

تصویربرداری کاربردی از پرفیوژن (خون‌رسانی) مغزی

چکیده

تصویربرداری کاربردی از پرفیوژن بررسی مشخصات آن مانند پاسخگویی به گازهای در حال گردش، تنظیم خودکار و کوپلینگ عصبی عضلانی را ممکن می‌سازد. جریان رو به پایین تنگی شریانی در این تصویربرداری می‌تواند ذخایر عروقی و خطر کم‌خونی (ایسکمی) را در جهت تطبیق استراتژی درمانی تخمین بزند. این روش اختلالات همودینامیکی را در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر یا ناهنجاری‌های عروقی ناشی از صرع نشان می‌دهد. MRI کاربردی از پاسخگویی نیز به درک بهتر انجام MRI کاربردی در تحقیقات عملی و درمانی کمک می‌کند.

کلیدواژه‌ها: پرفیوژن مغزی؛ عصبی عضلانی؛ کوپلینگ؛ پاسخگویی مغزی؛ تنظیم خودکار؛ BOLD MRI کاربردی

نکاتی در مورد پرفیوژن مغزی

مطالعه پرفیوژن مغزی برای درک کاربردی سیستم عصبی مرکزی و از بین بردن اختلالات عملکردی آن، که از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در غرب است؛ اطلاعات مهمی ارائه می‌دهد. در مغز و اعصاب و روان‌پزشکی، تشخیص این اختلالات پاتوفیزیولوژیکی عروقی ممکن است اطلاعاتی ارائه دهد که به تشخیص بهتر چند بیماری و یا حتی بررسی آسیب‌پذیری فردی کمک می‌کند.

علاوه بر این‌ها، پرفیوژن مغزی اجازه انتقال مقدار کافی گلوکز و اکسیژن را برای نیازهای کاربردی مغز می‌دهد، درحالی‌که گرما و برخی کاتابولیت‌ها مانند CO_2 را حذف می‌نماید [1]. پرفیوژن یک پدیده فیزیولوژی دینامیک

است که به تغییرات هموستاز (هم ایستایی) در اندام عضلانی و کل بدن پاسخ می‌دهد. مانند هر عملکرد بیولوژیکی، عوامل کلی و محلی نه تنها وضعیت تعادلی بلکه خواص سازگاری آن را نیز تغییر می‌دهند. این تنظیم در اثر مشخصات مکانیکی رگ‌های خونی غیرفعال و با تغییر شریانی رگ‌ها فعال می‌شود. تغییر شریانی کالبراسیون عروق را کنترل می‌نماید، همان‌طور که ذخیره خون را در حین تغییرات در فعالیت عصبی (کوپلینگ عصبی عضلانی)، فشار پرفیوژن مغزی (تنظیم خودکار)، مقدار کربن دی‌اکسید (کپنیا)، اکسیژن و PH خون (واکنش‌پذیری شریانی) ثابت نگه می‌دارد [1].

پرفیوژن مغزی به سادگی توسط جریان خون مغزی (CFB) تشخیص داده می‌شود، که به صورت حجم خون انتقالی توسط جرم بافت مغزی بر واحد زمان تعریف می‌شود (به طور استاندارد بر حسب $\text{ml}/100\text{g}$ بافت مغزی/دقیقه بیان می‌شود). از آنجاکه چگالی بافت مغزی نزدیک به آب است، جرم به حجم تبدیل می‌شود، در این صورت CFB بر حسب درصد بافت خون‌رسانی شده بر ثانیه (s^{-1}) بیان می‌شود (جدول 1). اندازه‌گیری مستقیم این خاصیت دینامیک بسیار مشکل است. این امر موجب پیشرفت روش‌های کمتر یا بیشتر تهاجمی چندگانه‌ای شد که می‌توانستند کم‌وبیش در انسان به کار گرفته شوند. بنابراین مقیاس‌ها و مدل‌های تحلیلی متعددی با مزایا و معایبشان ارائه شدند [1,2]. روش‌های اولیه مانند آن‌هایی که توسط کتی و اشمیت با استنشاق NO_2 توسعه یافتند [3]، یک CFB کلی بر اساس تجزیه و تحلیل غلظت شاخص در ورودی و خروجی سیستم شریانی اندازه‌گیری می‌کردند. در تصویربرداری، CFB در مقیاسی از ناحیه مغزی (rCFB)، یا حتی پیکسلی از یک تصویر دیجیتالی و واکسل (کوچک‌ترین جزء تصویر سه‌بعدی) با تکنیک‌های پرتونگاری اندازه‌گیری شد. در دهه‌های اخیر، تصویربرداری به دلیل کاهش عمده در روندهای غیرتهاجمی و افزایش در بزرگنمایی زمانی و مکانی با موفقیت روبه‌رو بوده است، که این موجب تلفیق rCFB با CFB شده است.

جدول 1. مقادیر پایه پرفیوژن مغزی که معمولاً در انسان مورد قبول است [1].

Mean CBF	$\cong 60 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ $\cong 60 \text{ ml}/100 \text{ ml}/\text{min}$ (parenchyma density = 1.04 g/ml) $\cong 1 \text{ ml}/100 \text{ ml}/\text{s}$ $\cong 0.01/\text{s}$ (or 1% of the parenchyma corresponds to the fresh blood each second)
CBF grey matter	80 ml/100 g/min
CBF white matter	20 ml/100 g/min
Density grey matter / Density white matter	$\cong 1$
CBV	$4 \text{ ml}/100 \text{ g} \cong 4\%$ of the parenchyma $\cong 60 \text{ ml}$ of blood for a 1500 g brain
Arterial / capillary / venous CBV [280]	21% / 33% / 46%

جریان خون مغزی و حجم خون مغزی (CVB) دو پارامتر فیزیولوژیکی نزدیک به هم هستند، زیرا به تغییرات در مقاومت شریانی وابستگی دارند. مکانیک سیالات تغییر در حجم را با جذر تغییر در جریان مرتبط می‌سازد. در مغز و

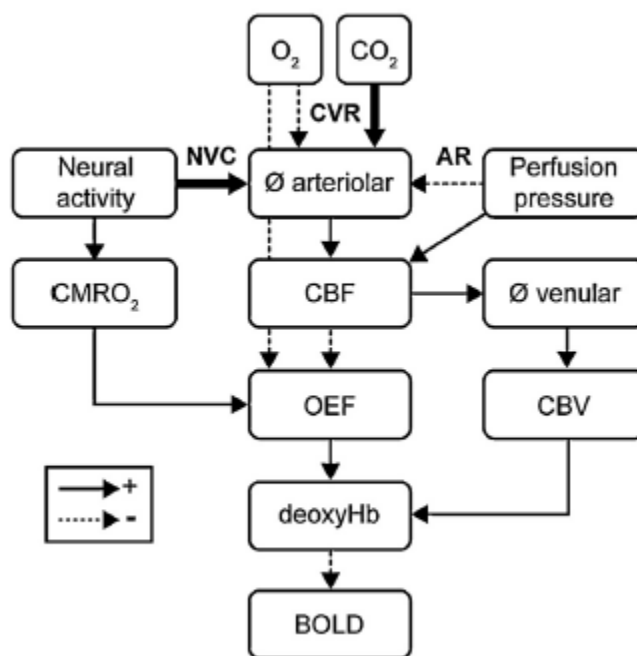
اعصاب، این نسبت به صورت $\left(\frac{V}{V_0}\right) = \left[\frac{F}{F_0}\right]^\alpha$ تخمین زده می‌شود.

V_0 و F_0 بیانگر حجم و جریان در حالت اولیه، و V و F بیانگر حجم و جریان در حالت نهایی هستند. با تلفیق تجربی پرفیوژن مغزی توسط CO_2 ، α تقریباً برابر با 0.4 in در حیوان تخمین زده شد [4-6]. در انسان، مقدار α بین 0.29 و 0.73 با اختلافات ناحیه‌ای بالا گزارش شد [7,8]. این ناهمگونی‌ها احتمالاً به اختلاف بین روش‌های اندازه‌گیری [9]، تنوع ناحیه‌ای در تراکم مویرگی [10,11]، مکانیزم فیزیولوژی مورد استفاده برای تلفیق پرفیوژن [7,12,13]، فاصله زمانی بین تغییرات اولیه در CBF که عمدتاً بر پایه بخش‌های مویرگی و شریانی هستند و تغییرات بعدی در CVB منعکس‌کننده بخش سیاهرگی، برمی‌گردند [6,14,15].

تغییرات فیزیولوژیکی در پرفیوژن مغزی

در حالت استراحت، پرفیوژن مغزی با سن کاهش می‌یابد [16] و به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای در زنان بیشتر است [17]. پرفیوژن مغزی بسیار مرتبط با فعالیت مغز است. آن اغلب در علم مغز و اعصاب و پزشکی اندازه‌گیری می‌شود زیرا

تعامل میان رگ‌ها و اعصاب را از طریق کوپلینگ عصبی عضلانی منعکس می‌نماید. به علاوه، پرفیوژن مغزی نسبتاً ثابت است تا به وسیله تنظیم خودکار با تغییرات فشارخون و فشار درون جمجمه‌ای مقابله کند. پرفیوژن مغزی به تغییرات غلظت شریانی در O_2 و CO_2 با واکنش‌پذیری شریانی نیز حساس است (شکل 1). تمام این عملکردهای فیزیولوژیکی بر اساس تغییر شریانی هستند که از طریق انقباض و انقباض رگ‌ها جهت تنظیم جریان خون مغزی ایجاد می‌شوند تا فعالیت مغزی را با مقابله با محدودیت‌های فیزیولوژیکی محلی و کلی تضمین نمایند [18].



شکل 1. تغییرات عملکردی در پرفیوژن مغزی و سیگنال BOLD. فلش‌های کامل رابطه مثبت و فلش‌های نقطه‌چین رابطه منفی را نشان می‌دهند. کالبراسیون شریانی توسط کوپلینگ عصبی عضلانی ناشی از فعالیت عصبی، واکنش‌پذیری شریانی به O_2 و CO_2 ، تنظیم خودکار فشار پرفیوژن (که برابر با اختلاف فشار میان میانگین فشار شریانی و فشار درون جمجمه‌ای است) تنظیم می‌شود. افزایش جریان خون مغزی (CBF)، به بالاتر از نیاز سلول، کسر استخراج اکسیژن (OEF) را کاهش و حجم خون مغزی (CBV) را افزایش می‌دهد، درحالی‌که مقدار هموگلوبین‌های بدون اکسیژن (deoxyHb) را در واکسل کاهش می‌دهد. به دلیل این‌که deoxyHb پارامغناطیس است، T_2 کاهش می‌یابد. این کاهش، حساسیت سیگنال را به اثر BOLD در تصویربرداری افزایش می‌دهد.

تحریک عصبی در تشکیل عروق خونی عصبی

تحریک عصبی بیرونی

تحریک عصبی شریانی بیرونی عروق خونی از سیستم عصبی محیطی با غدد عصبی گردنی، اسپنئوپالاتین، سه قلو و بصری حاصل می‌شود که اطلاعات را از فشارگیر محیطی (انتهای عصب که نسبت به فشارخون واکنش نشان می‌دهد و میزان گشادی عروق را تنظیم می‌کند) می‌گیرند. تحریک عصبی بیرونی عمدتاً سکنه مغزی (نورآدرنالین، سروتونین، نوروپپتید Y) و گشادی رگ پراهمسوهشی (پاراسمپاتیک، وابسته به دستگاه عصبی نباتی) (اکتیل کولین، نیتریک اکسید، VIP) است. شریان‌ها به‌طور تدریجی به سرخرگ‌هایی تقسیم می‌شوند که به بافت اصلی مغز وارد می‌شوند. آن‌ها شامل یک لایه درونی از سلول‌های آندوتلیال (درون‌پوش)، سلول‌های عضلانی صاف و یک لایه بیرونی از سلول‌های لپتومنینگیل (پوشش بیرونی مغز) هستند که پوشش خارجی را تشکیل می‌دهد. سرخرگ به‌وسیله فضای Virchow-Robin از بافت اصلی جدا می‌شود که این فضا مایع مغزی نخاعی را دربرمی‌گیرد و با آستروسیت‌ها (سلول گلیال ستاره‌ای سیستم عصبی مرکزی) روی سطح خارجی پراکنده شده است. از آنجاکه سرخرگ‌ها وارد بافت اصلی می‌شوند، فضای مایع ناپدید می‌شود و سرخرگ‌ها و سپس مویرگ‌ها در تماس مستقیم با پایه آستروسیت‌هایی هستند که به گلیا (بافت پشتیبان سیستم عصبی) محدود می‌شوند [19-21].

تحریک عصبی درونی و واحد عصبی عضلانی

تحریک عصبی درونی در سرخرگ‌های بافت اصلی درونی توسط سیستم عصبی مرکزی مبتنی بر اعصاب درونی قشری و عروق اعصاب زیرسطحی برآمده از هسته‌های قاعده‌ای (بازالیز) Meynert و ناحیه فرونتوبازال (اکتیل کولین)، لوکوس سرولئوس (سلول‌های ساقه مغز تنظیم‌کننده برانگیختگی) (نورآدرنالین) و هسته رافه (شیار تخمک) (سروتونین) است. فعالیت اعصاب درونی قشری GABAergic ممکن است رگ‌ها را دچار انقباض یا انقباض نماید. درحالی‌که GABA یک رگ گشا است، فعالیت این اعصاب درونی توسط اعصاب درونی زیرسطحی خاصی تنظیم می‌شود. عروق زیرسطحی مستقیماً جداره رگ و آستروسیت‌ها را تحریک می‌کنند. سایر

انتقال‌دهنده‌های عصبی محرک رگ‌ها مانند دوپامین برآمده از سطح قهوه‌ای شکم (ماده سیاه) نیز ممکن است با تحریک عصبی مستقیم رگ یا تحریک عصبی آستروسیت‌ها عمل کنند (جدول 2) [22,23].

جدول 2. مواد فعال شریانی اصلی [20].

Vasomotor effect	
<i>Ions</i>	
K ⁺	Dilation
H ⁺	Dilation
<i>Metabolites</i>	
CO ₂	Dilation
O ₂	Constriction
Adenosine	Dilation
<i>Neurotransmitters</i>	
Acetylcholine	Dilation
Noradrenalin	Constriction
Serotonin	Constriction
Dopamine	Dilation (D1/D5 receptor)
	Constriction (D2/D3/D4 receptor)
GABA	Dilation
<i>Other</i>	
NO	Dilation

در سطح مویرگی، ترکیب ساختاری پرسیت‌ها (یاخته کوچک جنینی در امتداد مویرگ‌ها) تحریک‌شده با پای آستروسیت‌ها پوشیده شده از اعصاب درونی قشری و اعصاب زیرسطحی یک "واحد عملکردی سه‌جزئی عروق-آستروسیت-اعصاب" تشکیل می‌دهد که معمولاً "واحد عصبی عضلانی" نامیده می‌شود [19]. نقش اساسی آستروسیت‌ها در انعقاد شریانی ناشی از فعالیت عصبی اخیراً موردبررسی قرارگرفته است [24-26]. به‌علاوه، همبستگی محدودیت‌های گلیا برای انعقاد شریانی سرخرگ‌ها لازم است [27].

کوپلینگ عصبی عضلانی

پرفیوژن مغزی ارتباط نزدیکی با فعالیت عصبی دارد. این انطباق محلی و کلی در پرفیوژن مغزی تا حد زیادی به تحریک عصبی عروقی و واحد عصبی عضلانی بستگی دارد. بنابراین، در حال حاضر پرفیوژن اندازه‌گیری شده در علم اعصاب و پزشکی، بازتاب مستقیمی از تعامل بین رگ‌ها و اعصاب است.

