

عکسبرداری راکتیویته عروق مغزی :

استانداردی در حال تکامل برای تصویربرداری عملکردی بالینی

چکیده

خلاصه: این مقاله مروری روش‌شناسی عکسبرداری راکتیویته عروق مغزی نفس نگهداشتن را از نظر کسب و تحلیل توضیح می‌دهد و کاربردهای این روش در عکسبرداری قبل جراحی مخصوصاً با توجه به سطح اکسیژن خون وابسته به fMRI را بررسی می‌کند. اصلی‌ترین کاربردش در fMRI بالینی، برای ارزیابی پتانسیل غیرجفت‌شدگی مغزی عروقی می‌باشد. غیرجفت‌شدگی مغزی عروقی بصورت بالقوه یک محدودیت عمده fMRI بالینی، مخصوصاً در حالت ضایعات توده‌ای مغز مانند تومورهای مغزی و بدشکلی‌های عروق داخل مغزی است که با ناهنجاری‌هایی در همودینامیک موضعی هم در حالت اکتسابی یا مادرزادی همراه هستند. همین‌طور، بازنمایی نفس نگهداشتن راکتیویته عروق مغزی یک جز ضروری از تحلیل کنترل کیفی fMRI تشکیل می‌دهد مخصوصاً وقتی که برای بازنمایی قبل جراحی قشر سخنوری اجرا شود. همچنین چالش‌های کربن دی‌اکسید مصنوعی مورد استفاده در بازنمایی راکتیویته عروق مغزی مورد بحث قرار خواهد گرفت و کاربردهایش در ارزیابی ذخیره عروق مغزی و بیماری عروق مغزی توصیف خواهد شد.

اختصارات: BH (نفس نگهداشتن)؛ BOLD (وابستگی سطح اکسیژن خون)؛ CO₂ (کربن دی‌اکسید)، CVR (راکتیویته عروق مغزی)، (غیرجفت‌شدگی عصبی عروقی).

جفت‌شدگی عصبی‌عروقی اساسی برای وابستگی میزان خون اکسیژن (BOLD) می‌باشد که به واکنش عروق کوچک به فعالیت عصبی و پیامد کاهش موضعی در غلظت دی‌اکسی‌هموگلوبین اشاره دارد و از اکسیژن‌رسانی بیشتر در عروق کوچک نسبت مصرف اکسیژن در نورون‌های مجاور تحریک شده منتج می‌شود. در واقعیت، موج BOLD توسط تعامل پیچیده تغییرات در CBF, CBV، میزان متابولیک مغزی مصرف اکسیژن و دیگر فاکتورهایی همچون میرایی مویرگی، سخت‌شامه، هماتوکریت تعیین می‌شود. این جفت‌شدگی عصبی‌عروقی یک آبخار پیچیده از وقایع را در سطوح ریزساختاری، بیوشیمی، الکتروفیزیولوژی دربر می‌گیرد که بسیاری از اجزا همچون آستروسیت‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و میانجی‌های شیمیایی به علاوه نورون‌های پروگزیمالی و عروق دیستالی ماهیچه صاف را دربرمی‌گیرد. بررسی‌های عالی این موضوع توسط کوهلر و همکاران در سال ۲۰۰۹ و آتول و همکاران در سال ۲۰۱۰ ارائه شده است. در حالت عادی تصور می‌شود انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند گلوتامات که از سیناپس‌ها آزاد شده، با گیرنده‌های مجزایی روی آستروسیت‌ها یا نورون‌ها ترکیب می‌شود و منجر به آزادسازی میانجی‌های شیمیایی متفاوت از هرکدام از آنها می‌شود و سپس مستقیماً کشش سرخرگی ماهیچه صاف را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای مثال نیتريت دی‌اکسید که از نورون‌ها آزاد می‌شود و پروستاگلاندین که از آستروسیت‌ها رهاسازی می‌شود، می‌توانند منجر به اتساع عروق شوند. با این وجود، جفت‌شدگی عصبی‌عروقی پیچیده و دارای فرآیند درک است که مسیرهایی چندگانه ارسال موج را دربرمی‌گیرد. سازوکارهای ارسال موج آستروسیت یکی از این مسیرهاست که افزایش سطوح کلسیم آستروسیت را شامل می‌شود.

