

## اندازه‌گیری راکتیویته عروقی برای غلبه بر جداسدگی عصبی عروقی در

### تصویربرداری عملکردی تومورهای مغزی:

#### نتایج اولیه

##### چکیده

**هدف:** MRI عملکردی (fMRI) قبل از عمل جراحی با پاسخ خاموش BOLD ناشی از راکتیویته عروقی غیرنرمال و جداسدگی عصبی عروقی مجاور تومورهای بدخیم مغزی محدوده شده است. با استفاده از حبس کردن نفس و ادغام این داده‌ها در تحلیل BOLD رفع این محدودیت و شناسایی دقیق‌تر مناطق سخنوری مجاور تومورهای مغزی با ارزیابی و بررسی مستقل راکتیویته عروقی پیشنهاد می‌کنیم.

**روش کار:** راکتیویته موضعی عروقی با استفاده از الگوی حبس کردن تنفس با زمان یکسان به عنوان موتور عملکردی و وظایف زبانی در 16 نفر از بیماران (9 بیمار گلیوبلاستوما، 1 آستروسیتوما، 5 مورد آستروسیتوما، 1 درجه پایین و 1 بیمار متاستاز) مشخص شد. یک مدل مبتنی بر انسجام را برای تحلیل BOLD fMRI ایجاد کردیم که همودینامیک‌های تغییر یافته در مجاورت تومورهای مغزی را در نظر گرفته است.

**یافته‌ها:** نقشه‌های فعالسازی با استفاده از مدل انسجام بدست آمدند شباهت کلی به نقشه‌های فعالسازی استاندارد داشتند. با این حال نقشه‌های انسجام مناطق خیلی مهمی از فعالسازی را نشان دادند که با استفاده از روش استاندارد در روش 12/16 مورد دیده نمی‌شود. این نقشه‌ها شامل مکان مناطق زبان در مجاورت تومورهای مغزی بودند که یافته‌های روش انسجام با تحریک مستقیم قشری حین عمل جراحی تأیید شدند. بهبود نقشه‌های پاسخ وظیفه

براساس تصویربرداری راکتیویته عروقی از لحاظ آناتومیکی فعال‌سازی دقیق‌تر و قویتر بویژه در مجاورت تومورها را در مقایسه با نقشه‌های به دست آمده از اطلاعات راکتیویته عروقی نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج اولیه بدست آمده اصلی را نشان می‌دهد جداشدگی عصبی عروقی که اثر آن بر صحت BOLD fMRI در مجاورت تومورهای مغزی شناخته شده است، حداقل تا حدی امکان دارد با ترکیب یک اندازه‌گیری مستقل از راکتیویته عروقی در تجزیه و تحلیل BOLD برطرف شود.

**واژگان کلیدی:** BOLD fMRI؛ تومورهای مغزی؛ راکتیویته عروقی؛ حبس کردن نفس؛ عصبی جراحی.

#### مقدمه

برش جراحی عصبی مهم‌ترین گزینه‌ی درمانی برای تومورهای بدخیم مغزی است زیرا طول مدت و کیفیت بقا با حداکثر برش تومور افزایش می‌یابد [1،2]. بنابراین هدف جراحی تومور مغزی حداکثر رساندن برش تومور و درعین حال پرهیز از قشرهای سخنوری مهم مجاور است که برش ناخواسته آن می‌تواند منجر به عواقب ناگوار عصبی شود. به منظور حفظ عملکرد عصبی حیاتی که در نزدیکی تومور قرار دارد، جراحان مغز و اعصاب باید قادر به شناسایی محل آناتومیکی قشرهای سخنوری قبل یا حین عمل جراحی باشند.

در گذشته قشرهای سخنوری مانند قشر حرکتی با تحریک مستقیم قشر شناسایی شده‌اند. بعدتر MRI عملکردی وابسته به سطح اکسیژن خون (BOLD fMRI) بطور موفقیت‌آمیز در برنامه‌ریزی و انجام برش تومورهای مغزی مورد استفاده قرار گرفته است [3،4]. با این حال، پی بردن به نقشه‌های BOLD مجاور تومورهای مغزی درستی و صحت محدودی داشته‌اند [5-9]. fMRI BOLD بر این فرض استوار است که بین فعالیت‌های نورونی و جریان خون یک اتصال وجود دارد. با این وجود رگ‌های جدید تومورهای بدخیم از لحاظ ساختاری و عملکردی [8] از جمله تغییرات در راکتیویته عروقی غیرنرمال هستند [10-14]. به دلیل اینکه BOLD fMRI پاسخ عروقی (به جای فعالسازی نورونی) را اندازه‌گیری می‌کند، در بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم مغز پیدایش رگ‌های جدید غیر طبیعی تومور

به افزایش فعالیت عصبی پاسخ نمی‌دهد که منجر به پاسخ خاموش BOLD می‌شود [15]. چند مطالعه اخیر روی موضع آناتومیکی جداشدگی عصبی عروقی کار کرده‌اند را که جداشدگی را با اندازه‌گیری‌های کمی از راکتیویته عروق مغزی با نتایج BOLD fMRI منفی کاذب تعریف کردند [7, 16-18].

در نتیجه مدل‌هایی که یک تابع همودینامیکی یکنواخت به جای غیرنرمال را در سراسر مغز در نظر می‌گیرند، شاید برای تشخیص فعالسازی در یک قشر سخنوری تحت تأثیر تومور کافی نباشد. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس توابع یکنواخت پاسخ همودینامیکی احتمالاً به از دست رفتن فعالسازی (یا خطاهای منفی کاذب) در نقشه‌های پارامتری آماری BOLD منجر شود.

یکی از راهکارهای ممکن جهت برطرف کردن محدودیت نتایج منفی کاذب که از وجود عروق جدید غیرنرمال تومور و جدا شدگی عصبی عروقی حاصله بود می‌آید این است که راکتیویته عروقی را بصورت مستقل اندازه‌گیری کرده و این داده‌ها را در تجزیه و تحلیل BOLD fMRI ادغام کرد. یکی از شیوه‌های اندازه‌گیری مستقل راکتیویته عروقی حبس کردن تنفس است، که منجر به کمبود اکسیژن و افزایش کربن دی‌اکسید می‌شود و تحت شرایط نرمال منجر اتساع عروقی عروق مغزی می‌شود [14, 17, 18]. این تغییرات در اتساع عروقی را می‌توان با استفاده از fMRI اندازه‌گیری کرد زیرا پاسخ‌های BOLD fMRI به پارادایم‌های روتین وظیفه اندازه‌گیری می‌شوند. فرض این است که تابع پاسخ همودینامیکی عروق جدید غیرطبیعی صرف نظر از محرک (fMRI حبس کردن نفس یا وظیفه) از حالت نرمال تغییر می‌کند. اگر این فرض درست باشد، باید بتوان فعالسازی BOLD حتی در مناطق از پیدایش عروق جدید را با جستجو انسجام بین تابع پاسخ همودینامیکی در پارادایم‌های fMRI حبس کردن تنفس و وظیفه روتین تشخیص داد.

هدف از این مطالعه استخراج یک مدل واكسلی است که همودینامیک‌های تغییر یافته را با مقایسه نقشه‌های پاسخ BOLD بدست آمده حین انجام وظایف حرکتی و گفتاری با و بدون استفاده از وظیفه حبس کردن تنفس در نظر بگیرد. فرض می‌کنیم که نقشه‌های پاسخ BOLD به وظایف حرکتی و گفتاری که با این روش ترسیم می‌شوند به تصاویر فعالسازی استاندارد مدل‌های یکنواخت پاسخ همودینامیکی شباهت کلی داشتند اما مناطق جدیدی از

فعال‌سازی را نشان می‌دهند که بطور صحیح‌تری افزایش فعالیت‌های عصبی را منعکس می‌کند و با روش استاندارد تجزیه و تحلیل fMRI BOLD به علت همودینامیک‌های تغییر یافته تومورها مشخص نشده است.

## مواد و روش کار

این پژوهش کاملاً مطابق با کد اخلاقی انجمن جهانی پزشکی (بیانیه هلسینکی) بود. بوردهای ناظر مؤسسه‌ای مرکز سرطان Memorial Sloan-Kettering و Weill Cornell Medicine این مطالعه را تایید کردند. به دلیل ماهیت گذشته‌نگر بودن این مطالعه نیازی به اخذ رضایت آگاهانه از بیمار نبود.

## اطلاعات بیمار

هر بیمار تحت یک MRI آناتومی مغز و یک fMRI به عنوان بخشی از مراقبت‌های روتین قبل از عمل جراحی قرار گرفتند. همه بیماران طی دو روز پس از MRI تحت عمل جراحی و برش تومور قرار گرفتند. آزمایشات پاتولوژیکی تومورها تشخیص گلیوبلاستوما چندشکلی (N = 9)، آستروسیتومای آناپلاستیک (N = 1)، گلیومای درجه پایین (N = 5) یا متاستاز (N = 1) را نشان داد. برای مشاهده اطلاعات دموگرافیکی به جدول 1 مراجعه نمایید.

## اسکن کردن fMRI و MRI عملکردی

در مجموع، 18 اسکن fMRI در 16 بیمار انجام شد. بیماران همچنین تحت MRI آناتومی مغزی در یک سیستم MRI بالینی 3.0 تسلا (Waukesha, WI) GEMS با کویل سر هشتی (8) شکل قرار گرفتند. حبس کردن نفس و fMRI وظیفه‌ای با استفاده از fMRI echo-planar (TR = 4 s؛ TE = 40 ms؛ زاویه تکان 90 درجه؛ ماتریس 128 × 128؛ 240 mm FOV؛ ضخامت برش 4.5 میلی متر) انجام شد.