افزایش پرفیوژن با فعالیت انرژی مغز در ارتباط است. در انسان، 7٪ از انرژی ورودی با فعالیت پساسیناپسی، 7٪ با فعالیت پیش سیناپسی، 10٪ با پتانسیل عملی عصب، 6٪ با فعالیت آستروسیت و 2٪ با پتانسیل استراحت غشاء سلولی مصرف می‌شوند [28]. متابولیسم انرژی عصبی مبتنی بر استفاده از اکسیژن و گلوکز حمل شده توسط خون به مویرگ‌ها است [29]. افزایش فعالیت سیناپسی منجر به کاهش غلظت هموگلوبین‌های اکسیژن‌دار (HbO_2) و افزایش مقدار هموگلوبین‌های بدون اکسیژن (deoxyHb) می‌شود. افت اولیه در اکسیژن زایی خون قبل از پاسخ همودینامیک ممکن است موثق‌ترین شاخص فعالیت عصبی باشد [30]، اگرچه نمایش آن با استفاده از BOLD fMRI غیرقابل پیش‌بینی است.

پرخونی (هیپرمی) عملکردی 1 تا 2 ثانیه پس از شروع فعالیت عصبی رخ می‌دهد. اگرچه افزایش موضعی CFB متناسب با مصرف گلوکز است [31]، مصرف اکسیژن در مقایسه با افزایش متوسط در استخراج مویرگی آن، به‌طور غیرعادی بالا است. به‌علاوه، پرخونی ناحیه گسترده‌تری از فعالیت عصبی را پوشش می‌دهد [32]. در زمان پیش از پاسخ همودینامیک، ناسازگاری میان نیاز به گلوکز و مصرف اکسیژن و ترشح اولیه لاکتات پیشنهاد می‌کند که ممکن است در ابتدا گلیکولیز با استفاده از گلیکوژن آزادشده توسط آستروسیت‌ها غیر هوازی شود، و سریع‌تر از گلوکز مویرگی استفاده شود که بعداً مورد استفاده قرار خواهد گرفت. بنابراین، انتشار گلوتامات در فضای سیناپسی منجر به جذب آستروسیتی می‌شود که در گلوتامین توسط گلیکولیس غیر هوازی به‌طور متابولیسمی دگرگون شده است، سپس به عصب تحویل داده می‌شود. همان‌طور که لاکتات توسط عصب به‌طور هوازی متابولیزه شد تا ATP لازم برای تعادل مجدد یونی پس از قطبش زدایی عصبی فراهم شود [29,33].

این عناصر بر رابطه کاربردی-آناتومی نزدیک میان اعصاب، رگ‌ها و آستروسیت‌ها در کوپلینگ عصبی عضلانی تأکید می‌کنند. کارکرد مناسب آن به همبستگی ساختاری اجزاء (آناتومی، بافت‌شناسی و سلولی) بستگی دارد، یک ترشح و غلظت مناسب عوامل فعال شریانی نیز به همبستگی مکانیزم‌های فعال آن‌ها بستگی دارد.

از این گذشته، این ایده به تدریج ظاهر می‌شود که ممکن است بیماری‌های واحد عصبی عضلانی مانند بیماری آلزایمر ایجاد شوند [19,20,34-37].

تنظیم خودکار فشار مغزی

تنظیم خودکار تا حد زیادی به ثابت نگهداشتن فشار مغزی با تنظیم انبساط شریانی بر اساس تغییر در فشار پرفیوژن (PP) کمک می‌کند، که با اختلاف فشار شریانی متوسط (MAP) و فشار درون جمجمه‌ای (ICP)، $PP = MAP - ICP$ ، تعریف می‌شود. وقتی فشار پرفیوژن به دلیل افزایش در فشار شریانی افزایش می‌یابد، تنظیم خودکار یک انقباض شریانی ایجاد می‌کند تا از خطر پارگی حائل خون مغزی (BBB) و ادم مغزی (تجمع آب در فضای داخل سلولی یا خارج سلولی در مغز) یا حتی خونریزی جلوگیری نماید. وقتی فشار پرفیوژن در اثر کاهش فشار شریانی کاهش می‌یابد، تنظیم خودکار انبساط شریانی ایجاد می‌کند تا از خطر کم‌خونی جلوگیری نماید. وقتی فشار پرفیوژن در اثر افزایش فشار درون جمجمه‌ای کاهش می‌یابد، تنظیم خودکار انبساط شریانی ایجاد می‌کند تا از خطر کم‌خونی جلوگیری نماید.

تنظیم خودکار مقاومت شریانی را بر اساس گرادیان فشار انتقالی ایجادشده توسط پاسخ عضلانی عروق به فشار پرفیوژن با عکس‌العمل کششی عضلانی و تحریک عصبی عروق بیرونی تنظیم می‌کند. محدوده تنظیم خودکار ممکن است با فعالیت سیمپاسی، فشار شریانی در CO_2 ، فشارخون مزمن و داروهای خاص تغییر نماید [38-40]. کنترل تنظیم خودکار در پزشکی و به‌خصوص در ناهنجاری‌های جراحی بسیار حائز اهمیت است، زیرا عدم تنظیم خودکار و واکنش‌پذیری شریانی به CO_2 عواملی هستند که به پیش‌بینی ضعیف اشاره دارند [38,39,41-45].

واکنش‌پذیری شریانی به گازهای در حال گردش

واکنش‌پذیری شریانی به CO_2

تأثیر CO_2 بر تشکیل عروق خونی مغز در طولانی‌مدت بررسی شد و استنشاق در کسر حجمی CO_2 5 و 10٪، به ترتیب منجر به افزایش 50 و 100٪ CBF شد [46]. منحنی تغییرات CBF به‌صورت تابعی از P_aCO_2 به شکل حلقوی با یک بخش تقریباً خطی برای مقادیر فیزیولوژیکی CBF است. بر اساس مقدار معمول کربن دی‌اکسید (حدود $P_aCO_2 = 40 \text{ mmHg}$)، مقدار بیش‌ازحد کربن دی‌اکسید باعث افزایش CBF و CBV به ترتیب به‌اندازه 6٪ و 2٪ P_aCO_2 می‌شود، درحالی‌که مقدار کم کربن دی‌اکسید باعث کاهش CBF و

CBV به ترتیب به اندازه 3٪ و 1٪ mmHg de PaCO_2 می‌شود [49-7,47]. اندازه‌گیری دوپلر فرا جمجمه‌ای در سرعت شریانی برای محاسبه شاخص واکنش‌پذیری شریانی CO_2 استفاده می‌شود، درحالی‌که شیب منحنی مربوطه سرعت شریانی متوسط را به صورت تابعی از فشار بازدم CO_2 توصیف می‌کند. در انسان سالم، این شاخص نزدیک به $1.5 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ است [50]. این پاسخ عروقی بر تنظیم شریانی تا حد کمی -40- 100μ [51,52] غلبه می‌کند، اما تمام رگ‌ها از جمله مویرگ‌ها و سیاهرگ‌ها را شامل می‌شود [51,53].

چند مکانیزم برای بررسی واکنش‌پذیری CO_2 ارائه شدند. به نظر می‌رسد که تغییر در PH برون عروقی، که با درصد CO_2 آزاد از طریق BBB و تولید یون H^+ ایجاد می‌شود ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$)، نقش کلیدی را بازی می‌کند [54,55]، زیرا HCO_3^- برای پاک‌سازی اسید لاکتیک اضافی ایجادشده توسط سلول‌های گلیال و عصبی به کار می‌رود [54]. نقش NO در واکنش‌پذیری شریانی CO_2 نیز بررسی شده است [56]. در شرایط فیزیولوژیکی، تأثیر آن نسبتاً کم است [18]. باین‌حال، در شرایط بیماری (دیابت، AHT)، اختلال عملکردی آندوتلیال (درونی) و توزیع کم NO برای تغییر در واکنش‌پذیری شریانی CO_2 بیماران مدنظر قرار گرفت. تجویز یک "دهنده NO"، سدیم نیتروپروسیات، واکنش‌پذیری شریانی CO_2 را بازیابی می‌کند [50]. نقش پروستاگلاندین‌ها در گونه‌های حیوانی خاصی، اما نه در انسان بررسی شده است [18].

تغییرات فیزیولوژیکی با کاهش واکنش‌پذیری شریانی در زنان [57]، افراد مسن [58] و در ساعات اولیه روز [59,60] شرح داده می‌شود.

واکنش‌پذیری شریانی O_2

تأثیرات عروقی O_2 ، در جهت مخالف تأثیرات CO_2 در چند دهه مورد مطالعه قرار گرفته است [61]. پرخونی، چه به علت هیپرآکسی (کاهش مصرف O_2)، چه آنوکسی (استنشاق کربن مونوکسیدی (CO) که Hb را در HbCO به حالت اشباع می‌رساند) و چه کم‌خونی (آنمی) (کاهش غلظت Hb عملکردی)، باعث افزایش CBF می‌شود. باین‌حال، این اثر برای مقادیر پاتالوژیک PaO_2 (در فرد بیمار) برابر با 60 mmHg (آستانه نارسایی تنفسی) مشاهده شد، درحالی‌که PaO_2 معمول نزدیک به 90 mmHg است [18,49,62]. مکانیزم پاسخگوی انبساط شریانی مغزی با

هیپراکسی هنوز نسبتاً ناشناخته است. تحریک عصبی عروق و فشار محیطی یا گیرنده‌های شیمیایی انتهای عصب درگیر نیستند. بااین‌حال، ناحیه شکمی بافت‌ها به هیپراکسی حساس است و جراحی آن میزان گشادی رگ در هیپراکسی را بدون تغییر در واکنش‌پذیری شریانی CO_2 تغییر می‌دهد [63]. در نمونه دیگر، ناحیه دمی شکل بررسی شده است. آدنوسین ممکن است واسطه این گشادی رگ در هیپراکسی خفیف باشد درحالی‌که یون‌های H^+ و K^+ در حالت هیپراکسی شدید نقش دارند [18,64,65]. درنهایت، هیپراکسی مزمن باعث ایجاد تغییرات ساختاری در جداره‌های میکرو عروقی و رگ زایی می‌شود که فاصله درون مویرگی را کاهش می‌دهد [66]. در بررسی آزمایشگاهی اخیر که در بزرگسالان مبتلا به هیپراکسی طولانی‌مدت با اقامت در 4400 m انجام شد، افزایشی در پرفیوژن مغزی مرتبط با تغییر در واکنش‌پذیری شریانی مشاهده کردیم [67]. هیپراکسی نورموباریک به‌دست‌آمده با استنشاق 85 تا 100٪ O_2 ، باعث انقباض شریانی و در نتیجه 7 تا 31٪ کاهش در CBF [61,64,68-71]، یا حتی افزایش در CBF [72] می‌شود. تأثیر هیپراکسی بر پرفیوژن مغزی در یک PaO_2 بیش از 300 mmHg است [61]. کاهش در PaCO_2 همراه با استنشاق O_2 ، ممکن است باعث کاهش بیشتر CBF شود. اثر عروقی هیپراکسی ناشی از غیرفعال سازی انبساط شریانی NO-وابسته، منجر به افزایش رادیکال‌های آزاد O_2 می‌شود [73].

تصویربرداری عملکردی از پرفیوژن مغزی

تصویربرداری عملکردی از پرفیوژن مغزی ممکن است به‌صورت بررسی تصویربرداری از تغییرات عملکردی در پرفیوژن مغزی ایجادشده توسط محرک شریانی تعریف شود. ما مشاهده کردیم که پرفیوژن با فعالیت عصبی (کوپلینگ عصبی عضلانی)، فشار پرفیوژن درون مجامه‌ای (تنظیم خودکار)، سطح CO_2 در خون تا مقدار کمتر سطح O_2 (واکنش‌پذیری شریانی) به‌طور فیزیولوژیکی تغییر یافت (شکل 1). بر اساس بزرگنمایی زمانی در این روش، ما اندازه‌گیری‌ها را در حالت تعادل یا در پاسخ همودینامیک به محرک شریانی در طی زمان انجام دادیم.

تأثیر شرایط اولیه

تغییرات عملکردی در پرفیوژن مغزی ممکن است تحت تأثیر شرایط اولیه قرار گیرد. تا آنجا که پرفیوژن مغزی پایه در انبساط اولیه سرخرگ‌ها نقش دارد و تا زمانی که همبستگی ساختاری و عملکردی سیستم سرخرگی حفظ شود، به‌طور بصری حس می‌کنیم که تغییر در پرفیوژن ناشی از محرک شریانی رابطه معکوسی با پرفیوژن اولیه دارد. این جنبه کاربردی پرفیوژن علاوه بر موارد بالا، با کوپلینگ عصبی عضلانی مورد مطالعه قرار گرفت. اختلاف‌نظرهایی که مدل تناسبی [74—79] با مدل افزایشی دارد، به‌طوری‌که استقلال تغییرات پرفیوژن از شرایط اولیه حفظ می‌نماید [80-85]، هنوز حل‌نشده است [72,86]. افزایش سیگنال BOLD و CBF به مقدار حداکثر میل می‌کند. به‌منظور دور شدن آن‌ها از شرایط فیزیولوژیکی به شرایط آزمایشگاهی سخت‌گیرانه‌ای نیاز است. معمولاً این اعتبارسنجی مدل فیزیولوژیکی مورد استفاده در چنین شرایطی را تضمین نمی‌کند [72]. حتی چالش دارویی استفاده‌کننده از واسط عصبی (برای مثال، L-DOPA یک منبسط‌کننده شریانی ناحیه‌ای) برای نشان دادن تغییر قابل‌توجه در پاسخ همودینامیک به محرک کربن دی‌اکسید اضافی با استفاده از اختلاف BOLD به مشکل برمی‌خورد [87].

اگرچه، رابطه میان شرایط پایه پرفیوژن و پاسخ همودینامیک به واکنش‌پذیری شریانی CO_2 به‌اندازه کوپلینگ عصبی عضلانی مورد مطالعه قرار نگرفته است، به نظر می‌رسد که باید پرفیوژن مغزی پایه به‌دقت بررسی شود. از نظر ایده آل کمی، این اندازه‌گیری می‌تواند در بیمارانی با فرضیه‌های آناتومی، نیمه کمی باشد.

تصویربرداری از کوپلینگ عصبی عضلانی

تصویربرداری از کوپلینگ عصبی عضلانی یکی از روش‌های اصلی در تصویربرداری عصبی عملکردی است. در میان سایر روش‌ها، اختلاف BOLD fMRI مبتنی بر تغییرات در اکسیژن زایی مغزی است که با فعالیت سیناپسی دنبال می‌شود و علاوه بر این پرفیوژن از کوپلینگ عصبی عضلانی ناشی می‌شود (شکل 1). این رویکرد باعث کنترل فعالیت عصبی می‌شود که رگرسیون را در یک سیگنال عروقی مورد بررسی تعیین می‌نماید. بنابراین تغییرات در پاسخ همودینامیک تحت عنوان نتیجه‌ای از فعالیت عصبی تفسیر می‌شوند. رابطه نزدیکی میان فعالیت سیناپسی و سیگنال

BOLD است، که در حیوانات ماهیت غیرتهاجمی و تکثیری آن نشان داده شده است، که باعث شد fMRI طی چند سال به کاربردی ترین روش در تصویربرداری عصبی عملکردی تبدیل شود [88,89].

فعالیت عصبی در ارتباط با وظیفه شناختی توسط انبساط شریانی یک سرخرگ و افزایش در جریان خون مغزی ناحیه ای (rCBF) ایجاد شد، که منجر به انبساط شریانی سیاهرگ ها و رگ ها به دلیل الاستیسته آن ها (مدل بالونی) شد [90,91]. به علاوه، افزایش بیش از حد در مصرف اکسیژن جریان خون باعث اکسیژن زایی بالا در خون سیاهرگ می شود، که این منجر به افزایش غلظت هموگلوبین های اکسیژن دار و کاهش غلظت هموگلوبین های بدون اکسیژن می شود. حال، هموگلوبین های بدون اکسیژن پارامغناطیس هستند. با تغییر در یکنواختی زمینه مغناطیسی عروقی بیرونی و درونی، هموگلوبین های بدون اکسیژن، شدت خرابی القایی آزاد مشاهده شده در T_2^* -عکس گرادیان وزنی را کاهش می دهند که یک عامل اختلاف درونی است. بدین ترتیب، در پاسخ به فعالیت عصبی، کاهش غلظت هموگلوبین های بدون اکسیژن به وسیله افزایش چند درصدی در T_2^* -سیگنال وزنی ایجاد می شود (شکل 1) [89,92].

