

تکثیرپذیری تغییر سیگنال BOLD حاصل از نگه داشتن دم (نفس)

چکیده

هم‌سنجی وابسته سطح اکسیژن خون (BOLD) تحت تاثیر برخی از عوامل فیزیولوژیکی است مانند جریان خون و حجم خونی که می‌تواند منبعی از تغییرات در آنالیز fMRI باشد. مطالعات قبلی پیشنهاد دادند که از داده‌های پاسخ مغزی برای کالیبراسیون و نرمالایز کردن نگاشت‌های BOLD در جهت کاهش تغییرات داده‌های fMRI در میان نواحی مغزی در آنالیز فردی و در سراسر افراد استفاده کنیم. نگه داشتن دم یکی از گسترده‌ترین روش‌های مورد استفاده برای بررسی واکنش‌پذیری عروقی است. با این حال، قدرت و تکثیرپذیری این روش به خوبی شناخته نشده است. در این مطالعه به بررسی سه دوره نگه داشتن دم می‌پردازیم. از افراد خواسته شد که نفس خود را برای 9، 15 و 21 ثانیه در سه مرحله مجزا نگه دارند و موافقت‌نامه fMRI بعد از 15 تا 20 روز تکرار شد. داده‌های ما نشان می‌دهد که BOLD به نگه داشتن دم بعد از نتایج حاصل از یک شکل پیچیده پاسخ می‌دهد که دلیل آن عوامل فیزیولوژیکی است که بر روی تغییر سیگنال با زمانی که بشدت تکثیرپذیر است تاثیر می‌گذارند. با این وجود، تکثیرپذیری مقدار پاسخ مغزی به دی‌اکسید کربن بصورت دامنه سیگنال BOLD و تعداد واژگان پاسخ بیان می‌شود که به شدت به مدت زمان دوره‌های نگه داشتن دم وابسته است. دوره نگه داشتن دم 9 ثانیه‌ای منجر به تغییر شدید مقدار پاسخ می‌شود در حالیکه دوره‌های طولانیتر پاسخهای BOLD تکثیرپذیر و محکمی را تولید می‌کنند.

مقدمه

تصویرسازی تشدید مغناطیسی کارکردی (fMRI) بر اساس هم‌سنجی وابسته به سطح اکسیژن خون (BOLD) بطور وسیعی برای نشان دادن فعالیت مغز در افراد سالم و بیمار استفاده شده است (اگاوا، 1990). این روش از مدولاسیون

جریان خون مغزی ناحیه‌ای در پاسخ به فعالیت عصبی بهره می‌برد (جیروارد و لادکولا، 2006). با این حال، این یک فرآیند پیچیده است و ارتباط بین پاسخ BOLD و متابولیسم عصبی بطور جزئی شناخته شده است زیرا پاسخهای BOLD تحت تاثیر هر تغییر همودینامیک مغزی قرار دارند (لوگوتیس، 2002). برای مثال، گزارش شده است که تغییرات حالت عروقی پایه به دلیل مواد واسواکتیو (مانند کافین) (مولدرینک، 2002)، عوامل دارویی (برون، 2003) سن و بیماریهای مغزی (وارد، 2008) می‌تواند پاسخ BOLD را دچار تغییر کند. حتی تغییر خودبخودی الگوی نفس کشیدن (وایز، 2004) یا دوره‌های کوتاه نگه داشتن دم (BH) نیز منجر به تغییرات CBF می‌شود و ممکن است منبع تغییر سیگنالهای مدلسازی نشده در مطالعات fMRI باشد (ابوت، 2005). علاوه بر این، اشاره شده است که پاسخ سیگنال BOLD به این عوامل در مناطق مغزی همگن نیست (ایتو، 2000)، که منجر به تغییری می‌شود که قدرت آماری را در آنالیز fMRI کاهش می‌دهد و باعث پیچیده شدن تفسیر نتایج فرد می‌شود (هندورکر، 2004). پیشنهاد شده است که حداقل بخشی از این تغییر می‌تواند زمانی که اطلاعات واکنش‌پذیری مغزی در تحلیل با هدف شناسایی پاسخهای BOLD به دلیل جفت شدن عصبی-روانی مدلسازی می‌شود به حساب آید. تصدیق این فرض، باندتینی و وانگ (1997) نشان دادند که نگاهشته‌های fMRI BOLD می‌توانند در میان نواحی مغزی با استفاده از واکنش‌پذیری عصبی به استنشاق دی اکسید کربن نرمالایز شوند. یک روش مشابه نیز توسط کوهن (2004) ارائه شده است که قادر به کاهش قابل توجه اختلافات در نگاهشته‌های fMRI BOLD حاصل در قدرتهای مختلف میدان تشدید مغناطیس بود. دیویس و همکاران (1998) این روش را با ارائه روشی بر اساس واکنش‌پذیری مغزی-عروقی ناشی از استنشاق دی اکسید کربن بعنوان مرجعی برای کالیبراسیون BOLD fMRI به منظور استخراج نرخ متابولیکی کمی مغزی مقادیر اکسیژن (CMRO2) توسعه دادند.

نگه داشتن دم بعنوان یک روش جایگزین برای استنشاق دی اکسید کربن در جهت ایجاد نگاهشته‌های واکنش‌پذیری مغزی ارائه شده است (کورفیلد، 2001؛ کاستراپ، 1999؛ لی، 2000). تحت این فرض که CMRO2 بدون تغییر باقی می‌ماند، BH منجر به کاهش اکسیژن و تجمع دی اکسید کربن در جریان خون می‌شود. افزایش دی اکسید کربن در خون باعث اتساع عروق مغزی و افزایش CBF می‌شود (مارکوس و هریسون، 1992). کاستراپ و همکاران

(2001) شباهت بین کار BH و استنشاق دی اکسید کربن در ارزیابی ظرفیت ذخیره‌سازی همودینامیک با BOLD fMRI را نشان داد. با این حال، روش BH ساده‌تر است و ضرر کمتری نسبت به استنشاق دی اکسید کربن دارد. بنابراین، می‌تواند در هر زمینه آزمایشگاهی یا درمانی به کار برده شود. مطالعات قبلی نشان دادند که پاسخهای مهم BOLD می‌توانند در طول BH با مدت زمان کوتاه 10 ثانیه اندازه‌گیری شوند (لیو، 2002). کاستراپ و همکاران (1998) زمانهای مختلفی را برای نگه داشتن دم (18، 30 و 40 ثانیه) مورد مطالعه قرار دادند و تغییرات سیگنال BOLD را بین 0/8 و 3/5 درصد گزارش کردند. توماسون و همکاران (2005) قادر به استفاده کردن از نگه داشتن دم حتی در کودکان بودند، که نشان دهنده اختلافات عمده در نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی بین کودکان و بزرگسالان بود. از این رو، بطور کلی شواهد زیادی بر روی اثربخشی نگه داشتن دم برای ایجاد نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی عصبی وجود دارد. در واقع، توماسون و همکاران (2007) بطور موفقیت‌آمیزی روش کالیبراسیون را با استفاده از نگه داشتن دم برای روبش واکنش‌پذیری مغزی فردی به کار بردند.

به منظور استفاده از نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی BOLD در جهت کالیبراسیون یا نرمالیزاسیون داده‌های fMRI این ضرورت وجود دارد که بدانیم این نگاشته‌ها به چه مقدار قابل اطمینان هستند. یک راه برای ارزیابی قابلیت اطمینان روش عبارتست از تخمین تکثیرپذیری آن تحت برخی از شرایط. برای اطلاع ما، تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی تکثیرپذیری پاسخ BOLD ناشی از BH نپرداخته است. برخی از مطالعات تکثیرپذیری تغییرات سیگنال BOLD ناشی از کارهای حرکتی را (هاول، 2006؛ لیو، 2004)، کارهای حسی (پیلن و دوینگ، 2005) و پارادایم شناختی (چی، 2003؛ فرناندز، 2003؛ راثو، 2007) بررسی کردند.

بیشترین روش استفاده شده برای تخمین تکثیرپذیری پاسخ BOLD عبارتست از همبستگی بین اندازه‌گیریهای تکرار شده بصورت ضریب همبستگی رایج محصول پیرسون (فرناندز، 2003) یا آنالیز همبستگی درون رده‌ای (ICC) (وی، 2004؛ راماکرز، 2007). ضریب همبستگی پیرسون قدرت یک رابطه بین دو متغیر را اندازه‌گیری می‌کند اما نسبت به مقادیر مطلق تغییر هیچ حساسیتی ندارد. بنابراین، اطلاعاتی را در مورد توافق بین دو اندازه‌گیری در اختیار قرار نمی‌دهد. ICC استفاده شده در مطالعات fMRI برای بیان اینکه چقدر فعالسازی هر فرد نسبت به گروه دیگر در

طول مراحل مختلف سازگار است استفاده می‌شود (زاندهلت، 2008). انواع مختلف روشهای ICC باید بسته به چگونگی تخمین واریانس اندازه‌گیری‌ها به کار برده شوند (برای مثال، آنالیز و تحلیل واریانس یک طرفه در مقابل تحلیل دوطرفه). هر روش ICC ممکن است نتایج مختلفی را ایجاد کند و روشهای مختلف برای ارزیابی تکثیرپذیری در fMRI پیاده‌سازی شده است (فرناندز، 2003؛ اسپچ، 2003). علاوه بر این، هر دو روش ICC و پیرسون نسبت به گسترش مقادیر در نمونه حساس هستند (بلاند و آلمن، 1990). از آنجا که روشهای همبستگی اطلاعات بیشتری را در مورد روند تغییر نسبت به تکرارپذیری اندازه‌گیری‌ها در اختیار قرار می‌دهند، روشهای اضافی باید برای تخمین تکثیرپذیری اندازه‌گیری در نظر گرفته شوند. ضریب اختلاف (CV) بیان شده بصورت نسبت بین انحراف استاندارد و میانگین، بعنوان شاخص تکثیرپذیری اندازه‌گیری پیشنهاد شده است (مارشال، 2004؛ جاندر، 2005) و در واقع برای ارزیابی تکثیرپذیری نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی ناشی از استنشاق دی‌اکسید کربن مورد استفاده قرار گرفته است. مزیت عمده آن این است که یک اندازه‌گیری ثابت مقیاسی از نابرابری را ارائه می‌دهد.

برای ارزیابی تکثیرپذیری سیگنال BOLD، پارامترهای مختلفی باید در نظر گرفته شوند. تا به امروز، هر مطالعه‌ای در مورد روی تکثیرپذیری تنها بر روی برخی از جوانب پاسخ BOLD مانند پویایی زمانی پاسخ (نیومن، 2003)، شدت سیگنال (رومبوت، 1998) اندازه فعالسازی و مدار t وکسل به وکسل تمرکز کرده‌اند (فرناندز، 2003). در این مقاله، ما به بررسی تنوع و تکثیرپذیری بسیاری از پارامترهای مختلف مرتبط با پویایی زمانی و مقدار پاسخ BOLD در میان افراد با استفاده از روش همبستگی پیرسون و ضریب اختلاف می‌پردازیم. ما به منظور شناسایی مناسبترین پارادایم BH برای حصول نگاشته واکنش‌پذیری مغزی BOLD قابل تجدید مدت زمان BH را دستکاری کردیم.