شش بلوک روشن خاموش از 15 نمونه، هرکدام در حبس کردن تنفس و fMRI وظیفه اجباری استفاده شدند: 5 نمونه روش (به ترتیب مربوط به استنشاق و حبس کردن نفس و یا کار اجباری) و 10 نمونه خاموش (به ترتیب

مربوط به تنفس طبیعی یا در حال استراحت/ عمل غیر دستوری). حین fMRI، بیماران پس از شنیدن دستورالعمل‌ها یک عمل حرکتی و/ یا سه عمل گفتاری را انجام دادند. برای مشاهده تمام وظایف انجام شده به جدول 1 مراجعه نمایید. وظایف حرکتی شامل ضربه زدن انگشت در هر دو سمت، ضربه زدن دست و پا، و چرخاندن زبان. در عمل ضربه زنی انگشت از بیمار درخواست شد که با انگشت شست پشت سرهم چهار انگشت دیگر را لمس کند و مجدداً این کار را شروع کند. این امر با سرعت تقریباً دو انگشت در ثانیه انجام شد و قبل از جلسه fMRI تمرین شد. در عمل چرخاندن زبان، از بیماران خواسته شد که حرکت جانبی کوچک زبان را بدون گشودن دهان انجام دهند. در عمل «ضربه زنی پا و دست»، کار ضربه زدن انگشت با ضربه زنی پا ترکیب شد. وظیفه گفتاری عبارت بودند از «حروف»، «افعال»، «شنیداری‌ها» و «طبقات». در وظیفه «حروف»، از بیماران خواسته شد تا واژگان را با یک حرف معین بطور پانتومیم تولید کند. در عمل «افعال»، به بیماران با اسمی داده شد و درخواست کردیم تا کلمات عملیاتی مرتبط با آن تولید کنند. در وظیفه «شنوایی» از بیماران خواسته شد که به انواع متفاوتی از وظایف نامگذاری پاسخ دهند (به عنوان مثال شما با چه چیزی موهایتان را اصلاح می‌کنید؟) و باید بصورت پانتومیم به سوالات پاسخ دهند و از ادای شفاهی آن اجتناب کنند. در عمل «دسته‌بندی»، به بیماران یک طبقه‌بندی مافوق ارائه شد و خواستیم که واژگان وابسته را مطابق با این دسته تولید کنند. برای حبس کردن نفس، به بیماران دستور داده شد که یک نفس عمیق بکشند (که حدود 2 ثانیه طول کشید) و سپس قبل از تنفس مجدد معمولی به مدت 18 ثانیه آن را نگه دارند. حبس کردن نفس و fMRI وظیفه‌ای با مجموع 90 نمونه در مجموع (6 بلوک خاموش/روشن از 15 نمونه) طی زمان اسکن 6 دقیقه‌ای برای هر بیمار بدست آمد.

شدت حرکت سر در حبس کردن نفس و اسکن‌های وظیفه با استفاده از شش سری زمانی پارامتر چرخش و ترجمه‌ای اندازه‌گیری شد که از عمل ثبت همزمان سه در AFNI بدست آمد. این پارامترهای حرکتی اسکن‌های حبس کردن نفس و وظیفه دستوری به یک عدد واحد به صورت زیر تبدیل شدند: میانگین مجموع مربع سه پارامتر ترجمه‌ای به میانگین مجموع مربعات پارامترهای چرخشی برای اسکن حبس کردن نفس اضافه شد و سپس این مجموع به میانگین مجموع مربع پارامترهای اسکن وظیفه دستوری معادل افزوده شد. این محاسبه برای تمام 21

اسکن انجام شد و نتایج به ترتیب رتبه (رتبه کوچک معادل حرکت نسبتاً قوی) مرتب شدند و در جدول 1 ارائه شده‌اند.

## تحلیل داده‌های fMRI

تمام تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI و تصویربرداری اکو پلانار (EPI) حبس کردن تنفس با [19] AFNI و MATLAB ورژن 2007 b (Mathworks) انجام شد.

پیش پردازش به شرح زیر انجام پذیرفت: تصحیح حرکت، ایجاد آستانه مغزی در مقابل پس زمینه، پاک کردن روند خطی واکسل ویز از سری‌های زمانی و صاف کردن فضایی واقع در صفحه با هسته گاوسین از کل عرض در نیمه حداکثر = 3 واکسل.

پس از آن نقشه‌های پارامتری به صورت زیر تولید شدند: اول، نقشه‌های راکتیویته عروقی از طریق همبستگی سری‌های زمان پاسخ حبس کردن نفس  $x_t$  با واکسل ویز شاخص عمل دستوری یا مطلوب، تابع  $I_t$  تولید شدند، که به عنوان  $I_t = 1$  برای نمونه‌های حبس کردن تنفس یا کار دستوری و  $I_t = 0$  برای نمونه‌های نفس کشیدن عادی یا در حالت استراحت تعریف شده است. دوماً، تصاویر وظیفه دستوری پارامتری با استفاده از سه روش متفاوت ایجاد شدند: 1. تحلیل استاندارد براساس همبستگی سیگنال BOLD با تابع ایده‌آل، 2. تجزیه و تحلیل استاندارد تصحیح شده بر اساس انسجام بین سیگنال BOLD و تابع ایده‌آل، و 3. تجزیه و تحلیل مبتنی بر انسجام که ارزشیابی راکتیویته عروقی را از داده‌های حبس کردن نفس شامل می‌شود.

### 1. تجزیه و تحلیل استاندارد بر اساس ضرایب همبستگی

در این روش استاندارد، تابع شاخص ایده‌آل یا عمل دستوری  $I_t$  که دارای اعداد 1 و 0 است برای بیان زمان‌بندی پارادایم‌های حرکتی و گفتاری استفاده شدند. این روش نیز به عنوان یک تقریب دقیق از تابع پاسخ همودینامیکی  $ht$  نیز استفاده شد. تصاویر فعالسازی عمل دستوری با همبستگی سیگنال در هر واکسل یعنی  $yt$  با تابع یکنواخت

ایده‌آل تعریف شدند و ضریب همبستگی خطی پیرسون  $R(y_t, I_t)$  بدست آمد. پاسخ وظیفه دستوری مثبت خیلی مهم مثبت برای  $R(y_t, I_t) > 0.55$  بیان شد. این میزان با میانگین  $p - \text{value } p = 1 \times 10^{-5}$  متناظر است، به منظور مقایسه با انسجام به عنوان یک آستانه خاص در شبیه سازی‌های عددی تنظیم می‌شود (ادامه را مشاهده نمایید). با این حال، احتمال دنباله یکطرفه برای همبستگی خطی پیرسون  $R(y_t, I_t) = 0.55$  برابر است با  $p = 1.3 \times 10^{-8}$  است. به عبارت دیگر، ارزش  $p$ -value دوم به عنوان آماره آزمون برای تعیین اهمیت یک وکسل بکار رفته است. این یک آستانه کاملاً احتیاطی است حتی اگر مشکل آزمون چندگانه در نظر گرفته شود. علاوه بر این، یک آستانه خوشه‌ای ساده استفاده شد؛ فقط خوشه‌های دارای حداقل دو واکسل مجاور فعالسازی در نقشه‌های نهایی ضرایب همبستگی باقی ماندند.

## 2. تحلیل استاندارد اصلاح شده براساس انسجام

انسجام طیفی بین دو سیگنال کوچکتر یا مساوی است با 1 و برای وابستگی خطی برابر 1 است. حداکثر میزان همگرایی بین  $I_t$  و  $y_t$   $C(y_t, I_t)$  در یک فاصله (0.006 هرتز، 028 هرتز)، در مرکز فرکانس وظیفه دستوری بلوک 0.017 هرتز به عنوان آماره آزمون استفاده شد. آستانه معنادار متناظر با میانگین  $p - \text{value } p = 1 \times 10^{-5}$  به وسیله شبیه‌سازی مونت کارلو تعیین شد و در  $C(y_t, I_t) = 0.79$  مشاهده شد. فقط خوشه‌های دارای حداقل دو وکسل مجاور فعالسازی در تصاویر انسجام نهایی حفظ شدند.

## 3. تحلیلی انسجامی که ارزشیابی راکتیویته عروقی را از داده‌های حبس کردن تنفس بدست می‌آورد

فرض رایج و معمولی در بنیادی‌ترین مدلسازی خطی پایه پاسخ‌های BOLD مدل زیر است

$$y_t = ah_t + \varepsilon_t \quad (1)$$

که در فرمول  $h_t$  پاسخ همودینامیک است،  $a$  یک ضریب برآورد شده از  $y_t$  است و  $\varepsilon_t$  نویزی است که توسط مدل ضبط نشده است. معمولاً پاسخ همودینامیکی به طور مستقل از موضع یا یکنواختی در تمام مغز در نظر گرفته

می‌شود. با در نظر گرفتن احتمال وابستگی  $h_t$  به موضع واقع در مغز، که برای ارزیابی تأثیر ذخایر عروقی تغییر یافته با حضور تومورها ضروری است در اینجا فرض کردیم که  $h_t$  بسته به موضع مغز تغییر می‌کند و می‌توان با اندازه‌گیری راکتیویته عروقی  $x_t$  مدل‌سازی شود که از اسکن‌های حبس کردن تنفس با زمان یکسان به عنوان عمل دستوری در یک آزمایش اضافی fMRI در همان بیمار بدست آمد. این فرضیه با مشاهده تأیید شده است که پاسخ عمل دستوری  $y_t$  و پاسخ حبس کردن تنفس  $x_t$  غالباً به طور همزمان با  $I_t$  در وکسل‌هایی همبستگی یا مخالف بودند که فعالسازی عمل دستوری مهمی مشاهده شد، (به بخش یافته‌ها مراجعه نمایید). براساس این وابستگی ناشناخته میان پاسخ عمل دستوری و پاسخ حبس کردن تنفس (راکتیویته عروقی) ما مدل خطی را فرض کردیم، مدل خطی را فرض کردیم.

$$h_t = L_0[X_t] \quad (2)$$

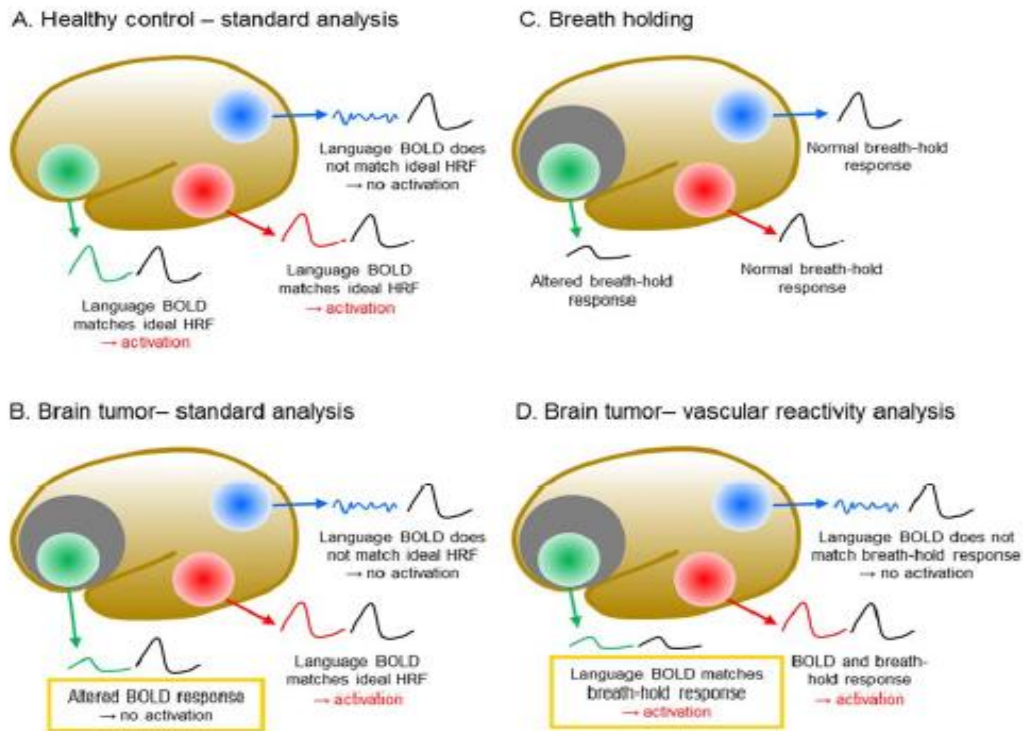
که  $X_t$  یک الگوی موضعی راکتیویته عروقی است که از سیگنال حبس کردن تنفس  $X_t$  ناشی می‌شود و  $L_0$  یک تابع خطی است. برای مثال این رابطه تأخیرهای احتمالی میان  $x_t$  و  $y_t$  را در نظر می‌گیرد. اکنون مدل پاسخ عمل دستوری را می‌توان بصورت زیر نوشت