محاسبه فعالیت عصبی از تجزیه و تحلیل سیگنال BOLD مبتنی بر این فرض است که رابطه آن ها تقریباً خطی است، در حالی که شامل روابط و تعاملات غیرخطی پیچیده بین عناصر مختلف در این رابطه نمی شود. این فرض با چند آزمایش کوپلینگ fMRI با روش های الکتروفیزیولوژیکی مختلف تأیید شد [88].

علی رغم تقریب های بسیار با BOLD fMRI، موقعیت فعالیت عصبی به صورت تجربی در حیوان [93] و در حالت درمانی با مقایسه با پتانسیل تحریک شده [93]، مغز نگاری مغناطیسی [94]، تحریکات قبل و بعد از جراحی [95-97] و مطالعات جراحی [98-100]، اعتبارسنجی شد.

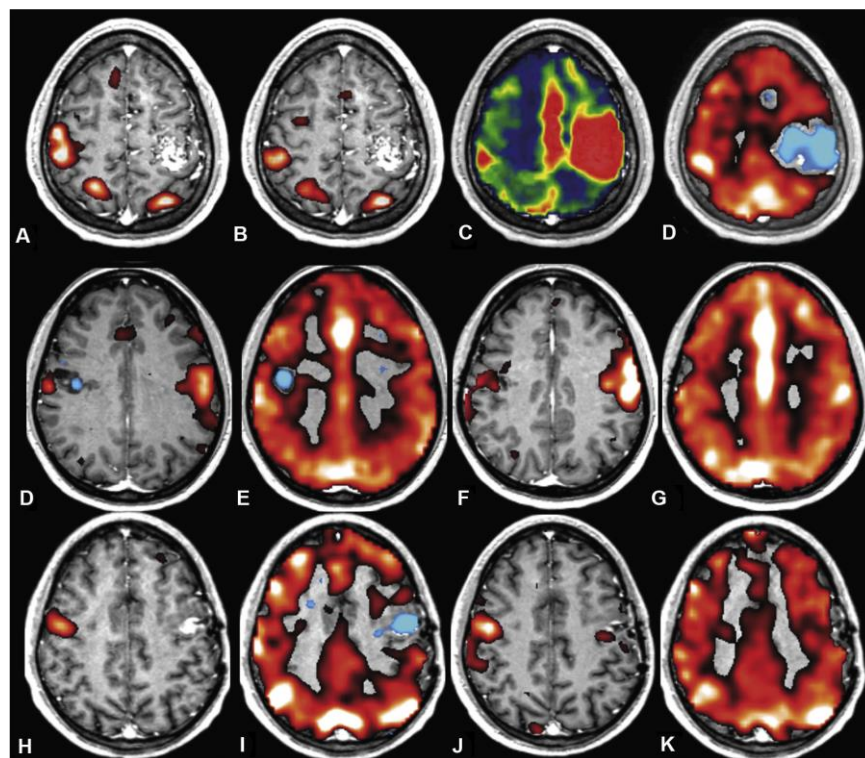
با این حال، رابطه بین فعالیت عصبی و سیگنال BOLD بسیار غیرمستقیم و تحت تأثیر چند عامل فیزیولوژیکی چندگانه، اغلب وابسته به یکدیگر، است [101-102]. سیگنال BOLD حساس به کیفیت و شدت پاسخ عصبی به تحریک [103-104]، شرایط پایه در پرفیوژن [74-76,80,85]، اکسیژن زایی خون [105-107]، مقدار کربن دی اکسید خون [108]، واکنش پذیری شریانی [109-112] و ... است. به علاوه، می توان تغییرات در عوامل کلی

مانند سن [58,75,113-115]، جنسیت [117]، مصرف موادی مانند کافئین [116-118]، الکل [119]، داروی آرام‌بخش [120,121]، آپومورفین در بیمارانی با بیماری پارکینسون [122]، محصولات بیهوشی [123,124] یا محصولات تنظیم‌کننده فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی [125] را به این منابع اضافه کرد که ممکن است آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند.

در شرایط بیماری، در حضور فشارخون سرخرگی ناپایدار [126,127]، انسداد مجرای سرخرگ [111,128-130]، میکرونگیوپاتی [110,128]، میگرن [131]، سفت‌شدگی بافتی زیاد [132]، بیماری آلزایمر [75,133]، تغییری در سیگنال BOLD و در نزدیکی یک ضایعه میکروسکوپی مانند سکته مغزی [109,110,134]، تومور [112,135-140]، ناهنجاری شریانی [137,141,142] مشاهده شد. پاتوفیزیولوژی در این تغییرات سیگنال BOLD بسیار متغیر است، زیرا این ناهنجاری‌ها ممکن است تأثیر محلی یا کلی بر CBF پایه، کوپلینگ عصبی عضلانی و تغییر شریانی داشته باشد.

چند جایگزین برای تخمین بهتر فعالیت عصبی در MRI پیشنهاد شده‌اند. با این حال، آن‌ها مبتنی بر اندازه‌گیری تأثیرات شریانی در فعالیت عصبی هستند. تصویربرداری پرفیوژن با برچسب‌گذاری چرخشی شریانی اجازه اندازه‌گیری مکرر و دینامیک تغییرات در پرفیوژن ایجاد شده توسط فعالیت شناختی را با ویژگی‌های توپوگرافی عالی می‌دهد. با این حال، نسبت سیگنال-اختلال کم باقی می‌ماند [143-145]. BOLD fMRI کمی، اجازه محاسبه مصرف اکسیژن توسط عصب را با ارتباط دهی BOLD fMRI قراردادی به اندازه‌گیری لحظه‌ای و قراردادی سیگنال‌های BOLD و CBF تنظیم‌شده با آزمون انبساط شریانی با استفاده از استنشاق CO_2 را می‌دهد [81,146,147].

بنابراین، به‌منظور درک BOLD fMRI در کوپلینگ عصبی عضلانی، محاسبه مقدار پایه و تغییرات عملکردی در پرفیوژن مغزی حائز اهمیت است (شکل 2). این وضعیت به‌خصوص در EEG-fMRI ضروری است. در واقع، تغییرات در پاسخ همودینامیک به فعالیت عصبی غیرعادی در نواحی مستعد حمله باید در نظر گرفته شوند تا این نواحی شناسایی شوند. بدون این اصلاحات، خطر خطای مکانی در استفاده درمانی از EEG-fMRI بالا است [148].



شکل 2. منفی‌های کاذب در fMRI ناشی از تغییرات در پرفیوژن هستند. در fMRI، انتظار می‌رود که افزایش در تضاد BOLD در نزدیکی پوسته عملکردی باشد. در صورت عدم وجود، تغییر در پرفیوژن و خواص عملکردی آن ممکن است باعث نتایج منفی شود. A-D. بیمار با ناهنجاری شریانی پیش‌مرکزی چپ. حرکت سمت چپ با فعال‌سازی سنسور حرکتی اولیه راست ایجاد می‌شود (A)، در حالی که حرکت سمت راست با فعال‌سازی سنسور حرکتی اولیه چپ ایجاد نمی‌شود (B). نقشه‌برداری حجم خون مغزی فشارخون محلی ناشی از جراحت (C) را تحت واکنش‌پذیری شریانی معکوس در طرح پوسته پیش‌مرکزی (D) نشان می‌دهد. بیمار با گانگلیوگلیوما (تومور سیستم عصبی مرکزی) در چین سینوسی پیش‌مرکزی راست بدون فلج صورت. قبل از جراحی (E, F)، فعال‌سازی معکوس در طرحی از پوسته اولیه مغز در کنار تومور مشخص شد (E)، که واکنش‌پذیری شریانی معکوس مرتبط می‌شود (F). پس از جراحی، یک شبه بازیابی در فعال‌سازی (G)، با عادی‌سازی فعال‌سازی (H) وجود دارد. I-L. بیمار با زانتواستروکتومیا (نوعی سرطان مغزی) در چین سینوسی پیش‌مرکزی چپ، که با حمله ناگهانی به نیمکره راست نشان داده شده است. بدون فلج صورت قبل از جراحی. قبل از جراحی (I, J)، حرکت لب‌ها اجاره فعال‌سازی پوسته سنسور حرکتی اولیه ایسپیتومورال را در نقطه مقابل نیمکره سالم (I) نمی‌دهد. نقشه‌برداری واکنش‌پذیری

شریانی به کربن دی اکسید بیش از حد در خون پاسخ عروقی مثبت عالی به صورت قرمز نشان می دهد که یک پاسخ معکوس در جراحت به صورت آبی پوسته عملکردی را می پوشاند (J). fMRI پس از جراحی شبه بازیابی را در فعال سازی سنسور حرکتی اولیه ایسپیتومورال را نشان می دهد (K)، که با عادی سازی واکنش پذیری شریانی ارتباط دارد (L) [139].

تصویربرداری از تنظیم خودکار

تنظیم خودکار فشار پرفیوژن عامل مهمی برای کنترل فشارخون درون مجسمه ای به خصوص در حین آسیب مغزی جراحی جدی، است. با در نظرگیری خطرات مربوط به انتقال در افراد خارج از مراقبت شدید، تنظیم خودکار ممکن است با دوپلر انتقالی مورد بررسی قرار گیرد [38,41,45,149]. به منظور تنظیم تجربی فشار پرفیوژن، ممکن است دکمه فشاری روی ران ها به کار رود. فشارخون استاندارد با آزادسازی ناگهانی فشار به وجود می آید. سپس تنظیم خودکار در واکنش به افت فشار پرفیوژن، باعث انبساط شریانی می شود [150].

باین حال، بررسی تصویربرداری از تنظیم خودکار بسیار کم و به صورت تجربی باقی مانده است [126].

تصویربرداری از واکنش پذیری شریانی

تصویربرداری از واکنش پذیری شریانی مغز روش دیگری برای بررسی تصویربرداری عملکردی از پرفیوژن مغزی است. در نقطه مقابل تصویربرداری از کوپلینگ عصبی عضلانی که به بررسی فعالیت عصبی اختصاص داشت، تصویربرداری از واکنش پذیری شریانی مغز روی مطالعه محرک های شریانی غیرعصبی مانند CO_2 یا استازولامید تمرکز دارد.

در شرایط عادی، واکنش پذیری شریانی تحت تأثیر جنسیت [151]، سن [58,152]، فشار سرخرگ [153]، شرایط پایه پرفیوژن [106,152,154,155]، داروهای بیهوشی [106,156]، تنظیم فعالیت واسط عصبی شریانی است مانند آنچه برای اکتیل کولین [157,158]، اما نه برای نورآدرنالین [159] یا دوپامین [87] نشان داده شد.

واکنش‌پذیری شریانی در ماده خاکستری بیشتر از ماده سفید است [9,84,108,160-166]. در ماده خاکستری، تغییرات محلی وجود دارند که ممکن است تحت تأثیر تغییرات در تراکم میکرو عروقی [10,11] و توزیع غیریکنواخت واسط عصبی محرک شریانی [101] باشند. بااین‌حال، اغلب نتایج منتشرشده تفاوت دارند و ایده دقیقی در مورد این تغییرات محلی ارائه نمی‌دهند. بنابراین، واکنش‌پذیری شریانی در پوسته مغزی بزرگ‌تر از مقدار آن در مخچه [163,164] یا بالعکس [7]، و بزرگ‌تر از مقدار آن در غدد عصبی اصلی [163,164,167] به جز در تالاموس (ماده خاکستری مغز میانی) [166] یا بالعکس [168] است. تفاوت‌هایی نیز در پوسته مغزی با واکنش‌پذیری شریانی مشخص‌تر در لوب‌های پس‌سری و جلویی دیده می‌شود [163,164] اگرچه این ثابت نیست [166,169].

در شرایط بیماری، تغییرات کلی در پاسخ همودینامیک به فشارخون شریانی مزمن [50,170]، دیابت [50,171-173]، عفونت [174]، تجویز داروهای خاص ضد فشارخون [175]، آگونیست‌های (گیرنده سلولی) ماده مخدر [176]، وجود عوامل پخش ضد مغزی مانند میکرونگیوپاتی [128,177-179]، فراموشی کلی گذرا [154]، CADASIL [180,181]، فشار عادی هیدروسفالی (تجمع آب در جمجمه [182]، آسیب مغزی جراحی - [38,39,41-45,183,184]، بیماری آلزایمر [185-189] و ... مشاهده شد. تغییرات موضعی نیز در جریان پایینی از انسداد شریانی [111,128,129,190-198]، در بیهوشی مرکزی [199-201]، و نزدیک یک جراحی ماکروسکوپی مانند یک سکته مغزی [109,110,202]، یک ناهنجاری عصبی شریانی [141,203] (شکل 2) یا یک تومور [112,139,140].

اندازه‌گیری مقدار واکنش‌پذیری شریانی مغز

مقدار کوپلینگ عصبی عضلانی در تصویربرداری عملکردی

روش‌های تصویربرداری عملکردی مختلف برای تشخیص مانند BOLD fMRI اساساً مبتنی بر کوپلینگ عصبی عضلانی هستند. با این حال، علی‌رغم تغییرات مشخص در سیگنال BOLD در بیماران، تقریباً تمام مطالعات تغییرات درون و میان فردی ممکن در مکانیزم فیزیولوژیکی را در منبع اندازه‌گیری سیگنال در نظر نمی‌گیرند. بنابراین در حین تفسیر سیگنال BOLD، احتمال تشخیص اثرات خاصی از تغییرات در فعالیت عصبی ناشی از تغییرات در پاسخ همودینامیکی به تعامل ممکن بین این دو عامل وجود دارد. این حد مشخصی برای روش تعیین می‌کند تا تفسیر بهتری از نتایج fMRI حاصل شود [101,109,112,139,140].

ارزیابی پاسخ همودینامیکی با آزمایش واکنش‌پذیری شریانی به CO₂ انجام می‌شود، حتی اگر مکانیزم‌های درگیر متفاوت باشند. با وجود این تقریب فیزیولوژیکی، عادی‌سازی سیگنال BOLD عصبی عضلانی با آزمون کربن دی‌اکسید بیش‌ازحد در خون مبتنی بر fMRI کمی است [76,162,204]. این روش شامل اندازه‌گیری هم‌زمان سیگنال BOLD و جریان خون مغزی است. این پارامترها با کالیبراسیون کربن بیش‌ازحد در خون در یک مدل بیوفیزیکی از سیگنال BOLD، کمی‌سازی نسبی مصرف اکسیژن را توسط بافت اصلی مغز ارائه می‌دهند [81,146,147,205]. سپس این روش در علم عصب‌شناختی، اجازه مقایسه داده‌های درون و میان فردی را با تخمین بهتری از تغییرات ناشی از پیری، بیماری‌های عصب مغزی، غیرفعال‌سازی جراحی مغزی مرکزی (بیهوشی، تومور و حذف، سکته مغزی ایسکمی (کم‌خونی) و...).

در وضعیت درمانی، این روش باعث تفسیر بهتر نقشه‌برداری عملکردی به‌خصوص در بیماران قبل از جراحی، با احتساب تغییرات در واکنش‌پذیری شریانی نزدیک جراحات می‌شود (شکل 2) [112,139,140].

