایش در حجم خون، جریان خون پیوند می‌زند و اکسیژن زنی توسط چندین گام از جمله انتقال‌دهنده‌های عصبی تا آستروسیت‌ها و تا واسطه‌های شیمیایی و در نهایت ماهیچه نرم عروقی انجام داده می‌شود.

گلیومای درجه پایین، زخم‌هایی هستند که به آرامی رشد پیدا می‌کنند و غشا مغزی را به جای نابودسازی، مورد نفوذ قرار می‌دهد. بنابراین، احتمالاً آبخار اتصال عصبی عضلانی می‌تواند در هر کدام از سطوح درگیر مختل شود. بررسی NVU در سطوح عصبی یا آستروسیتیک با روش‌های تصویرسازی کنونی امکان‌پذیر نیست. با این حال، وقفه در آبخار اتصال عصبی عضلانی در هر سطحی همیشه همراه با یک واکنش‌پذیری ضعیف مغز و اعصاب (CVR) است. این واکنش‌پذیری را می‌توان توسط MRI شناسایی کرد. MRI تغییرات سیگنال BOLD ناشی از کار هیپرکاپنه را اندازه‌گیری می‌کند. بنابراین، نقشه‌های CVR می‌توانند در نقشه‌برداری پیش از جراحی مفید باشند چون حوزه‌های بالقوه NVU در مغز را مشخص می‌کنند. مکان‌هایی که پاسخ BOLD در آن‌ها نمی‌تواند استخراج شود. یک از اهداف این مطالعه، تصدیق نقشه‌برداری BH CVR به عنوان ابزاری قابل‌اعتماد برای شناسایی NVU بالقوه از طریق مقایسه موارد غیرعادی در نقشه‌های CVR با نقشه‌های دیده‌شده در نقشه‌های فعال‌سازی fMRI حسگر حرکتی است. چون انتظار می‌رود تا کارهای حسگر حرکتی از جمله حرکت‌های دوطرفه، فعال‌سازی مقاوم دوطرفه‌ای در غشای حسگر حرکتی ارائه دهند. هدفی دیگر، تشخیص این موضوع بود که آیا NVU در گلیوماهای درجه پایین رایج است یا خیر.

برای دستیابی به این اهداف؛ گروهی با 12 بیمار با گلیومای درجه پایین پریرواندیک مورد مطالعه قرار گرفتند. این افراد تحت مطالعات نقشه برداری BH CVR و حسگر حرکتی fMRI به عنوان بخشی از بررسی کامل fMRI پیش از جراحی قرار گرفتند. علاوه بر این، یافته‌های تصویربرداری را با وضعیت عملیاتی درمانگاهی بیمار ارتباط دادیم تا ارزیابی کنیم که آیا یافته‌های تصویربرداری حقیقتاً نشان‌دهنده NVU بوده‌اند یا تنها پتانسیل NVU را نشان می‌دادند.

مواد و روش‌ها

بیماران

در این مطالعه، داده از 12 بیمار (5 زن، محدوده سنی = 25 تا 67 سال، میانگین \pm STDVE = 43.5 + 13.1 سال) به‌طور پیش‌فرض مورد مطالعه قرار گرفته است. این بیماران تحت نقشه برداری fMRI پیش از جراحی در غشای اولیه محرک در موسسه ما قرار گرفته‌اند. این مطالعات توسط هیئت بررسی موسسه مورد تأیید قرار گرفته است. معیار قرارگیری افراد در آزمایش، حضور گلیومای جدید درجه I یا II، قرار گرفته در غشای پریرواندیک و همچنین توانایی بیمار در اجرای کارهای از پیش طراحی شده است. کارهای از پیش طراحی شده در جلسه آموزشی قبل از معاینه fMRI واقعی ارزیابی شده‌اند. در جدول 1، سن، جنسیت، چپ‌دستی، موقعیت تومور و بافت‌شناسی برای هر بیمار در این مطالعه نشان داده شده‌اند.

تصویرسازی MR

اسکن با استفاده از مراحل استاندارد درمانگاهی در سیستم MRI سه‌گانه زمینس تسلا 0.3 اجرا شده است. این دستگاه مجهز به سیم‌پیچ ماتریس سر 12 کانالی است. پروتکل تصویرسازی برای تصویرسازی ساختاری شامل توالی تصویرسازی وزن دهی شده T1 سه‌بعدی و برای تصویرسازی عملیاتی شامل توالی‌های تصویرسازی صفحه‌ای اکو-اکو شیب دوطبقه وزن دهی شده BOLD T2* (GE-EPI) می‌شود. این تصویرسازی‌ها در حالی انجام داده می‌شدند که

بیماران در حال اجرای الگوی نفس‌گیری (BH) یا محرک بودند. این موارد به تفصیل در زیر بخش بعدی توضیح داده شده است.