$$y_t = L[X_t] + \varepsilon_t \quad (3)$$

مجدداً دارای وابستگی خطی کلی ناشناخته  $L$  است. بنابراین درجه وابستگی را می‌توان با انسجام میان  $X_t$  و  $y_t$  [20] برآورد کرد و با روش دوم برابر است. الگوی پاسخ عروقی ناحیه‌ای  $X_t$  با بدست آوردن میانگین سیگنال حبس کردن تنفس  $X_t$  طی شش دفعه تکرار در هر آزمایش برای هر واکسل بطور جداگانه محاسبه شد. سپس برای بدست آوردن یک سری زمانی الگو  $X_t$  با طول مشابه مانند مشاهدات BOLD ( $y_t$ ) در طی آزمایش عمل دستوری، سیگنال بدست آمده از طول متناظر با یک تکرار حبس کردن تنفس شش دفعه بهم متصل می‌شوند. لازم به ذکر است که طرح‌های حبس کردن تنفس و بلوک عمل دستوری باید از لحاظ طول مطابقت داشته باشند؛ در اینجا از دو پارادایم 20 ثانیه «روشن» (مربوط به استنشاق / حبس کردن تنفس و عمل دستوری حرکتی به ترتیب) و 40 ثانیه «خاموش» (مربوط به تنفس عادی و حالت استراحت) تشکیل شد. مشابه تجزیه و تحلیل استاندارد مبتنی بر انسجام، در حال حاضر برای تولید نقشه‌های فعالسازی حداکثر میزان انسجام طیفی  $C(Y_t, X_t)$  در محدوده فرکانس یکسان



فوق استفاده شد. همان آستانه‌های آماری برای انسجام بکار رفتند که در مرحله دوم تعیین شد. فقط خوشه‌های دارای حداقل دو وکسل مجاور فعالسازی در نقشه‌های نهایی انسجام حفظ شدند. نمای تصویری این روش را در شکل 1 مشاهده کنید.



شکل 1. تصویر شماتیک روش بکار گرفته شده برای گنجاندن داده‌های حبس کردن تنفس در تحلیل BOLD

### fMRI

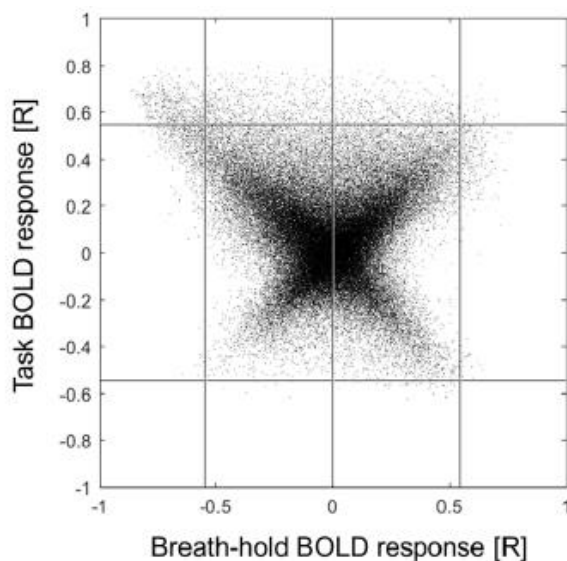
«A» روش استاندارد تجزیه و تحلیل یک مجموعه داده گفتاری fMRI را نشان می‌دهد که داده‌های BOLD fMRI با تابع استاندارد پاسخ همودینامیک (HRF) ایده‌آل مقایسه می‌شود. داده‌های fMRI در منطقه بروکا (سبز) و منطقه ورنیکه (قرمز) مطابق با استاندارد HRF (سیاه) است اما داده‌های fMRI در لوب پس‌سری (به عملکرد گفتاری مرتبط نیست) با استاندارد HRF مطابقت ندارد. این روش سبب «فعالسازی» در منطقه بروکا و ورنیکه شده اما لوب پس‌سری را تحریک نمی‌کند. در «B»، ناحیه تیره‌رنگ توموری را با راکتیویته غیر نرمال عصبی عروقی (جداشدگی عصبی عروقی) نشان می‌دهد که منجر به خاموش (قطع) شدن BOLD HRF می‌شود. در نتیجه HRF در منطقه بروکا دیگر با HRF ایده‌آل مطابقت ندارد و منطقه بروکا دیگر «فعال» نیست. «C» HRF را در هر منطقه

حین حبس کردن نفس نشان می‌دهد. در منطقه ورنیکه و لوب پس سری، HRF حبس کردن نفس نرمال می‌ماند اما در منطقه بروکا، HRF حبس کردن نفس خاموش (قطع) است. در روش افزایش انسجام که در این مقاله بیان شد، به جای مقایسه HRF به دست آمده طی معاینه fMRI به HRF نرمال ما آن را با HRF حبس کردن نفس مقایسه کردیم و این HRF یک مقیاس اندازه‌گیری مستقل از HRF هست. در این شکل مناطق بروکا و ورنیکه با حالت «فعالسازی» نشان داده می‌شوند.

## یافته‌ها

### رابطه میان پاسخ عمل دستوری و پاسخ حبس کردن نفس

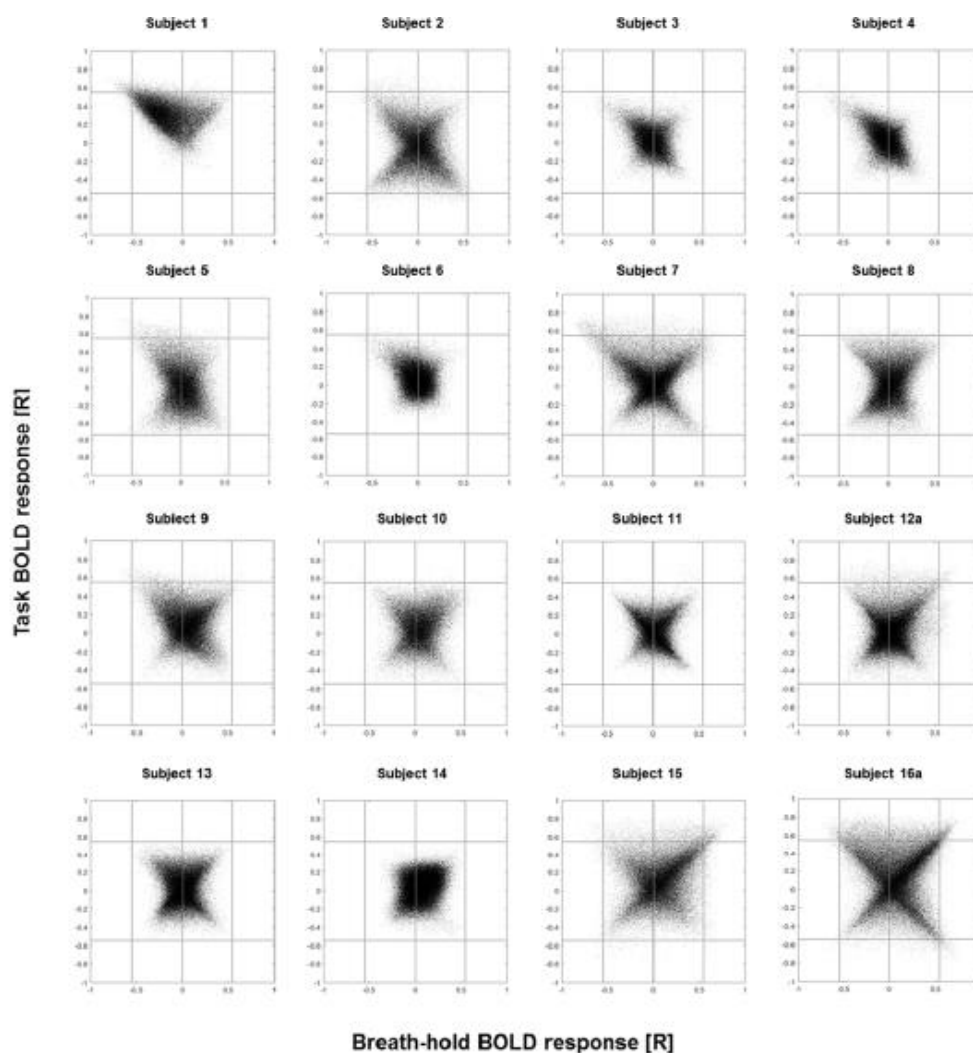
ما پی بردیم که اغلب پاسخ عمل دستوری مثبت مهم با پاسخ مثبت یا منفی حبس نفس همراه بود. این مسئله در شکل 2 نشان داده شده است که نمودار نقطه‌ای ضرایب همبستگی معمولی R پاسخ عمل دستوری با تابع شاخص وظیفه دستوری و پاسخ حبس نفس با تابع شاخص عمل دستوری را برای تمام وکسل‌های مغزی نشان می‌دهد. خطوط آستانه معنادار را نشان می‌دهند. یک پاسخ وظیفه دستوری معنادار به عنوان  $|R| > 0.55$  یا میانگین  $p$ -value  $P < 1 \times 10^{-5}$  تعریف شده است که همان میزان مورد استفاده برای تمام تجزیه و تحلیل‌ها است.