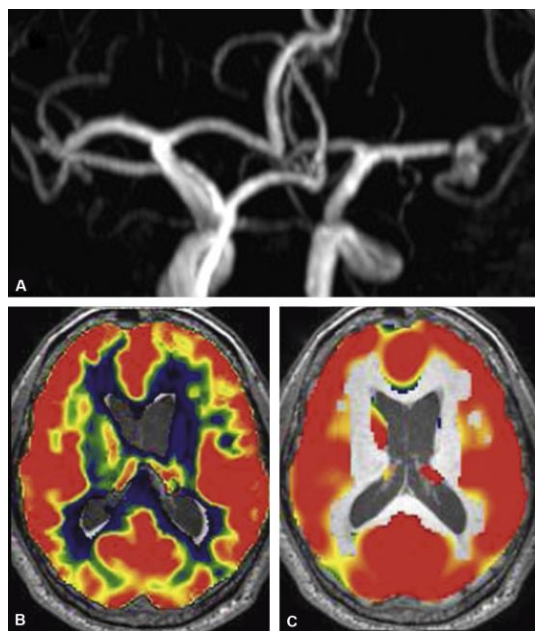
ارزش پیش‌بینی در بیماری انسداد رگ

در بیماران تحت نظر برای بیماری انسداد رگ در فعالیت مغزی، اندازه‌گیری ذخایر عروقی در ناحیه سرخرگ آسیب‌دیده برای بررسی خطر سکته ایسکمی (CVA) یا یک حمله ایسکمی گذرا (TIA) استفاده می‌شود. جریان پایینی از یک انسداد یا تنگی شدید، کاهش فشار پرفیوژن توسط تنظیم خودکار و انبساط شریانی جبران می‌شود که به ثابت نگه‌داشتن پرفیوژن کمک می‌کند. عدم وجود انبساط شریانی اضافی منجر به عدم وجود ذخیره عروقی جهت

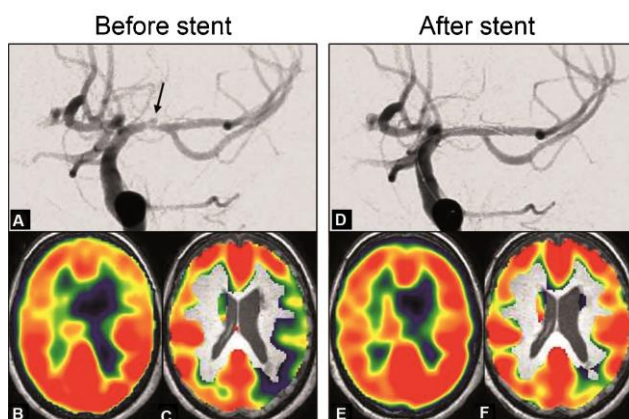
مقابله با افزایش پرفیوژن موردنیاز برای جبران کاهش ذخیره خون (افزایش انسداد شریانی، کاهش برون ده قلبی یا فشارخون شریانی) می‌شود، بدین ترتیب بیمار در معرض کم‌خونی شریانی قرار می‌گیرد [190,206-215]. بنابراین، بررسی ذخیره شریانی، یک ارزیابی عملکردی از کارایی جریان پایینی شبکه عروقی در انسداد شریانی و تداخل موجود ارائه می‌دهد [216,217].

ارزش درمانی این تصویربرداری در بیمارانی با انسداد شریانی درون جمجمه‌ای شدید ممکن است تعیین‌کننده باشد درحالی‌که درمان بسیار موردبحث است. درواقع، پس از یک کم‌خونی اولیه، خطر عودت تحت درمان پزشکی ممکن است پس از 2 سال به 30 تا 40٪ برسد، یا حتی 60٪ موقعی که نشانه‌های درمانی از ناهنجاری همودینامیک وجود دارند [218]. درحال حاضر، درمان درون شریانی توسط استنت (لوله توری مصنوعی از جنس فلز که داخل رگ قرار می‌گیرد) تنها پس از یک کم‌خونی جدید در نظر گرفته می‌شود. این چنین است که بیماری‌های مربوط به این درمان توجیه مسئله نامیده می‌شوند [219]. بدین ترتیب، تصویربرداری از منبع عروقی ممکن است ماهیت CVA/TIA را در این بیماران بهتر مشخص نماید. یک منبع جریان پایینی ثابت در یک انسداد شریانی منجر به ترمبوآمبولیسم (گرفتگی رگ در اثر لخته شدن خون) CVA/TIA می‌شود، درحالی‌که یک منبع متغیر ممکن است یک منشأ خونریزی CVA/TIA مشخص‌تری داشته باشد [214]. در بیمارانی با انسداد شریانی درون جمجمه‌ای شدید، این تصویربرداری بیماران درخطر مرگ را با انجام یک درمان پزشکی مناسب شناسایی کند و به بیماران در انتخاب بهتر کمک می‌کند تا احتمالاً از درمان درون شریانی بهره گیرند (شکل 3 و 4) [198].

تصویربرداری از واکنش‌پذیری شریانی مغز پس از درمان جراحی در یک انسداد شاهرگی [197,220,221]، بیماری مویامویا (انسداد برخی سرخرگ‌ها در مغز) [195,222-226]، یا انسداد شریانی درون جمجمه‌ای شدید حاکی از بهبود یا حتی عادی‌سازی در منبع شریانی بهبود بود (شکل 4).



شکل 3. انسداد شریانی درون جمجمه‌ای شدید بدون کاهش در منبع عروقی. A. یک مرد 44 ساله تحت درمان سکته کپسولولنتیکولار چپ، انسداد شدید در انتهای بخش اول سرخرگ مغزی میانی چپ، ناشی از آنوریسم (بیرون زدگی دیواره سرخرگ) پس از انسداد را نشان می‌دهد. B. پرفیوژن پایه عادی است. C. واکنش‌پذیری شریانی تغییری در منبع عروقی در ناحیه جریان پایینی انسداد نشان نمی‌دهد. به احتمال زیاد، آن شامل کم‌خونی ناشی از انسداد است. کاهش عودت تحت درمان ضد پلاکتی ذکر نشده است. آنوریسم با جراحی تحت درمان قرار می‌گیرد.



شکل 4. انسداد شریانی درون جمجمه‌ای شدید با کاهش در منبع عروقی [198]. A. یک زن 63 ساله تحت درمان انسداد شدید بخش M1 در سرخرگ مغزی میانی چپ (فلش)، با یک سکته ایسکمی عمیق نشان داده شده است.

A-C. آزمایش‌های پیش از جراحی. D-F. آزمایش‌های پس از جراحی. A و D. آنژیوگرافی انسداد شدیدی قبل (A) و بعد از انبساط توسط جایگذاری استنت (D). B و E. پرفیوژن پایه MRI اندازه‌گیری شده با برچسب‌گذاری چرخشی شریانی. پرفیوژن پایه هم قبل و هم پس از درمان عادی و معمولاً متقارن است. C و F. BOLD-fMRI در واکنش‌پذیری شریانی به کربن دی‌اکسید بیش‌ازحد در خون. fMRI در واکنش‌پذیری به CO_2 . تغییر عمده‌ای در منبع عروقی در ناحیه انسداد شریانی نشان می‌دهد (C). بدیهی است که کم‌خونی همودینامیک است، به‌جز در ناحیه اتصال پشتی، درمان منبع عروقی را عادی‌سازی می‌کند (F).

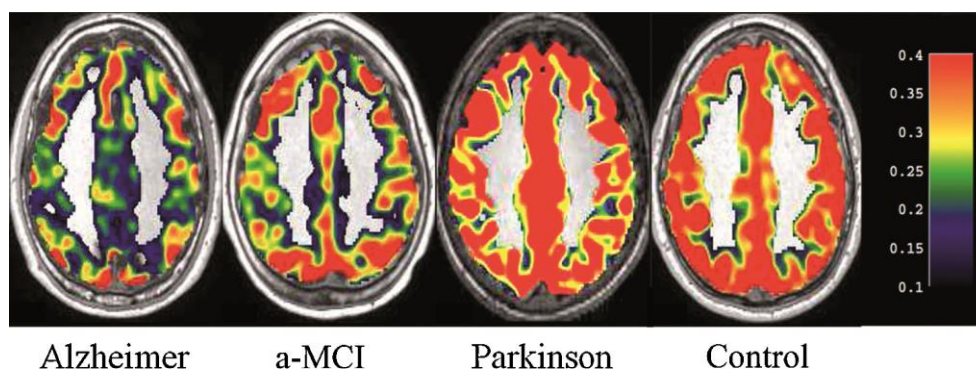
تصویربرداری بعدی از واکنش‌پذیری شریانی برای اهداف تشخیصی

تغییرات محلی و کلی در واکنش‌پذیری شریانی مغز مشاهده‌شده در بیماران ممکن است حاکی از تغییرات پرفیوژن مغزی پایه [5,8,74]، غلظت مواد فعال شریانی در محیط برون شریانی، رابطه میان رگ‌ها، آستروسیت‌ها و اعصاب مجاور باشد [101]. بااین‌حال، بسیاری از ناهنجاری‌های مغزی شریانی و مغزی احتمالاً توسط تغییرات کلی و محلی واکنش‌پذیری شریانی ایجاد می‌شوند، همان‌طور که در بیماران [82,109,111,112,128,177,186,192,228] و مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی [27,158,180,229-233] نشان داده‌شده‌اند.

زمینه‌های بالقوه کاربرد تصویربرداری از واکنش‌پذیری شریانی برای اهداف تشخیصی بسیار گسترده هستند. بااین‌حال، تصویربرداری از واکنش‌پذیری شریانی تنها در مورد بیماری انسداد شریانی استفاده می‌شود تا منبع عروقی در بافت اصلی مغز و خطر سکته ایسکمی بررسی شوند. تصویربرداری مغزی از واکنش‌پذیری شریانی ممکن است برای جست‌وجوی ناهنجاری‌های مکانی زیر چند سانتی‌متر از تغییرات عملکردی پرفیوژن مغزی در کل مغز به کار رود. احتمال تخمین حساسیت و مشخصات این ناهنجاری‌ها با مقایسه نتایج به‌دست‌آمده در کنترل‌ها وجود دارد. برای اهداف تشخیصی، این تصویربرداری از عملکرد میکرو شریانی و تعامل آن با محیط‌های برون شریانی گلیال، اعصاب و سوخت‌وساز ممکن است مشخصات فنوتوپیک (رخ مون) بهتری از بیماری‌های عصبی و روانی، یا حتی تخمینی از آسیب‌پذیری فردی به این به این هنجاری‌ها حتی قبل از ظهور نشانه‌های درمانی یا جراحی‌های قابل‌شناسایی ماکروسکوپی در تصویربرداری ارائه دهد. در روش مشابه که تزریق محصول مخالف، تضاد عملکردی

در پی دارد، تصویربرداری از واکنش‌پذیری شریانی ممکن است منجر به یک تضاد عملکردی شود که باید برای اهداف پزشکی استفاده شود.

در بیماری تخریب سلول‌های عصبی، سه مطالعه اخیر تغییرات واکنش‌پذیری شریانی در بیماری آلزایمر و بیماران در معرض خطر [186,188,189] را با تأکید بر اهمیت ناهنجاری‌های میکرو شریانی در پاتوفیزیولوژی نشان دادند، همان‌طور که با داده‌هایی در حیوانات پیشنهاد شده بود [234-237]. از طرف دیگر، در یک مطالعه مشابه انجام شده در بیماران تحت نظر برای بیماری پارکینسون با علت ناشناخته، ما تغییر قابل‌توجهی در واکنش‌پذیری شریانی مغز نیافتیم (شکل 5) [87]. در این زمینه، عادی بودن این آزمایش ممکن است یک معیار تشخیصی برای تشخیص آن از پارکینسون شریانی باشد.



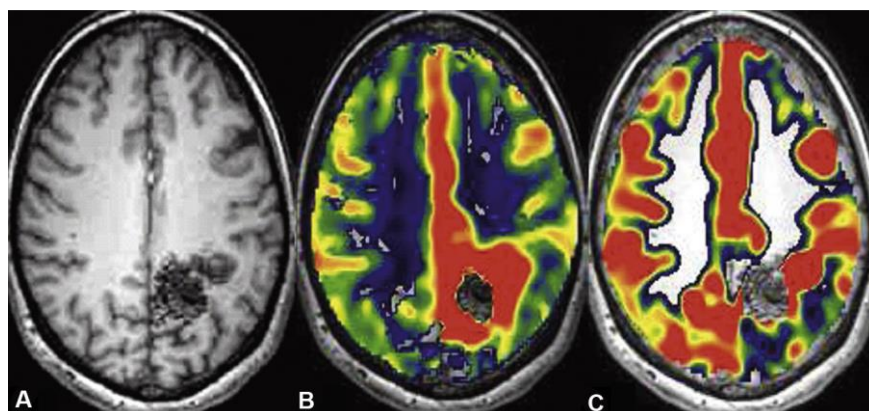
شکل 5. واکنش‌پذیری شریانی و بیماری تخریب سلول‌های عصبی. این موارد نشان داده‌شده مربوط به یک فرد 70 ساله بدون میکرونگیوپاتی است که نشان می‌دهد بررسی واکنش‌پذیری شریانی مغز به CO_2 با استفاده از BOLD fMRI ناهنجاری‌های پخشی در بیمار تحت درمان را در شروع بیماری آلزایمر تعیین و در فرد در خطر اختلال شناختی خفیف فراموشی (a-MCI) می‌نماید [186]، در حالی که واکنش‌پذیری شریانی در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون در مقایسه با فرد سالم، عادی است [186].

در معاینه بیهوشی، اختلالات پرفیوژنی خارج از حملات ناگهانی، هم در نواحی پوسته‌ای محرک و هم در نواحی بدون بیهوشی توصیف شدند [200,238]. در بیهوشی مرکزی، فشارخون پایه متقابل با روان‌پریشی تالاموس (ماده خاکستری مغز میانی)-پوسته‌ای گزارش شد [239]. به‌طور تعجب‌آوری، افزایش در پرفیوژن پوسته در معرض حمله

بیهوشی و فشارخون در پوسته سالم تا 10 دقیقه قبل از وقوع حمله ناگهانی شناسایی شدند [240,241]. علاوه بر این اختلالات پرفیوژنی پایه، کاهش واکنش‌پذیری شریانی پرینیدال در بیمارانی با تغییرات عصبی شریانی و بیهوشی تعیین شد درحالی‌که واکنش‌پذیری شریانی در غیاب بیهوشی عادی بود (شکل 6) [242].

در تومورشناسی عصبی، BOLD MRI به تغییرات در پرفیوژن بافتی و اکسیژن زایی خون حساس است، که حاکی از تغییرپذیری قابل توجه درون توموری و بین فردی است. بنابراین، تصویربرداری پرفیوژن می‌تواند تفاوت‌های عملکردی در تشکیل میکرو عروق خونی را بر اساس نوع تومور نشان دهد. رگ زایی خام در تومور خاصی بدون واکنش‌پذیری شریانی است، درحالی‌که رگ زایی در سایر موارد به تشکیل عروق خونی عادی مغز نزدیک‌تر است و واکنش‌پذیری شریانی دارد [247].

در ضربه شناسی (تروماتولوژی)، کنترل ناهنجاری‌های پرفیوژن عملکردی بسیار اهمیت دارد زیرا وقوع آن‌ها یک عامل پیش‌بینی ضعیف است [38,39,41-45,183,184]. چند آزمون تجربی نادر توسط سی‌تی‌اسکن پرفیوژن با زنون 133 [43,248] یا با پرتونگاری انتشار پوزیترون [249] انجام شد. بااین‌حال، هنگامی‌که ناهنجاری‌های مورد انتظار به‌طورمعمول پخش می‌شوند، نگرانی در مورد کارایی نقشه‌برداری مغزی به‌جا است. به همین دلیل است که مشخصاً بیماران سرپا با تغییر در کربن دی‌اکسید خون، معمولاً در تخت خواب تحت دوپلر فرا جمجمه‌ای هستند. بااین‌وجود، چند مورد مشکل به‌وسیله ناهنجاری محلی تشخیص داده‌شده توسط MRI پرفیوژن یا سی‌تی‌اسکن پرفیوژن در آزمون کوتاه کربن دی‌اکسید بیش‌ازحد در خون حل شد.