روشها

افراد

داده‌ها از میان افراد سالمی که رضایت آگاهانه خود را اعلام کرده بودند جمع‌آوری شد. چهار فرد از تحلیل حذف شدند. یک فرد به دلیل حرکت بیش از حد سر، یک فرد به دلیل نفس کشیدن خودبخودی در طول مرحله اسکن MR

(خودگزارش وضعیت اضطراب) و دو فرد نیز به دلیل اجرا نکردن مرحله دوم اسکن حذف شدند. گروه آزمایشی متشکل از 11 فرد (5 مرد و 6 زن، سن: $31/7 \pm 8/3$ ؛ محدوده 20 تا 42 سال) بود.

گرفتن MRI

تصاویر بر روی یک اسکنر 3 T MR (سیمنز، ارلانگن، آلمان) گرفته شدند. در طول هر عمل، 126 حجم مغزی با یک توالی EPI اکو (GE) اختلاف وزنی $T2^*$ (TR=3000 ms, TE=30 ms)، زاویه تلنگر=90 درجه، ماتریس 64×64 ، FOV=192*192. تعداد برشها=36 قطعه قطعه، ضخامت قطعه=3 میلی متر، فاصله شکاف=10 درصد، اندازه واکسل=3 میلی متر مکعب، پهنای باند خواندن در هر پیکسل 1980 کیلوهرتز) حاصل شد. تصاویر آناتومیک با وضوح بالا با استفاده از یک حجم مغزی سه بعدی وزنی $T1$ (TR=2300 ms, TE=3.93 ms)، زاویه ضربه یا تلنگر=90 درجه، رزولوشن 256×256 در صفحه، FOV=256، ضخامت برش=1 میلی متر، تعداد قطعات=160 قطعه) حاصل شد.

توافقنامه fMRI

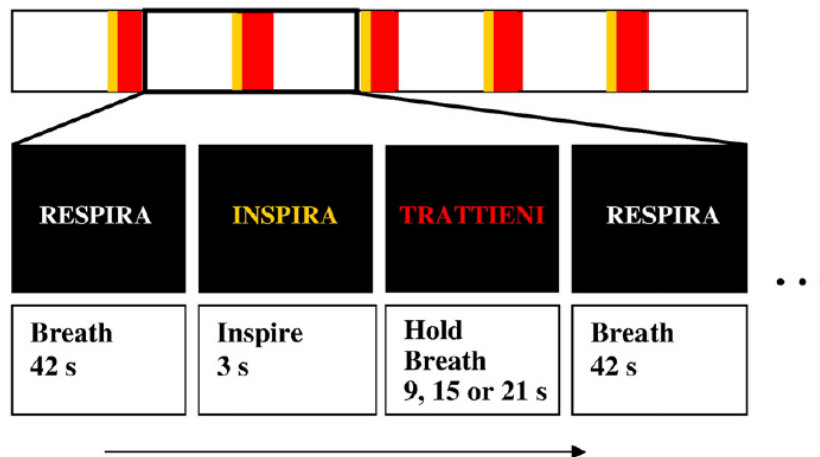
از افراد خواسته شد که نفس خود را برای 9، 15 یا 21 ثانیه (BH21, BH15, BH9) در طول مراحل جداگانه و مجزا نگه دارند. در هر مرحله مدت زمان نگه داشتن نفس (دم) برابر بود، هر کدام 9 یا 15 یا 21 ثانیه. هر مرحله با دو اسکن مصنوعی که هر کدام 3 ثانیه طول می کشید آغاز شد و به دنبال آن 42 ثانیه تنفس عادی صورت می گرفت. بعد از این، افراد پنج دوره نگه داشتن دم را اجرا کردند، که بطور متناوب برای هر مرحله 42 ثانیه تنفس عادی وجود داشت (شکل 1). هر دوره نگه داشتن دم قبل از نفس عمیق 3 ثانیه ای و بعد از دوره نفس کشیدن عادی بود. پس از آخرین دوره تنفس طبیعی یک دوره اضافی تنفس خودبخودی نیز به ترتیب با زمانهای 60 ثانیه و 30 ثانیه به مراحل BH9 و BH15 اضافه شد. این امر به منظور گرفتن تعداد اسکنهای کسب شده که در کل 126 مورد برای هر مرحله بود و برای هر سه مرحله یکسان بود، ضرورت داشت. یک کلمه رنگی بر روی یک صفحه سیاه برای کمک کردن افراد در زمان تنفس در هر مرحله نمایش داده شد. فرد میبایست بطور عادی نفس می کشید در حالیکه کلمه تنفس (نفس بکش) به شکل سفید رنگی بر روی صفحه نمایش داده می شد. کلمه نفس عمیق نیز برای 3 ثانیه و به رنگ زرد برای

دستور دادن به افراد در جهت اجرای تنفس عمیق نمایش داده شد. افراد باید نفس خود را به محض اینکه کلمه قرمز رنگ نگه داشتن نفس ظاهر می‌شد تا زمانیکه از روی صفحه محو میشد نگه میداشتند. ترتیب سه مرحله در میان افراد متعادل بود. افراد همین توافقنامه را بعد از 15 تا 20 روز تکرار می‌کردند.

این کار با استفاده از E-Prime (نرم‌افزار روانشناسی، شرکت پیتسبرگ، امریکا) انجام شد. ارائه محرک با گرفتن MR با استفاده از سیستم تصویربرداری کارکردی یکپارچه (fMRI، گینسویل، امریکا) همگام شد.

به افراد دستور داده شد که در طول تنفس و نگه داشتن دم خود سرهایشان را حرکت ندهند. علاوه بر این، آنها برای هر دوره نگه داشتن دم در جهت ایجاد نفس عمیق مقدم بر هر مرحله نگه داشتن نفس که بطور برابری در مدت زمان و گسترش قفسه سینه بود و نیز در جهت پرهیز از انقباض عضله شکم در پایان تنفس عمیق آموزش داده شدند. یک مرحله آموزشی کوتاه مدت نیز بعد از اینکه فرد در داخل اسکنر قرار اجرا شد و حرکت سر با استفاده از پدهای نرم محدود شد. علاوه بر این، به افراد در مورد طول زمان نگه داشتن نفس در شروع هر مرحله تذکر داده شد.

رعایت کردن و اجابت کارهای خواسته شده از افراد و توانایی نگه داشتن دم در طول مراحل اسکن با استفاده از یک کمربند تنفسی در اطراف پایه قفسه سینه مورد نظارت قرار گرفت. از افراد خواسته شد که در مورد عملکرد خود در پایان هر مرحله اسکن گزارش دهند.



شکل 1. توافقنامه FMRI بصورت یک عمل نواری که دارای پنج دوره کاری است که مراحل را ایجاد می‌کنند ارائه می‌شود. همه افراد سه مرحله نگه داشتن دم (9، 15 و 21 ثانیه) را در مراحل مجزا اجرا کردند. برای هر مرحله، هر

فرد پنج دوره BH را به فاصله 42 ثانیه تنفس عادی اجرا کرد. یک دوره واحد به منظور مشخص نمودن نشانه بصری که افراد را طول هر مرحله راهنمایی می‌کرد بزرگنمایی شده است (سفید: نفس بکشید، زرد: نفس عمیق بکشید و قرمز: نفس خود را نگه دارید).

پیش‌پردازش اطلاعات FMRI

تصاویر آناتومی و عملکردی با استفاده از ویاجر QX 1.9.10 (نوآوریهای مغزی، ماستریکت، هلند) پردازش شد. داده‌های آناتومی (تصاویر وزنی T1 سه بعدی) برای زمینه B1 اصلاح و به فضای استاندارد مختصات تالیراک و AC-PC انتقال داده شدند. داده‌های کارکردی بصورت زیر پردازش شدند: (1) 6 ثانیه اول (2 اسکن) هر مرحله برای اطمینان از حالت پایدار مغناطیسی طولی کنار گذاشته شدند؛ (2) تصحیح زمان‌بندی اسکن قطعه با الحاق سینک اجرا شد؛ (3) اصلاح حرکت سه بعدی با تنظیم درون مرحله‌ای اجرا شد (6 تبدیل صلب پارامتر، 3 چرخش و 3 حرکت انتقالی). حرکت انتقالی تخمینی و پارامترهای چرخشی برای مثنی کردن حرکات سر افراد بیش از 3 میلی‌متر یا دو درجه فضایی (عرض کامل در بیشترین نیمه=5) بررسی شدند و فیلتر زمانی (فیلتر عبور بالای 0/006 هرتز و حذف روند خطی) به منظور حذف ریشه‌های پایه اعمال شدند. داده‌های سریهای زمانی کارکردی هر فرد ابتدا با مجموعه داده‌های آناتومی سه بعدی افراد ثبت شد، و به دنبال آن کاربرد تبدیل ماتریسهای مشتق شده از مراحل تبدیل فضایی برای مجموعه داده‌های آناتومی سه بعدی اجرا شد. این مراحل منجر به داده‌های دوره‌های زمانی چهار بعدی نرمالایز شده شد (گوبل، 2006). برای هر فرد ماده خاکستری قشری (GM) با استفاده از ابزار تقسیم پیشرفته بر روی T1-3D در وییگر مغزی تقسیم شد. هسته این ابزار یک محاسبه تطبیقی از آستانه‌های شدت برای محلی‌سازی مرزهای بین GM قشری و ماده سفید (WM) است. در نتیجه، ماده خاکستری قشری می‌تواند به صورت قابل اعتمادی از WM، مایع مغزی نخاعی و ساختارهای ماده خاکستری زیر قشر مغز جدا شود. به منظور دستیابی به بهترین نتیجه، ما همه مراحل پیش‌پردازش مورد نیاز شامل اصلاح ناهمگنی سیگنال و افزایش کنتراست بافت را انجام دادیم.

علاوه بر این، برای هر فرد بخشی از ماده خاکستری قشری قطعه قطعه شده موجود بر روی صفحه AC-PC با استفاده از سیستم شبکه تناسبی توصیف شده توسط تالایراچ و تورنوکس (1988) به زیرنواحی تعریف شده تقسیم بندی شد،

بر این اساس، کل مغز به 864 بخش مجاور تقسیم شد. ما همین شبکه تناسبی را برای ماده خاکستری قشری را با نصف کردن انجام دادیم، با این حال وضوح شبکه تناسبی در امتداد محورهای X ، Y و Z جدا از بخشهای موجود بین صفحات عمودی AC و PC ، جاییکه وضوح و رزولوشن تنها در امتداد محورهای X و Z نصف شده بود (شکل 2). ماده خاکستری موجود در هر 80 زیرمجموعه بالای صفحه $AC-PC$ بطور مجزا تحلیل شد، با کنار گذاشتن زیرنواحی که عاری از هر ماده خاکستری قشری بودند. این فرآیند منجر به 76 زیرناحیه شد زیرا 4 زیرناحیه موجود در بالاترین راس سیستم شبکه اصلاح شده عاری از هر گونه ماده خاکستری بود.