در حالیکه افراد داوطلب سالم برای BOLD fMRI مطالعه می‌شوند و مطالعات fMRI، بیماران فاقد ناهنجاری همودینامیک موضعی شریانی یا رگ‌های وریدی را دربر می‌گیرد، آبخار جفت‌شدگی عصبی‌عروقی می‌تواند به عنوان سالم در نظر گرفته شوند، لزوماً یکسانی در بیماران دارای ضایعات توده‌ای داخلی مغزی، AVM مغزی، سکت‌های مغزی یا بیماری عروق مغزی درست نیست. در این موارد آخری، آبخار جفت‌شدگی عصبی‌عروقی ممکن است در هر سطحی از پروگزیمال انتهایی نورونی (در شرایطی که قشر دچار اختلال یا غیرقابل دوام) به واکنش عروق کوچک دیستالی تجزیه شود. این پدیده، به جدا شدگی عصبی‌عروقی یا جفت‌نشده عصبی‌عروقی (NVU) اشاره دارد. در

اکثر موارد که فعالیت الکتریکی بصورت مداوم ارائه می‌شود اما هنوز در قشر بیمار شده، تجزیه ممکن است در آستروسیت‌ها، انتقال‌دهنده‌ها یا در اغلب موارد عروق اندام انتهایی اتفاق بیفتد. در این موارد، ارزیابی راکتیویته عروق مغزی (CVR) می‌تواند یک روش مفید برای شناسایی پتانسیل NVU باشد. NVU مشکلی بحرانی در fMRI قبل جراحی است زیرا می‌تواند به عنوان فعال‌سازی منفی کاذب در وظایف BOLD fMRI ظاهر شوند. برخلاف محیط تحقیق، که معمولاً روی کاهش مثبت کاذب (خطای آماری نوع ۱) با استفاده از آستانه‌های آماری دقیق یا با استفاده اصلاحات مقایسات چندگانه تأکید دارد، در fMRI قبل جراحی بالینی، تأکید روی جلوگیری از منفی‌های کاذب (خطاهای نوع دو) می‌باشد. فعال‌سازی منفی کاذب در fMRI بالینی می‌تواند منجر به پیامدهای جدی شود زیرا ممکن است منتج به برش غیرعمدی قشر سخنوری مغز شود که BOLD خاموش یا پنهان را روی تصاویر فعال‌سازی BOLD ظاهر می‌کند. زیرا ممکن است ناتوان از نمایش یک پاسخ BOLD قوی یا حتی حداقل به یک محرک نورونی مناسب باشد. مشابهاً، در برخی موارد ممکن است NVU نتیجه دهد، در فعال‌سازی مثبت کاذب که می‌تواند منجر به برش‌های نامناسب یک ضایعه همچون تومور شود، و این ممکن است بصورت منفی پیش‌آگهی کلی بیمار را تحت تأثیر قرار دهد. در چنین شرایطی، توانایی شناسایی NVU، ممکن است برای مراقبت بیمار حیاتی باشد، زیرا ممکن است استفاده از ارزیابی الکتروفیزیولوژیک مکمل (تصویربرداری محرک کورتیکال حین جراحی) برای تصویربرداری قابل اعتماد قشر سخنوری مغز ضروری باشد.

به خوبی پی‌برده‌اند که در موارد گلیومای درجه بالا، رگ‌زایی تومور با فعالیت غیرعادی رگ و نفوذپذیری رگ‌های جدید همراه است، بنابراین NVU پدیده‌ای شناسایی شده در زیرمجموعه بیماران مبتلا به تومور مغزی است. با این وجود، اخیراً پی‌برده‌اند که NVU مشابه همچنین می‌تواند با تومورهای درجه پایین‌تر رخ بدهد. در مورد گلیومای درجه پایین، سازوکار واقعی مسئول NVU شفاف نیست اما ممکن است با اختلال عملکرد آستروسیتی وابسته به تومورهای ارتشاحی همراه باشد. شیوع NVU در تومورهای مغزی براساس مجموعه‌های اخیر کاملاً بالاست، اگر چه مثال‌هایی در این مجموعه‌ها برآورد می‌کنند که NVU ممکن است ضرورتاً پدیده همه-یا-هیچ (جفتی) نباشد، اما تا حدی ممکن است با درجه‌های متغیر نشان داده شود که منجر به درجه‌های متغیر کاهش فعال‌سازی BOLD