الگوهای fMRI

تمام بیماران یک یا چند کار محرک و یک کار BH بر ای نقشه‌برداری CVR انجام داده‌اند. برای نقشه‌برداری حوزه‌های ارائه‌دهنده دست، یک کار ضربه زنی انگشت (بلوک‌های 30-s استراحت در تناوب با بلوک‌های 30-s دوطرفه هم‌زمان خود گام انگشت‌ها تا شست، این مقاومت سه بار تکرار شده، مجموعاً 3 دقیقه) و کار فشار دهی دست (بلوک‌های 20-s استراحت که در ادامه 20s به صورت خود گام دست چپ باز و بسته می‌شود و در ادامه دست راست 20s به صورت خود گام باز و بسته می‌شود. این کار 4 بار تکرار شده، مجموعاً 4 دقیقه) مورد استفاده قرار گرفته است. برای نقشه‌برداری حوزه ارائه‌دهنده صورت، از کار حرکت زبان به مدت 3 دقیقه استفاده شده است. این کار شامل بلوک‌های 30s استراحت بوده که در ادامه آن بلوک‌های 30-s حرکت مکرر عمودی زبان قرار داشته است. این کار 3 بار تکرار شده است. حوزه ارائه‌دهنده پا با الگویی نقشه‌برداری شده است که 3 بار تناوب پیدا کرده، 30s استراحت با 30s خم و راست کردن مچ پا در حالی خود گام که مجموعاً 3 دقیقه طول کشیده است. در جدول 2، کارهای انجام شده توسط هر بیمار گزارش شده است. تعداد و نوع کارها نسبت به هر بیمار تفاوت داشته و وابسته به موقعیت و میزان زخم در غشای پیرولانیدیک بوده است. تمام کارهای محرک استفاده شده سعی داشتند تا غشای محرک اولیه و مناطق متناظر غشای سوماتوسنسوری را فعال نمایند. بنابراین، مناطق فعال شده را بانام فعال‌سازی سوماتوسنسوری می‌خوانیم. هر بیمار یک کار BH را نیز برای نقشه‌برداری CVR انجام داده است. این کار شامل دوره تنفس عادی 40s بوده که در ادامه آن بلوک 40s استنشاق و فوراً در ادامه آن دوره 16s BH قرار داشته است. این چرخه چهار بار تکرار شده است و در انتهای آخرین دوره BH، یک دوره اضافی تنفس 20s اضافه شد. دستورالعمل‌ها برای تمام کارها به صورت بصری داده می‌شد. هر بیمار به‌دقت در جلسه‌ای خارج از اسکنر آموزش داده شدند تا از اجرای صحیح تمام کارها اطمینان حاصل شود. عملکرد کاری بیماران در اسکنر توسط مانیتور LCD

خارجی مشاهده شد. این کار بخشی از تجهیزات متداول استفاده شده برای معاینه MRI درمانگاهی در موسسه ما است که در اتاق کنسول قرار داده شده است.

Table 2
Measurements of Head Motion Maximum Displacement, Motor Activation, BH CVR, and BH Baseline tSNR in the IL and CL ROI for Each Task Performed by Each Patient Included in the Study*

Patient no	Task	Head motion max displacement (mm)	Average taskT-value		Average BHT-value		Average BH tSNR		No. of active motor voxels	
			IL	CL	IL	CL	IL	CL	IL	CL
1	FINGM	1.07	3.28	5.93	1.13	1.80	89.71	92.04	17	43
1	TM	2.08	1.70	7.08	-2.49	2.14	79.23	99.64	9	30
1	HANDM	1.10	3.99	5.71	0.07	1.74	117.75	93.04	36	47
2	FINGM	1.28	5.96	7.36	4.39	4.47	116.42	112.96	91	106
2	TM	0.94	2.65	3.49	3.99	4.29	138.84	129.25	82	59
3	FINGM	0.92	4.30	5.93	6.52	5.28	98.17	78.99	42	143
3	FOOTM	1.02	5.72	3.34	7.38	5.78	92.79	85.36	53	22
3	TM	1.36	2.24	5.97	5.74	4.26	97.77	77.58	36	89
4	FOOTM	1.39	4.58	5.51	3.25	2.41	106.83	76.43	133	224
4	FOOTM	0.66	3.17	2.33	3.25	2.41	106.83	76.43	28	9
4	TM	1.13	1.63	6.78	1.87	2.90	182.10	133.93	26	54
5	FINGM	0.66	4.74	6.50	4.53	4.45	142.87	120.81	102	72
5	TM	0.60	5.40	6.02	4.16	4.70	112.31	110.55	46	72
6	FINGM	0.28	6.17	7.13	5.87	6.65	183.51	144.76	92	124
6	TM	0.72	3.51	6.90	5.90	6.89	185.70	139.44	44	121
7	FINGM	0.36	7.01	9.23	4.01	4.38	186.22	145.06	134	259
7	FOOTM	0.78	6.00	6.72	5.08	5.44	169.76	153.37	150	185
7	HANDM	0.46	4.97	10.65	4.84	5.50	178.28	152.40	82	207
8	FINGM	0.66	2.67	5.58	0.88	1.96	114.12	107.93	36	69
8	TM	0.68	4.69	5.98	2.06	1.94	116.07	103.14	199	256
8	FOOTM	0.74	4.71	5.27	1.56	2.71	106.60	97.00	48	74
9	FINGM	0.41	1.25	6.44	1.55	3.75	161.51	118.83	2	30
9	FOOTM	1.31	2.64	6.24	2.75	3.41	169.23	133.45	19	53
9	HANDM	1.57	1.66	4.49	1.59	4.11	112.89	117.71	5	51
10	FINGM	0.40	5.96	6.10	7.56	9.40	103.39	110.85	38	54
10	FOOTM	0.82	3.53	5.35	9.35	10.10	86.75	80.77	47	38
10	TM	0.85	3.92	5.80	6.27	7.99	107.23	122.82	53	90
10	HANDM	0.99	4.78	3.68	6.57	8.36	89.17	96.75	60	41
11	FOOTM	1.62	6.91	6.25	5.48	5.41	178.10	146.65	402	350
11	TM	1.35	5.94	6.09	4.27	4.13	121.08	118.70	90	51
11	HANDM	1.48	5.93	4.71	3.36	2.60	133.12	135.08	43	50
12	FINGM	0.45	7.15	7.36	5.45	8.52	159.44	130.49	54	81
12	TM	0.41	4.50	5.98	6.92	6.53	138.84	128.73	127	133
Average		0.93	4.34	6.00	4.09	4.74	129.78	114.27	74	100
Std Dev		0.43	1.68	1.57	2.50	2.30	34.13	23.69	75	80

*The number of active voxels was automatically calculated using the AMPLE algorithm.