تحلیل داده‌ها

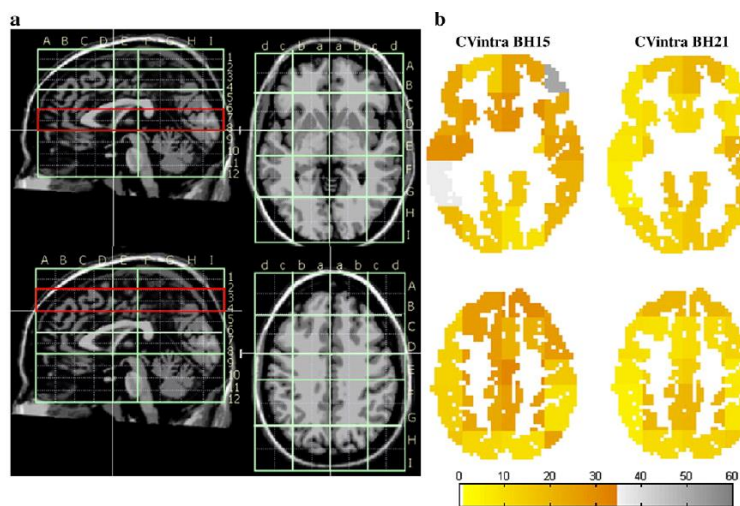
ما آنالیزهای خود را به GM قشری که برای هر فرد بر اساس اطلاعات آناتومی منفرد مشتق میشد محدود کردیم و آنرا بعنوان ناحیه مورد علاقه (ROI) تعریف کردیم.

برای هر اجرای فرد ما زمان سیگنال و همه واکنش‌های موجود در ROI را متوسط‌گیری کردیم. سپس، مقدار متوسط 6 ثانیه (دو اسکن) قبل از هر آزمون بعنوان خط پایه که از طریق آن ما درصد تغییر سیگنال را محاسبه می‌کردیم استفاده می‌شد. مدت زمان هر اجرا سپس به پنج دوره تقسیم شد، هر کدام 6 ثانیه قبل از دستورالعمل شروع می‌شدند و زمانی پایان پیدا می‌کردند که دستورالعمل زیر برای نفس عمیق ارائه می‌شد. درصد تغییر سیگنال 5 دوره میانگین‌گیری شد. ما مثبتترین و منفی‌ترین مقادیر (PSC) حاصل از شروع دوره نگه داشتن دم را انتخاب کردیم. ما همچنین زمان رسیدن به اوج (TTP) را با ضرب در 3 ثانیه تعداد اسکنهای حاصل از شروع دوره نگه داشتن دم برای PSC مثبت و منفی محاسبه کردیم. در نهایت، ما انتگرال ناحیه‌ای که منحنی در اطراف هر PSC قرار دارد را بین نقاط قبل و بعد از PSC در دوره زمانی که سیگنال به صفر رسید یا دوره پایان یافت را محاسبه کردیم. همه محاسبات با استفاده از روال توسعه یافته (متلب، شرکت متورکس، ناتیگ، امریکا) اجرا شدند.

روش مبتنی بر مدل واکنش‌وایز (مدل خطی معمول، GLM) برای محاسبه ضریب بتا و تعداد واکنش‌هایی که در آن تفاوت سیگنال قابل توجه بود مورد استفاده قرار گرفت. به منظور ایجاد رگرسیون GLM ، مدل طرح بلاکی دوره BH با تابع پاسخ همودینامیک (HRF) که بطور رایج برای مطالعات $fMRI$ شناختی تطبیق داده می‌شود از بین رفت

(گلور، 1999). این HRF یک تابع دو گاما با پیک زمانی مثبت در $5/5$ ثانیه است. ما انتظار یک تاخیر اضافی در تغییر سیگنال MR حاصل از BH را داشتیم. این تاخیر به بسیاری از عوامل فیزیولوژیکی مرتبط با تزریق وریدی ریه، تهویه ریه و واکنش پذیری سنسور دی اکسید کربن بستگی دارد و نمی‌تواند برای هر فرد پیش‌بینی شود و از لحاظ نظری می‌تواند بین اجراها نیز تفاوت داشته باشد. به همین دلیل ما تجزیه و تحلیل اکتشافی را برای هر اجرا با استفاده از یک تابع باکسکار پیچیده با HFR تک گامایی انجام دادیم (بوینتون، 1996). آنالیز همبستگی متقابل که باعث تغییر در این تابع بر حسب زمان می‌شود (10 مرحله، هر کدام 3 ثانیه به ما این اجازه را داد که تغییر زمانی که در آن واکنش بیشترین پاسخ را دارد (آستانه همبستگی: $pb \leq 0.05$) شناسایی کنیم. ما تغییر زمانی متوسط همه واکنش‌ها را در ROI ماده خاکستری قشری محاسبه و از این مقدار برای تغییر تابع دوگامایی مدل شده در آنالیز GLM در زمان استفاده کردیم.

تخمین پارامتر GLM (ضرایب بتا) برای هر واکنش محاسبه شد. تعداد واکنش‌ها با تغییر سیگنال قابل توجه از نگاهش‌های پارامتری آزمون t تغییر سیگنال در طول BH در مقایسه با تنفس طبیعی محاسبه شد. درصد واکنش‌های باقیمانده آستانه $pb \leq 0.05$ اصلاح شده برای مقایسه چندگانه محاسبه شد.



شکل 2. سمت چپ سیستم شبکه تناسبی استفاده شده برای تقسیم مغز بالای صفحه $AC-PC$ به 80 زیرناحیه را نشان می‌دهد. سمت راست مقدار CV داخلی مربوط به 40 زیرناحیه را در دو سطح محوری برای $BH15$ و $BH21$ نشان می‌دهد.

آنالیز واریانس برای اندازه‌گیریهای مکرر (1 عامل: مدت BH؛ 3 سطح: 9، 15 و 21 ثانیه) با استفاده از نرم افزار SPSS 13 (شرکت SPSS، شیکاگو، آمریکا) اجرا شد. مدل بطور مجزا برای تمامی پارامترهای محاسبه شده (PSC، TTP، سطح، Lag، حجم و بتا) بکار گرفته شد. همین مدل برای محاسبه تفاوت‌های سیگنال در طول سه مدت زمان BH، بطور مجزا برای هر نقطه زمانی منحنی استفاده شد.

ما تغییر درون فردی و برون فردی را با محاسبه ضریب تغییر (CV) تخمین زدیم. ضریب تغییر بصورت انحراف معیار اندازه‌گیری نرمالایز شده به میانگین تعریف می‌شود که بصورت درصد بیان می‌شود و اطلاعاتی را در مورد تغییر اندازه‌گیریها با ارائه پراکندگی توزیع احتمال در اختیار قرار می‌دهد. مقدار CV برابر با 33 درصد می‌تواند بعنوان بالاترین حد برای تغییرپذیری قابل قبول در توزیع نرمال استفاده شود.

$$CV = 100 \frac{\sigma}{x_{avg}} \quad (1)$$

به منظور بررسی تکثیرپذیری تغییر سیگنال MR حاصل از مدت زمانهای مختلف BH، برای هر فرد اختلاف کسری بین دو اندازه‌گیری را در رزوه‌های متفاوت محاسبه کردیم که بصورت اختلاف درصدی نسبت به میانگین تعریف می‌شود (معادله 2).

$$\Delta = 100 \frac{(x_1 - x_2)}{x_{avg}} \quad (2)$$

جاییکه x_1 و x_2 به ترتیب اندازه‌گیریهای حاصل در روز اول و روز دوم هستند، و x_{avg} نیز مقدار میانگین این اندازه‌گیریها می‌باشد. انحراف استاندارد دلتا (σ_{Δ}) حاوی اطلاعاتی در مورد تکثیرپذیری اندازه‌گیری است (لئوتیف و بوختون، 2007). با این حال ما تغییرپذیری درون فردی را نیز محاسبه کردیم که بصورت زیر تعریف می‌شود:

$$CV_{intra} = 100 \frac{\sigma_{\Delta}}{\sqrt{2}} \quad (3)$$

جاییکه σ_{Δ} با تقسیم بر جذر عدد 2 (معادله 3) تنظیم شده است، زیرا تفاوت بین دو متغیر مستقل دارای توزیع احتمال با واریانسی است که مجموع واریانس دو احتمال توزیع مجزا است. در داده‌های ما دو اندازه‌گیری مستقل از

همان توزیع احتمال استخراج شد، بنابراین واریانس نمونه حاصل برابر با دو برابر واریانس توزیع احتمال اصلی است. بنابراین، تکثیرپذیری اندازه‌گیری با آنالیز یک طرفه واریانس برای اندازه‌گیریهای مکرر با سه سطح (BH9, BH15 و BH21) برای تعیین اینکه آیا دلتا بطور قابل توجهی بین سه مدت زمان BH تغییر می‌کند مورد بررسی قرار گرفت. به منظور تخمین قابلیت اطمینان آزمون به آزمون، ما میانگین و انحراف استاندارد درصد تغییر هر آزمون را محاسبه کردیم. هر پیک بصورت مثبت‌ترین درصد تغییر حاصل در فاصله زمانی از آغاز دوره توقف تنفس تا آغاز آزمون بعدی تعریف می‌شود. ضریب میانجیگری اختلاف با تقسیم انحراف استاندارد بر میانگین حاصل شد. بنابراین، برای هر فرد 3 ضریب تغییر در هر جلسه بدست آوردیم، یکی برای هر نگره داشتن دم.

برای ارزیابی تفاوت درون افراد، یک ضریب اختلاف (CV_{inter} ، معادله 1) برای هر مرحله یا جلسه بطور مجزا محاسبه شد و بعنوان برآورد تغییر جمعیت در انجام کار مربوط به نگره داشتن دم در زمانهای مختلف مورد استفاده قرار گرفت. علاوه بر این، عامل Δ ، CV_{inter} و CV_{intra} مثبت‌ترین PSC نیز بطور مجزا برای هر 76 ناحیه ماده خاکستری قشری محاسبه شد. یک آزمون t منفرد نیز برای بررسی اینکه آیا میانگین CV_{intra} نواحی زیرین بالاتر یا پایینتر از 33 درصد بود صورت گرفت. به منظور بررسی برهمکنش ممکن بین مدت زمان نگره داشتن دم و ناحیه‌های زیرین، آنالیز واریانس را برای اندازه‌گیریهای مکرر عامل Δ اجرا کردیم. BH (15 و 21 ثانیه) بعنوان متغیر درون افراد استفاده شد در حالیکه زیرنواحی بعنوان عامل بین افراد مورد استفاده قرار گرفت. علاوه بر این، یک منحنی دانسیته احتمال برای بررسی توزیع CV_{inter} در میان 76 زیرناحیه ایجاد شد.