ضایعات مورد انتظار در مواضع قشری سخنوری و فقدان کامل فعال‌سازی قابل شناسایی فقط در برخی موارد می‌شود. شناسایی چنین پتانسیل NVU برای تفسیر مناسب تصویرهای فعال‌سازی BOLD fMRI حیاتی است زیرا فعال‌سازی منفی-کاذب ممکن است بسته به آستانه‌های آماری مورد استفاده نشان داده شوند. NVU مشابه می‌تواند در AVMها به دلیل اختلالات همودینامیک موضعی که با فرسودگی ذخیره ثانویه عروقی در شنت‌گذاری سرخرگی-وریدی مرتبط است، از دست دادن فشار نفوذ و گرفتگی وریدی دارای مقاومت بالای جریان خارجی مشاهده شود.

تکنیک تصویربرداری نفس نگهداشتن راکتیویتی عروق مغزی

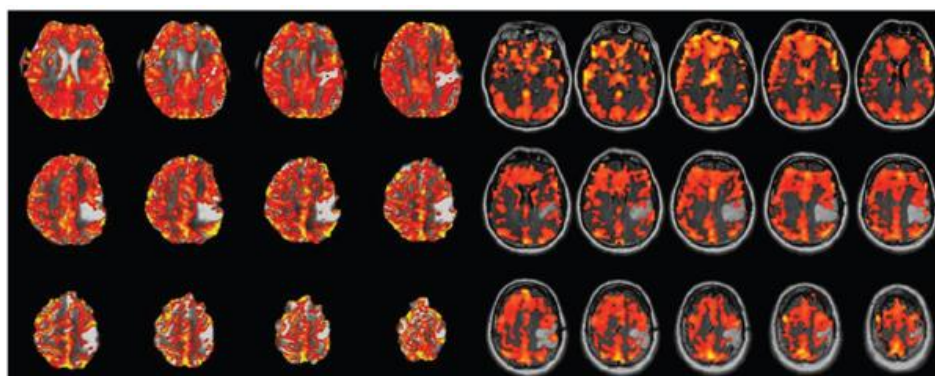
اگرچه چالش‌های کربن دی‌اکسید بالا (هایپرکاپنه) در ارتباط با تصویر برداری BOLD را در ارزیابی اثربخش CVR مغزی استفاده کرده‌اند، معیار تکنیک استاندارد برای چنین تصویربرداری CVR تجویز گاز کربن دی‌اکسید (CO_2) در حین تصویربرداری MR بوده است. تکنیک نفس نگهداشتن (BH) یک جایگزین ساده‌تر را پیشنهاد می‌کند که برای پیاده‌سازی در محیط بالینی آسانتر است و هنوز می‌تواند افزایش مشابهی را افزایش سطوح کربن دی‌اکسید شریانی ایجاد کند و نتایج مشابه تصاویر مفید BOLD CVR همانند آنها با استفاده از تکنیک‌های تنفس گاز حاصل شود. این تکنیک BH کوتاه مدت معمولاً دامنه از ۱۰-۳۰ ثانیه، را دربر می‌گیرد که با دوره‌های تنفس معمولی جایگزین می‌شود. حتی BHهایی که خیلی کوتاه‌تر هستند (کمتر از ۳ ثانیه) ممکن است حالت‌های مختصری از کربن دی‌اکسید بالا را ایجاد کنند که منجر به تغییرات قابل اندازه‌گیری موج BOLD می‌شود اما توانمندی پاسخ BOLD و تعداد وکسل‌ها در قشر مغزی که تغییرات موج BOLD را نشان می‌دهند با افزایش طول مدت BH افزایش می‌یابد. علاوه بر این، قابلیت تکثیر چنین پاسخ‌های BOLD بزرگ‌تر است و تغییرپذیری حین اسکن با دوره‌های طولانی‌تر BH به حداقل رسیده است. در حالیکه BH با دوره‌های ۲۰ تا ۳۰ ثانیه ممکن است برای داوطلبان سالم عملی باشد، در برخی بیماران مبتلا به تومورهای مغزی، یک توافق ممکن است میان طول مدت مطلوب BH و محدودیت‌ها راحتی/مقاومت بیمار ضروری باشد. خوشبختانه، بررسی‌های داوطلبان سالم نشان