شکل 2. رابطه میان پاسخ وظیفه اجباری و حبس کردن نفس

نمودار پراکندگی نقطه‌ای پاسخ BOLD وظیفه دستوری و حبس کردن نفس را به عنوان ضریب همبستگی پیرسون R میان سیگنال BOLD و تابع شاخص عمل اجباری برای هر وکسل در مغز (بیمار 7) بیان کرد. خطوط قرار گرفته در نمودار آستانه‌های معنادار ( $P < 1 \times 10^{-5}$ ) را برای ضرایب همبستگی (بر اساس متوسط میانگین از شبیه‌سازی‌های مونته کارلو) در هر دو مقدار مثبت و منفی و خط صفر را برای پاسخ حبس کردن نفس به راهنمایی مشاهده نشان می‌دهد.

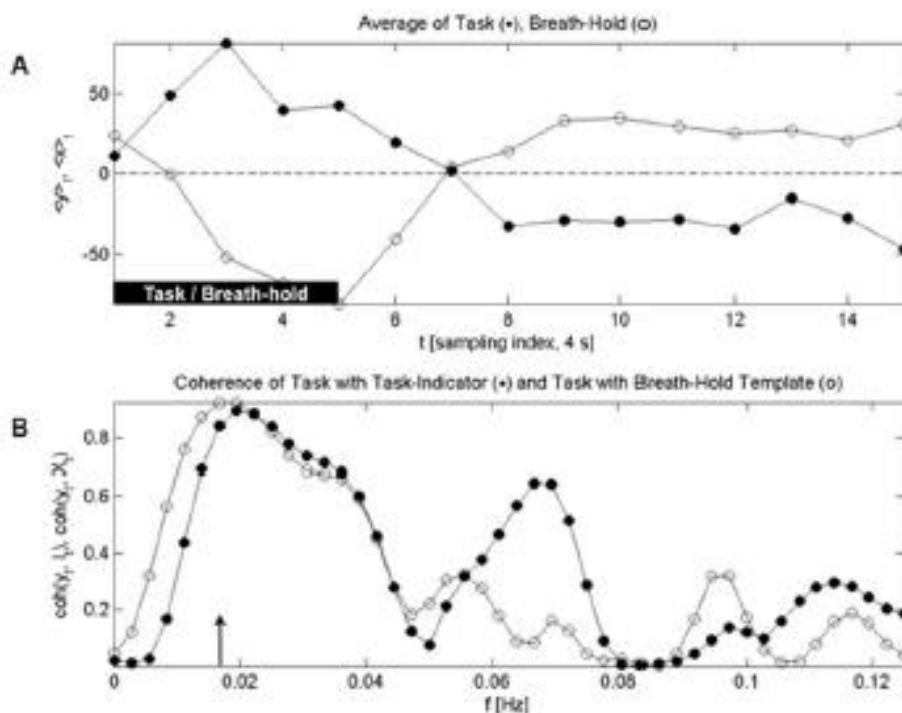
شکل 3 نمودار پراکندگی نقطه‌ای را برای تمام بیماران نشان می‌دهد. در اغلب موارد ساختار به چشم می‌خورد که بیانگر رابطه بین وظیفه اجباری و پاسخ حبس کردن نفس هست.



شکل 3. رابطه پاسخ BOLD میان وظیفه دستوری و حبس کردن نفس

نمودار پراکندگی نقطه‌ای پاسخ BOLD عمل دستوری و حبس کردن نفس برای تمام بیماران. وابستگی‌های واضح میان ضرایب همبستگی پاسخ BOLD عمل دستوری و حبس کردن نفس را می‌توان در تمام بیماران مشاهده کرد. به خاطر شکل فضایی، نتایج بدست آمده برای تمام بیماران 12b و 16b نشان داده نشده است اما خیلی شبیه به اولین اسکن بیمار مربوطه هست.

شکل 4A رابطه بین پاسخ عمل دستوری و الگو حبس کردن نفس را نشان می‌دهد؛ در واکنش انتخاب شده پاسخ حبس کردن نفس و پاسخ عمل دستوری به شدت مخالف هم هستند. پاسخ حبس کردن نفس با تابع شاخص عمل دستوری نیز مخالف است و پاسخ عمل دستوری با تابع شاخص وظیفه نیز مرتبط است؛ بنابراین، این واکنش به یک نقطه در گوشه سمت چپ بالای شکل 2 مربوط می‌شود. به دلیل وابستگی خطی قوی بین پاسخ وظیفه و الگوی حبس کردن برای این واکنش انتظار می‌رود که انسجام بین هر دو پاسخ مشابه انسجام بین پاسخ وظیفه و تابع شاخص کار برای فرکانس‌های مدنظر است. این در شکل B4 نشان داده شده است. این مشاهدات رویکرد ما را برای اندازه‌گیری پاسخ وظیفه با استفاده از اطلاعات اضافی از پاسخ نفس حمایت می‌کند.



شکل 4. پاسخ عمل دستوری و حبس کردن نفس

A: مثالی برای پاسخ عمل دستوری (●) و پاسخ حبس کردن نفس (O). در این مورد خاص، پاسخ عمل دستوری و پاسخ حبس کردن نفس رابطه مخالفی دارند. دوره وظیفه و دوره حبس نفس با نوار سیاه مشخص شده است.

B: این همبستگی مخالف نیز در انسجام بالا در فرکانس عمل دستوری و پارادایم‌های حبس کردن نفس (فلش) منعکس شده است. بیشینه مقدار انسجام برای این مدل بر اساس پاسخ‌های همودینامیکی موضعی ناشی از داده‌های حبس کردن نفس (O) نسبت به مدل استاندارد کمی بزرگتر است که از واکنش همودینامیک یکنواخت در کل مغز استفاده می‌کند (●).

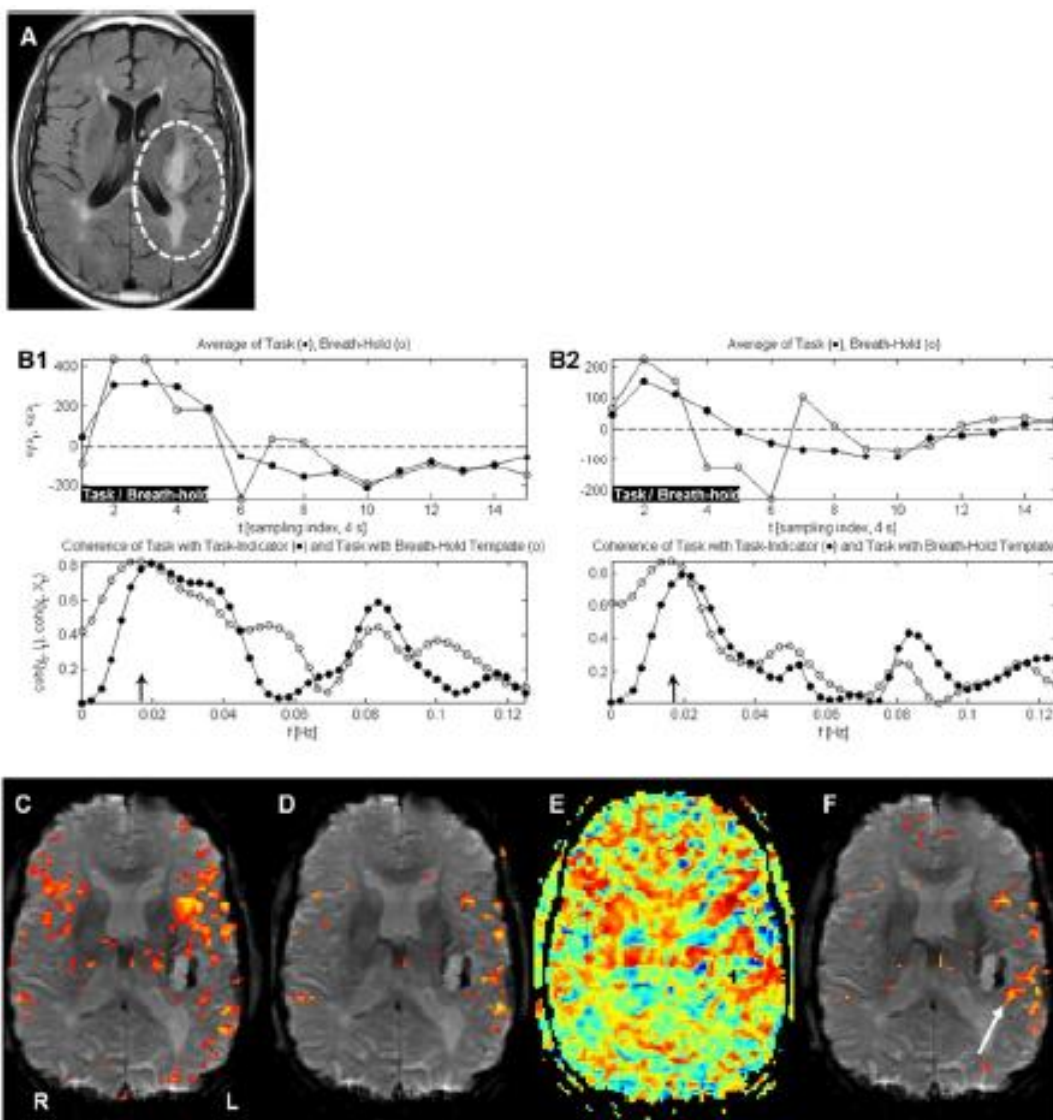
### مقایسه روش استاندارد تجزیه و تحلیل و روش منسجم پیشنهادی

بررسی اسکن‌های fMRI که بر روی تصاویر آناتومیکی قرار گرفته، نتایج مشابهی را میان روش تحلیل استاندارد و روش انسجام پیشنهادی نشان داد. تنها تفاوت این بود که نقشه‌های انسجام مناطق بیشتری از فعالسازی در مجاورت و نزدیک تومور را نشان داد. این بررسی یک مطالعه گذشته‌نگر بود و در ارائه واقعی بالینی هر مورد خاص از روش استاندارد استفاده شد؛ روش انسجام بعد از عمل انجام شد. از این رو، تنها می‌توانیم بکارگیری بالینی روش انسجام پیشنهادی را به روش گذشته‌نگر ارزیابی و برآورد کنیم. با این وجود، ما به این نتیجه رسیدیم که اطلاعات جدیدی که از تجزیه و تحلیل انسجام در دسترس قرار می‌گیرد و به ویژه زمانی که از داده‌های راکتیویته عروقی استفاده شود (اطلاعات که با استفاده از روش تحلیل استاندارد بکار گرفته نشد)، در 16/12 (75٪) اهمیت و معناداری بالینی داشتند. این اهمیت توسط سه مثال زیر نشان داده شده است:

### مثال 1

شکل 5 موردی را نشان می‌دهد که فعالسازی نزدیک تومور پاسخ غیرطبیعی BOLD را نشان می‌دهد که توسط روش انسجام بدست آمده، اما با روش استاندارد چنین چیزی را نمی‌توان مشاهده کرد. هماهنگی نقشه راکتیویته عروقی به تجزیه و تحلیل باعث تغییر عمده در فعالسازی شد. در نقشه فعالسازی با استفاده از تجزیه و تحلیل

همبستگی استاندارد، می‌توان به طور شفاف فعالسازی در ناحیه Broca در همان سمت تومور را مشاهده کرد اما فعالسازی در محل مورد انتظار منطقه ورنیکه دو طرفه و متقارن است و رابطه بین منطقه ورنیکه و تومور بطور درست تعیین نشده است. در عین حال، روش انسجام به وضوح سمت یا طرف منطقه ورنیکه و ارتباط آن با تومور را مشخص می‌کند. مکان منطقه ورنیکه که در دوره پس از عمل جراحی با استفاده از تصاویر انسجام به دست آمد با مکان منطقه ورنیکه که از طریق تحریک قشری مستقیم حاصل شد، مطابقت داشت.