برای تخمین قابلیت اطمینان مقادیر t (محاسبه شده از آنالیز واکسل در یک زمان) مربوط به دو اندازه‌گیری، ضریب همبستگی پیرسون (r) برای هر فرد بین مقادیر t واکسل به واکسل مربوط به جلسات اول و دوم محاسبه شد.

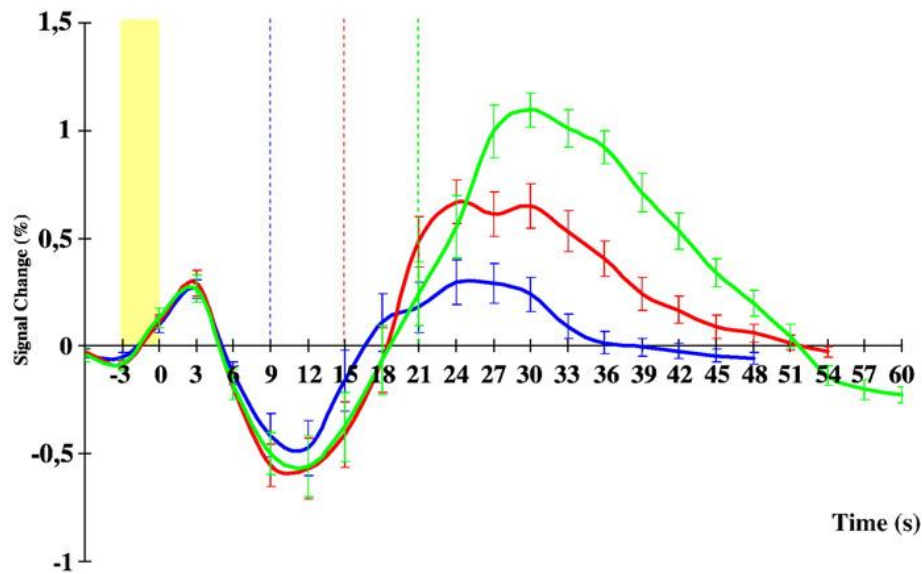
نتایج

همه افراد قادر بودند که نفس خود را در طول تمامی اجراها بدون ناراحتی نگره دارند. با این حال، نگره داشتن دم برای 21 ثانیه مشکلتر از دیگر زمانهای BH بود و واضحترین حرکات قفسه سینه در طول این زمان و شرایط دیده شدند.

آنالیز تغییرات سیگنال نگره داشتن دم

منحنی‌های میانگین تغییر سیگنال FMRI بر روی ROI ماده خاکستری قشری یک ساختار سه فازی را برای تمامی زمانهای BH نشان دادند (شکل 3). بعد از فاز اولیه کوتاه و مثبت، سیگنال منفی شد و روند افزایشی خود را بعد از 10 ثانیه آغاز کرد، و دوباره بین 18 تا 21 ثانیه بعد از آغاز نگه داشتن نفس مثبت می‌شود و سپس به پیک بیشینه در یک تاخیر متغیر وابسته به مدت زمان BH می‌رسد. سپس، سیگنال به آرامی با یک تاخیر متغیر به حالت پایه برمی‌گردد. سه بخش از منحنی بطور جداگانه مورد آنالیز قرار گرفته است.

آنالیز واریانس برای بخش مثبت اول منحنی‌ها تفاوت قابل توجهی را بین زمانهای BH نشان نداد. آنالیز واریانس برای بخش منفی منحنی تفاوت قابل توجهی را در PSC ($F(1, 10)=6.13$ ، $MSE=0.01$ ، $p<0.05$) و ناحیه ($F(1, 10)=8.80$ ، $MSE=1.89$ ، $p<0.05$) ارائه داد، در حالیکه هیچگونه اختلاف قابل توجه و معناداری در TTP ($F(1, 10)=0.0185$ ، $MSE=2.20$ ، $p<0.67$) مشاهده نشد (جدول 1). مقایسه میانگین نشان داد که پیک منفی کمینه و ناحیه محصور بطور قابل توجهی برای BH 9 ثانیه نسبت به 15 ثانیه (PSC: $p<0.05$ ، سطح: $p<0.05$) و 21 ثانیه (PSC: $p<0.05$ ، سطح: $p<0.05$) کمتر است. در مقابل، هیچ اختلاف قابل توجهی بین BH15 و BH21 مشاهده نشد. زمان BH تاثیر قابل توجهی بر روی همه پاراکترهای بخش سوم و مثبت منحنی‌ها (جدول 2) با PSC ($F(1, 9)=111.81$ ، $MSE=0.023$ ، $p<0.001$) سطح ($F(1, 9)=186.28$ ، $MSE=7.23$) و TTP ($F(1, 9)=11.62$ ، $MSE=12.55$ ، $p<0.01$) داشت. آنالیز نقطه به نقطه اختلاف معناداری را بین منحنی‌ها برای تمام نقاط زمانی از TTP بخش منفی تا انتهای منحنی‌ها نشان داد.



شکل 3. تغییر سیگنال متوسط در طول سه زمان BH (BH9: 9 ثانیه توقف تنفس، BH15: 15 ثانیه توقف تنفس و BH21: 21 ثانیه توقف تنفس) در میان افراد. میله زرد رنگ فاز تنفس عمیق را نشان می‌دهد. فاز BH در زمان صفر آغاز شد؛ خطوط نقطه‌ای انتهای دوره BH را نشان می‌دهد. میله‌های مربوط به خطا نشان دهنده خطای استاندارد متوسط گروه است.

جدول 1. پارامترهای تخمین زده شده از بخش منفی منحنی‌ها

	BH9	BH15	BH21
Area*	4.18±4.77	5.88±4.78	5.98±5.5
PSC*	-0.51±0.38	-0.63±0.41	-0.62±0.42
TTP	10.63±2.06	10.09±2.42	10.36±2.46

میانگین و انحراف استاندارد پارامترهای محاسبه شده (سطح= انتگرال ناحیه محصور منحنی؛ PSC= درصد تغییر سیگنال؛ TTP= زمان لازم تا پیک). ستاره نشان دهنده معناداری مقایسه کلی در $pb < 0.05$ است). هیچگونه تفاوت معناداری برای تمامی نقاط زمانی پیشین یافت نشد. مقادیر قابل توجهی برای تمامی نقاط زمانی بعد از 15 ثانیه از شروع نگه داشتن دم برای BH15 نسبت به BH9 (نقاط زمانی بین 15 و 36 ثانیه: $pb < 0.001$)، نقاط زمانی بین 36 و 45 ثانیه: $pb < 0.01$ ؛ نقاط زمانی بین 48 و 51 ثانیه: $pb < 0.05$. مقادیر معناداری در طول BH21 در مقایسه با BH9 برای تمامی نقاط زمانی بعد از 24 ثانیه از شروع نگه داشتن نفس یافت شد ($pb < 0.001$).

مقادیر قابل توجه و معناداری در طول BH21 در مقایسه با BH15 برای تمامی نقاط زمانی بعد از 27 ثانیه ($pb < 0.001$) یافت شد. بنابراین، تفاوت‌های نامتناسبی برای نقاط زمانی دیده شد در حالیکه سیگنال هر منحنی از پیک منفی کمینه تا پیک بیشینه افزایش می‌یابد. بطور خاص، در طول این فاز هیچگونه تفاوتی بین BH15 و BH21 وجود نداشت در حالیکه BH9 متفاوت از هر دو منحنی دیگر بود. بنابراین، بسیاری از تفاوت‌های ناشی از مدت زمان توقف تنفس در طول بخش سوم منحنی‌ها آشکار بود. بعنوان تاییدی برای آنالیز نقطه به نقطه، در طول بخش سوم منحنی‌ها تاخیر پاسخ همودینامیک ($Lag: F(1, 10) = 20.01, MSE = 1.28, pb < 0.01$)، درصد پاسخ ماده خاکستری قشری ($F(1, 10) = 262.34, MSE = 114.54, pb < 0.001$) و پارامتر تخمین زده شده توسط آنالیز GLM ($Beta: F(1, 10) = 77.52, MSE = 0.022, pb < 0.001$) در زمانی که مدت زمان BH طولانی می‌شد بیشتر بودند (جدول 2 و شکل 4).

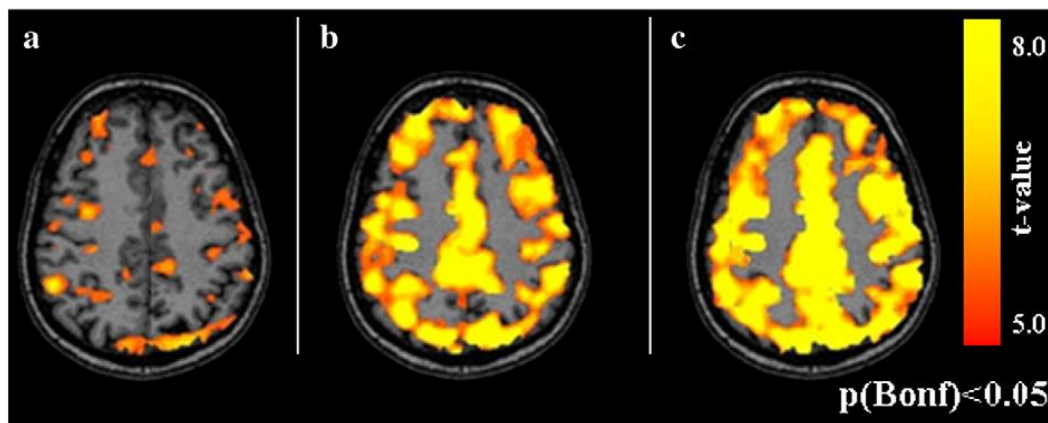
تکثیرپذیری نگه داشتن دم

تکثیرپذیری تغییر سیگنال MR حاصل از نگه داشتن دم به مدت زمان بستگی دارد. جدول 3 تفاوت کسری بین اندازه‌گیریهایی حاصل از روزهای مختلف با مقدار CV_{intra} را نشان می‌دهد. برای TTP و Lag به زیر 10 درصد افت می‌کند، که نشان دهنده تغییر بسیار پایین Δ زمان پاسخ BOLD برای تمامی مدت زمانهای BH است. مقدار Δ پاسخ BOLD قابلیت اطمینان پایینی را برای BH15 و BH21 داشت که با مقدار CV_{intra} زیر سطح حدواسط 33 درصد برای سطح، PSC، حجم و بتا همراه بود. بطور قابل توجهی BH9 با مقدار CV_{intra} بالای سطح حدواسط برای پارامترهای سطح و حجم همراه بود، که نشان دهنده تغییر معنادار مقدار پاسخ BOLD برای کوتاهترین زمان BH است.