دادند که استفاده از بلوک‌های تنفس آهسته میان بلوک‌های موفقیت‌آمیز BH یک خط قاعده BOLD پایدارتر را ارائه می‌دهند که پاسخ موج نفس نگهداشتن BOLD می‌تواند استخراج شود و منجر به ارزیابی صحیح‌تر و کاهش تغییر پذیری حین اسکن را در پی دارد.

دیگر مطالعات برآورد کردند که استفاده از BH‌های انتهایی-بازدم قابلیت تکثیر بیشتری را نسبت به تکنیک‌های BH انتهایی-دم در پی دارد، زیرا بازدم انتهایی یک وضعیت معادل قاعده طبیعی بیشتر را ارائه می‌دهد که دیافراگم، ریه‌ها و دیواره سینه را قبل از آغاز چالش BH در برمی‌گیرد. توماسون و گلور برآورد کردند، پاسخ BOLD که از بازدم BH حاصل می‌شود کمی متفاوت با دم-انتهایی BH می‌باشد که در دومی یک پاسخ BH بیشتر از دو مرحله‌ای را در برمی‌گیرد و کمتر مطلوب است. یک محدودیت عمده درک شده از تکنیک‌های BH برای عکس‌برداری CVR مشکل تکرارپذیری ضعیف مرتبط با انطباق در محیط بیماران آسیب دیده عصبی می‌باشد. برخلاف تجویز بیرونی CO₂ که ارزیابی کمی از فشار ناقص کربن دی‌اکسید و فشار ناقص سطوح اکسیژن و تجویز کنترل شده CO₂ تنفس شده را مختصر می‌کند، با تکنیک‌های BH می‌تواند تضمین شود، عملکرد بیماران می‌تواند بصورت قابل توجهی تحت تأثیر این پارامترها قرار بگیرد. جهت رفع این نگرانی‌ها، برایت و مورفی ۱۲ داوطلب سالم که یک کار BH را انجام دادند، مورد بررسی قرار گرفتند درجه‌ها متفاوت از کار انطباق با ثبت سپری شدن خودشان (سطوح گاز O₂ و CO₂ شبیه‌ساز کردند. آن‌ها بیان کردند که در حالیکه تمام چالش‌های BH با تأثیر کمبود اکسیژن متوسط همراه هستند، علاوه بر کربن دی‌اکسید بالای خون بصورت عمدی، اثر کمبود اکسیژن حداقل است و با استفاده از انتهایی جاری CO₂ به عنوان یک پسر در تحلیل مدل خطی عمومی‌شان، اندازه‌گیری‌های قابل تکرار تغییر موج BOLD به عنوان مقیاس CVR ممکن بود. خوشبختانه این نتایج با نتایج تانکردی و هوج سازگار بود، که الگوی BH مشابه را استفاده کردند و گزارش دادند که هایپوکسی متوسط ناشی از کار BH بصورت معناداری نتایج CVR آن‌ها را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

در جان هاپکینز، ما پروتکل CVR BH را توسعه دادیم که بصورت موفقیت‌آمیز تقریباً در ۹۵٪ بیماران اجرا کردیم که بطور روتین زیر معاینات عکس‌برداری قبل جراحی BOLD fMRI بالینی در طول چهار سال گذشته می‌رفتند.