BH: breath hold; CVR: cerebrovascular reactivity; tSNR: temporal Signal to Noise Ratio; IL ipsilesional; CL contralesional; FINGM: finger tapping; HANDM: hand opening and closing; FOOTM: foot movement; TM: tongue movement;

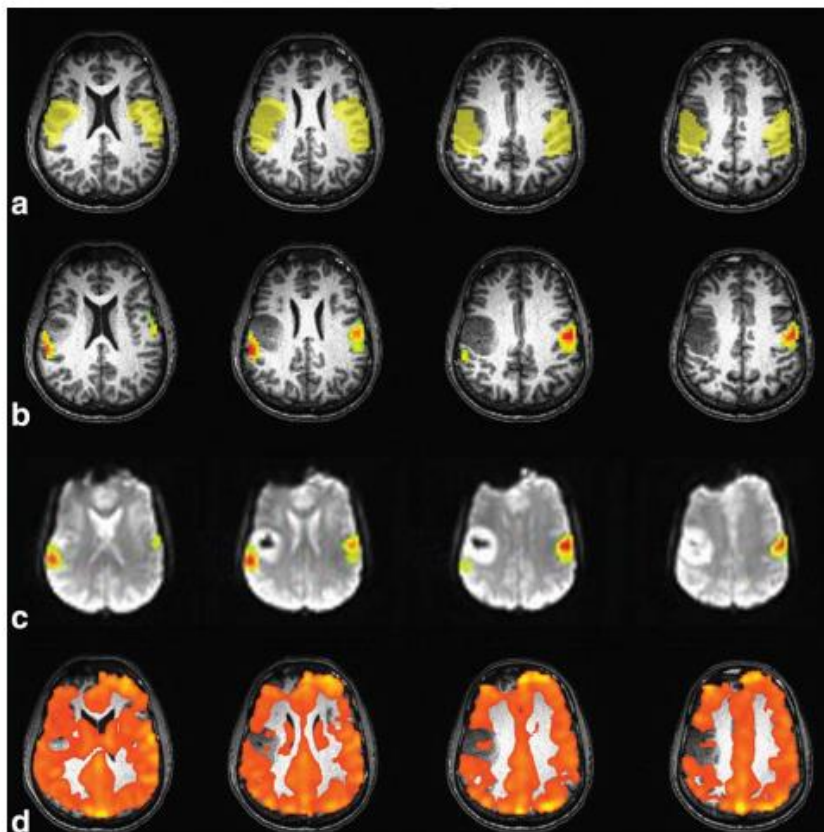


Figure 1. Example of IL and CL ROIs (a), AMPLE (b,c), and BH CVR maps (d) in a patient with a right frontal lobe grade II oligodendroglioma who performed a vertical tongue movement task. The spatial extent of the face representation area as mapped by fMRI in the ipsilesional ROI is markedly decreased compared with the contralesional homologue area. Decreased vascular reactivity was found also by the BOLD BH CVR maps (IL average T-value/CL average T-value = 0.855). Figure 1c shows the same AMPLE map of Figure 1b overlaid on echo planar images.

تحلیل داده

پیش پردازش

داده خام به ایستگاه کاری لینوکس خارجی انتقال داده شد. نرم افزار AFNI و MRicro برای پردازش تصویر به کار برده شده اند. از تصاویر BOLD EPI، مجموعه داده های 4D ایجاد شدند. این مجموعه داده ها حاوی مجموعه های زمانی (TS) سیگنال fMRI برای هر واک سل بودند. این TS موقتاً در نظر گرفته شده تا زمان مالکیت مختلف در هر برش از حجم مغز در نظر گرفته شود. سپس، تمام حجم های به دست آمده، از منظر فضایی هم راستا شدند تا متناسب با حرکت سر، در جای خود قرار گیرند، با تصاویر ساختاری ثبت شوند و با استفاده از فیلتر گاوسی FWHM ایزوتروپیک 4mm از منظر فضایی هموار شده است. بیشترین جابه جایی فضایی از حجمی که در طول محاسبات تصحیح حرکت به عنوان مرجع در نظر گرفته شده، به عنوان جابه جایی بیشینه حرکت سر گزارش شده است.

این معیار، معیار کنترل کیفیت مهمی بوده که در جدول 2 نشان داده شده است. سیگنالی موقت با معیار نرخ نویز از اولین دوره استراحت TS (40 s) برای کار BH محاسبه شد. این کار توسط ریزش سیگنال انجام داده شده، بدین صورت که خط پایه آن را در نظر گرفته و تقسیم بر انحراف استاندارد TS باقی مانده کرده است. تمام TS پیش پردازش شده برای کارهای حسگر حرکتی و BH، از منظر واکنش با سیگنال TS مورد انتظار به دست آمده، تناسب داده شده است. این سیگنال هر الگوی زمانی را با تابع پاسخ ضربه همودینامیک نظری کانال می کند. از یک HRF گامی استاندارد برای کارهای محرک استفاده کرده ایم و HRF پیشنهاد شده توسط بیرن و همکارانش¹ را اتخاذ کردیم تا پاسخ همودینامیک به کار BH را مدل سازی نماییم. نقشه های مقدار T از TS تناسب داده شده، ایجاد شده اند تا فعال سازی محرک و BH CVR نشان داده شود. برای هر کار محرک، منطقه ای مورد نظر (ROI) ایجاد شده که مرکز آن روی مقدار T بیشینه در غشای حسگر حرکتی در نیم کره مخالف با زخم قرار دارد (در سمت مخالف تومور است) (CL ROI). نهایت طول ROI به همراه واکنش های درون مغز تا 3 سانتیمتر از مقدار T بیشینه است. هر ROI در نیم کره هم سو با زخم تصویر شده است (در همان سمت تومور) (IL ROI). این ROI ها با بهره گیری از تقارن مورد انتظار از غشای مصطلح حسگر محرک تعریف شده است و به اندازه ای بزرگ بود که برای سازمان دهی مجدد غشایی در نظر گرفته شود. نشان داده شد که این سازمان دهی مجدد در حضور زخمی نافذ که به آرامی رشد می کند، مانند گلیومای درجه II، رخ می دهد. مقدار T میانگین برای هر فرد و برای هر کار محرک fMRI در ROI های IL و CL محاسبه شده است. به همین شکل، مقدار T میانگین و tSNR میانگین خط پایه برای هر فرد و برای هر کار BH تولید شده برای هر کار محرک در همان ROI های IL و CL محاسبه شده است. مقادیر T میانگین و tSNR میانگین خط پایه، کار BH و محرک میان ROI های IL و CL، با استفاده از جفت های آزمایش t مقایسه شده اند. نرخ مقدار T میانگین میان ROI های IL و CL برای کارهای BH و محرک برای هر فرد نیز ایجاد شده و تحلیل همبستگی میان این دو متغیر انجام داده شده است.