جدول 2. پارامترهای تخمین زده شده از بخش مثبت سوم منحنی‌ها و آنالیز واکسل در زمان

	BH9	BH15	BH21
Area***	5.64±3.57	13.05±5.82	21.33±6.18
PSC***	0.43±0.24	0.80±0.27	1.17±0.25
TTP**	25.95±3.81	31.09±4.3	34.36±3.32
Volume***	4.59±4.34	33.54±22.64	61.09±18.54
Beta***	0.46±0.196	0.77±0.191	1.03±0.186
Lag**	16.14±2.54	17.06±2.53	18.30±2.07

میانگین و انحراف استاندارد پارامترهای محاسبه شده از آنالیز منحنی‌های حاصل میانگین (سطح= انتگرال ناحیه محصور توسط منحنی؛ PSC= درصد تغییر سیگنال؛ TTP= زمان رسیدن به پیک) و پارامترهای محاسبه شده از آنالیز زمانی واکسل (حجم= درصد واکسل‌های ماده خاکستری قشری که در آن تغییر معنادار است؛ بتا= ضریب تخمینی مدل خطی؛ و Lag= تغییر زمانی که در آن یک واکسل بطور بیشینه پاسخ می‌دهد). تعداد ستاره‌ها به معناداری مقایسه کلی دلالت دارد: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.



شکل 4. نمونه فردی از تعداد واکسل‌هایی که بطور معناداری (حجم) در سه مدت زمان نگه داشتن دم پاسخ می‌-

دهند، (آ) 9 ثانیه (ب) 15 ثانیه و (ج) 21 ثانیه.

اندازه‌گیریهای مکرر واریانس با استفاده از Δ بعنوان یک اندازه‌گیری مستقل و نگه داشتن دم بعنوان عامل درون افراد با سه سطح تایید کردند که مدت زمان نگه داشتن دم تاثیر معناداری بر روی مقدار پاسخ BOLD داشت (F (1 9)=12.15, MSE=1298.73, $p < 0.01$)، بتا (F(1 9)=11.70, MSE=910.29, $p < 0.01$)، و حجم (F(1 10)=5.09, MSE=426.25, $p < 0.05$) و (F(1 10)=14.62, MSE=1967.54, $p < 0.01$) در حالیکه هیچگونه تاثیر معناداری برای TTP و Lag مشاهده نشد. بطور خاص، مقایسه میانگینهای هر زمان BH

در مقابل دیگر زمانها تایید کردند که مقدار Δ برای پارامتر حجم بطور معناداری برای BH9 و BH15 در مقایسه با BH21 ($p < 0.05$) و BH21 ($p < 0.01$) بیشتر بود، در حالیکه هیچ تفاوت معناداری بین BH15 و BH21 یافت نشد. BH9 با مقدار دلتای قابل توجهی برای PSC ($p < 0.01$)، سطح ($p < 0.01$) و بتا ($p < 0.05$) در مقایسه با BH21 همراه بود.

شکل 5 مقادیر CV_{inter} را برای هر دو جلسه نشان می‌دهد. مقدار CV_{inter} برای TTP و Lag در ناحیه قابل قبولی از تغییر برای تمامی زمانها بود، با BH15 و BH21 نشان دهنده کمترین تغییرات زمان پاسخ است. برای چنین نگرانی مربوط به PSC و بتا، CV_{inter} مربوط به BH9 با بیشترین تغییر همراه بود در حالیکه BH21 با کمترین تغییری همراه بود. CV_{inter} مربوط به BH15 در هر دو جلسه یا مرحله نزدیک به 33 درصد بود. این نتایج نشان می‌دهد که BH21 با کمترین پراکندگی مقدار پاسخ BOLD همراه است.

آنالیز واریانس برای اندازه‌گیریهای مکرر نشان داد که ضریب بین آزمونی تغییر اختلاف معناداری در جلسات یا مراحل نداشت ($F(1, 10) = 0.55$, $MSE = 479.18$, $p = 0.47$) در حالیکه بطور قابل توجهی توسط مدت زمان نگه داشتن دم تحت تاثیر قرار میگرفت ($F(1, 0) = 6.86$, $MSE = 1079.03$, $p = 0.02$). بنابراین ما ضریب بین آزمونی را در هر دو جلسه کاهش دادیم و یک آنالیز ثانویه واریانس را برای بررسی اینکه چگونه نگه داشتن دم تغییر بین آزمونی را تحت تاثیر قرار داد اجرا کردیم. ضریب بین آزمونی میانگین واریانس بطور معناداری بین تمامی دوره‌های زمانی متفاوت بود (BH9 در مقابل BH15: $p < 0.05$; BH9 در مقابل BH2: $p < 0.01$; BH15 در مقابل BH21: $p < 0.01$) که با افزایش مدت زمان BH کمتر می‌شود (شکل 6).

جدول 3. تغییرپذیری بین مراحل: عوامل دلتا و ضریب درون فردی تغییر

	A			B		
	Delta			CV _{intra}		
	BH9	BH15	BH21	BH9	BH15	BH21
Area**	62.71±55.38	34.52±41.69	16.47±15.30	39	29	11
PSC**	50.96±41.22	31.39±30.72	11.75±8.51	29	22	6
TTP	8.22±8.31	10.43±8.10	9.24±7.62	6	6	5
Volume**	94.92±64.40	42.10±32.44	22.58±17.40	45	23	12
Beta*	30.91±32.14	17.48±7.16	11.04±10.17	23	5	7
Lag	12.41±8.49	9.02±8.97	11.43±8.18	6	6	6

ستون A میانگین و انحراف استاندارد برای هر پارامتر را نشان می‌دهد. تعداد ستاره‌ها به معناداری مقایسه کلی برای دلتا دلالت دارد: $p < 0.05$ *, $p < 0.01$ **, $p < 0.001$ ***. ستون B ضریب تغییر بین مراحل (CV_{intra}) را برای پارامتر نشان می‌دهد. (سطح= انتگرال ناحیه محصور منحنی؛ PSC= درصد تغییر سیگنال؛ TTP= زمان رسیدن به پیک؛ حجم= درصد واکسل‌های ماده خاکستری قشری که در آنها تغییر معنادار بود؛ بتا: ضریب تخمینی مدل خطی و Lag= تغییر زمانی که در آن واکسل بطور بیشینه پاسخ داد).

با این حال باید توجه شود که پراکندگی بین آزمونی CV برای BH9 (میانگین=38/08 درصد؛ محدوده: 8/73 تا 207/08 درصد) در مقایسه با پاسخ در طول BH15 (میانگین= 19/59 درصد؛ محدوده: 1/18 تا 40/98 درصد) و BH21 (میانگین= 12/14 درصد؛ محدوده: 2/52 تا 37/52 درصد) با برخی از افراد بالا بود که نشان دهنده درصد تغییر سیگنال BOLD در آزمونها است. این نشان می‌دهد که پاسخ سیگنال BOLD در آزمونها در طول BH9 در میان افراد بسیار تغییرپذیر بود.

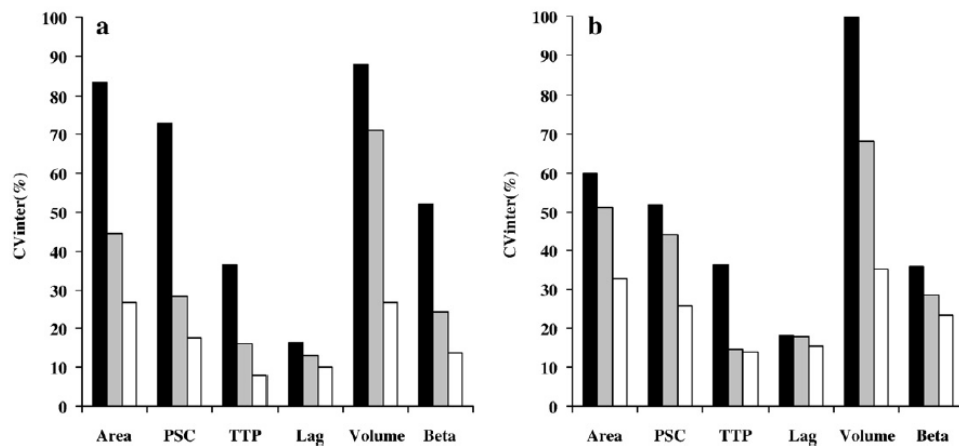
ما آنالیز 76 زیرناحیه ماده خاکستری قشری را به عامل دلتا، CV_{inter} و CV_{intra} مثبت‌ترین PSC محدود کردیم زیرا این پارامتر رایجترین پارامتر مورد استفاده برای کالیبراسیون و نرمالیزاسیون بود. همچنین، ما آنالیز زیرنواحی را به BH15 و BH21 محدود کردیم زیرا آنالیز BH9 تقریباً با تغییرپذیری بالای مقدار پاسخ در آزمونها و مراحل همراه بود.

آنالیز واریانس دلتا تاثیر معنادار طول مدت نگه داشتن دم ($F(1\ 750)=75.42$, $MSE=806.97$, $p<0.001$) و تاثیر معنادار عامل زیرنواحی ($F(75\ 750)=75.42$, $MSE=1264.65$, $p<0.05$) را نشان می‌دهد. در مقابل،

برهمکنش بین زمان BH و زیرنواحی هیچگونه تاثیر معناداری را نشان نداد ($F(75, 750)=0.751$)، میانگین انحراف استاندارد CV_{intra} مربوط به 76 زیرناحیه به ترتیب برای BH15 و BH21 برابر 23 ± 9 و 15 ± 8 بود. آنالیز آزمون t نمونه منفرد نشان داد که CV_{intra} بطور قابل توجهی برای هر دو زمان BH کمتر از 33 درصد بود (برای BH15: $t=-17.7$, $df=75$ ، دو دامنه $p<0.001$ و برای BH21: $t=-8.8$, $df=75$ ، دو دامنه $p<0.001$). علاوه بر این، توزیع احتمال تجمعی مقدار CV_{intra} همه زیرنواحی نشان می‌دهد که 97 و 88 درصد از نواحی برای BH15 و BH21 به ترتیب با مقداری زیر 33 درصد همراه بود. شکل 2 یک نگاشته رنگی از CV_{intra} را برای 40 زیرناحیه در دو صفحه محوری نشان می‌دهد. بطور کلی این نتایج یک تکثیرپذیری خوب و قابل مقایسه از مقدار پاسخ برای BH15 و BH21 حتی در سطح زیرناحیه آنالیز نشان می‌دهد. توزیع دانسیته CV_{inter} زیرنواحی، پراکندگی بیشتری از مقادیر را در زیرنواحی برای BH15 در مقایسه با BH21 در هر دو جلسه نشان می‌دهد، نواحی 57 و 62 نشان دهنده CV_{inter} بالاتری برای BH15 در مقایسه با BH21 در جلسات اول و دوم هستند.

به دلیل روشی که اعمال کردیم، هر زیرناحیه حاوی تعداد مختلفی از واکسل‌ها در محدوده بین 4 و 856 بودند. با این حال، آنالیز همبستگی بین تعداد واکسل‌ها در هر زیرناحیه و مقادیر CV مربوط منجر به مقدار بسیار کمی شد ($r=-0.27$) که نشان می‌دهد تعداد واکسل‌ها ممکن است یک بایاس بزرگ در آنالیز باشد.