این تکنیک بلوک‌های BH ۱۶ ثانیه‌ای را استفاده می‌کند که همواره تغییرات دقیق موج BOLD را با حداقل راحتی بیمار تولید می‌کند. بلوک‌های تنفسی منظم طولانی‌تر (کنترلی) به معادل‌سازی موج BOLG متعاقب هر چالش هایپرکاپنه BH اجازه می‌دهد. برخلاف پروتکل مورد استفاده برایت و مورفی، که BH‌های انتهایی بازدمی را استفاده می‌کنند، در موسسه ما BH انتهایی دمی را هماهنگ کردیم، زیرا در تجربه ما، برای بیماران آسیب دیده عصبی اجرای BH انتهایی دمی آسانتر است. ما یک دم ۴ ثانیه‌ای کنترل شده، آهسته را قبل از دوره ۱۶ ثانیه BH استفاده می‌کنیم که سپس با بلوک ۴۰ ثانیه‌ای نفس عمیق کشیدن عادی پیگیری می‌شود، این چرخه ۴ بار تکرار می‌شود و در انتهایی آخرین دوره BH، یک دوره ۲۰ ثانیه تنفس عادی برای یک کل کار مدت ۴ دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای سازماندهی شده است.



A BH CVR map at 7T

B BH CVR map at 3T

شکل ۱. یک بیمار دارای گلیومای درجه پایین پریرواندیک چپ که پروتکل نگهداشتن تنفس منحصر بفردی در دو ۷T و ۳T اجرا شده است. توجه کنید که وضوح بالای تصویربرداری ۷T بصورت ذاتی به دلیل میزان موج به نویز بالاتر است، تصویر BH CVR در ۷T (A) به مثبت ۰.۵٪ تغییر موج BOLD در طول هایپرکاپنه نسبی با خط قاعده آستانه شد در حالیکه تصویر BH CVR در ۳T (B) در مثبت ۰.۱۷۵٪ تغییر موج BOLD آستانه شد. نتایج قابل مقایسه در هر دو زمینه محکم از لحاظ پتانسیل شناسایی NVU تعیین می‌شوند.

تحلیل داده‌های BH BOLD به آسانی با استفاده از رویکرد عمومی مدل خطی انجام شده است. با این وجود، مدل‌سازی عملکرد پاسخ همودینامیک براساس عملکرد پاسخ همودینامیکی برین و همکاران جهت مدل اختصاصی پاسخ همودینامیکی برای کار BH است. این مدل‌سازی بلوک‌های تنفس معمولی نسبتاً طولانی‌تری را در نظر

می‌گیرد که برای معادل‌سازی موج BOLD هر چالش هایپرکاپنه مورد نیاز هستند. در موسسه ما، یک استاندارد دوبعدی BOLD تنها-شیب عکس-اکو EPI T²-وزن دهی شده برای کار BH روی سیستم تصویر برداری ۳T MR با پارامترهای زیر استفاده می‌شود :

۶۴×۶۴×۶۴ کسب ماتریکس , TE _ ۳۰ ms, flip angle _ ۹۰°, ۲۴-cm FOV, TR _ ۲۰۰۰ ms
بخش ضعیف ۴-mm دارای فاصله بین بخشی ۱-mm .

مزایای تکنیک BH در بیماران دارای آسیب‌های عصبی در مقایسه با روش‌های تجویزی CO₂ برون‌زا، زمان تنظیم تجهیزات برای اسکنر تصویربرداری MR داخلی یا خارجی مورد نیاز نیست و نیازی به استفاده کانال بینی یا ماسک صورت وجود ندارد. استفاده ماسک صورت به عنوان یک بخش مدارهای تنفسی یا سیستم ارائه دهنده گاز ممکن است برای بیماران دارای آسیب‌ها عصبی ناخوشایند باشد که ممکن است تحت چالش چندگانه نمونه‌های فعال‌سازی عملکردی BOLD مشابه با طول مدت جلسه تصویربرداری MR قرار می‌گیرند، مخصوصاً دارای محدودیت‌های فیزیکی اضافی هستند که توسط نوارهای سر ، بالشتک سر، هدفون‌ها و عینک ایمنی ویدئو یا دیگر سخت‌افزار نمایش تحریک fMRI (مانند صفحه نمایش‌ها/آینه‌های تعبیه شده روی نوار سر هنگامی که سیستم پروژکتوری استفاده می‌شوند) تحمیل می‌شوند.