¹ Birn and colleagues

تحلیل AMPLE

در ادامه نقشه برداری فعال سازی به عنوان درصدی از نقشه های محرک تحریک محلی در هر ROI محاسبه شدند. این کار مقدار T را به عنوان درصدی از مقدار T بیشینه در ROI در نظر گرفته شده ارائه می دهد و برای هر واکسل کاری با مقدار T بالاتر از 60٪ مقدار بیشینه فعال در نظر گرفته می شود. تعداد واکسل های فعال در ROI های IL و CL با استفاده از آزمون ویلکوکسون^۲ مقایسه شده اند.

ارزیابی پتانسیل NVU در برابر NVU واقعی

برای تمایز میان پتانسیل NVU و NVU واقعی در این 12 بیمار، مقایسه ای میان نتایج تشریح شده در تحلیل fMRI بالا و وضعیت عملیاتی درمانگاهی واقعی بیمار اجرا شده است و در جدول 3 نشان داده شده است. از آنجایی که پتانسیل NVU را می توان توسط فعال سازی متناسب با کار حسگر محرک که هم سو با زخم کاهش داده شده و متناظر با کاهش هم سو با زخم در CVR منطقه ای نشان داد (این موضوع توسط مقدار T کاهش داده شده هم سو با زخم و مقایسه شده با مقدار T در جهت مخالف زخم ارزیابی شده است) لذا ارزیابی واقعی NVU متکی به یافته ها در سناریویی از ویژگی های تابع درمانگاهی حفظ شده در منطقه مورد نظر غشایی است. به عبارت دیگر، فعال سازی اشتباه نگاتیو که متناسب با NVU واقعی است باید از فعال سازی صحیح نگاتیو ناشی از غیبت غشای مصطلح قابل اتکا تمیز داده شود. یکی از نویسندگانی که یک نورولوژیست تأیید شده با تقریباً 15 سال تجربه عملیاتی درمانگاهی است، یافته ها در مورد نقشه های فعال سازی را با یافته های ثبت پزشکی الکترونیکی بیماران همبسته کرد. این یافته ها برای تمام 12 بیمار در جدول 3 نشان داده شده است.

² Wilcoxon

Table 3
Tabulation of Exact Gyral Anatomic Localization of Regionally Decreased CVR and Corresponding Decreased or Absent Expected Sensorimotor Activation as Well as Correlation With Clinical Functional Status to Determine Whether Findings Are Indicative of True NVU

Patient no.	Gyrus displaying ipsilesional decreased/absent motor activation corresponding to decreased CVR	Functional area associated with involved gyrus	Actual NVU (i.e., false negative activation)? Yes/No	How clinical functional determination was made of false negative vs. true negative activation
1	L precentral gyrus	Face RA of PMC	N	R facial droop
2	L precentral gyrus	Hand and more prominently face RA of PMC	Y	No motor deficit
3	R precentral gyrus	Face RA of PMC	Y	No face or other motor deficit
4	R precentral gyrus	Foot RA of PMC	Y	No left lowerExtremity weakness
5	Left precentral gyrus	Hand RA of PMC	Y	No motor deficit despite asymmetrically decreased hand motor activation
6	R precentral gyrus	Face RA of PMC	Y	No face or other motor deficit
7	L superior frontal gyrus	L SMA	Y	No motor or language deficit
8	R postcentral gyrus	Hand RA of PSC	N	Mild left upperextremity sensory deficit
9	R superior frontal gyrus, superior aspect of R precentral gyrus	Foot RA of PMC, R SMA	N	Severe left lower extremity weakness
10	R postcentral gyrus	Face/tongue RA of PSC	Y	No sensory deficits
11	R superior frontal gyrus, superomedial aspect of right precentral gyrus	R SMA, R foot RA of PMC	Y	No motor or sensory deficits preoperatively
12	R precentral gyrus, R superior frontal gyrus	Foot RA of PMC and R SMA	Y	No motor deficit

CVR: cerebrovascular reactivity; NVU: neurovascular uncoupling; L: Left; R: Right; RA: Representation area; PMC: Primary Motor Cortex; SMA: Supplementary Motor Area; PSC: Primary Somatosensory Cortex.

نتایج

مثالی از تحلیل برای بیماری خاص در شکل 1 نشان داده شده است. ROI های IL و CL که به صورت خودکار و متناظر با نقشه‌های فعال سازی fMRI تولید شده، ایجاد شده‌اند در تصاویر ساختاری وزن دهی شده T1 و تصاویر MR صفحه‌ای اکو وزن دهی شده T2 با وضوح بالا پوشش داده شده‌اند. همچنین نقشه BH CVR برای بیمار گزارش داده شده است. این بیمار در تحقیق کار حرکت عمودی زبان را انجام داده است.