شکل 6. تغییر واکنش‌پذیری شریانی در یک بیمار با ناهنجاری عصبی شریانی تشخیص داده‌شده توسط یک حمله بیهوشی ناگهانی. A. ناهنجاری عصبی شریانی دیواره درونی چپ (AVM). B. فشارخون محلی که پوسته درونی را تخریب می‌کند. C. بالین‌حال، BOLD-fMRI در واکنش‌پذیری شریانی به CO_2 حاکی از تغییری در پوسته درونی پرینیدال فرعی است (C). این تصویر در بیمارانی با AMV نشان داده‌شده با بیهوشی توصیف می‌شود، درحالی‌که واکنش‌پذیری شریانی برون جراحی در بیماران بدون بیهوشی عادی بود [203].

روش‌های اندازه‌گیری واکنش‌پذیری شریانی مغز

انتخاب روش تصویربرداری

در ابتدا دوپلر بازتابی فرا جمجمه‌ای مورد مطالعه قرار گرفت، سپس در پزشکی هسته‌ای (PET, SPECT)، تصویربرداری از واکنش‌پذیری شریانی در چند سال اخیر در MRI، با توسعه رشته‌های اکتسابی سریع ظهور پیدا کرد. تراکم سنجی برشی پرفیوژن نیز پیشنهاد شد [250].

در مقایسه با سایر روش‌های تصویربرداری، MRI در دسترس و غیرتهاجمی است درحالی‌که تصویری با بزرگنمایی مکانی زیر سانتی‌متر و بزرگنمایی زمانی حدوداً یک ثانیه ارائه می‌دهد، که کاربرد درمانی را امکان‌پذیر می‌سازد. به‌علاوه، MRI مغزی معمولاً در مغز و اعصاب، جراحی مغز و روان‌پزشکی استفاده می‌شود، چراکه در آزمایش‌های یکسان، داده‌های ساختاری و عملکردی قابل جمع‌کردن ارائه می‌دهد.

چند روش MRI ارائه شدند: اختلاف BOLD [109,161,225,228,251,252]، ASL [170,195,215,216,235-255]، اختلاف حساسیت با تزریق گادولینیم (یکی از فلزات خاکی کمیاب) [9,256,257]، آنژیوگرافی (رنگاری) رزونانسی مغناطیسی [217,258].

علاوه بر در دسترس‌پذیری آن‌ها، تعدد محدودیت‌های هریک از آن‌ها را تصدیق می‌کند. به‌غیراز تصویربرداری ماکرو شریانی (دوپلر، MRI)، محاسبه CVR مبتنی بر اصل مشابهی با تغییرات در کربن دی‌اکسید خون است:

$$CVR = (\%) \Delta P_e CO_2 / \text{اختلاف سیگنال}^*$$

از نظر تئوری، ASL بهترین روش است زیرا اجازه شناسایی جریان خون مغزی را می‌دهد و تغییر در سیگنال آن تحت عنوان تغییر جریان بیان می‌شود. با این وجود، ASL نیاز به دقت روش‌شناسی زیادی با اصلاح اثرات T1 دارد، انتخاب بارهای پس از اشباع و T3 MRI نسبت اختلال-سیگنال مناسبی برای تعیین تغییر چند درصدی در این سیگنال بسیار کم دارد [259]. به علاوه، ASL با زمان معکوس ثابت، به تغییرات عمده در زمان انتقال شریانی رگ بست خونی برچسب زده شده حساس است، که این کیفیت اندازه‌گیری را در بیماری انسداد شریانی کاهش می‌دهد. بزرگنمایی زمانی کنونی در رشته‌های T1 ASL چندگانه در ASL دینامیک دیده نمی‌شود. این مورد، اکتساب با برچسب‌زنی شبه مداوم، کل مغز را با یک بزرگنمایی در 10 ثانیه پوشش می‌دهد، که به بررسی تغییرات دینامیک در پرفیوژن منجر می‌شود [67,216]. اکنون و در غیاب بیماری انسداد شریانی، به نظر می‌رسد ASL روش منتخب برای مطالعه افراد سالم از نظر فیزیولوژی [67] و علم عصبی شناختی، بیماران با یک بیماری تخریب سلول‌های عصبی یا حتی کودکان باشد. با این حال و علی‌رغم این مزایای تئوری، استفاده از ASL در این مورد در مقایسه با تعداد مطالعات اختلاف BOLD رو به افزایش، بسیار در حاشیه باقی می‌ماند.

اگرچه، سیگنال BOLD تحت تأثیر پارامترهای بسیار زیادی است (شکل 1)، این روش قابل تجدید با تغییرات در جریان خون مغز در ارتباط است [57,260]. ما تاکنون مشاهده کردیم که تغییرات در سیگنال به شرایط پرفیوژن پایه حساس است. در نتیجه، اندازه‌گیری پرفیوژن پایه چه با ASL و چه با اختلاف حساسیت پذیری جهت اطمینان از این که اختلاف‌ها در تغییرات سیگنال BOLD واقعاً ناشی از تغییرات واکنش‌پذیری شریانی مغز هستند و مشخصاً نتیجه تغییرات در پرفیوژن پایه نیستند، لازم است [112,186,189].

تصویربرداری پرفیوژن به وسیله اختلاف حساسیت پذیری در راه اول یک رگ بست گادالینیومی نیز ممکن است پیشنهاد شود. در محدوده اصلی باید دو رگ بست در محصول اختلافی تزریق شود، یکی قبل از تحریک محرک شریانی و دیگری پس از آن. به علاوه، مشخصه یابی نتایج، به خصوص با وجود پارگی در مانع خون مغزی هنوز مشکل است. آن همچنین اندازه‌گیری تغییرات همودینامیک ناقص می‌کند که ممکن است وابسته باشند [112] زیرا چنین روش تصویربرداری در حالت پایدار مختلف انجام می‌شود.

سی‌تی‌اسکن پرفیوژن نیز مبتنی بر بررسی عبور رگ‌بند از محصول اختلافی است. محدوده این روش نیاز به انجام دو آزمایش دارد، یکی قبل از تحریک محرک شریانی و دیگری پس‌از آن، بدین ترتیب پرتوافکنی دو برابر و مقدار ید تزریق می‌شود [2,250]. حجم پوشش نیز ممکن است محدود شود، اگرچه با بهینه‌سازی ردیاب‌ها افزایش می‌یابد. کمی‌سازی پرفیوژن، راحت‌تر از MRI و در دسترس‌پذیرتر از آن است که ممکن است عناصر تعیین‌کننده باشند، اگر در آینده کاربردهای درمانی تصویربرداری در واکنش‌پذیری شریانی موردنیاز باشد.

انتخاب تحریک محرک شریانی

در روش درمانی، MRI در واکنش‌پذیری شریانی با تنظیم کربن دی‌اکسید خون چه با دم زنی، ایست تنفسی، استنشاق CO_2 و چه با تزریق استازولامید به دست می‌آید. بررسی واکنش‌پذیری شریانی با اکسیژن کمتر توسعه‌یافته است زیرا اثرات محرک شریانی در اکسیژن خیلی کم است (بالا را ببینید [64,68-71]).

استازولامید (دیاموکس^R) یک بازدارنده کربنیک آنهیدراز است که CO_2 را به بی‌کربنات تبدیل می‌کند. کربن بیش‌ازحد در خون و کم شدن PH خون (اسیدوز) دلیل انقباض شریانی و افزایش CBF تا حدود 20 تا 30٪ هستند

[9,80,261]. در تصویربرداری، 15 mg/kg از محصول به روش درون‌رگی تا حداکثر 1200 mg تزریق می‌شود. شروع فعالیت پس از چند دقیقه است. کارایی آن تا چند ساعت قبل از برگشت به حالت اولیه طول می‌کشد. این محصول چند منع مصرف (نارسایی کلیه، نارسایی کبد، آلرژی ...) و چند تأثیر ثانویه (اختلالات هیدروالکترولیتی، دیابت، کولیک نفروتیک...) دارد. هنایش دارویی (بخشی از داروسازی که با جذب و پخش و دفع دارو در بدن سروکار دارد) اثرات جانبی استازولامید کاربرد آن در تصویربرداری و به‌خصوص در fMRI را محدود می‌سازد [80]. این تحریک به دو بررسی تصویربرداری نیاز دارد، یکی قبل از تزریق و دیگری در 20 دقیقه آخر پس از تزریق. تجویز درون‌رگی محصول و موارد منع مصرف، کاربرد آن را در افراد سالم محدود می‌کند.

دم زنی پایدار در 1 دقیقه آخر کربن بیش‌ازحدی در خون با P_aCO_2 تحت 30 mmHg ایجاد می‌کند، که در حدود 10 mmHg یا بیشتر کاهش دارد [8,50,74,82,109,164]. دم زنی توسط انقباض شریانی ناشی از

کاهش 25٪ در CBF [8,262] و افت 1 تا 5٪ در سیگنال BOLD [74,82,109,164] ایجاد می‌شود. علاوه بر این، دم زنی بدون تغییر در فشار سرخرگ باعث تپش قلب می‌شود [50].

در مقابل، به ایست تنفسی حداقل 20 ثانیه‌ای برای افزایش در CBF که ممکن است به 60٪ برسد و افزایش 1 تا 5٪ در سیگنال BOLD نیاز است [168,251,263-266]. ایست تنفسی 20 ثانیه‌ای منجر به افزایش P_aCO_2 در 7 mmHg و افزایش 45٪ در سرعت شریانی می‌شود، بلکه همچنین باعث افزایش در فشارخون، دم زنی ثانویه و افزایش بیش‌ازحد کربن دی‌اکسید در خون گذرا می‌شود. برگشت به تعادل 45 ثانیه طول می‌کشد. با این حال، به نظر می‌رسد که هیپوکسی (کمبود اکسیژن در بافت‌های بدن) تحت تأثیر افزایش در پرفیوژن است [267].

دم زنی و ایست تنفسی امور قابل‌اعتماد و آسانی هستند. با این حال، آن‌ها جنبشی در سر ایجاد می‌کنند و در افراد با تغییر عملکردی کم و بیماران قوی‌تر بسیار وابسته هستند [109].

به‌علاوه، جز در تحریک‌های حسی (بینایی در مثال)، انجام یک وظیفه شناختی اضافی جهت مطالعه کوپلینگ عصبی عضلانی در نواحی عملکردی مهارت‌های حرکتی یا زبانی بسیار مشکل است.

انبساط شریانی در اثر استنشاق 5 تا 10٪ CO_2 به مدت 2 تا 3 دقیقه با افزایش جریان خون مغزی (CBF) از 2 به 11٪، 6٪ بر mmHg و حجم خون مغزی در 1.8٪ بر mmHg انجام می‌شود [7]. نتایجی مشابه با MRI در ASL دیده شد [254]. در BOLD fMRI، افزایش پرفیوژن مغزی با افزایش محدوده سیگنال از 0.2 تا 0.3٪ بر mmHg انجام شد یا 2-4٪ برای افزایش در فشار بازدمی در CO_2 به 10-15 mmHg نزدیک بود [87,112,161,186,251,268]. سیگنال به‌طور تدریجی تغییر می‌کند تا پس از 30-60 ثانیه به حالت یکنواختی برسد [58,76,162,166,167,251]. دامنه تغییرات سیگنال ایجادشده با استنشاق CO_2 نسبتاً بیشتر از دامنه ایجادشده با کوپلینگ عصبی عضلانی است که حدوداً 0.5 تا 3٪ است. این اختلاف ناشی از افزایش ناگهانی در فعالیت عصبی در آزمون تعادل کربن دی‌اکسید بیش‌ازحد در خون است [46,269].

در میان معایب استنشاق CO_2 ، چند عارضه جانبی جزئی و به سرعت قابل برگشت باید ذکر شوند. آن‌ها در حین آزمون عملکرد تنفسی گزارش شدند و شامل سردرد خفیف، کمبود هوا، خستگی مفرط است [270-272]. اثرات جانبی استنشاق CO_2 به طور تجربی برای تحریک اختلالات روانی یا حتی حملات ناگهانی استفاده شدند، اگرچه وجود چنین تأثیراتی نیاز به پروتکل‌های استنشاقی طولانی‌تری (15-20 دقیقه) یا استفاده از ترکیب‌های غلیظ‌تر CO_2 (20-35% CO_2) دارد [273,274]. فشار و ضربان شریانی متوسط در چند دقیقه از استنشاق پایدار هستند [273,274]، درحالی‌که افزایش این پارامترها ممکن است ناشی از یک استنشاق بیش از 10 دقیقه‌ای باشد [275].

استنشاق کربوژن یک ترکیب 93٪ O_2 از CO_2/O_2 ، جایگزین بالقوه‌ای است، زیرا هیچ منع مصرفی یا اثرات جانبی گزارش نشده است. این ماده به سرعت در زمینه درمانی در افراد مبتلا به آسیب مغزی به کار رفت [50,111,182,246]. در حال حاضر کربوژن به صورت درمانی، در آزمون تناسب تنفسی قلبی و بررسی برگشت دم زنی به کربن بیش از حد در خون استفاده می‌شود. با وجود مقدار اکسیژن زیاد، استنشاق کربوژن با بالای 3٪ CO_2 یک انبساط شریانی ایجاد می‌نماید که به نوبه خود باعث افزایش سرعت شریانی تا حدود $1.5 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mmHg } P_e CO_2^{-1}$ می‌شود [50]. افزایش سیگنال BOLD در ماده خاکستری 2 تا 6٪ است [87,112,161,186,252]. با مقدار اکسیژن بالای آن، کربوژن نیز باعث هیپراکسی بافت می‌شود. با وجود کاهش بالقوه چند درصدی CBF، این هیپراکسی ممکن است منجر به افزایش سیگنال BOLD تا بالای 3٪ در ماده خاکستری شود [69,246]. این اثر با مصرف O_2 با پخش آزاد به حساب می‌آید که مستقیماً توسط اعصاب بدون خارج کردن O_2 حمل شده توسط هموگلوبین استفاده می‌شود. این منجر به کاهش عامل استخراج اکسیژن و غلظت هموگلوبین‌های بدون اکسیژن می‌شود. حال این افزایش در اکسیژن زایی باید اثرات کربوژن مورد مطالعه در تصویربرداری BOLD را باید لحاظ کند، زیرا با تفسیر کوپلینگ عصبی عضلانی، تشخیص افزایش پرفیوژن از افزایش محلی اکسیژن زایی مشکل می‌شود (شکل 1). علاوه بر این، خواص کربوژن در تومورشناسی عصبی استفاده شد تا اکسیژن زایی در تومورهای مغزی و حساسیت رادیویی آن‌ها افزایش یابد [245,246,276-278]. علی‌رغم

نتایج تجربی ترغیب آور [279]، ارزیابی اثرات حساسیت رادیویی به وسیله کربوژن و نیکوتین امید ناامیدکننده است [276,277]. بااین حال، ما در مورد امکان پذیرش بهتر بیماران، به خصوص بر اساس تصویربرداری از پاسخ تومور به عوامل حساس رادیویی بحث کردیم [276].

نتیجه گیری

به منظور نتیجه گیری، تصویربرداری عملکردی از پرفیوژن مغزی برای نقشه برداری از سه خاصیت اصلی تشکیل میکرو عروق شریانی مغز استفاده شد: کوپلینگ عصبی عضلانی، واکنش پذیری شریانی به گازهای در حال گردش و تنظیم خودکار فشار پرفیوژن. BOLD fMRI در واکنش پذیری شریانی به CO_2 به طور افزاینده ای در حال افزایش است. fMRI در واکنش پذیری شریانی ممکن است جهت تخمین منبع عروقی و خطر سکته در بیماری انسداد شریانی استفاده شود تا درمان را بهبود بخشد. fMRI در واکنش پذیری شریانی، تغییرات اولیه در بیماری آلزایمر و افراد در معرض خطر را تعیین می کند. fMRI در واکنش پذیری شریانی، ممکن است برای درک بهتر نتایج فعال سازی fMRI به خصوص قبل از جراحی عصبی به کار رود.