شکل 5: مثال: گلیوبلاستوما که گانگلیای قاعده‌ای سمت چپ و لوب گیجگاهی را درگیر کرده است.

A : تصویر آناتومیکی از طریق تومور (بیمار 16b).

B1 : الگوی حبس نفس و پاسخ BOLD به تحریک گفتاری در یک وکسل نماینده منطقه بروکا سمت چپ، دور از تومور (نمودار بالایی). هر دو پاسخ به شدت وابسته هستند و انسجام مشابه (نمودار پایینی) و تصاویر فعالسازی (E)، (F) را ایجاد می‌کند. بنابراین در این موقعیت واقع در مغز، تصاویر استاندارد BOLD و تصاویر BOLD از جمله اطلاعات راکتیویته مغزی عروقی خیلی به هم شبیه هستند.

B2 : یکسانی یک وکسل در ناحیه ورنیکه کنار تومور (پیکان موجود در شکل F). پاسخ BOLD و راکتیویته مغزی عروقی در مقایسه با وکسل دور از تومور در شکل B1 تغییر کرده‌اند. علاوه بر این در حالیکه تجزیه و تحلیل BOLD پاسخ زیر آستانه را بدست آورد، انسجام هنوز وابستگی خطی معنادار را میان BOLD و الگوی حبس نفس نشان می‌دهد و قادر به نشان دادن پاسخ عملکردی هست.

C : پاسخ BOLD (تصویر یا نقشه همبستگی) در عمل دستوری گفتار («افعال»). تصویر همبستگی در تعیین مرکز یا اطراف مناطق ورنیکه ناموفق عمل می‌کند یعنی هیچگونه تفاوتی میان پاسخ‌های BOLD در دو نیمکره وجود ندارد.

D : تصویر انسجام مربوطه

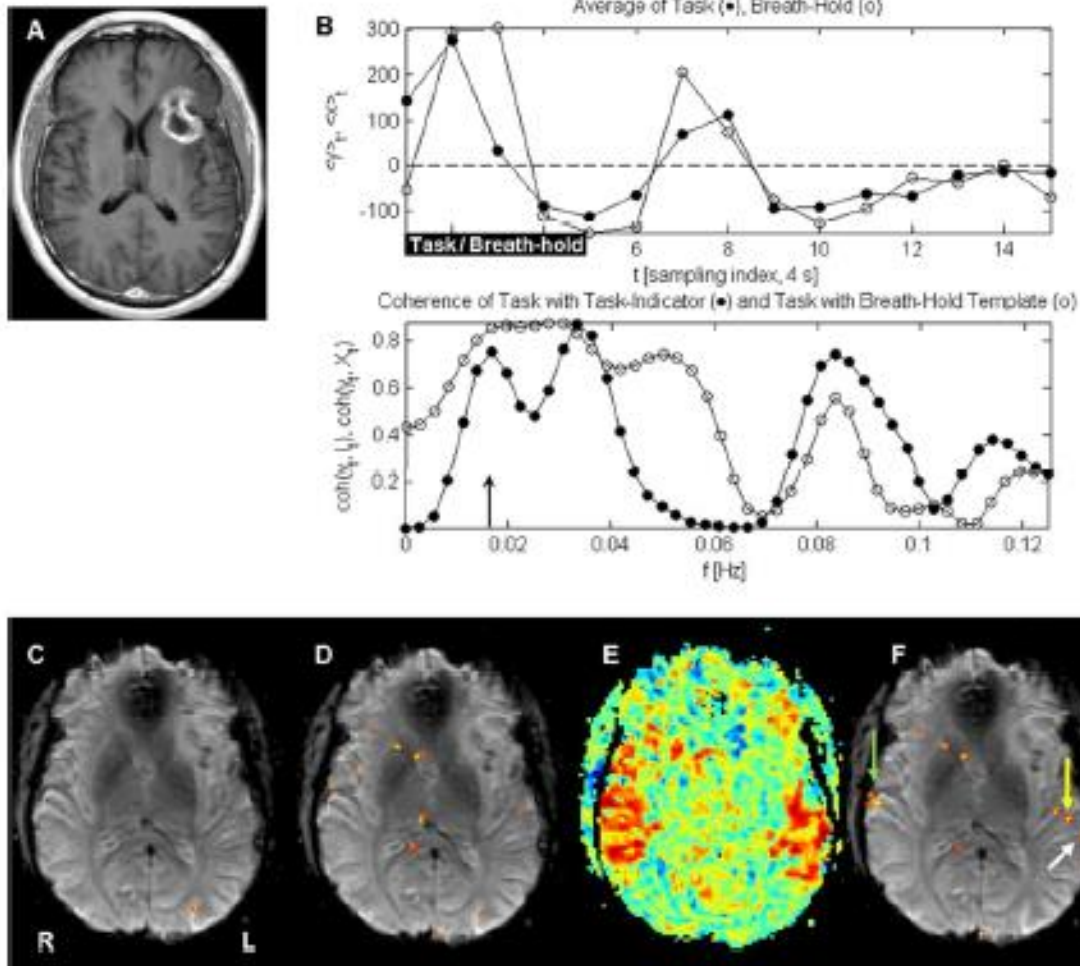
E : تصویر یا نقشه راکتیویته عروقی پاسخ حبس کردن نفس (آبی R منفی، قرمز R مثبت، به آستانه نرسیده)

F : نقشه فعالسازی که اطلاعات راکتیویته عروقی (انسجام پاسخ عمل دستوری با الگوی حبس کردن نفس) را بکار می‌گیرد. فعالسازی ناحیه ورنیکه نمایان است (پیکان) که با استفاده از تجزیه و تحلیل استاندارد قابل رویت نیست (C). با استفاده کالیبراسیون پیشنهادی ما، ناحیه ورنیکه بطور واضح مشخص شد و این موضوع در جراحان مغز و اعصاب یک دغدغه بزرگ قبل از جراحی بود. لازم به ذکر است که راکتیویته عروقی مثبت قوی (E) در این منطقه مشاهده شد.

## مثال 2

به همین ترتیب شکل 6 یک قطعه نماینده را از طریق تومور یک بیمار مبتلا به گلیوبلاستوما چند شکلی (GBM) (شکل A) نشان می دهد. رابطه بین راکتیویته عروقی و پاسخ عمل دستوری به عمل گفتاری برای یک وکسل خاص با فلش زرد رنگ در شکل F (شکل B) نشان داده شده است نقشه همبستگی پاسخ BOLD (شکل C) را نیز می توان در شکل 6 مشاهده کرد. تومور در ناحیه قدامی / فوقانی از دایره نقطه چین قرار گرفته است. همچنین نقشه‌ی انسجام مربوطه را در شکل D مشاهده کنید. شکل E نقشه‌ی راکتیویته عروقی پاسخ حبس کردن نفس (آبی منفی R، قرمز مثبت R، به آستانه نرسیده است) را نشان می دهد. در نهایت شکل F انسجام پاسخ وظیفه دستوری را با الگوی حبس کردن نفس نشان می دهد یا به عبارت دیگر نقشه‌ای که از اطلاعات مربوط به راکتیویته عروقی را بکار می گیرد. در اینجا فعالسازی در شکنج هشل (فلش‌های سبز و زرد رنگ) و فعالسازی اضافی در ناحیه ورنیکه (فلش سفید) مشهود است که هر دو در تحلیل استاندارد (C) قابل رؤیت نیستند و در نقشه‌ی انسجام بدون بکارگیری اطلاعات حبس کردن نفس (D) ضعیفتر هستند. با خاطر نشان کرد که راکتیویته قوی مثبت در اطراف مناطق فعالسازی ناشی از عمل دستوری مشاهده شد و پاسخ‌های عمل دستوری و حبس کردن نفس غیر معمولی به نظر می آیند زیرا تنها برای یک مدت کوتاه حفظ می شوند و این مدت نسبت به پاسخ معمولی BOLD کوتاهتر است (شکل 4 را مقایسه کنید). باز هم از دیدگاه جراح مغز و اعصاب، روش استاندارد روتین اطلاعات مفیدی را ارائه نداد؛ زیرا تابع یا عملکرد گفتاری طرف یا سمت را مشخص نکرد و ارتباط تومور با ناحیه ورنیکه تعیین نشد. از طرف دیگر، همین داده‌ها با استفاده از روش انسجام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت که به هر دو سؤال بالینی پاسخ داد. مکان ناحیه ورنیکه که با استفاده از نقشه‌های انسجام در دوره پس از عمل جراحی به دست آمد با مکان ناحیه ورنیکه که توسط تحریک مستقیم قشری مستقیم بدست می آید، مطابقت داشت.





شکل 6. مثال - گلیوبلاستوما که لوب پیشانی سمت چپ و گیجگاهی را درگیر کرده است.

A: تصویر آناتومیکی که شامل تومور (بیمار 12) هست. تومور روی تصاویر EPI در C تا F قرار گرفته است.  
 B: نمودار بالایی: الگو حبس کردن نفس و پاسخ BOLD به یک عمل گفتاری در یک وکسل نماینده که نقشه فعالسازی حاصل از اطلاعات راکتیویته عروقی فعالیت اضافی را نشان می‌دهد که با فلش در تصویر F نشان داده شده است. در این حالت پاسخ BOLD عمل دستوری و حبس کردن نفس بسیار شبیه است و باعث ایجاد یک انسجام بالا میان آن‌ها در باند فرکانس مرکز پیرامون فرکانس وظیفه دستوری می‌شود (نمودار پایینی). توجه داشته باشید که هر دو پاسخ به طور غیرمعمول به نظر می‌رسند زیرا تنها برای مدت کوتاهی پایدار هستند؛ یک پاسخ BOLD معمولی بیشتر طول می‌کشد (با شکل 4 مقایسه کنید).