آزمون پیرسون بین مقادیر t همه واکسل‌های ROI ماده خاکستری قشری نسبت به جلسات اول و دوم یک افزایش در ضریب همبستگی را زمانیکه مدت زمان BH افزایش پیدا می‌کرد نشان داد. مقدار میانگین گروه نشان داد که ضریب همبستگی برای BH9 برابر 0/44 (محدوده بین 0/15 تا 0/54؛ $p<0.001$)، برای BH15 برابر 0/55 (محدوده بین 0/30 تا 0/70؛ $p<0.001$) و برای BH21 برابر 0/7 (محدوده بین 0/6 تا 0/83؛ $p<0.001$) بود. شکل 9 منحنی‌های پراکندگی را برای یک فرد و برای هر سه BH نشان می‌دهد.

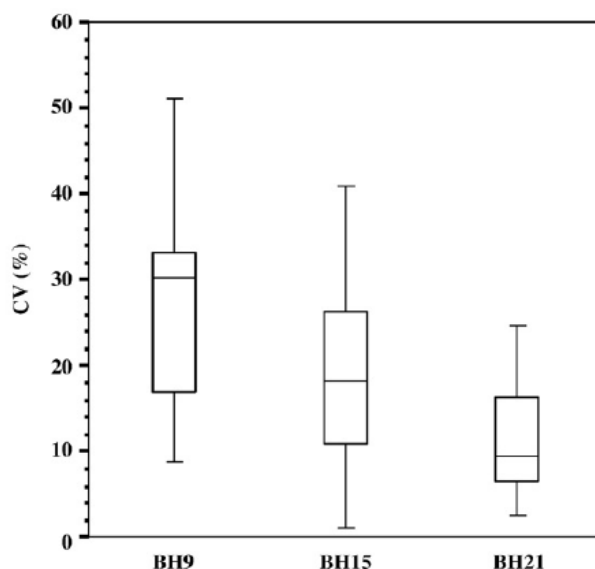


شکل 5. تغییرپذیری بین افراد برای هر پارامتر برای هر مرحله. سیاه = 9 ثانیه، خاکستری = 15 ثانیه و سفید = 21 ثانیه نگه داشتن دم. (آ) مرحله اول (ب) مرحله دوم.

بحث

پاسخ MR مشاهده شده ناشی از BH یک شکل سه فازی را نشان داد. همانطور که در مطالعات قبلی گزارش شد، شکل دوفازی اولیه منحنی به ترکیب بسیاری از عواملی که بطور همزمان با عمل تنفس عمیق اتفاق می افتد بستگی دارد، از جمله کاهش تنش رگهای ریوی و تغییر در ضربان قلب (ناکادا، 2001؛ توماسون، 2005) و مدولاسیون اتونومیک پاسخهای اتوالرژیک مغزی (ژانگ، 2004). علاوه بر این، ژانگ و همکاران (2004) مشاهده کردند که، بعد از عمل والسالوا (پرکردن لپ و بینی از هوا) شکل دوفازی اولیه ممکن است قبل از جهش در CBF باشد. به منظور کنترل این اثر ممکن، ما به افراد دستور دادیم که از انقباض عضلانی شکمی در پایان تنفس عمیق پرهیز کنند. این فرضیه که تغییر مثبت/منفی اولیه با اصلاح روانی حاصل از عمل تنفس در ارتباط است با این مشاهده که تغییر اولیه در زمان نگه داشتن دم قابل مشاهده نیست بعد از بازدم اجرا می شود (کاستراپ، 1998).

افزایش غلظت دی اکسید کربن در جریان خون بعد از نگه داشتن دم یا استنشاق دی اکسید کربن آنی نیست (کورفیلد، 2001).

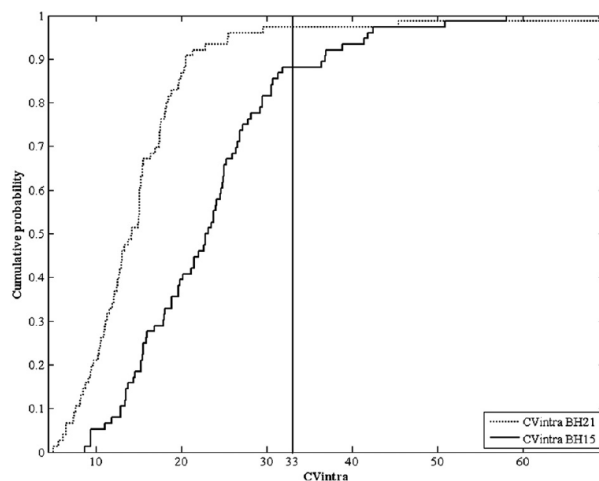


شکل 6. ضریب بین آزمونی تغییر برای مدت زمان BH

در واقع، گزارشات قبلی یک تغییر زمانی را بین استنشاق دی اکسید کربن و پاسخ BOLD نشان داده‌اند (ون در زانده، 2005). داده‌های ما با این گزارشات در توافق است که نشان دهنده تاخیر بین شروع نگه داشتن دم و افزایش CBF خطی قابل انتظار ناشی از تجمع دی اکسید کربن در جریان خون است. این اثر در بخش سوم منحنی آشکار است یعنی جایکه شدت سیگنال با افزایش مدت زمان BH افزایش پیدا می‌کند همانطور که از مطالعات قبلی نیز انتظار میرفت که رابطه مستقیمی را بین سطح استنشاق دی اکسید کربن و تغییرات سیگنال BOLD نشان داده‌اند (پوز، 2001؛ روستراپ، 2000) و مطابق با گزارشات قبلی است که تغییر سیگنال را به دلیل نگه داشتن دم بررسی کرده‌اند (ابوت، 2005، لیو، 2002). با این حال، به دلیل مدولاسیون سیگنال اولیه توسط عمل تنفس، ما نمی‌توانیم بطور دقیق تعیین کنیم که چه زمانی تجمع دی اکسید کربن باعث راه انداختن پاسخ خود تنظیمی مغزی می‌شود. بطور خاص، ما نمی‌توانیم از این احتمال که برداشت منفی اولیه آغاز این پاسخ همودینامیک را پوشش داد جلوگیری کنیم. نشان داده شده است که حتی بعد از عمل تنفس عمیق، بخش منفی منحنی BOLD حاصل آهسته است، و پیک آن 16 ثانیه بعد از آغاز تنفس عمیق است و بدون پرت شدن بعد از 40 ثانیه به خط پایه بر می‌گردد (بیرن، 2008). از این رو، همپوشانی زمانی بین فاز در حال افزایش سیگنال BOLD حاصل از تاثیر دی اکسید کربن و رفع سیگنال MR منفی به دلیل تنفس عمیق باید مورد انتظار باشد. این برهمکنش مهمترین شاهد برای دوره کوتاه BH

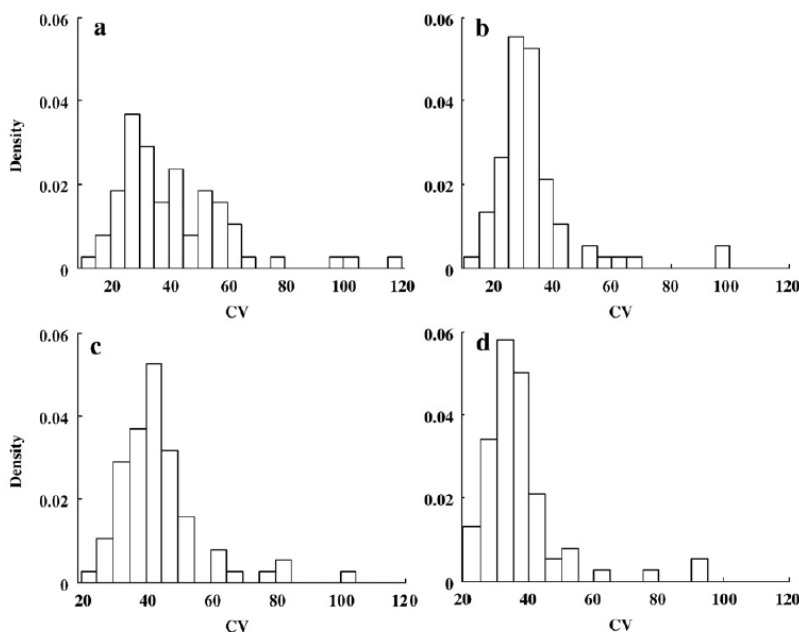
است که باعث افزایش کمی در دی اکسید کربن خواهد شد. بطور خاص، در مطالعه ما تنها برای BH9 فعالیت تنفس خودبخودی زمانی دوباره آغاز شد که تاثیر دی اکسید کربن شروع به آشکار شدن کرد و بخش منفی منحنی نزدیک پیک بیشینه می‌شد. این میتوند منجر به یک برهمکنش اضافی با نوسان سیگنال MR به دلیل تنفس خودبخودی شود (وایز، 2004) و ممکن است توضیحی برای این باشد که چرا ما تفاوت معناداری را در فاز آغازین از پیک منفی تا پیک مثبت بین BH9 در مقایسه با BH15 و BH21 مشاهده کردیم. با و جو این عدم قطعیت‌ها، می‌توان برای مدت زمانهای نگه داشتن دم مورد استفاده در این مطالعه فرض کرد که پاسخ مغزی BOLD به دی اکسید کربن با بخش سوم منحنی‌ها توصیف می‌شود. پس ما تصمیم گرفتیم که تنها بخش سوم منحنی را برای محاسبه نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی و اجرای آنالیز تکثیرپذیری در نظر بگیریم.

لئونتیف و بوختون (2007) تکثیرپذیری واکنش‌پذیری مغزی افراد را با استفاده از استنشاق دی اکسید کربن ارزیابی کردند. با این حال، در جهت اطلاع ما این یک مطالعه اولیه برای بررسی این مسئله با استفاده از نگه داشتن دم است. بیشترین پارامترهای استفاده شده برای توصیف پاسخ سیگنال BOLD عبارتند از تاخیر بین محرک و سیگنال مشاهده شده، دامنه پاسخ و عرض کامل آن در نیمه بیشینه. با توجه به پیچیدگی این شکل از سیگنال ایجاد شده توسط نگه داشتن دم، ما تصمیم به تخمین مقدار پاسخ و نیز محاسبه انتگرال ناحیه محصور توسط منحنی گرفتیم زیرا این پارامتر به هیچ فرضی در مورد شکل پاسخ نیاز ندارد. تکثیرپذیری تغییر سیگنال MR حاصل از اقدامات BH نیز با محاسبه تفاوت پارامترهای خاص پاسخ BOLD بین مراحل (دلتا) و ارزیابی پراکندگی توزیع حاصل (CV_{intra}) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار CV 33 درصد بعنوان سطح قابل قبول تغییرپذیری در نظر گرفته شد بطوریکه پارامتر در یک BH در مقایسه با دیگری تکثیرپذیری بیشتری داشت یعنی زمانیکه دلتای پایین یافت شد و CV_{intra} کمتر از 33 درصد دیده شد.