در سومین ستون از جدول 2، مقدار بیشینه در جابه جایی حرکت برای تمام کارها و بیماران ارائه داده شده‌اند. در هر مورد، این اندازه گیری این مقدار کمتر از اندازه واکسل در هر مسیر بود لذا هیچ داده‌ای کنار گذاشته نشد. مقایسه نقشه‌های فعال سازی حسگر محرک و نقشه‌های BH CVR در سطح گروهی در ROI های IL و CL، و در مقایسه با BH ROI برای کارهای محرک، کاهش چشمگیری در مقدار T میانگین نشان داد. نتیجه‌ای مشابه برای کار BH بدست آمده که در شکل 2 نشان داده شده است. همبستگی قوی میان r-CVR (نرخ مقدار T میانگین CVR در IL ROI تا نرخ مقدار T میانگین CVR در CL ROI) و r-motor (نرخ مقدار T فعال سازی حسگر محرک در IL ROI

تا نرخ مقدار T فعال سازی حسگر محرک در CL ROI) نیز یافته شده است. تحلیل خط پایه tSNR برای کار BH، در مقایسه با CL ROI، مقدار آماری بسیار زیادتری در IL نشان می‌دهد. به طور خاص، میانگین IL در مقایسه با میانگین CL بسیار بالاتر بود در حالی که انحراف استاندارد تفاوتی نداشته است. در 25 داده تحلیل شده کار محرک از 33 مورد، تعداد واکسل های فعال و محاسبه شده با روش AMPLE، در IL ROI کمتر از CL ROI بوده است (جدول 2، دو ستون آخر). با توجه به نتایج آزمون ویلکوکسون، این اختلاف از منظر آماری چشمگیر بوده است.

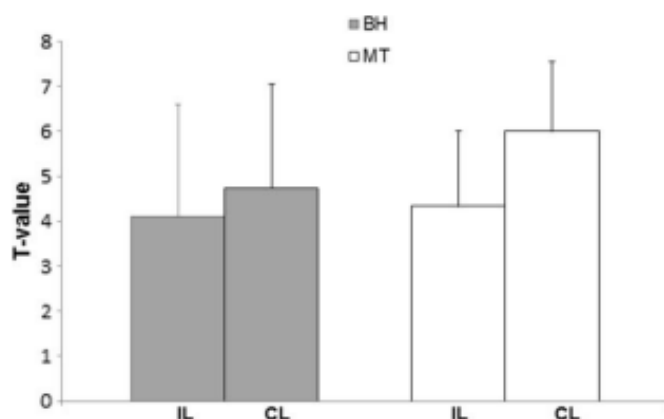


Figure 2. Bar plots illustrating decreased motor task (MT) and BH T-value in the IL ROI compared with CL ROI in the group of low grade glioma patients included in the study.

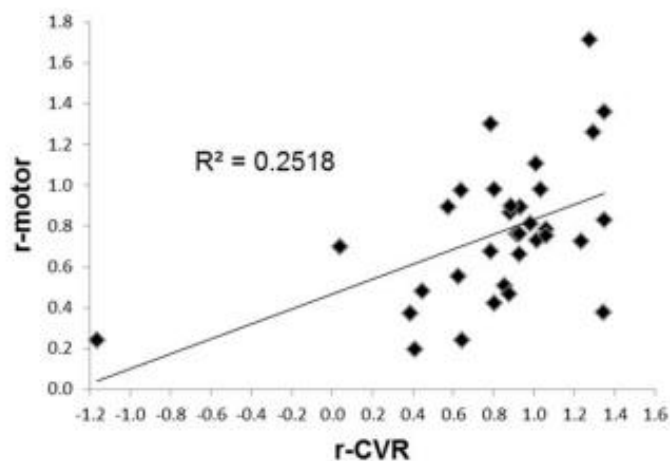


Figure 3. CL-normalized average sensorimotor fMRI activation T-value (r-motor) versus CL-normalized average BH signal T-value plotted for each of the 33 motor tasks analyzed in the study. Strong correlation is found between these two variables suggesting the ability of BH CVR mapping to determine areas of potential NVU.

مباحثه

موقعیت دهی fMRI پیش از جراحی در غشای مصطلح و مناطق زیرغشایی به خاطر خطر آسیب در طول جابه جایی جراحی در تومورهای مغزی یا دیگر زخم‌های قابل تنظیم می‌تواند اساساً روی برنامه ریزی جراحی و خروجی بلافاصله^۳ بعد از عمل تأثیر می‌گذارد.

با این حال، ملاحظاتی متناظر با اعتبار تأثیر BOLD برای شناسایی غشای مصطلح در حضور فیزیولوژی عروقی تغییر یافته همراه با زخم‌های جرم مغزی ناشی از پدیده جفت نشدگی عصبی عضلانی وجود دارد. بهره وری روش BH CVR در شناسایی NVU بالقوه متکی به توانایی آن در تولید چالش عروقی القا شده هیپرکاپنه بدون تغییرات همزمان استخراج شده در CMRO2 (متابولیزم مغزی) است. چون هیچ فعال سازی عصبی در کار BH وجود ندارد. این موضوع برخلاف حسگر محرک، کارهای fMRI بصری و شناختی است. در این کارها فعال سازی عصبی فوراً پاسخ می‌رود عصبی را پیش می‌برد.