C : نقشه همبستگی پاسخ BOLD در یک عمل دستوری گفتاری («طبقات»). نقشه همبستگی در تعیین مکان یا سمت مناطق ورنیکه ناموفق بود یعنی هیچگونه تفاوتی میان پاسخ‌های BOLD در دو نیمکره وجود ندارد. چنین نتیجه‌ای برای برنامه‌ریزی جراحی توسط جراحان مغز و اعصاب کارساز نیست.

D : نقشه انسجام مربوطه

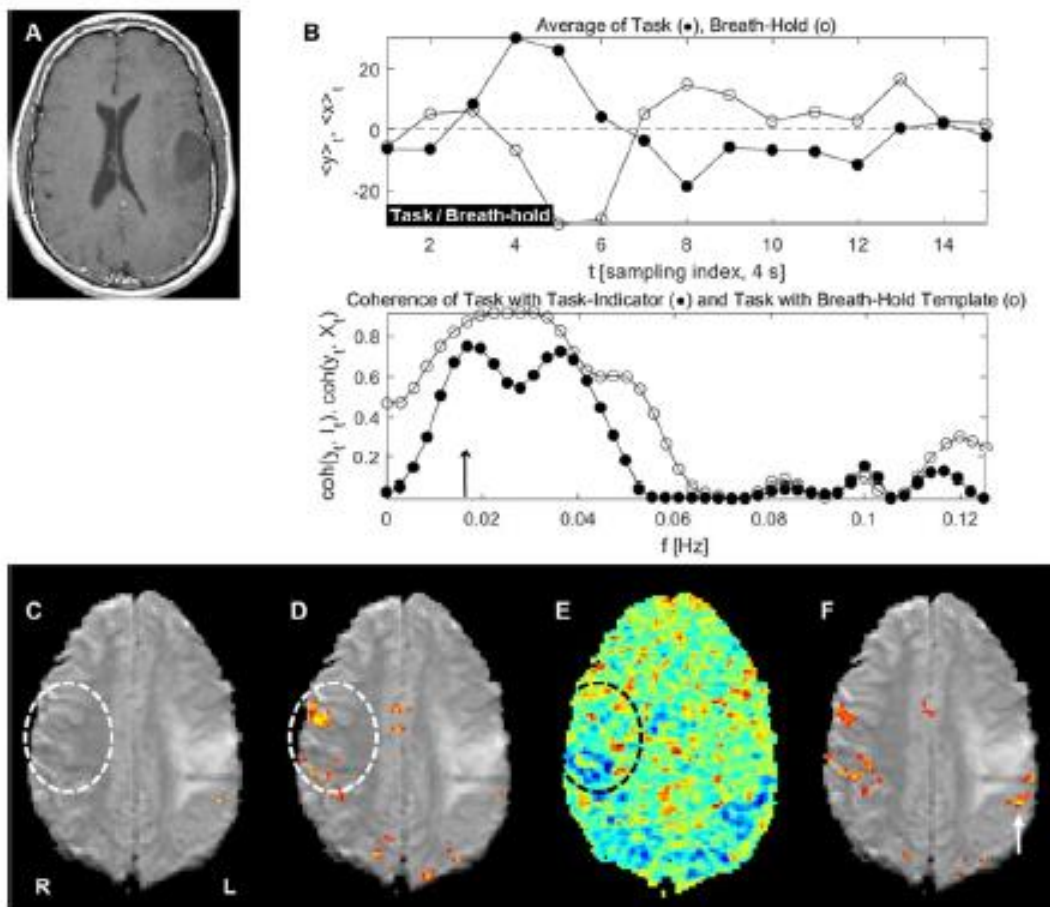
E : نقشه راکتیویته عروقی پاسخ حبس کردن نفس (آبی R منفی، قرمز R مثبت، به آستانه نرسیده)

F : نقشه فعالسازی که از اطلاعات مربوط به راکتیویته عروقی استفاده می‌کند. منطقه ورنیکه به وضوح شناسایی شده و به نظر می‌رسد در همان سمت تومور (فلش زرد) باشد. علاوه بر این، قشرهای شنوایی دو طرفه (شکنج‌های هشل) نیز به وضوح مصور شده‌اند (فلش سبز در سمت چپ). با کالیبراسیون پیشنهاد شده رابطه تومور با منطقه ورنیکه نمایان می‌شود. این اطلاعات برای جراحان مغز و اعصاب حائز اهمیت است. شناسایی منطقه ورنیکه با استفاده از روش استاندارد (C) به دست نیامد. این مثالی است که راکتیویته عروقی مثبت همراه با یک شکل پاسخ BOLD غیرطبیعی مشاهده شد. پاسخ اضافی BOLD در نقشه تصحیح شده با استفاده از اطلاعات راکتیویته عروقی از این واقعیت نشأت می‌گیرد که انسجام بین الگوی حبس کردن نفس و پاسخ عمل دستوری از شباهت بین هر دو منحنی (شکل B، نمودار پایینی) حاصل می‌شود در حالیکه انسجام بین پاسخ عمل دستوری و شاخص کار به دلیل شکل نامشخص پاسخ عمل دستوری، کوچکتر است.

### مثال 3

روش انسجام پیشنهادی توانست تشخیص قشرهای سخنوری حتی در فاصله‌ای دورتر از تومور تشخیص داده شده توسط MRI را بهبود بخشد. شکل 7 مثال دیگری را برای فعالسازی اضافی ارائه می‌دهد، تنها در صورتی که اطلاعات راکتیویته عروقی بکار گرفته شود و مجدداً در بیمار مبتلا به GBM اما در وظیفه دستوری ضربه زنی حرکت دو دستی انگشت. در حالی که در روش استاندارد، فعالسازی حرکتی از آستانه‌های آماری در fMRI با وضوح بالا فراتر نرفت، روش انسجام فعالسازی‌ها را افزایش داد، و گنجاندن بیشتر داده‌های راکتیویته عروقی موجب فعالسازی مورد

انتظار در نوار موتور اصلی در هر دو طرف نیمکره طرف شد. لازم به ذکر است که تأخیر همودینامیک نامشخص در پاسخ عمل دستوری که در پاسخ حبس کردن نفس نیز نشان داده شد و بنابراین توسط انسجام میان آن‌ها تشخیص داده شد.



شکل 7. مثال - گلیوبلاستوما که مناطق حرکتی را درگیر می‌کند.

A: تصویر آناتومیکی دارای تومور (بیمار 6).

B: نمودار بالایی: الگو حبس کردن نفس و پاسخ BOLD به یک عمل حرکتی در یک وکسل نماینده که نقشه فعالسازی حاصل از اطلاعات راکتیویته عروقی فعالیت اضافی را نشان می‌دهد که با فلش در تصویر F نشان داده شده است. نمودار پایینی انسجام بین پاسخ عمل دستوری و پاسخ حبس کردن نفس را با تابع شاخص عمل دستوری نشان می‌دهد.

C: پاسخ BOLD در وظیفه دستوری حرکت ضربه زدن دوطرفه انگشت با استفاده تحلیل استاندارد. هیچگونه فعالسازی در ناحیه حرکتی طرف مخالف تومور و فعالسازی کم مجاور به تومور وجود ندارد.

D: نقشه انسجام مربوطه

E: نقشه راکتیویته عروقی پاسخ حبس کردن نفس (آبی R منفی، قرمز R مثبت، به آستانه نرسیده)

F: نقشه فعالسازی که از اطلاعات مربوط به راکتیویته عروقی استفاده می‌کند. در حالی که در تجزیه و تحلیل استاندارد، فعالسازی موتور از آستانه‌های آماری در fMRI با وضوح بالا فراتر نرفت (C)، تجزیه و تحلیل مبتنی بر انسجام افزایش فعالسازی را افزایش داد (D) و قرار دادن راکتیویته عروقی سبب فعالسازی مورد انتظار در نوار حرکتی اصلی (F) در هر دو نیمکره شد. قرار دادن داده‌های راکتیویته عروقی که در تجزیه و تحلیل آماری ما وارد شده‌اند، تشخیص فعالسازی حرکتی در این منطقه بدون ایجاد هیچگونه فعالسازی نادرست در مغز را افزایش داد. مثال ارائه شده از این نکته حمایت می‌کند که فعالیت راکتیویته عروقی و جدا شدگی عصبی عروقی از مرزهای تومور تعیین شده در توالی‌های مرسوم معمولی بیشتر می‌شود. به نظر می‌رسد دلیل اصلی شناسایی شده هنگام بکارگیری راکتیویته عروقی تأخیر همودینامیکی طولانی نامشخص در پاسخ وظیفه دستوری است که همچنین در واکنش حبس کردن نفس نیز مشاهده می‌شود و بنابراین با انسجام میان آن‌ها تشخیص داده می‌شود، اما از طریق انسجام بین شاخص عمل دستوری و پاسخ وظیفه دستوری که دارای مقادیر کوچکتری دارد قابل مشاهده نیست (B).

## خلاصه

بطور خلاصه وقتی که روش انسجام از جمله راکتیویته عروقی انجام شد تغییرات معناداری را در فعالسازی مشاهده نمودیم. این یافته شاید بطور بالقوه منجر به تغییر فرآیند تصمیم‌گیری جراحی مغز اعصاب شود.

## درجه حرکت در پویش‌های حبس کردن نفس و وظیفه دستوری

درجه حرکت را در حبس کردن نفس و اسکن‌های این عمل یا وظیفه با استفاده از شش دوره زمانی پارامتر چرخشی و ترجمه تحلیل کردیم از عمل سه بعدی ثبت همزمان در AFNI بدست می‌آید. همانطور که در بخش روش کار بیان شد برای مقایسه میان اسکن‌ها، این پارامترهای حرکتی برای اسکن‌های حبس کردن نفس و وظیفه دستوری به یک شماره واحد تبدیل شدند. عمل دستوری حرکت به طور کلی خیلی کوچکتر از حرکت در حین حبس کردن نفس بود؛ به طور اختصاصی در 18 مورد از 21 اسکن انجام حرکت حین حبس کردن نفس بزرگتر از حین انجام عمل دستوری بود.