بنابراین، تنها مسئله زمان، دسترسی و گسترش روش ها است. به احتمال زیاد، دهه آینده توسعه کاربردهای درمانی در تصویربرداری عملکردی پرفیوژن را در بیماری های مغزی و قلبی و همچنین سایر اندام ها را تصدیق می کند.

پیام های دریافتی

- تصویربرداری عملکردی از پرفیوژن مغزی در نقشه برداری 3 خاصیت اصلی تشکیل میکرو عروق شریانی مغز استفاده شد: کوپلینگ عصبی عضلانی، واکنش پذیری شریانی به گازهای در حال گردش و تنظیم خودکار فشار پرفیوژن.
- BOLD fMRI در واکنش پذیری شریانی به CO_2 به طور افزاینده ای در حال افزایش است.
- fMRI در واکنش پذیری شریانی ممکن است جهت تخمین منبع عروقی و خطر سکته در بیماری انسداد شریانی استفاده شود تا درمان را بهبود بخشد.
- fMRI در واکنش پذیری شریانی، تغییرات اولیه در بیماری آلزایمر و افراد در معرض خطر را تعیین می کند.

- fMRI در واکنش‌پذیری شریانی، ممکن است برای درک بهتر نتایج فعال‌سازی fMRI به‌خصوص قبل از جراحی

عصبی به کار رود.

افشاء منافع

نویسندگان بیان کردند که هیچ تضاد منافی در مورد این مقاله ندارند.

تقدیر و تشکر

ما از دکترها فلورنس توهان، کامل بوباگرا، الیور دی تانته، کتیا گارامبوس و ماریان باریوکس به خاطر نظراتشان تشکر می‌کنیم. همچنین از پاتریک جوس برای ایجاد تصاویر تشکر می‌کنیم.

مراجع

References

- [1] Buxton RB. Cerebral blood flow. In: Buxton RB, editor. Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques. Cambridge: Cambridge university press; 2002. p. 22–40.
- [2] Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 2005;36:e83–99.
- [3] Kety S, Schmidt C. Nitrous oxide method for quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948;27:475–83.
- [4] Grubb Jr RL, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. The effects of changes in PaCO_2 on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 1974;5:630–9.
- [5] Lee SP, Duong TQ, Yang G, Iadecola C, Kim SG. Relative changes of cerebral arterial and venous blood volumes during increased cerebral blood flow: implications for BOLD fMRI. *Magn Reson Med* 2001;45:791–800.
- [6] Mandeville JB, Marota JJ, Ayata C, Zaharchuk G, Moskowitz MA, Rosen BR, et al. Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:679–89.
- [7] Ito H, Kanno I, Ibaraki M, Hatazawa J, Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:665–70.
- [8] Rostrup E, Knudsen GM, Law I, Holm S, Larsson HB, Paulson OB. The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage* 2005;24:1–11.
- [9] Grandin CB, Bol A, Smith AM, Michel C, Cosnard G. Absolute CBF and CBV measurements by MRI bolus tracking before and after acetazolamide challenge: Repeatability and comparison with PET in humans. *Neuroimage* 2005;26:525–35.
- [10] Cavaglia M, Dombrowski SM, Drazba J, Vasanji A, Bokesch PM, Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res* 2001;910:81–93.
- [11] Klein B, Kuschinsky W, Schrock H, Vetterlein F. Interdependency of local capillary density, blood flow, and metabolism in rat brains. *Am J Physiol* 1986;251:H1333–40.

- [12] Ito H, Kanno I, Shimosegawa E, Tamura H, Okane K, Hatazawa J. Hemodynamic changes during neural deactivation in human brain: a positron emission tomography study of crossed cerebellar diaschisis. *Ann Nucl Med* 2002;16:249–54.
- [13] Ito H, Takahashi K, Hatazawa J, Kim SG, Kanno I. Changes in human regional cerebral blood flow and cerebral blood volume during visual stimulation measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:608–12.
- [14] Ito H, Ibaraki M, Kanno I, Fukuda H, Miura S. Changes in cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism during neural activation measured by positron emission tomography: comparison with blood oxygenation level-dependent contrast measured by functional magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:371–7.
- [15] Kim T, Hendrich KS, Masamoto K, Kim SG. Arterial versus total blood volume changes during neural activity-induced cerebral blood flow change: implication for BOLD fMRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1235–47.
- [16] Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 1990;113(Pt 1):27–47.
- [17] Kastrup A, Li TQ, Glover GH, Kruger G, Moseley ME. Gender differences in cerebral blood flow and oxygenation response during focal physiologic neural activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1066–71.
- [18] Hurn P, Traystman R. Changes in arterial gas tension. In: Edvinsson L, Krause D, editors. *Cerebral blood flow and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 384–94.
- [19] Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006;100:1059–64.
- [20] Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* 2006;100:328–35.
- [21] Edvinsson L, Hamel E. Perivascular nerves in brain vessels. In: Edvinsson L, Krause D, editors. *Cerebral blood flow and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 43–67.
- [22] Choi JK, Chen YI, Hamel E, Jenkins BG. Brain hemodynamic changes mediated by dopamine receptors: Role of the cerebral microvasculature in dopamine-mediated neurovascular coupling. *Neuroimage* 2006;30:700–12.
- [23] Krimer LS, Muly 3rd EC, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat Neurosci* 1998;1:286–9.
- [24] Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006;9:260–7.
- [25] Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003;6:43–50.
- [26] Lecrux C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;203:47–59.
- [27] Xu HL, Koenig HM, Ye S, Feinstein DL, Pelligrino DA. Influence of the glia limitans on pial arteriolar relaxation in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H331–9.
- [28] Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* 2002;25:621–5.
- [29] Drake CT, Iadecola C. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang* 2007;102:141–52.
- [30] Duong TQ, Kim DS, Ugurbil K, Kim SG. Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. *Magn Cerebral blood flow and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 395–412.
- [41] Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care* 2009;10:373–86.
- [42] Jackson SA, Piper I, Dunn L, Leffler C, Daley M. Assessment of the variation in cerebrovascular reactivity in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:445–9.
- [43] Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA, Nguyen T, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. *J Neurosurg* 1996;85:762–71.
- [44] Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, Yip K, Mudaliar Y, Mehdorn HM, et al. Noninvasive cerebrovascular autoregulation assessment in traumatic brain injury: validation and utility. *J Neurotrauma* 2003;20:69–75.
- [45] Secher NH, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulation and monitoring cerebral perfusion. *Hypertension* 2010;56:189–90.
- [46] Kety S, Schmidt C. The effects of the altered gas tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948;27:484–92.
- [47] Ito H, Yokoyama I, Iida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1264–70.
- [48] Reivich M. Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 1964;206:25–35.
- [49] Brugniaux JV, Hodges AN, Hanly PJ, Poulin MJ. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;158:212–23.
- [50] Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1856–61.
- [51] Morii S, Ngai AC, Winn HR. Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide: with detailed

- Reson Med 2000;44:231–42.
- [31] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988;241:462–4.
 - [32] Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996;272:551–4.
 - [33] Pellerin L, Magistretti PJ. Food for thought: challenging the dogmas. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1282–6.
 - [34] Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2001;64:575–611.
 - [35] de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152–62.
 - [36] Iadecola C. Rescuing troubled vessels in Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:923–4.
 - [37] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:723–38.
 - [38] Panerl RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans—a review of measurement methods. *Physiol Meas* 1998;19:305–38.
 - [39] Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, Yip K, Yam A, Mudaliar Y, et al. Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1053–9.
 - [40] Chillon J-M, Baumbach G. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L, Krause D, editors. autoregulation and cerebrovascular CO₂ reactivity in healthy humans: relation to endothelial function. *Exp Physiol* 2007;92:769–77.
 - [60] Cummings KJ, Swart M, Ainslie PN. Morning attenuation in cerebrovascular CO₂ reactivity in healthy humans is associated with a lowered cerebral oxygenation and an augmented ventilatory response to CO₂. *J Appl Physiol* 2007;102:1891–8.
 - [61] Bes A, Geraud G. Circulation cérébrale: physiologie. Reuil-Malmaison: Sandoz éditions; 1974.
 - [62] Prisman E, Slessarev M, Han J, Poulblanc J, Mardimae A, Crawley A, et al. Comparison of the effects of independently-controlled end-tidal PCO₂ and PO₂ on blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:185–91.
 - [63] Golanov EV, Reis DJ. Contribution of oxygen-sensitive neurons of the rostral ventrolateral medulla to hypoxic cerebral vasodilation in the rat. *J Physiol* 1996;495(Pt 1):201–16.
 - [64] Johnston AJ, Steiner LA, Gupta AK, Menon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anaesth* 2003;90:774–86.
 - [65] Xu K, Lamanna JC. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *J Appl Physiol* 2006;100:725–30.
 - [66] Patt S, Sampaolo S, Theallier-Janko A, Tschairkin I, Cervos-Navarro J. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:801–6.
 - [67] Villien M, Bouzat P, Rupp T, Robach P, Lamalle L, Tropres I, et al. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO₂ measured by arterial spin labeling after 6 days at 4350 m. *Neuroimage* 2013;72:272–9.
 - [68] Watson NA, Beards SC, Altaf N, Kassner A, Jackson A. The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:152–9.
 - [69] Chiarelli PA, Bulte DP, Wise R, Gallichan D, Jezard P. A calibration method for quantitative BOLD fMRI based on hyperoxia. *Neuroimage* 2007;37:808–20.
 - [70] Bulte DP, Chiarelli PA, Wise RG, Jezard P. Cerebral perfusion response to hyperoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:69–75.
 - [49] description of the closed cranial window technique in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:34–41.
 - [52] Wei EP, Kontos HA, Patterson Jr JL. Dependence of pial arteriolar response to hypercapnia on vessel size. *Am J Physiol* 1980;238:697–703.
 - [53] Atkinson JL, Anderson RE, Sundt Jr TM. The effect of carbon dioxide on the diameter of brain capillaries. *Brain Res* 1990;517:333–40.
 - [54] Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* 1977;8:358–60.
 - [55] Dulla CG, Dobelis P, Pearson T, Frenguelli BG, Staley KJ, Masino SA. Adenosine and ATP link PCO₂ to cortical excitability via pH. *Neuron* 2005;48:1011–23.
 - [56] Sandor P, Komjati K, Reivich M, Nyary I. Major role of nitric oxide in the mediation of regional CO₂ responsiveness of the cerebral and spinal cord vessels of the cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:49–58.
 - [57] Kassner A, Winter JD, Poulblanc J, Mikulis DJ, Crawley AP. Blood-oxygen level dependent MRI measures of cerebrovascular reactivity using a controlled respiratory challenge: reproducibility and gender differences. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:298–304.
 - [58] Riecker A, Grodd W, Klose U, Schulz JB, Groschel K, Erb M, et al. Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:565–73.
 - [59] Ainslie PN, Murrell C, Peebles K, Swart M, Skinner MA, Williams MJ, et al. Early morning impairment in cerebral
 - [79] Posse S, Kemna LJ, Elghahwagi B, Wiese S, Kiselev VG. Effect of graded hypo- and hypercapnia on fMRI contrast in visual cortex: quantification of T₂ changes by multiecho EPI. *Magn Reson Med* 2001;46:264–71.
 - [80] Brown GG, Eyer Zorrilla LT, Georgy B, Kindermann SS, Wong EC, Buxton RB. BOLD and perfusion response to finger-thumb apposition after acetazolamide administration: differential relationship to global perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:829–37.
 - [81] Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB. Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: the deoxyhemoglobin dilution model. *Magn Reson Med* 1999;42:849–63.
 - [82] Weckesser M, Posse S, Olthoff U, Kemna L, Dager S, Muller-Gartner HW. Functional imaging of the visual cortex with bold-contrast MRI: hyperventilation decreases signal response. *Magn Reson Med* 1999;41:213–6.
 - [83] Ramsay SC, Murphy K, Shea SA, Friston KJ, Lammertsma AA, Clark JC, et al. Changes in global cerebral blood flow in humans: effect on regional cerebral blood flow during a neural activation task. *J Physiol* 1993;471:521–34.
 - [84] Corfield DR, Murphy K, Josephs O, Adams L, Turner R. Does hypercapnia-induced cerebral vasodilation modulate the hemodynamic response to neural activation? *Neuroimage* 2001;13:1207–11.
 - [85] Stefanovic B, Wernking JM, Rylander KM, Pike GB. The effect of global cerebral vasodilation on focal activation hemodynamics. *Neuroimage* 2006;30:726–34.
 - [86] Uludag K, Dubowitz DJ, Yoder EJ, Restom K, Liu TT, Buxton RB. Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI. *Neuroimage* 2004;23:148–55.
 - [87] Krainik A, Maillet A, Fleury V, Sahin M, Tropres I, Lamalle L, et al. Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:469–75.
 - [88] Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 2004;66:735–69.
 - [89] Kim SG, Ogawa S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1188–206.

- [71] Rostrup E, Larsson HB, Toft PB, Garde K, Henriksen O. Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxia. *NMR Biomed* 1995;8:41–7.
- [72] Sicard KM, Duong TQ. Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia on baseline and stimulus-evoked BOLD, CBF, and CMRO₂ in spontaneously breathing animals. *Neuroimage* 2005;25:850–8.
- [73] Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA. Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res* 2002;91:1031–7.
- [74] Cohen ER, Ugurbil K, Kim SG. Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1042–53.
- [75] Restom K, Bangen KJ, Bondi MW, Perthen JE, Liu TT. Cerebral blood flow and BOLD responses to a memory encoding task: a comparison between healthy young and elderly adults. *Neuroimage* 2007;37:430–9.
- [76] 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.
- [77] Kemna LJ, Posse S, Tellmann L, Schmitz T, Herzog H. Interdependence of regional and global cerebral blood flow during visual stimulation: an O-15-butanol positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:664–70.
- [78] Kemna LJ, Posse S. Effect of respiratory CO₂ changes on the temporal dynamics of the hemodynamic response in functional MR imaging. *Neuroimage* 2001;14:642–9.
- [97] Hanakawa T, Ikeda A, Sadato N, Okada T, Fukuyama H, Nagamine T, et al. Functional mapping of human medial frontal motor areas. The combined use of functional magnetic resonance imaging and cortical stimulation. *Exp Brain Res* 2001;138:403–9.
- [98] Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Vlais M, Poupon F, Capelle L, et al. Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology* 2001;57:871–8.
- [99] Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Capelle L, Chainay H, Cornu P, et al. Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary motor area. *Neurology* 2003;60:587–94.
- [100] Krainik A, Duffau H, Capelle L, Cornu P, Boch AL, Mangin JF, et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 2004;62:1323–32.
- [101] D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:863–72.
- [102] Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci* 2002;25:27–31.
- [103] Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:9403–8.
- [104] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150–7.
- [105] Kannurpatti SS, Biswal BB, Hudetz AG. Baseline physiological state and the fMRI-BOLD signal response to apnea in anesthetized rats. *NMR Biomed* 2003;16:261–8.
- [106] Sicard K, Shen Q, Brevard ME, Sullivan R, Ferris CF, King JA, et al. Regional cerebral blood flow and BOLD responses in conscious and anesthetized rats under basal and hypercapnic conditions: implications for functional MRI studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:472–81.
- [90] Belle V, Delon-Martin C, Massarelli R, Decety J, Le Bas JF, Benabid AL, et al. Intracranial gradient-echo and spin-echo functional MR angiography in humans. *Radiology* 1995;195:739–46.
- [91] Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998;39:855–64.
- [92] Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951–5.
- [93] Yamane F, Muragaki Y, Maruyama T, Okada Y, Iseki H, Ikeda A, et al. Preoperative mapping for patients with supplementary motor area epilepsy: multimodality brain mapping. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:S16–21.
- [94] Stippich C, Freitag P, Kassubek J, Soros P, Kamada K, Kober H, et al. Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *Neuroreport* 1998;9:1953–7.
- [95] Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, Foltys H, Spetzger U, Sabri O, et al. Metabolic and electrophysiological validation of functional MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:762–71.
- [96] Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 2000;92:589–98.
- [115] D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, Rypma B. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage* 1999;10:6–14.
- [116] Mulderink TA, Gitelman DR, Mesulam MM, Parrish TB. On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *Neuroimage* 2002;15:37–44.
- [117] Laurienti PJ, Field AS, Burdette JH, Maldjian JA, Yen YF, Moody DM. Dietary caffeine consumption modulates fMRI measures. *Neuroimage* 2002;17:751–7.
- [118] Liu TT, Behzadi Y, Restom K, Uludag K, Lu K, Buracas GT, et al. Caffeine alters the temporal dynamics of the visual BOLD response. *Neuroimage* 2004;23:1402–13.
- [119] Seifritz E, Bilecen D, Hanggi D, Haselhorst R, Radu EW, Wetzel S, et al. Effect of ethanol on BOLD response to acoustic stimulation: implications for neuropharmacological fMRI. *Psychiatry Res* 2000;99:1–13.
- [120] Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Sartorius A, Krier A, Hubrich-Ungureanu P, et al. Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999;39:19–29.
- [121] Brassen S, Tost H, Hoehn F, Weber-Fahr W, Klein S, Braus DF. Haloperidol challenge in healthy male humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003;340:193–6.
- [122] Peters S, Suchan B, Rusin J, Daum I, Koster O, Przuntek H, et al. Apomorphine reduces BOLD signal in fMRI during voluntary movement in Parkinsonian patients. *Neuroreport* 2003;14:809–12.
- [123] Marcar VL, Schwarz U, Martin E, Loenneker T. How depth of anesthesia influences the blood oxygenation level-dependent signal from the visual cortex of children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:799–805.
- [124] Born AP, Law I, Lund TE, Rostrup E, Hanson LG, Wildschiodtz G, et al. Cortical deactivation induced by visual stimulation in human slow-wave sleep. *Neuroimage* 2002;17:1325–35.
- [125] Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, et al. Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study.