یافته‌های این مطالعه، فعال سازی حسگر محرک همسو با زخم ضعیفی نشان می‌دهد. این موضوع در مقایسه با فعال سازی مشابه در جهت مخالف زخم در گروهی از بیماران با علائم بافتی گلیومای درجه پایین است. این نتیجه توسط مقادیر T میانگین کاهش یافته هم سو با زخم متناظر است. این مقادیر در نقشه‌های فعال سازی محرک fMRI و نقشه‌های BH CVR شناسایی شده است. نتایج تحلیل tSNR خط پایه در ROI هم سو با زخم، در مقایسه با ROI معمولی در جهت مخالف زخم سیگنال خط پایه BOLD بالاتری را نشان داده است. این موضوع را می‌توان با شمول ورم تومورال^۳ و پری‌تومورال^۴ در ROI همسو با زخم توضیح داد چون سیگنال BOLD متناسب با چرخش غلظت آب است. بنابراین، فعال سازی ضعیف fMRI حسگر محرک BOLD و CVR منطقه‌ای ضعیف ناشی از عدم وجود ذاتی سیگنال BOLD در حوزه تومورال و پری‌تومورال نیست بلکه به خاطر فیزیولوژی تغییر داده شده عروقی در LGG است. علاوه بر این، همبستگی قوی میان نرخ‌های دامنه سیگنال عمود شده بر CL برای فعال سازی fMRI حسگر محرک و تغییرات سیگنال CVR نشان می‌دهند که نقشه برداری BH CVR امکان شناسایی دقیق پتانسیل NVU را

³ Tumoral

⁴ Peritumoral

فراهم می‌کند. این NVU می‌تواند اتکاپذیری نقشه‌های فعال سازی BOLD fMRI استفاده شده برای برنامه ریزی پیش از جراحی را به شدت مورد آسیب قرار دهد.

این نتایج در تطابق با مطالعات قبلی است. مطالعاتی که کار BH را برای نقشه برداری CVR در گروهی با 6 بیمار با گلیومای درجه پایین استفاده کرده‌اند. در این مطالعات، تقویت سیگنال BOLD چشمگیری در توده تومور و ورم پریتومورال یافته نمی‌شود اما در این مطالعه، نقشه برداری CVR با هیچ فعال سازی BOLD fMRI مرتبط با کار همبستگی نداشته است. در مطالعه‌ای دیگر توسط جیانگ⁵ و همکارانش، آن‌ها بیمارانی با گلیومای II و III و IV را مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه فعال سازی ضعیف در گروه بیماران درجه III و IV دیده شده در حالی که در درجه II وجود نداشته است. نتایجی مشابه برای CVR نیز دیده شده است. با این حال، تنها 8 بیمار یک کار که مورد بررسی قرار می‌گرفته را انجام دادند. و این مطالعه در توان میدان مغناطیسی پایین‌تر انجام داده شده است. علاوه بر این، نویسندگان آستانه آزادتری را به کار برده‌اند ($T < 3.1$). این کار ناشی از سیگنال پایین‌تر نرخ نویز موجود در مقایسه با تصویرسازی عملیاتی 3t مدرن کنونی است. این تصویرسازی مدرن احتمالاً اختلاف‌ها در تقویت سیگنال BOLD بین ROI های همسو و در جهت مقابل زخم را پاک کرده است. ما به صورت گزینشی انتخاب می‌کنیم تا روی تحلیل گلیومای درجه پایین تمرکز کنیم چون پیش از این نشان داده شده که فعال سازی BOLD fMRI در مجاورت گلیومای درجه بالا ضعیف است. به طور خاص، دو مطالعه همکاری بین جریان خون مغزی افزایش یافته و حجم خون مغزی را نشان داده شده است. این موضوع توسط تصویرسازی ریزش MR و فعال سازی کاهش یافته در حوزه تومورال و پریتومورال شناسایی شده است. نتایج این مطالعات این بود که NVU احتمالاً ناشی از رگ زدایی تومور بوده که ظرفیت تقلیل سافته تصدیق خودکار از ویژگی‌های آن است. در مطالعه ما، نشان داده‌ایم که NVU در واقع در موارد گلیومای درجه پایین رایج است. همان طور که می‌دانیم در موارد گلیومای بالاتر نیز رایج است.

کاهش مشاهده شده در پاسخ BOLD منطقه‌ای در این گروه گلیومای درجه پایین باعث می‌شود تا توضیحات بیشتری در مقایسه با موارد ارائه شده برای گلیومای درجه بالاتر نیاز شود. این موضوع عمدتاً به خاطر نبود ریزش

⁵ Jiang

افزایش یافته در این زخم‌ها به صورتی که در ادبیات علمی گزارش شده، است. تومورهای گلیال، زخم‌های متورمی هستند که می‌توانند تماس‌های عصبی با میکرواورگان‌های و استروسیت‌های اطراف را دچار اختلال کنند. چنین ورمی در استروسیت‌ها می‌تواند منجر به رگ‌های غیرعادی از منظر فیزیولوژی شود. رگ‌هایی که از منظر ساختاری کامل بوده و در مقایسه با مناطق مغزی متشابه متعارف، افزایش تراکم نداشته‌اند. چنین رگ‌هایی که از منظر فیزیولوژی غیرعادی هستند دارای خصوصیات مانند واکنش پذیری کاهش یافته است. این خصوصیت توسط نقشه برداری BOLD CVR نشان داده شده است. در این نقشه برداری، در 22 مورد از 30 ROI تحلیل شده، مقدار T میانگین IL کمتر از CL بوده است. در یک مورد، CVR میانگین در IL ROI منفی بوده و این یافته را می‌توان توسط تأثیر فلز هیپرکاپنه توضیح داد. این فلز جریان خون را مجدداً از محدوده تومور توزیع می‌کند. چنین کاری توسط رگ‌های خونی جدید و به سمت بافت عادی اطراف انجام داده می‌شود. با این حال، چنین پدیده‌ای در زخم‌های درجه III و IV که از منظر بیولوژیکی تهاجمی‌تر هستند، رواج بیشتری دارد.