### بحث

تلاش کردیم که برای تصویربرداری دقیق‌تر مناطق قشر سخنوری در بیماران مبتلا به تومورهای مغزی و برای محدود کردن نتایج منفی کاذب BOLD fMRI، تغییر پاسخ همودینامیکی که مشخصه تومورهای بدخیم است را با اجرای وظیفه دستوری ساده حبس کردن نفس و بکارگیری این اطلاعات در مدلسازی پاسخ BOLD fMRI اصلاح کنیم. همانطور که نمودارهای پراکندگی نقطه‌ای ضرایب همبستگی هر دو پاسخ با تابع شاخص عمل دستوری (شکل 2 و 3) نشان داده شد، پاسخ BOLD حبس کردن نفس اغلب با پاسخ BOLD عمل دستوری حرکتی یا گفتاری در یک بیمار بسته به منطقه رابطه مثبت یا منفی مثبت داشت. بررسی دقیق‌تر پاسخ BOLD نزدیک یک تومور در مثال‌های نمونه نشان داد که علل مختلف را برای همودینامیک تغییر یافته مانند تاخیرها و مدت زمان کوتاه پاسخ نشان دادند.

توانایی آشکار روش انسجام پیشنهادی در تشخیص قشرهای سخنوری مجاور تومورهای مغزی در روش استاندارد مشاهده نشد و این به ما این امکان را می‌دهد که کاربرد بالینی رویکرد پیشنهادی را فرض کنیم. ما تنها قادر به انجام روش انسجام بصورت گذشته‌نگر بودیم با این حال، نتایج اولیه این مطالعه به اندازه لازم انجام مطالعات آینده‌نگر را ترغیب می‌کند که روش استاندارد را به روش انسجام پیشنهادی ما مقایسه می‌کند و از تحریک قشری

حین عمل جراحی به عنوان استاندارد طلایی استفاده می‌کند. به عنوان مثال در شکل 5 با استفاده از روش استاندارد ما قادر به تعریف جانبی بودن گفتار در عمل جراحی مغز و اعصاب نبودیم و ما نتوانستیم رابطه تومور با قشرهای سخنوری مجاور (ناحیه ورنیکه) تعریف کنیم. با این حال وقتی که بصورت گذشته‌نگر با استفاده از روش انسجام پیشنهادی مورد (پس از اینکه عمل جراحی انجام شد) مجدد تجزیه و تحلیل کردیم، نه تنها منطقه‌ی ورنیکه به وضوح قابل رؤیت بود بلکه توانستیم که به طور شفاف شکنج مغز (Heschl) تشخیص دهیم. اگر این اطلاعات قبل از عمل به جراحی برای جراحان مغز و اعصاب در دسترس باشد، ارزشمندی این اطلاعات برای شناسایی واضح سمت زبان (در این مورد سمت مخالف تومور) ثابت شد و رابطه آناتومیکی دقیق بین تومور و منطقه عملکردی گفتار باید حین برداشتن تومور رعایت شود. این اطلاعات ضرورت «نقشه‌برداری هوشیار» حین عمل جراحی را نشان داده‌اند که هوشیاری بیمار حین بیهوشی و درخواست از بیمار برای انجام پارادایم‌های مختلف گفتاری طی تحریک مستقیم قشری برای شناسایی منطقه ورنیکه امری ضروری و لازم است. مکان یابی دقیق مناطق ورنیکه با روش انسجام پیشنهادی تحریک مستقیم قشر را راهنمایی می‌کند، احتمالاً کاهش مدت زمان عمل جراحی و تشنج ناشی از تحریک مکرر قشر را کاهش می‌دهد.

در مثال شکل 5 روش استاندارد توانست منطقه بروکا و سمت آن را تشخیص دهد (شکل 5C). با این حال، این اطلاعات کاربرد بالینی محدود را بود زیرا منطقه بروکا در فاصله‌ای یکسان از تومور بود. روش استاندارد فعالسازی متقارن بین دو نیمکره را در مکان مورد انتظار ناحیه ورنیکه نشان داد. از این رو ما نتوانستیم به جراح مغز و اعصاب اطلاعات سودمند بالینی درباره سه حالت زیر ارائه دهیم: 1) ارتباط ناحیه‌ی گفتاری ضروری مجاور (منطقه ورنیکه) با تومور 2) تعیین سمت منطقه ورنیکه 3) امکان سازماندهی مجدد قشری (پلاستیک) عملکرد گفتاری در این بیمار به دلیل رشد تومور مجاور [9]. ما با بکارگیری روش انسجام پیشنهادی توانستیم به تمام سوالات مهم، بالینی جراحی مغز و اعصاب جواب دهیم که با روش استاندارد پاسخ داده نشد. بطور اختصاصی سمت منطقه ورنیکه بطور شفاف در همان طرف قرارگیری تومور هست. ارتباط آناتومیکی تومور با منطقه ورنیکه به وضوح نشان داده شد و احتمال تشکیل مجدد قشر کاهش یافت.

در یک مورد توانستیم فعالسازی در قشر سخنوری در سمت مخالف به تومور FLAIR را تشخیص دهیم (شکل 7). تجزیه و تحلیل عمل دستوری ضربه زنی انگشت دو طرفه با استفاده از روش استاندارد نتوانست فعالسازی در مکان مورد انتظار از انگشت زنی در قشر حرکتی قبل مرکز (موتور) نشان دهد. با این وجود تجزیه و تحلیل با استفاده از روش انسجام پیشنهادی توانست این کار را انجام دهد. از آنجاییکه سلول‌های تومور بدخیم که از لحاظ پاتولوژی تعیین شده‌اند و ناهنجاری‌ها در خصوصیات حبس کردن نفس MRI فاصله‌های زیادی را از مرزهای گلیوما تشخیص داده شده با MRI افزایش می‌دهد [21]، مثال‌های نمونه این مطالعه احتمال اصلاح نتایج منفی کاذب fMRI BOLD را با استفاده از روش انسجام پیشنهادی این مطالعه حتی در فاصله‌ای از مرزهای تعریف شده MRI تومور افزایش می‌دهد.

در این مطالعه، رابطه تغییر همودینامیک با نزدیکی به مناطق سخنوری تومور، پاتولوژی یا وظیفه دستوری مرتبط را بررسی نکردیم. تمام تجزیه و تحلیل‌ها به صورت گذشته‌نگر انجام شد؛ بنابراین ما نتوانستیم به طور قطعی همبستگی نتایج حاصل از نقشه‌برداری قشری حین عمل جراحی قشرهای سخنوری را بدست آوریم. برای بررسی این نگرانی‌ها و ذغدغه‌ها لازم آزمایشات و بررسی‌های بیشتری لازم هستند. با این حال، به طور کلی یافته‌های ما تا اینجا بیانگر آن است که روش انسجام به ویژه با گنجاندن داده‌های راکتیویته عروقی ممکن است نقشه‌برداری عملکردی در بیماران مبتلا به همودینامیک نقض شده ناشی از پاتولوژی ارتقا دهد. در پژوهش‌های آتی برای ارزیابی بهتر نتایج در مطالعات آیند ه‌نگر استنباط روش‌های اکتشافی برای ارزیابی بهبود حساسیت یا ویژگی قرار خواهیم داد.

اثرات اتساع عروقی تغییر میزان CO<sub>2</sub> ممکن است به شیوه‌های مختلفی برای کالیبراسیون و بهبود تشخیص BOLD عملکردی [23,21,6,5,11,22] بکار گرفته شود. روش انسجام پیشنهادی ما از روش تحلیل استاندارد قبلی متفاوت بود، که روش انسجام برای افراد سالم با استفاده از مشاهدات توسعه یافت و راکتیویته عروقی حبس کردن نفس و پاسخ BOLD اغلب وابستگی خطی دارند. روش انسجام رابطه دقیق بین آنها را بررسی نکرد که ممکن است در عروق تغییر یافته توسط تومورها بسیار دشوار باشد. ما فکر می‌کنیم که با توجه به احتمالات زیاد تغییر پاسخ عروقی ناشی از تومور به عنوان مثال در حال حاضر با مناطق قشر سخنوری با توجه به تومور، این هدف خیلی وسیع است

که نیاز به مطالعه گسترده‌تری با تعداد بیشتری از بیماران در هر رده تومور، محل تومور و میزان، نوع منطقه سخنوری و غیره دارد. تجزیه و تحلیل ما صرفاً بر این فرض استوار است که رابطه خطی بین راکتیویته عروقی حبس کردن نفس و پاسخ BOLD یک خوب بود یا حداقل برای رابطه درست ناشناخته تقریب (برآورد) خیلی با ارزشی بود. لازم به ذکر است که ما مشاهده کردیم هر راکتیویته عروقی مثبت و منفی ممکن است در مناطق نزدیک یا در تومورها رخ دهد که پاسخ وظیفه دستوری نیز مشاهده شد. هدف ما تفکیک واکنش بستر مویرگی از پاسخ وریدی برای مورد تومور نبود. فرض ما در مورد رابطه خطی بین راکتیویته عروقی و پاسخ به یک عمل دستوری کاملاً کلی بود، اما هنوز هم از طریق تحلیل انسجام قابل مدلسازی است.

اثر بخشی روش انسجام که ما مطرح کردیم به شدت بر پیروی (تبعیت) بیماران از اعمال دستوری حبس کردن نفس و حرکتی یا گفتاری متکی است. پیروی از دستوری حبس کردن نفس می‌تواند در محیط بالینی بسیار پایین باشد [4] / بنابراین، مراقبت باید انجام حبس کردن نفس را تضمین کند. در این مطالعه براساس داده‌های راکتیویته عروقی ما معتقدیم که تمام 16 بیمار انجام عمل حبس کردن نفس رضایت بخش را انجام دادند (شکل 2). مشکل دیگر حرکت سر بود، اغلب در بیماران سرطانی با مشکلات انجام وظایف دستوری حرکتی با نگر داشتن ادامه بدن به طور کامل و یا وظایف دستوری گفتاری بدون صحبت کردن افزایش یافت. حرکت شاید به پاسخ وظیفه دستوری و نقشه‌برداری واکنش‌پذیری (راکتیویته) تحت تأثیر قرار دهد که باعث فعالسازی‌های منفی کاذب یا مثبت کاذب می‌شود. در این مطالعه حرکت به عنوان رتبه نسبی شدت حرکت برای هر بیمار در جدول 1 خلاصه شد. این امکان را نداشتیم که حرکاتی باعث فعالسازی کاذب می‌شوند بویژه در بیماران با رتبه پایین در جدول 1 حذف کنیم.