- [107] Tuunanen PI, Kauppinen RA. Effects of oxygen saturation on BOLD and arterial spin labelling perfusion fMRI signals studied in a motor activation task. *Neuroimage* 2006;30:102–9.
- [108] Wise RG, Ide K, Poulin MJ, Tracey I. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage* 2004;21:1652–64.
- [109] Krainik A, Hund-Georgiadis M, Zysset S, von Cramon DY. Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke* 2005;36:1146–52.
- [110] Rossini PM, Altamura C, Ferretti A, Vernieri F, Zappasodi F, Caulo M, et al. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004;127:99–110.
- [111] Hamzei F, Knab R, Weiller C, Rother J. The influence of extra- and intracranial artery disease on the BOLD signal in fMRI. *Neuroimage* 2003;20:1393–9.
- [112] Jiang Z, Krainik A, David O, Salon C, Tropres I, Hoffmann D, et al. Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage* 2010;52:538–48.
- [113] Hesselmann V, Zar W, Weber O, Wedekind C, Krings T, Schulte O, Kugel H, et al. Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2001;308:141–4.
- [114] Mehagnoul-Schipper DJ, van der Kallen BF, Collier WN, van der Sluijs MC, van Erning LJ, Thijssen HO, et al. Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp* 2002;16:14–23.
- volunteers and patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:59–65.
- [133] Rombouts SA, Goekoop R, Stam CJ, Barkhof F, Scheltens P. Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2005;26:1078–85.
- [134] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. Altered hemodynamic responses in patients after subcortical stroke measured by functional MRI. *Stroke* 2002;33:103–9.
- [135] 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 image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1415–22.
- [136] 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;21:1055–63.
- [137] Ulmer JL, Haele-Bey L, Mathews VP, Mueller WM, DeYoe EA, Probst RW, et al. Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. *Neurosurgery* 2004;55:569–79 [discussion 80–1].
- [138] Fujiwara N, Sakatani K, Katayama Y, Murata Y, Hoshino T, Fukaya C, et al. Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *Neuroimage* 2004;21:1464–71.
- [139] Krainik A. Functional MRI. In: Duffau H, editor. *Brain mapping: from neural basis of cognition to surgical applications*. Wien: Springer-Verlag; 2011. p. 45–59.
- [140] Zaca D, Hua J, Pillai JJ. Cerebrovascular reactivity mapping for brain tumor presurgical planning. *World J Clin Oncol* 2011;2:289–98.
- [141] Schaller C, Schramm J, Haun D, Meyer B. Patterns of cortical oxygen saturation changes during CO₂ reactivity testing in the vicinity of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 2003;34:938–44.
- [142] Lehericy S, Biondi A, Sourour N, Vlaicu M, du Montcel ST, Cohen L, et al. Arteriovenous brain malformations: is functional MR imaging reliable for studying language reorganization in patients? Initial observations. *Radiology* 2005;217:991–1001.
- [126] Qiao M, Rushforth D, Wang R, Shaw RA, Tomanek B, Dunn JF, et al. Blood-oxygen-level-dependent magnetic resonance signal and cerebral oxygenation responses to brain activation are enhanced by concurrent transient hypertension in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1280–9.
- [127] Wang R, Foniok T, Wamsteeker JI, Qiao M, Tomanek B, Vivanco RA, et al. Transient blood pressure changes affect the functional magnetic resonance imaging detection of cerebral activation. *Neuroimage* 2006;31:1–11.
- [128] Hund-Georgiadis M, Mildner T, Georgiadis D, Weih K, von Cramon DY. Impaired hemodynamics and neural activation? A fMRI study of major cerebral artery stenosis. *Neurology* 2003;61:1276–9.
- [129] Rother J, Knab R, Hamzei F, Fiehler J, Reichenbach JR, Buchel C, et al. Negative dip in BOLD fMRI is caused by blood flow-oxygen consumption uncoupling in humans. *Neuroimage* 2002;15:98–102.
- [130] Roc AC, Wang J, Ances BM, Liebeskind DS, Kasner SE, Detre JA. Altered hemodynamics and regional cerebral blood flow in patients with hemodynamically significant stenoses. *Stroke* 2006;37:382–7.
- [131] Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003;34:665–70.
- [132] Faro SH, Mohamed FB, Tracy JI, Elfont RM, Pinus AB, Lublin FD, et al. Quantitative functional MR imaging of the visual cortex at 1.5 T as a function of luminance contrast in healthy
- [150] Vokatch N, Grotzsch H, Mermillod B, Burkhard PR, Sztajzel R. Is cerebral autoregulation impaired in Parkinson's disease? A transcranial Doppler study. *J Neurol Sci* 2007;254:49–53.
- [151] Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects. *Stroke* 1997;28:2353–6.
- [152] Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, Mahurin RK, Thornby J. Age-related reductions in cerebral vasomotor reactivity and the law of initial value: a 4-year prospective longitudinal study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:79–85.
- [153] Kannurpatti SS, Biswal BB. Effect of anesthesia on CBF, MAP and fMRI-BOLD signal in response to apnea. *Brain Res* 2004;1011:141–7.
- [154] Sakashita Y, Kanai M, Sugimoto T, Taki S, Takamori M. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity in response to acetazolamide in patients with transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:605–10.
- [155] van Osch MJ, Rutgers DR, Vonken EP, van Huffelen AC, Klijn CJ, Bakker CJ, et al. Quantitative cerebral perfusion MRI and CO₂ reactivity measurements in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion. *Neuroimage* 2002;17:469–78.
- [156] Brevard ME, Duong TQ, King JA, Ferris CF. Changes in MRI signal intensity during hypercapnic challenge under conscious and anesthetized conditions. *Magn Reson Imaging* 2003;21:995–1001.
- [157] Dauphin F, Lacombe P, Sercombe R, Hamel E, Seylaz J. Hypercapnia and stimulation of the substantia innominata increase rat frontal cortical blood flow by different cholinergic mechanisms. *Brain Res* 1991;553:75–83.
- [158] Lacombe P, Sercombe R, Vaucher E, Seylaz J. Reduced cortical vasodilatory response to stimulation of the nucleus basalis of Meynert in the aged rat and evidence for a control of the cerebral circulation. *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:410–5.
- [159] Harik SI, Prado R, Busto R, Ginsberg MD. Increased cerebral blood flow during hypercapnia is not affected by lesion of the nucleus locus ceruleus. *Stroke* 1986;17:1235–8.
- [160] Kastrup A, Engelhorn T, Beaulieu C, de Crespigny A, Moseley ME. Dynamics of cerebral injury, perfusion, and blood-brain barrier changes after temporary and permanent middle cere-

2002;223:672–82.

- [143] Liu TT, Brown GG. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: part 1. Methods. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:517–25.
- [144] Raoult H, Petr J, Bannier E, Stamm A, Gauvrit JY, Barillot C, et al. Arterial spin labeling for motor activation mapping at 3T with a 32-channel coil: reproducibility and spatial accuracy in comparison with BOLD fMRI. *Neuroimage* 2011;58:157–67.
- [145] Pimentel MA, Vilela P, Sousa I, Figueiredo P. Localization of the hand motor area by arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2013;34(1):96–108.
- [146] Davis TL, Kwong KK, Weisskoff RM, Rosen BR. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:1834–9.
- [147] Blockley NP, Griffiths VE, Simon AB, Buxton RB. A review of calibrated blood oxygenation level-dependent (BOLD) methods for the measurement of task-induced changes in brain oxygen metabolism. *NMR Biomed* 2013;26(8):987–1003.
- [148] Grouiller F, Vercueil L, Krainik A, Segebarth C, Kahane P, David O. Characterization of the hemodynamic modes associated with interictal epileptic activity using a deformable model-based analysis of combined EEG and functional MRI recordings. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1157–73.
- [149] Saqqur M, Zygun D, Demchuk A. Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med* 2007;35:S216–23.
- [150] significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn Reson Med* 1999;41:1152–61.
- [168] Liu HL, Huang JC, Wu CT, Hsu YY. Detectability of blood oxygenation level-dependent signal changes during short breath hold duration. *Magn Reson Imaging* 2002;20:643–8.
- [169] Blockley NP, Driver ID, Francis ST, Fisher JA, Gowland PA. An improved method for acquiring cerebrovascular reactivity maps. *Magn Reson Med* 2011;65:1278–86.
- [170] Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Novak V. Hypertension and cerebral vasoreactivity: a continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging study. *Hypertension* 2010;56:859–64.
- [171] Dandona P, James IM, Newbury PA, Woollard ML, Beckett AG. Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *Br Med J* 1978;2:325–6.
- [172] Kadoi Y, Hinohara H, Kunitomo F, Saito S, Ide M, Hiraoka H, et al. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke* 2003;34:2399–403.
- [173] Novak V, Zhao P, Manor B, Sejdic E, Alsop D, Abduljalil A, et al. Adhesion molecules, altered vasoreactivity, and brain atrophy in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2011;34:2438–41.
- [174] Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1231–4.
- [175] Walters M, Muir S, Shah I, Lees K. Effect of perindopril on cerebral vasomotor reactivity in patients with lacunar infarction. *Stroke* 2004;35:1899–902.
- [176] Pattinson KT, Rogers R, Mayhew SD, Tracey I, Wise RG. Pharmacological fMRI: measuring opioid effects on the BOLD response to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:414–23.
- [177] Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002;33:972–6.
- [178] Terborg C, Gora F, Weiller C, Rother J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke* 2000;31:924–9.
- [179] Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koud-bral artery occlusion in the rat. *J Neurol Sci* 1999;166:91–9.
- [161] Vesely A, Sasano H, Volgyesi G, Somogyi R, Tesler J, Fedorko L, et al. MRI mapping of cerebrovascular reactivity using square wave changes in end-tidal PCO₂. *Magn Reson Med* 2001;45:1011–3.
- [162] Macey PM, Macey KE, Kumar R, Harper RM. A method for removal of global effects from fMRI time series. *Neuroimage* 2004;22:360–6.
- [163] Posse S, Olthoff U, Weckesser M, Jancke L, Muller-Gartner HW, Dager SR. Regional dynamic signal changes during controlled hyperventilation assessed with blood oxygen level-dependent functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1763–70.
- [164] Naganawa S, Norris DG, Zysset S, Mildner T. Regional differences of fMR signal changes induced by hyperventilation: comparison between SE-EPI and GE-EPI at 3-T. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:23–30.
- [165] Nishimura S, Suzuki A, Hatazawa J, Nishimura H, Shirane R, Yasui N, et al. Cerebral blood-flow responses to induced hypotension and to CO₂ inhalation in patients with major cerebral artery occlusive disease: a positron-emission tomography study. *Neuroradiology* 1999;41:73–9.
- [166] Rostrup E, Law I, Blinkenberg M, Larsson HB, Born AP, Holm S, et al. Regional differences in the CBF and BOLD responses to hypercapnia: a combined PET and fMRI study. *Neuroimage* 2000;11:87–97.
- [167] Kim SG, Rostrup E, Larsson HB, Ogawa S, Paulson OB. Determination of relative CMRO₂ from CBF and BOLD changes: [186] Cantin S, Villien M, Moreaud O, Tropes I, Keignart S, Chipon E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity to CO₂ in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. *Neuroimage* 2011;58:579–87.
- [187] Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 2006;37:1010–5.
- [188] Glodzik L, Rusinek H, Brys M, Tsui WH, Switalski R, Mosconi L, et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:671–9.
- [189] Yezhuvath US, Uh J, Cheng Y, Martin-Cook K, Weiner M, Diaz-Arrastia R, et al. Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:75–82.
- [190] Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke* 2001;32:1552–8.
- [191] Lythgoe D, Simmons A, Pereira A, Cullinane M, Williams S, Markus HS. Magnetic resonance markers of ischaemia: their correlation with vasodilatory reserve in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:58–62.
- [192] Ziyeh S, Rick J, Reinhard M, Hetzel A, Mader I, Speck O. Blood oxygen level-dependent MRI of cerebral CO₂ reactivity in severe carotid stenosis and occlusion. *Stroke* 2005;36:751–6.
- [193] Conklin J, Fierstra J, Crawley AP, Han JS, Poublanc J, Silver FL, et al. Mapping white matter diffusion and cerebrovascular reactivity in carotid occlusive disease. *Neurology* 2011;77:431–8.
- [194] Mandell DM, Han JS, Poublanc J, Crawley AP, Fierstra J, Tymianski M, et al. Quantitative measurement of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging in patients with intracranial stenosis: preoperative cerebrovascular reactivity predicts the effect of extracranial-intracranial bypass surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:721–7.
- [195] Mandell DM, Han JS, Poublanc J, Crawley AP, Stainsby JA, Fisher JA, et al. Mapping cerebrovascular reactivity using