در تعداد کمی از موارد توانستیم فعالیت محرک بیشتری در ROI های سمت زخم در مقایسه با طرف مقابل زخم پیدا کنیم. چندین توضیح محتمل برای این یافته‌های دور از انتظار وجود دارد. در اکثریت این موارد (4 مورد از 5 مورد)، مقدار T فعال سازی محرک IL را بالاتر از CL یافتیم. همچنین مقادیر T برای IL BH به صورتی مشابه بزرگتر از CL BH بودند. توضیح محتمل دیگر برای چنین یافته‌هایی در این موارد، حضور NVU در نزدیکی زخم است که می‌تواند توسط افزایش CVR در دیگر حوزه‌ها در مجاورت فضایی نزدیک به زخم‌ها مورد نفوذ قرار گیرد. این موارد در ROI ها در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، مناطقی با فعال سازی جعلی یا فعال سازی که مختص به کار انجام داده شده نیست و CVR مقاوم همراهان احتمالاً در ROI در نظر گرفته شده است. در پنجمین مورد (بیمار 10)، مقدار T فعال سازی محرک دست IL بیشتر از CL بوده در حالی که مقدار T برای IL BH کمتر از CL بوده است. بنابراین، این احتمال وجود دارد که تلاش، نیرو و نسبت در عملکرد کار برای این بیمار خاص دقیقاً بین دو دست یکسان نبوده است. با این که به بیمار گفته شده تا سعی کند در طول کار از هر دو دست به صورت برابر استفاده نماید. لذا توصیه می‌شود (هم در زمان بهره‌گیری این روش به صورت درمانگاهی روی بیماران و هم برای

تحقیقات آینده)، تا از اندازه‌های مختلف ROI استفاده شود و معیارهای رفتاری کمی در طول تملک داده fMRI جمع آوری شده و این متغیرها در تحلیل داده در نظر گرفته شود.

برای تعیین معیارهای کمی و هدفمند از فعال سازی، الگوریتمی که اخیراً توسعه داده شده را اتخاذ کرده‌ایم. این الگوریتم نقشه‌های آماری مقدار T را در هر منطقه عملیاتی مغز به قله دامنه فعال سازی محلی نورمال می‌کند. این روش نشان داده شده تا نقشه‌های تجدید پذیر را در زمان بهره‌گیری آستانه استاندارد تأمین کند (60٪ مقدار T در هر ROI تحلیل شده). همچنین روشی مستقل از اپراتور ارائه دادیم تا ROI را برای بررسی فعال سازی fMRI حسگر محرک گزینش نماییم.

محدودیت‌هایی در این مطالعه وجود دارد. اول، نقشه برداری CVR کیفی اجرا شده است. CVR به عنوان تغییر در جریان خون در هر واحد تغییر PCO2 تعریف شده است. با نظارت پیوسته سطوح CO2 در خون و کنترل تغییرات آن در زمان اتخاذ داده BOLD یا داده برچسب زنی MRI چرخش شریان، می‌توان معیارهای CVR کمی را بدست آورد. چندین روش پیاده سازی شده و چندین محصول بازاری هم اکنون در دسترس است که از ماسک‌های صورت برای انتقال CO2 استفاده می‌کنند. این کار به روش کنترل شده کمی است که متناوباً هوای عادی را انتقال می‌دهد. با این حال، استفاده از این سیستم‌ها در پروتوکل عادی درمانگاهی می‌تواند مشکل‌زا باشد و نیازمند جلسات آموزشی طولانی و اختصاصی برای بیماران است. این کار علاوه بر آموزش کارهای استاندارد fMRI است که پیش از این مکرراً در زمانی که باتری اضافی در الگوهای درمانگاهی قرار داده شده باشد، بین 30 تا 60 دقیقه طول می‌کشیده است. این موضوع خصوصاً در مورد بیمارانی که از منظر عصبی ضعیف هستند، صدق می‌کند. انتظار می‌رفت تا فرضیه روش استفاده شده در این مطالعه فعال سازی متقارن بی‌ضرر و CVR باشد. این موضوع لزوماً صحیح نیست چون مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در گروه‌هایی با افراد سالم، چپ دستی، نوع کارها و نرخ عملکرد کاری چگونه می‌توانند سطحی از آزادی در فعال سازی محرک ارائه دهند. داده داوطلب عادی نداریم تا این یافته‌ها را تأیید کنیم. با اینکه نمونه مطالعه ما شامل گروهی از بیمارانی راست دست است اما زخم‌هایی دارند که تقریباً در هر دو نیم کره به صورت یکسان توزیع شده‌اند. فعال سازی محرک کاهش یافته پیش از این در مناطق هم

سو با زخم به عنوان تومورهای مغزی گزارش شده‌اند در حالی که اختلافات در واکنش پذیری عروقی در مناطق مختلف مغزی یافته شده است اما در نیم کره‌ها بین یک منطقه مشابه نبوده است. روش خاص استفاده شده در این مطالعه با این اینکه مستقل از اوپراتور است اما به طور خاص برای غشای بصری یا زبانی قابل استفاده نیست. الگوی فعال سازی این موارد عموماً برتری نشان داده‌اند و این برتری همانند آناتومی تعریف شده برای فعال سازی حسگر محرک نیست. با این حال، با توجه به نتایج این مطالعه، دلیلی مبنی بر اینکه BH CVR نباید برای شناسایی پتانسیل NVU در مناطق مغزی مصطلح اضافی مغز مؤثر باشد، وجود ندارد. لازم به ذکر است که این مناطق می‌توانند تحت تأثیر NVU قرار گیرند.