شکل 7. منحنی تابع احتمال تجمعی CV_{intra} زیرنواحی را برای BH21 و BH15 نشان می‌دهد.

جالب توجه است که زمان‌بندی (Lag و TTP) پاسخ BOLD یک CV_{intra} زیر 33 درصد را با هیچگونه تفاوت معنادار دلتا در زمانهای نگه داشتن دم نشان داد. در مقابل، برای هرآنچه که باعث نگرانی در مورد مقدار پاسخ می‌شود (سطح، حجم، PSC و بتا)، تنها BH21 و BH15 آخرین شرط را برای پارامترهای تخمینی برطرف کردند، در حالیکه BH9 با یک مقدار CV بالای 33 درصد در دو مورد از آنها یعنی سطح و حجم بود.



شکل 8. شکل توزیع دانسیته CV_{inter} زیرنواحی (آ) مرحله اول BH15 (ب) مرحله اول BH21 (ج) مرحله دوم

BH15 (د) مرحله دوم BH21 را ارائه می‌دهد.

نتایج ما نشان می‌دهد که پاسخ BOLD مربوط به BH9 در میان مراحل تغییر بالایی دارد. تغییرپذیری بین آزمونی درصد تغییر سیگنال بیشینه در هر فرد در BH9 بطور معناداری در مقایسه با دو مورد دیگر بالاتر بود. توماسون و گلور (2008) نشان دادند که مقدار سیگنال BOLD حاصل از عمل تنفس عمیق بطور قابل توجهی تحت تاثیر عمق تنفس قرار می‌گیرد. اگرچه ما قفسه سینه افراد را نظارت کردیم، ما نمی‌توانستیم بطور کامل آنرا کنترل کنیم و انبساط قفسه سینه (عمق تنفس) در طول زمانهای BH مختلف برابر بود. این ممکن است که عمق تنفس برای BH9 در میان افراد تغییر بیشتری داشته باشد که منجر به تغییر زیاد پاسخ BOLD در میان آزمایشات می‌شود. بنابراین، تنها BH15 و BH21 نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی تکثیرپذیر را فراهم کردند. علاوه بر این، بین این دو مورد، مقدار پاسخ در BH21 تکثیرپذیرتر از BH15 است.

یکی از دلایل برای این امر این است که کسب نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی این امکان است که از آنها برای کالیبراسیون و/یا نرمالیزاسیون نگاشته‌های حاصل از امور شناختی استفاده شود. در مطالعه ما، به بررسی تکثیرپذیری نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی تحت برخی شرایط برای ارزیابی اینکه آیا این نگاشته‌ها می‌توانند بطور قابل اطمینانی استفاده شوند پرداختیم. روشهای کالیبراسیون و نرمالیزاسیون معمولاً در نواحی یا حتی بر اساس واکنش به واکنش انجام می‌شوند. بنابراین ما آنالیز تکثیرپذیری را بر روی مقیاس فضایی کوچکتر و در نظر گرفتن بیشترین پارامترهای مورد استفاده برای کالیبراسیون یعنی PSC اجرا کردیم. ما در این مطالعه تنها بر روی BH15 و BH21 تمرکز کردیم که با تکثیرپذیری خوبی برای ماده خاکستری قشری بعنوان کل همراه بود.

آنالیزهای تکثیرپذیری زیرنواحی نتایج حاصل از کل ماده خاکستری قشری را تایید کردند. قابل ذکر است که مقدار CV_{intra} بطور قابل توجهی زیر 33 درصد بود حتی زمانی که آنالیز ناحیه به ناحیه انجام شد که نشان دهنده تغییرپذیری قابل قبول است. با این وجود، آنالیز واریانس عامل دلتا نشان می‌دهد که همه زیرناحیه‌ها همان تفاوت مطلق را در PSC بین مراحل نشان نمی‌دهند، اما توجه با این نکته مهم است که این حقیقت مستقل از طول زمان نگه داشتن دم است.

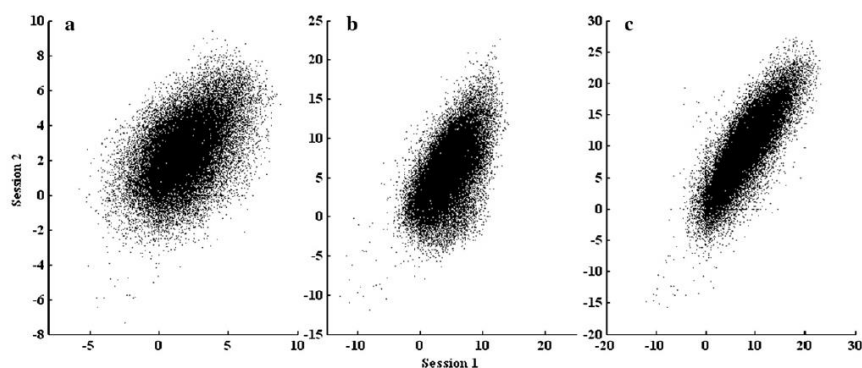
بنابراین، بطور کلی داده‌ها یک تکثیرپذیری قابل قبول از نگاشته‌های مغزی را برای BH15 و BH21 نشان می‌دهد یعنی زمانی که نگاشته‌ها بصورت کل در نظر گرفته می‌شوند و بصورت ناحیه به ناحیه آنالیز می‌شوند.

همانطور که انتظار می‌رود، در مطالعه ما تغییرپذیری هر پارامتر بین افراد بیشتر از تغییرپذیری بین مراحل بود. این نتایج در توافق با مطالعات قبلی هستند (لئونتیف و بوختون، 2007؛ مک گونیگل، 200؛ جاندر، 2005). این واقعیت نشان داده است که بسیاری از تغییرپذیری‌ها در گروه‌های مطالعاتی ممکن است به دلیل تفاوت‌های فیزیولوژیکی در میان افراد در پاسخ مغزی باشد و اطلاعات در مورد فرد می‌تواند برای کاهش تغییرپذیری گروهی در مطالعات FMRI استفاده شود (باندتینی و وانگ، 1997). بنابراین اگر نگاشته واکنش‌پذیری مغزی برای کالیبراسیون و/یا نرمالیزاسیون حاصل شود، به منظور کسب نتیجه بهینه، نه تنها این نگاشته‌های BOLD باید پایدار و تکثیرپذیر باشند، بلکه باید تا حد امکان پاسخ مغزی افراد را نیز توصیف کند. به همین دلیل بهترین توافقنامه باید تا حد امکان تغییرپذیری مقدار پاسخ را در میان افراد منعکس کند، یعنی مهمترین پارامتر مورد استفاده برای کالیبره کردن پاسخ BOLD. با این حال، تغییرپذیری واقعی پاسخ‌های BOLD به دلیل تفاوت فیزیولوژیکی در میان افراد ناشناخته است. با توجه به این، عدم قطعیت برای تنظیم سطح بهینه CV_{inter} ممکن نیست و منعکس‌کننده تغییرپذیری جمعیت است. با این وجود ما فرض می‌کنیم که CV_{inter} کمتر منجر به احتمال بیشتر می‌شود که پاسخ اندازه‌گیری شده نزدیکتر به کمینه یا تاثیر بیشینه در سطح جمعیت می‌شود. بنابراین، بین دو پارادایم نگه داشتن دم که منجر به پاسخ پایدار در آزمونها و تکثیرپذیری خوب در میان مراحل شد، ما استفاده از یکی با بالاترین CV_{inter} را برای PSC پیشنهاد می‌کنیم. در میان دو پارادایم، BH21 با پراکندگی کمتری از مقدار پاسخ در میان افراد در مقایسه با BH15 همراه است. آنالیزهای زیرنواحی این نتایج را تایید کردند. بطور خاص ممکن است مشاهده شود که BH15 پراکندگی بالاتری از مقادیر CV_{inter} را ارائه دهد که نشان دهنده مقدار متفاوت از پاسخ در میان افراد و زیرنواحی در مقایسه با BH21 است.

یکی از معایب BH21 این است که تعداد عوامل می‌توانند تفسیر نگاشته‌های واکنش‌پذیری مغزی حاصل از دوره طولانی نگه داشتن دم را پیچیده کنند. در واقع همه افراد گزارش کردند که نگه داشتن دم برای 21 ثانیه مشکلتر از

دیگر زمانه‌های موجود در مطالعه بود. این خودگزارش با مشاهده بیشترین حرکات قفسه سینه در طول BH21 در مقایسه با دیگر زمانها تایید شد.

در نتیجه، داده‌های ما نشان می‌دهد که پاسخ BOLD به نگه داشتن دم بعد از تنفس عمیق منجر به شکب پیچیده‌ای می‌شود که دلیل آن عوامل فیزیولوژیکی است که تغییر سیگنال را با یک زمان‌بندی که به شدت تکثیرپذیر است تحت تاثیر قرار می‌دهد. پاسخ مغزی به دی اکسید کربن عمدتاً با بخش سوم مثبت منحنی انعکاس داده می‌شود. با این وجود، تکثیرپذیری مقدار پاسخ مغزی به دی اکسید کربن، که بصورت دامنه تغییر سیگنال و تعداد واکسل‌های در حال پاسخ بیان می‌شود، بشدت تحت تاثیر طول زمان BH است. نتایج ما نشان می‌دهد که پارادایم BH9 منجر به تغییرپذیری بالای مقدار پاسخ BOLD در آزمونها، افراد و مراحل می‌شود. پاسخ متغیر کمتر در میان مراحل با BH21 همراه است یعنی جاییکه دوره‌های 21 ثانیه‌ای با تنفس عادی جایگزین می‌شود. با این وجود، BH21 نیز با کمترین تفاوت در میان افراد همراه است. بنابراین، اگر نگاشته‌های مغزی برای کالیبراسیون و نرمالیزاسیون نگاشته‌های FMRI BOLD ایجاد شوند، جایگزینی دوره‌های 15 ثانیه‌ای با تنفس عادی با تکثیرپذیری قابل قبول در میان مراحل و پایداری در میان آزمونها پاسخ BOLD همراه است و به نظر می‌رسد که بهترین پارادایم برای گرفتن تغییرپذیری پاسخ جمعیت باشد.