- staal PJ, Breteler MM. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999;52:578–83.
- [180] Lacombe P, Oligo C, Domenga V, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy arteriopathy. *Stroke* 2005;36:1053–8.
- [181] Pfeifferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M. Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL: a transcranial Doppler sonography study. *Stroke* 2001;32:17–21.
- [182] Lee EJ, Hung YC, Chang CH, Pai MC, Chen HH. Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity before and after shunting surgery in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:599–604 [discussion 5].
- [183] Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 1997;87:9–19.
- [184] Carmona Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ. CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med* 2000;28:3268–74.
- [185] Oishi M, Mochizuki Y, Takasu T. Regional differences in cerebrovascular reactivity to acetazolamide in Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 1999;6:380–1.
- [202] Zhao P, Alsop DC, Abduljalil A, Selim M, Lipsitz L, Novak P, et al. Vasoreactivity and peri-infarct hyperintensities in stroke. *Neurology* 2009;72:643–9.
- [203] Fierstra J, Conklin J, Krings T, Slessarev M, Han JS, Fisher JA, et al. Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations. *Brain* 2011;134:100–9.
- [204] Cohen ER, Rostrup E, Sidaros K, Lund TE, Paulson OB, Ugurbil K, et al. Hypercapnic normalization of BOLD fMRI: comparison across field strengths and pulse sequences. *Neuroimage* 2004;23:613–24.
- [205] Stefanovic B, Warnking JM, Pike GB. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage* 2004;22:771–8.
- [206] Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, Houkin K, Isobe M, Mitsumori K. Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion. *Neurosurgery* 1993;32:912–8 [discussion 8–9].
- [207] Cao B, Hasegawa Y, Yokota C, Minematsu K, Yamaguchi T. Spontaneous improvement in reduced vasodilatory capacity in major cerebral arterial occlusive disease. *Neuroradiology* 2000;42:19–25.
- [208] Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke* 2002;33:1857–62.
- [209] Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996;27:2188–90.
- [210] Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457–67.
- [211] Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 2001;32:2110–6.
- [212] Muller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide blood oxygen level-dependent MRI in Patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI. *Stroke* 2008;39:2021–8.
- [196] Bernier AV, Correia CE, Haller MJ, Theriaque DW, Shuster JJ, Weinstein DA. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2009;154:588–91.
- [197] Haller S, Bonati LH, Rick J, Klarhofer M, Speck O, Lyrer PA, et al. Reduced cerebrovascular reserve at CO₂ BOLD MR imaging is associated with increased risk of periinterventional ischemic lesions during carotid endarterectomy or stent placement: preliminary results. *Radiology* 2008;249:251–8.
- [198] Attye A, Villien M, Tahon F, Warnking J, Detante O, Krainik A. Normalization of cerebral vasoreactivity using BOLD MRI after intravascular stenting. *Hum Brain Mapp* 2013, <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22255>.
- [199] Weinand ME, Carter LP, Oommen KJ, Hutzler R, Labiner DM, Talwar D, et al. Response of human epileptic temporal lobe cortical blood flow to hyperventilation. *Epilepsy Res* 1995;21:221–6.
- [200] Tae WS, Joo EY, Kim JH, Han SJ, Suh YL, Kim BT, et al. Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *Neuroimage* 2005;24:101–10.
- [201] Katayama S, Momose T, Sano I, Nakashima Y, Nakajima T, Niwa S, et al. Temporal lobe CO₂ vasoreactivity in patients with complex partial seizures. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46:379–85.
- [219] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993–1003.
- [220] Goode SD, Altaf N, Auer DP, MacSweeney ST. Carotid endarterectomy improves cerebrovascular reserve capacity preferentially in patients with preoperative impairment as indicated by asymmetric BOLD response to hypercapnia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:546–51.
- [221] Chang TY, Liu HL, Lee TH, Kuan WC, Chang CH, Wu HC, et al. Change in cerebral perfusion after carotid angioplasty with stenting is related to cerebral vasoreactivity: a study using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging and functional MR imaging with a breath-holding paradigm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1330–6.
- [222] So Y, Lee HY, Kim SK, Lee JS, Wang KC, Cho BK, et al. Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT after revascularization surgery. *Stroke* 2005;36:1485–9.
- [223] Conklin J, Fierstra J, Crawley AP, Han JS, Poubanc J, Mandell DM, et al. Impaired cerebrovascular reactivity with steal phenomenon is associated with increased diffusion in white matter of patients with Moyamoya disease. *Stroke* 2010;41:1610–6.
- [224] Han JS, Abou-Hamden A, Mandell DM, Poubanc J, Crawley AP, Fisher JA, et al. Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* 2011;42:3047–54.
- [225] Mikulis DJ, Krolczyk G, Desai H, Logan W, Deever G, Dirks P, et al. Preoperative and postoperative mapping of cerebrovascular reactivity in moyamoya disease by using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2005;103:347–55.
- [226] Calviere L, Ssi Yan Kai G, Catalaa I, Marlats F, Bonneville F, Larrue V. Executive dysfunction in adults with moyamoya disease is associated with increased diffusion in frontal white matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:591–3.
- [227] Kalaria RN. Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 1996;72:193–214.

- as vasodilatory stimulus. *Stroke* 1995;26:96–100.
- [213] Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122–7.
- [214] King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke* 2011;42:1550–5.
- [215] Leoni RF, Mazzetto-Betti KC, Silva AC, Dos Santos AC, de Araujo DB, Leite JP, et al. Assessing cerebrovascular reactivity in carotid steno-occlusive disease using MRI BOLD and ASL techniques. *Radiol Res Pract* 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/268483>.
- [216] Bokkers RP, van Osch MJ, Klijn CJ, Kappelle LJ, Hendrikse J. Cerebrovascular reactivity within perfusion territories in patients with an internal carotid artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1011–6.
- [217] Hartkamp NS, Hendrikse J, van der Worp HB, de Borst GJ, Bokkers RP. Time course of vascular reactivity using repeated phase-contrast MR angiography in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 2012;43:553–6.
- [218] Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaute E, Bracard S, Houdart E, et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66:1187–91.
- [219] Mueggler T, Sturchler-Pierrat C, Baumann D, Rausch M, Staufenbiel M, Rudin M. Compromised hemodynamic response in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2002;22:7218–24.
- [220] Prinz-Kranz FL, Mueggler T, Knobloch M, Nitsch RM, Rudin M. Vascular response to acetazolamide decreases as a function of age in the arcA beta mouse model of cerebral amyloidosis. *Neurobiol Dis* 2010;40:284–92.
- [221] Suga Y, Ogasawara K, Saito H, Kobayashi M, Inoue T, Kondo R, et al. Endarterectomy for cervical internal carotid artery stenosis accompanied with severe aortic valve stenosis – case report. *Brain Nerve* 2007;59:1377–81.
- [222] Weinand ME, Labiner DM, Ahern GL. Temporal lobe seizure interhemispheric propagation time depends on non-epileptic cortical cerebral blood flow. *Epilepsy Res* 2001;44:33–9.
- [223] Yune MJ, Lee JD, Ryu YH, Kim DI, Lee BI, Kim SJ. Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 1998;39:281–5.
- [224] Weinand ME, Carter LP, el-Saadany WF, Sioutos PJ, Labiner DM, Oommen KJ. Cerebral blood flow and temporal lobe epileptogenicity. *J Neurosurg* 1997;86:226–32.
- [225] Baumgartner C, Serles W, Leutmezer F, Pataraia E, Aull S, Czech T, et al. In temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset. *J Nucl Med* 1998;39:978–82.
- [226] Fierstra J, Spieth S, Tran L, Conklin J, Tymianski M, ter Brugge KG, et al. Severely impaired cerebrovascular reserve in patients with cerebral proliferative angiopathy. *J Neurosurg Pediatr* 2011;8:310–5.
- [227] Landuyt W, Hermans R, Bosmans H, Sunaert S, Beatse E, Farina D, et al. BOLD contrast fMRI of whole rodent tumour during air or carbogen breathing using echo-planar imaging at 1.5 T. *Eur Radiol* 2001;11:2332–40.
- [228] Dunn JF, O'Hara JA, Zaim-Wadghiri Y, Lei H, Meyerand ME, Grinberg OY, et al. Changes in oxygenation of intracranial tumors with carbogen: a BOLD MRI and EPR oximetry study. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:511–21.
- [229] Lythgoe DJ, Williams SC, Cullinane M, Markus HS. Mapping of cerebrovascular reactivity using BOLD magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1999;17:495–502.
- [230] Ono Y, Morikawa S, Inubushi T, Shimizu H, Yoshimoto T. T2*-weighted magnetic resonance imaging of cerebrovascular reactivity in rat reversible focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1997;744:207–15.
- [231] Harris NG, Lythgoe MF, Thomas DL, Williams SR. Cerebrovascular reactivity following focal brain ischemia in the rat: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2001;13:339–50.
- [232] Csete K, Vezekenyi Z, Doczi T, Papp JG, Bodosi M, Barzo P. Comparison of regional vasomotor responses to acetazolamide and CO₂ in rabbit cerebrum and cerebellum, measured by a hydrogen clearance method. *Acta Physiol Scand* 2004;182:287–94.
- [233] Julien C, Payen JF, Tropres I, Farion R, Grillon E, Montigon O, et al. Assessment of vascular reactivity in rat brain glioma by measuring regional blood volume during graded hypoxic hypoxia. *Br J Cancer* 2004;91:374–80.
- [234] Niwa K, Kazama K, Younkin L, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H315–23.
- [235] Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347–60.
- [236] Bokkers RP, van Osch MJ, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Hendrikse J. Symptomatic carotid artery stenosis: impairment of cerebral autoregulation measured at the brain tissue level with arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology* 2010;256:201–8.
- [237] Noth U, Kotajima F, Deichmann R, Turner R, Corfield DR. Mapping of the cerebral vascular response to hypoxia and hypercapnia using quantitative perfusion MRI at 3 T. *NMR Biomed* 2008;21:464–72.
- [238] Noth U, Meadows GE, Kotajima F, Deichmann R, Corfield DR, Turner R. Cerebral vascular response to hypercapnia: determination with perfusion MRI at 1.5 and 3.0 Tesla using a pulsed arterial spin labeling technique. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:1229–35.
- [239] Berthezene Y, Nighoghossian N, Meyer R, Damien J, Cinotti L, Adeleine P, et al. Can cerebrovascular reactivity be assessed by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI? *Neuroradiology* 1998;40:1–5.
- [240] Calviere L, Catalaa I, Mariats F, Viguier A, Bonneville F, Cognard C, et al. Correlation between cognitive impairment and cerebral hemodynamic disturbances on perfusion magnetic resonance imaging in European adults with moyamoya disease. *Clinical article. J Neurosurg* 2010;113:753–9.
- [241] Bokkers RP, Wessels FJ, van der Worp HB, Zwanenburg JJ, Mali WP, Hendrikse J. Vasodilatory capacity of the cerebral vasculature in patients with carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1030–3.
- [242] Villien M, Chipon E, Tropres I, Bouvier J, Cantin S, Chechin D, et al. Per-subject characterization of bolus width in pulsed arterial spin labeling using bolus turbo sampling. *Magn Reson Med* 2013;69:1677–82.
- [243] Goode SD, Krishan S, Alexakis C, Mahajan R, Auer DP. Precision of cerebrovascular reactivity assessment with use of different quantification methods for hypercapnia functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:972–7.
- [244] Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Takahashi M. Differ-

- [245] Taylor NJ, Baddeley H, Goodchild KA, Powell ME, Thummine M, Culver LA, et al. BOLD MRI of human tumor oxygenation during carbogen breathing. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:156–63.
- [246] Rauscher A, Sedlacik J, Barth M, Haacke EM, Reichenbach JR. Noninvasive assessment of vascular architecture and function during modulated blood oxygenation using susceptibility weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;54:87–95.
- [247] Lemasson B, Pannetier N, Christen T, Warnking J, Krainik A, Farion R, et al. Assessment of vascular reactivity in two rat brain gliomas (C6 and RG2) by blood volume fraction MRI during CO₂ challenge and correlation to mature vessels. 2009.
- [248] Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH. Cerebral vasoreactivity and the prediction of outcome in severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:113–22.
- [249] Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, Chatfield DA, Smielewski P, Fryer TD, et al. Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients: a validation study. *Stroke* 2003;34:2404–9.
- [250] Smith LM, Elkins JS, Dillon WP, Schaeffer S, Wintermark M. Perfusion-CT assessment of the cerebrovascular reserve: a revisit to the acetazolamide challenges. *J Neuroradiol* 2008;35:157–64.
- [251] Kastrup A, Kruger G, Neumann-Haefelin T, Moseley ME. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding. *Magn Reson Imaging* 2001;19:13–20.
- [252] van der Zande FH, Hofman PA, Backes WH. Mapping hypercapnia-induced cerebrovascular reactivity using BOLD MRI. *Neuroradiology* 2005;47:114–20.
- chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R1369–75.
- [271] Jensen D, Wolfe LA, O'Donnell DE, Davies GA. Chemoreflex control of breathing during wakefulness in healthy men and women. *J Appl Physiol* 2005;98:822–8.
- [272] Spano VR, Mandell DM, Poubanc J, Sam K, Battisti-Charbonney A, Pucci O, et al. CO₂ blood oxygen level-dependent MR mapping of cerebrovascular reserve in a clinical population: safety, tolerability, and technical feasibility. *Radiology* 2013;266:592–8.
- [273] Bailey JE, Kendrick A, Diaper A, Potokar J, Nutt DJ. A validation of the 7.5% CO₂ model of GAD using paroxetine and lorazepam in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2007;21(1):42–9.
- [274] Coryell W, Pine D, Fyer A, Klein D. Anxiety responses to CO₂ inhalation in subjects at high-risk for panic disorder. *J Affect Disord* 2006;92:63–70.
- [275] Bailey JE, Argyropoulos SV, Kendrick AH, Nutt DJ. Behavioral and cardiovascular effects of 7.5% CO₂ in human volunteers. *Depress Anxiety* 2005;21:18–25.
- ences in vasodilatory capacity and changes in cerebral blood flow induced by acetazolamide in patients with cerebrovascular disease. *J Nucl Med* 2003;44:1371–8.
- [262] Rostrup E, Law I, Pott F, Ide K, Knudsen GM. Cerebral hemodynamics measured with simultaneous PET and near-infrared spectroscopy in humans. *Brain Res* 2002;954:183–93.
- [263] Kannurpatti SS, Biswal BB, Hudetz AG. Differential fMRI-BOLD signal response to apnea in humans and anesthetized rats. *Magn Reson Med* 2002;47:864–70.
- [264] Kastrup A, Kruger G, Glover GH, Neumann-Haefelin T, Moseley ME. Regional variability of cerebral blood oxygenation response to hypercapnia. *Neuroimage* 1999;10:675–81.
- [265] Kastrup A, Kruger G, Glover GH, Moseley ME. Assessment of cerebral oxidative metabolism with breath holding and fMRI. *Magn Reson Med* 1999;42:608–11.
- [266] Thomason ME, Burrows BE, Gabrieli JD, Glover GH. Breath holding reveals differences in fMRI BOLD signal in children and adults. *Neuroimage* 2005;25:824–37.
- [267] Przybylowski T, Bangash MF, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA. Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 2003;548:323–32.
- [268] Yezhuvath US, Lewis-Amezcu K, Varghese R, Xiao GH, Lu HZ. On the assessment of cerebrovascular reactivity using hypercapnia BOLD MRI. *Nmr in Biomedicine* 2009;22:779–86.
- [269] Jones M, Berwick J, Hewson-Stoate N, Gias C, Mayhew J. The effect of hypercapnia on the neural and hemodynamic responses to somatosensory stimulation. *Neuroimage* 2005;27:609–23.
- [270] Jensen D, Wolfe LA, Slatkowska L, Webb KA, Davies GA, O'Donnell DE. Effects of human pregnancy on the ventilatory
- [276] Kaanders JH, Bussink J, van der Kogel AJ. Clinical studies of hypoxia modification in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:233–40.
- [277] Simon JM, Noel G, Chiras J, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Baillet F, et al. Radiotherapy and chemotherapy with or without carbogen and nicotinamide in inoperable biopsy-proven glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol* 2003;67:45–51.
- [278] Griffiths JR, Taylor NJ, Howe FA, Saunders MI, Robinson SP, Hoskin PJ, et al. The response of human tumors to carbogen breathing, monitored by Gradient-recalled echo magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:697–701.
- [279] Evelhoch JL, Gillies RJ, Karczmar GS, Koutcher JA, Maxwell RJ, Nalcioğlu O, et al. Applications of magnetic resonance in model systems: cancer therapeutics. *Neoplasia* 2000;2:152–65.
- [280] van Zijl PC, Eleff SM, Ulatowski JA, Oja JM, Ulug AM, Traystman RJ, et al. Quantitative assessment of blood flow, blood volume and blood oxygenation effects in functional magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1998;4:159–67.