در نتیجه، نشان دادیم که NVU می‌تواند به صورتی نامطلوب روی نتایج نقشه‌های فعال‌سازی BOLD fMRI پیش از جراحی در بیمارانی با گلیومای سطح پایین تأثیر گذارد. این موضوع همانند یافته‌هایی از گلیومای درجه بالاتر که پیش‌از این تشریح شده است. NVU درون و در مجاورت این زخم‌ها به احتمال زیاد ناشی از عواملی غیر از رگ زایی است. عواملی مانند سطوح تغییر یافته PH، موارد غیرعادی در استراسیت ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و واسطه‌های شیمیایی موجود در پاسخ‌های عروقی و تنظیم‌کننده.

واسطه‌هایی که در تنظیم پاسخ عروقی نقش دارند. علاوه بر اثبات اینکه NVU در واقع در بیماران مبتلا به گلیوما درجه II شایع است، ما همچنین کاربرد نقشه برداری CVR را با استفاده از یک کار BH برای ارزیابی پتانسیل NVU نشان دادیم. این واقعیت که هیچ یک از کارهای fMRI فقدان کامل فعال سازی را نشان نداد، استفاده بالینی از fMRI را در برنامه ریزی قبل از جراحی پشتیبانی می‌کند زیرا، علیرغم شیوع 75 درصدی NVU در مطالعه ما، ما هنوز قادر به بومی سازی، حداقل تا حدی، قشر حرکتی گویا حتی در این موارد این نتایج انگیزه‌ای برای توسعه روش‌های fMRI کالیبره شده برای تولید نقشه‌های فعال‌سازی است که کاهش واکنش‌پذیری عروق مغز را در مجاورت پاتولوژی‌هایی مانند تومورهای مغزی در نظر می‌گیرد (33).

REFERENCES

1. Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, et al. Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurgery* 1996;39:515–520.
2. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006;240:793–802.
3. Medina LS, Bernal B, Dunoyer C, et al. Seizure disorders: functional MR imaging for diagnostic evaluation and surgical treatment--prospective study. *Radiology* 2005;236:247–253.
4. Tieleman A, Deblaere K, Van Roost D, Van Damme O, Achten E. Preoperative fMRI in tumour surgery. *Eur Radiol* 2009;19:2523–2534.
5. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for imageguided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1415–1422.
6. Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller WM, Ugurel MS, Kocak M, Mark LP. Pseudo-reorganization of language cortical function at fMR imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:213–217.
7. Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI. Effect of brain tumor neovascularity defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage* 2006;32:489–497.
8. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010;468:232–243.
9. Kocak M. Functional MR imaging of the motor homunculus: toward optimizing paradigms for clinical scenarios. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology, Vancouver, BC, Canada; 2002.*
10. Magon S, Basso G, Farace P, Ricciardi GK, Beltramello A, Sbarbati A. Reproducibility of BOLD signal change induced by breath holding. *Neuroimage* 2009;45:702–712.
11. Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 1996;29:162–173.
12. Birn RM, Smith MA, Jones TB, Bandettini PA. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage* 2008;40:644–654.
13. Ackermann H. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends Neurosci* 2008;31:265–272.
14. Pillai JJ. Insights into adult postlesional language cortical plasticity provided by cerebral blood oxygen level-dependent functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:990–996.
15. Voyvodic JT. Activation mapping as a percentage of local excitation: fMRI stability within scans, between scans and across field strengths. *Magn Reson Imaging* 2006;24:1249–1261.
16. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 2001;30:619–639.
17. Wengenroth M, Blatow M, Guenther J, Akbar M, Tronnier VM, Stippich C. Diagnostic benefits of presurgical fMRI in patients with brain tumours in the primary sensorimotor cortex. *Eur Radiol* 2011;21:1517–1525.
18. Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, Hennig J. The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1055–1063.
19. Bandettini PA, Wong EC. A hypercapnia-based normalization method for improved spatial localization of human brain activation with fMRI. *NMR Biomed* 1997;10:197–203.
20. Kim SG, Ogawa S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1188–1206.

21. Hsu YY, Chang CN, Jung SM, et al. Blood oxygenation level-dependent MRI of cerebral gliomas during breath holding. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:160–167.
22. Jiang Z, Krainik A, David O, et al. Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage* 2010;52:538–548.
23. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 2005;60:493–502.
24. Heyn C, Poublanc J, Crawley A, et al. Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:862–867.
25. Voyvodic JT, Petrella JR, Friedman AH. fMRI activation mapping as a percentage of local excitation: consistent presurgical motor maps without threshold adjustment. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:751–759.
26. Vesely A, Sasano H, Volgyesi G, et al. MRI mapping of cerebrovascular reactivity using square wave changes in end-tidal PCO₂. *Magn Reson Med* 2001;45:1011–1013.
27. Dassonville P, Zhu XH, Uurbil K, Kim SG, Ashe J. Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:14015–14018.
28. Jancke L, Peters M, Schlaug G, Posse S, Steinmetz H, MullerGartner H. Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand. *Brain Res Cogn Brain Res* 1998;6:279–284.
29. Solodkin A, Hlustik P, Noll DC, Small SL. Lateralization of motor circuits and handedness during finger movements. *Eur J Neurol* 2001;8:425–434.
30. Ludemann L, Forschler A, Grieger W, Zimmer C. BOLD signal in the motor cortex shows a correlation with the blood volume of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:435–443.
31. Bright MG, Bulte DP, Jezard P, Duyn JH. Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI. *Neuroimage* 2009; 48:166–175.
32. Pillai JJ, Zaca D. Comparison of BOLD cerebrovascular reactivity mapping and DSC MR perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11:361–374.
33. Zaca D, Nadar SR, Jovicich J, Pillai JJ. Cerebrovascular reactivity-based calibration of presurgical motor activation maps to improve detectability of the BOLD signal in patients with perirolandic brain tumors. In: *Proceedings of the 21st Annual Meeting of ISMRM, Salt Lake City, 2013*. p. 3554.