شکل 9. نمونه منحنی پراکندگی مقدار t فرد برای دو مرحله و نیز سه دوره نگه داشتن دم (آ) 9 ثانیه (ب) 15 ثانیه

(ج) 21 ثانیه

References

- Abbott, D.F., Opdam, H.I., Briellmann, R.S., Jackson, G.D., 2005. Brief breath holding may confound functional magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 24, 284–290.
- Allison, P.D., 1978. Measures of inequality. *Am. Sociol. Rev.* 43, 865–880.
- Bandettini, P.A., Wong, E.C., 1997. A hypercapnia-based normalization method for improved spatial localization of human brain activation with fMRI. *NMR Biomed.* 10, 197–203.
- Birn, R.M., Smith, M.A., Jones, T.B., Bandettini, P.A., 2008. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *NeuroImage* 40, 644–654.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307–310.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1990. A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput. Biol. Med.* 20, 337–340.
- Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J., 1996. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J. Neurosci.* 16, 4207–4221.
- Brown, G.G., Eyer, Zorrilla, L.T., Georgy, B., Kindermann, S.S., Wong, E.C., Buxton, R.B., 2003. BOLD and perfusion response to finger-thumb apposition after acetazolamide administration: differential relationship to global perfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23, 829–837.
- Chee, M.W., Lee, H.L., Soon, C.S., Westphal, C., Venkatraman, V., 2003. Reproducibility of the word frequency effect: comparison of signal change and voxel counting. *NeuroImage* 18, 468–482.
- Cohen, E.R., Rostrup, E., Sidaros, K., Lund, T.E., Paulson, O.B., Ugurbil, K., Kim, S.G., 2004. Hypercapnic normalization of BOLD fMRI: comparison across field strengths and pulse sequences. *NeuroImage* 23, 613–624.
- Corfield, D.R., Murphy, K., Josephs, O., Adams, L., Turner, R., 2001. Does hypercapnia-induced cerebral vasodilation modulate the hemodynamic response to neural activation? *NeuroImage* 13, 1207–1211.
- Davis, T.L., Kwong, K.K., Weisskoff, R.M., Rosen, B.R., 1998. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 1834–1839.
- Fernandez, G., Specht, K., Weis, S., Tendolkar, I., Reuber, M., Fell, J., Klaver, P., Ruhlmann, J., Reul, J., Elger, C.E., 2003. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology* 60, 969–975.
- Fernandez, G., Specht, K., Weis, S., Tendolkar, I., Reuber, M., Fell, J., Klaver, P., Ruhlmann, J., Reul, J., Elger, C.E., 2003. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology* 60, 969–975.
- Girouard, H., Iadecola, C., 2006. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 100, 328–335.
- Glover, G.H., 1999. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage* 9, 416–429.
- Goebel, R., Esposito, F., Formisano, E., 2006. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: from single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 27, 392–401.
- Handwerker, D.A., Ollinger, J.M., D'Esposito, M., 2004. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage* 21, 1639–1651.
- Harrington, G.S., Tomaszewski Farias, S., Buonocore, M.H., Yonelinas, A.P., 2006. The intersubject and intrasubject reproducibility of fMRI activation during three encoding tasks: implications for clinical applications. *Neuroradiology* 48, 495–505.
- Havel, P., Braun, B., Rau, S., Tonn, J.C., Fesl, G., Bruckmann, H., Ilmberger, J., 2006. Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. *J. Neurol.* 253, 471–476.
- Iadecola, C., 2004. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 347–360.
- Ito, H., Yokoyama, I., Iida, H., Kinoshita, T., Hatazawa, J., Shimosegawa, E., Okudera, T., Kanno, I., 2000. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20, 1264–1270.
- Jansen, A., Menke, R., Sommer, J., Forster, A.F., Bruchmann, S., Hempleman, J., Weber, B., Knecht, S., 2006. The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI-robustness and reproducibility. *NeuroImage* 33, 204–217.

- Johnson, N.L., Welch, B.L., 1940. Applications of the non-central *t*-distribution. *Biometrika* 31, 362–389.
- Kastrup, A., Li, T.Q., Takahashi, A., Glover, G.H., Moseley, M.E., 1998. Functional magnetic resonance imaging of regional cerebral blood oxygenation changes during breath holding. *Stroke* 29, 2641–2645.
- Kastrup, A., Kruger, G., Glover, G.H., Neumann-Haefelin, T., Moseley, M.E., 1999a. Regional variability of cerebral blood oxygenation response to hypercapnia. *NeuroImage* 10, 675–681.
- Kastrup, A., Li, T.Q., Glover, G.H., Moseley, M.E., 1999b. Cerebral blood flow-related signal changes during breath-holding. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 20, 1233–1238.
- Kastrup, A., Kruger, G., Neumann-Haefelin, T., Moseley, M.E., 2001. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding. *Magn. Reson. Imaging* 19, 13–20.
- Leontiev, O., Buxton, R.B., 2007. Reproducibility of BOLD, perfusion, and CMRO₂ measurements with calibrated-BOLD fMRI. *NeuroImage* 35, 175–184.
- Li, T.Q., Kastrup, A., Takahashi, A.M., Moseley, M.E., 1999. Functional MRI of human brain during breath holding by BOLD and FAIR techniques. *NeuroImage* 9, 243–249.
- Li, T.Q., Kastrup, A., Moseley, M.E., Glover, G.H., 2000. Changes in baseline cerebral blood flow in humans do not influence regional cerebral blood flow response to photic stimulation. *Magn. Reson. Imaging* 12, 757–762.
- Liu, H.L., Huang, J.C., Wu, C.T., Hsu, Y.Y., 2002. Detectability of blood oxygenation level-dependent signal changes during short breath hold duration. *Magn. Reson. Imaging* 20, 643–648.
- Liu, J.Z., Zhang, L., Brown, R.W., Yue, G.H., 2004. Reproducibility of fMRI at 1.5 T in a strictly controlled motor task. *Magn. Reson. Med.* 52, 751–760.
- Logothetis, N.K., 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 357, 1003–1037.
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157.
- Marshall, I., Simonotto, E., Deary, I.J., MacLulich, A., Ebmeier, K.P., Rose, E.J., Wardlaw, J.M., Goddard, N., Chappell, F.M., 2004. Repeatability of motor and working-memory tasks in healthy older volunteers: assessment at functional MR imaging. *Radiology* 233, 868–877.
- Markus, H.S., Harrison, M.J., 1992. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 23, 668–673.
- McGonigle, D.J., Howseman, A.M., Athwal, B.S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Holmes, A.P., 2000. Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *NeuroImage* 11, 708–734.
- McGraw, K.O., Wong, S.P., 1996. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol. Methods* 1, 30–46.
- Mulderink, T.A., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Parrish, T.B., 2002. On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *NeuroImage* 15, 37–44.
- Nakada, K., Yoshida, D., Fukumoto, M., Yoshida, S., 2001. Chronological analysis of physiological T2* signal change in the cerebrum during breath holding. *J. Magn. Reson. Imaging* 13, 344–351.
- Neumann, J., Lohmann, G., Zysset, S., von Cramon, D.Y., 2003. Within-subject variability of BOLD response dynamics. *NeuroImage* 19, 784–796.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.
- Peelen, M.V., Downing, P.E., 2005. Within-subject reproducibility of category-specific visual activation with functional MRI. *Hum. Brain Mapp.* 25, 402–408.
- Posse, S., Kemna, L.J., Elghahwagi, B., Wiese, S., Kiselev, V.G., 2001. Effect of graded hypo- and hypercapnia on fMRI contrast in visual cortex: quantification of T*(*)² changes by multiecho EPI. *Magn. Reson. Med.* 46, 264–271.
- Raemaekers, M., Vink, M., Zandbelt, B., van Wezel, R.J., Kahn, R.S., Ramsey, N.F., 2007. Test-retest reliability of fMRI activation during prosaccades and antisaccades. *NeuroImage* 36, 532–542.
- Rau, S., Fesl, G., Bruhns, P., Havel, P., Braun, B., Tonn, J.C., Ilmberger, J., 2007. Reproducibility of activations in Broca area with two language tasks: a functional MR imaging study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28, 1346–1353.
- Rombouts, S.A., Barkhof, F., Hoogenraad, F.G., Sprenger, M., Scheltens, P., 1998. Within-subject reproducibility of visual activation patterns with functional magnetic resonance imaging using multislice echo planar imaging. *Magn. Reson. Imaging* 16, 105–113.
- Rostrup, E., Law, I., Blinkenberg, M., Larsson, H.B., Born, A.P., Holm, S., Paulson, O.B., 2000. Regional differences in the CBF and BOLD responses to hypercapnia: a combined PET and fMRI study. *NeuroImage* 11, 87–97.
- Specht, K., Willmes, K., Shah, N.J., Jancke, L., 2003. Assessment of reliability in functional imaging studies. *J. Magn. Reson. Imaging* 17, 463–471.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. G. Thieme, Stuttgart.
- Thomason, M.E., Glover, G.H., 2008. Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal. *NeuroImage* 39, 206–214.
- Thomason, M.E., Burrows, B.E., Gabrieli, J.D., Glover, G.H., 2005. Breath holding reveals differences in fMRI BOLD signal in children and adults. *NeuroImage* 25, 824–837.
- Thomason, M.E., Foland, L.C., Glover, G.H., 2007. Calibration of BOLD fMRI using breath holding reduces group variance during a cognitive task. *Hum. Brain Mapp.* 28, 59–68.
- Tjandra, T., Brooks, J.C., Figueiredo, P., Wise, R., Matthews, P.M., Tracey, I., 2005. Quantitative assessment of the reproducibility of functional activation measured with BOLD and MR perfusion imaging: implications for clinical trial design. *NeuroImage* 27, 393–401.

- Van der Zande, F.H., Hofman, P.A., Backes, W.H., 2005. Mapping hypercapnia-induced cerebrovascular reactivity using BOLD MRI. *Neuroradiology* 47, 114–120.
- Vlieger, E.J., Lavini, C., Majoie, C.B., den Heeten, G.J., 2003. Reproducibility of functional MR imaging results using two different MR systems. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 652–657.
- Ward, N.S., Swayne, O.B., Newton, J.M., 2008. Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: An fMRI study. *Neurobiol Aging* 29, 1424–1426.
- Wei, X., Yoo, S.S., Dickey, C.C., Zou, K.H., Guttmann, C.R., Panych, L.P., 2004. Functional MRI of auditory verbal working memory: long-term reproducibility analysis. *NeuroImage* 21, 1000–1008.
- Windischberger, C., Langenberger, H., Sycha, T., Tschernko, E.M., Fuchsjaeger-Mayerl, G., Schmetterer, L., Moser, E., 2002. On the origin of respiratory artifacts in BOLD-EPI of the human brain. *Magn. Reson. Imaging* 20, 575–582.
- Wise, R.G., Ide, K., Poulin, M.J., Tracey, I., 2004. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *NeuroImage* 21, 1652–1664.
- Wu, T., Hallett, M., 2005. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 128, 2250–2259.
- Yetkin, F.Z., McAuliffe, T.L., Cox, R., Haughton, V.M., 1996. Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 17, 95–98.
- Zandbelt, B.B., Gladwin, T.E., Raemaekers, M., van Buuren, M., Neggers, S.F., Kahn, R.S., Ramsey, N.F., Vink, M., 2008. Within-subject variation in BOLD-fMRI signal changes across repeated measurements: quantification and implications for sample size. *NeuroImage* 42, 196–206.
- Zhang, R., Crandall, C.G., Levine, B.D., 2004. Cerebral hemodynamics during the Valsalva maneuver: insights from ganglionic blockade. *Stroke* 35, 843–847.