در برنامه ریزی پیش جراحی Fmri همانند هر نوع بررسی دیگر fMRI استفاده از یک آستانه آماری مناسب برای نقشه‌های پارامتری آماری امری ضروری و حتمی است. در حالی که در بررسی‌های تصویربرداری مغز و اعصاب در افراد سالم، آستانه‌های آماری اغلب در یک مقدار ثابت برای تمام افراد مورد مطالعه تنظیم می‌شود؛ برای بیماران مبتلا به تومورهای مغزی انتخاب آستانه‌های مناسب نیاز به بررسی بیشتری دارد. یکی از دلایل این است که اغلب پاسخ‌های همودینامیک تغییر یافته شدید موجب تضعیف سیگنال BOLD می‌شود، همانطور که در کار پژوهشی



جدید مناطق پیش حرکتی را در بیماران حین اجرای عمل دستوری حرکتی نشان داد. دلیل دیگر این است که حرکت سر شدید در حد متوسط است سیگنال را کاهش می‌دهد زیرا مطالعات بالینی نمی‌توانند در همان روش کنترل شده مانند مطالعات پژوهشی انجام شود و باید محدودیت‌های عمل دستوری مرتبط با بیماری مانند خستگی را نیز در نظر بگیرند. در حالی این بدین معنی نیست که آستانه‌های آماری را می‌توان به صورت اختیاری تعیین کرد (به ویژه، به این ترتیب چنین این کاری منجر منفی‌های کاذب بیش از حد و یا از دست دادن پاسخ‌های BOLD نمی‌شوند)، اغلب در آستانه‌های بالینی نسبت به بررسی‌های پژوهشی بصورت احتیاطی کمتر انتخاب می‌شوند. برای ارائه نتیجه فاقد تورش در این مطالعه آستانه‌ها در مقدار ثابت معنادار ( $p = 1 \times 10^{-5}$ ) تنظیم شد؛ آستانه مربوطه برای ضریب همبستگی برابر است با  $R = 0.55$  و برای انسجام  $C = 0.79$  (به صورت شبیه‌سازی عددی تعریف شد) هست. ما این روش را به جای رویکرد نسبتاً محافظه‌کارانه را برای داشتن یک مبنای مشترک برای مقایسه‌ها انتخاب کردیم؛ احتمال دارد هنگامی که آستانه‌ها برای هر مورد به صورت جداگانه تنظیم شوند، تفاوت‌های بیشتری بین نقشه‌های استاندارد و تصاویر مبتنی بر راکتیویته عروقی نمایان شود.

ما تحلیل خود را بر پایه اثرات شناخته شده عروق اتساع عروقی CO<sub>2</sub> در عروق مغزی گذاشتیم که ممکن است با تصویربرداری BOLD fMRI مشاهده شود. براساس تجزیه و تحلیل خود انجام دادیم. ما اولین گام‌ها را به سمت هدف درک نحوه بکارگیری راکتیویته عروقی برای تعریف بهتر پاسخ عصبی در بیماران مبتلا به سرطان را برداشتیم. ما از یک روش نسبتاً جدید و خوب کنترل شده حبس کردن نفس برای سنجش راکتیویته عروقی استفاده کردیم. در حالی که حبس کردن نفس در جامعه بالینی بدون نیاز به تجهیزات و پرسنل اضافی خیلی آسان است، سایر روش‌های مستقیم‌تر هاپیرکاپنی برای مثال ارائه گاز از قبل ترکیب شده [24] شاید بهتر کنترل شود و در صورت استفاده همراه با fMRI ممکن است منجر به نتایج بهتر شود.

## نتیجه‌گیری

BOLD fMRI قبل جراحی توسط پاسخ آهسته BOLD محدود شده است که خود این پاسخ از راکتیویته عروقی غیر نرمال و جداشدگی عصبی عروقی مجاور تومورهای بدخیم مغزی بوجود می‌آید. راهکار برطرف کردن این محدودیت و شناسایی دقیق‌تر مناطق سخنوری مجاور تومورهای مغزی را با بررسی مستقل راکتیویته عروقی پیشنهاد می‌کنیم که این بررسی عمل حبس کردن نفس و ادغام این داده‌ها در روش استاندارد تحلیل BOLD از طریق انسجام را بکار می‌گیرد. تصاویر انسجام ایجاد شده مناطق مهم بالینی فعالسازی را نشان دادند که با استفاده از روش تجزیه و تحلیل استاندارد در 16/12 مورد مشاهده نشد. این تصاویر مکان قرارگیری مناطق گفتاری مجاور تومورهای مغزی را نشان داد که این نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل انسجام از طریق تحریک مستقیم قشری حین عمل جراحی تأیید شد. نتایج اولیه بدست آمده اصل یا قاعده‌ای را نشان می‌دهد حداقل بصورت ناقص با افزودن یک اندازه‌گیری مستقل از راکتیویته عروقی به روش تحلیل استاندارد BOLD جداشدگی عصبی عروقی برطرف شود. جدا شدگی عصبی عروقی بر صحت BOLD fMRI مجاور تومورهای مغزی تأثیر می‌گذارد. این نتایج اولیه و محدود باید در مطالعات آتی اثبات شود.

جدول 1. بیماران ، اطلاعات جمعیت شناختی ، علل و نتایج

Patient	Sex/Age	Tumor	Task	Change	Motion rank	Figure	
1	M/64	GBM	Bilat. finger tapping	yes	14	7	
2	M/62	Anaplastic astrocytoma	Bilat. finger tapping	yes	2		
3	F/58	GBM	Bilat. finger tapping	no	1		
4	M/61	GBM	Bilat. finger tapping	yes	9		
5	F/58	Oligodendroglioma	Bilat. finger tapping	yes	4		
6	M/36	GBM	Bilat. finger tapping	yes	5		
7	F/48	Oligoastrocytoma	Bilat. finger tapping	no	21		
8	M/63	Astrocytoma	Bilat. finger tapping	yes	6		
9	F/56	GBM	Foot + hand tapping	yes	10		
10	F/51	GBM	Tongue roll	yes	13		
11	F/58	GBM	Auditory	no	18		
12a	M/46	GBM	Categories	yes	20		6
12b			Letters	no	19		
13	M/44	Astrocytoma	Categories	yes	3		
14	M/65	Metastases	Letters	no	8		
15	F/26	Astrocytoma	Verbs	yes	7		
16a	M/64	GBM	Letters	yes	11	5	
16b			Verbs	yes	12		

## REFERENCES

1. Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M (1987) Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21 (2):201-206
2. Bandettini PA, Wong EC (1997) A hypercapnia-based normalization method for improved spatial localization of human brain activation with fMRI. *NMR Biomed* 10 (4-5):197-203
3. Maldjian JA, Schulder M, Liu WC, Mun IK, Hirschorn D, Murthy R, Carmel P, Kalnin A (1997) Intraoperative functional MRI using a real-time neurosurgical navigation system. *J Comput Assist Tomogr* 21 (6):910-912
4. Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, Labar DR, Krol G, Bilsky MH, Souweidane MM, DeAngelis LM, Gutin PH (2000) An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 47 (3):711-722
5. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Maldjian JA, Kalnin AJ (1999) Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: Implications for image-guided neurosurgery. *Am J Neuroradiol* 20 (4):609-612
6. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ (2000) The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: Implications for image-guided neurosurgery. *Am J Neuroradiol* 21 (8):1415-1422
7. Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI (2006) Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *NeuroImage* 32 (2):489-497. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.188
8. Bizzi A, Blasi V, Falini A, Ferroli P, Cadioli M, Danesi U, Aquino D, Marras C, Caldiroli D, Broggi G (2008) Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology* 248 (2):579-589. doi:10.1148/radiol.2482071214
9. Chen CM, Hou BL, Holodny AI (2008) Effect of age and tumor grade on BOLD functional MR imaging in preoperative assessment of patients with glioma. *Radiology* 248 (3):971-978
10. Huber P (1970) Functional tests in angiography of brain tumours. *Neuroradiology* 1 (3):132- 141. doi:10.1007/BF00341790
11. Griffiths JR, Taylor NJ, Howe FA, Saunders MI, Robinson SP, Hoskin PJ, Powell ME, Thoumine M, Caine LA, Baddeley H (1997) The response of human tumors to carbogen breathing, monitored by Gradient-Recalled Echo Magnetic Resonance Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (3):697-701
12. Robinson SP, Howe FA, Rodrigues LM, Stubbs M, Griffiths JR (1998) Magnetic resonance imaging techniques for monitoring changes in tumor oxygenation and blood flow. *Semin Radiat Oncol* 8 (3):197-207
13. Taylor NJ, Baddeley H, Goodchild KA, Powell ME, Thoumine M, Culver LA, Stirling JJ, Saunders MI, Hoskin PJ, Phillips H, Padhani AR, Griffiths JR (2001) BOLD MRI of human tumor oxygenation during carbogen breathing. *J Magn Reson Imaging* 14 (2):156-163
14. Mandell DM, Han JS, Poublanc J, Crawley AP, Stainsby JA, Fisher JA, Mikulis DJ (2008) Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level-dependent MRI in Patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI. *Stroke* 39 (7):2021- 2028. doi:10.1161/strokeaha.107.506709
15. Chang CY, Peck KK, Brennan NM, Hou BL, Gutin PH, Holodny AI (2010) Functional MRI in the presurgical evaluation of patients with brain tumors: Characterization of the statistical threshold. *Stereotact Funct Neurosurg* 88 (1):35-41
16. Pillai JJ, Zaca D (2012) Comparison of BOLD cerebrovascular reactivity mapping and DSC MR perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors. *Technol Cancer Res Treat* 11 (4):361-374
17. Zaca D, Jovicich J, Nadar SR, Voyvodic JT, Pillai JJ (2014) Cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas undergoing presurgical sensorimotor mapping with BOLD fMRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 40 (2):383-390. doi:10.1002/jmri.24406

18. Pillai JJ, Mikulis DJ (2015) Cerebrovascular reactivity mapping: an evolving standard for clinical functional imaging. *Am J Neuroradiol* 36 (1):7-13. doi:10.3174/ajnr.A3941
19. Cox RW (1996) AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 29 (3):162-173
20. Muller T, Lauk M, Reinhard M, Hetzel A, Lucking CH, Timmer J (2003) Estimation of delay times in biological systems. *Ann Biomed Eng* 31 (11):1423-1439
21. Cohen ER, Rostrup E, Sidaros K, Lund TE, Paulson OB, Ugurbil K, Kim SG (2004) Hypercapnic normalization of BOLD fMRI: comparison across field strengths and pulse sequences. *NeuroImage* 23 (2):613-624
22. Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ (1993) Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78 (5):767-775. doi:10.3171/jns.1993.78.5.0767
23. Handwerker DA, Gazzaley A, Inglis BA, D'Esposito M (2007) Reducing vascular variability of fMRI data across aging populations using a breathholding task. *Human Brain Mapping* 28 (9):846-859
24. Hsu YY, Chang CN, Jung SM, Lim KE, Huang JC, Fang SY, Liu HL (2004) Blood oxygenation level-dependent MRI of cerebral gliomas during breath holding. *J Magn Reson Imaging* 19 (2):160-167