پایش عملکرد وظیفه بیمار می‌تواند از طریق استفاده از کمر بند مخزن استاندارد (توسط اکثر فروشندهگان اسکنر تصویربرداری ارائه شود) تحقق یابد، که توسط تکنولوژیست تصویربرداری MR قبل از شروع جلسه اسکن بکار گرفته می‌شود. پایش بهنگام عملکرد وظیفه بیمار می‌تواند از طریق ارزیابی شکل موج/دم تنفسی انجام شود، اگر فرکانس منظم تنفس‌ها و سازگاری دامنه گردش دیواره سینه در طول اولین اجرا مشاهده نشد، سپس کار تکرار می‌شود، معمولاً با بهبود در درجه انطباق کار و کاهش برآیند نویز فیزیولوژیک روی تصاویر BOLD CVR مغز مشاهده می‌شود.

با وجود نگرانی‌ها در بررسی‌ها تحقیق راجع به فقدان کمیت مطلق CVR، با استفاده از عکس‌برداری BH CVR، متغیر قابلیت تکثیر/ تکرارپذیری و متغیر انطباق کاربر همانگونه که در بالا توضیح داده شد، ما پی بردیم که چنین

تکنیکی کاملاً مناسب برای ارزیابی نسبی موضعی CVR در محیط ضایعات ساختاری مغزی مانند تومورهای مغزی هستند. در چنین مواردی، برای تشخیص پتانسیل NVU، مل فقط نیاز به ارزیابی CVR نسبی (ضایعات مجاور موضعی CVR نزدیک قشر نیمکره عادی طرف مقابل) داریم. علاوه بر این، ما نیاز به تمرین بیماران در جلسه آموزشی قبل اسکن به دلایل نیاز بیان می‌کنیم: (۱) ارزیابی مناسب عملکرد وظیفه بیماران می‌تواند ایجاد شود، (۲) آشنایی بیمار با دستورالعمل‌های وظیفه می‌تواند وظیفه انطباق را تضمین کند (۳) استرس بیماران قبل از ورود به محفظه اسکنر می‌تواند به حداقل برسد. تکنولوژیست‌ها تصویربرداری MR سپس دستورالعمل‌ها را برای تقویت بیشتر قبل از عملکرد عادی بیماران نمونه BH در اسکنر تکرار می‌کنند. چنین آموزش قبل اسکن می‌تواند حداقل در ۵ دقیقه برای اغلب بیماران انجام شود و می‌تواند در یک جلسه آموزشی قبل اسکن طولانی‌تر برای معاینات آزمایش عکسبرداری قبل جراحی fMRI بالینی سازماندهی شود. ما به موفقیت مشابهی را در مزیت‌های رشته بالاتر پی‌بردیم. شکل ۱ مثالی را از بیماری نشان می‌دهد که دارای گلیومای درجه پایین پریرواندیک چپ هست و پروتکل‌های منحصربفرد BH در دو سطح ۳T و ۷T اجرا شد.

با این وجود برخی تناقضات در عملکرد کار BH وجود دارد. این‌ها، بیماران مبتلا به فراموشی یا مشکلات درک زبان می‌باشند و بیماران مبتلا آسیب‌های شدید بینایی که نمی‌توانند نشانه‌های متنی بصری را بخوانند که به عنوان دستورالعمل‌های وظیفه‌ای درون اسکنر استفاده می‌شوند. علاوه بر این، بیماران درشت هیكل که عیناً در تناسب با محفظه داخلی اسکنر تصویربرداری MR خیلی بزرگ هستند یا بیمارانی که خیلی بلند قد هستند که گردش قفسه سینه درون اسکنر اجرا نمی‌شود. علاوه بر این بیماران دارای اختلالات شدید تنفسی همچون آمفیژم یا برونشیت مزمن که ممکن است فشار ناقص پایه سطوح کربن دی اکسید افزایش یابد، ممکن است درجه یکسان هاپیرکانه را در طول مدت عملکرد وظیفه BH همانند فرد دارای وضعیت‌های عادی تنفسی تجربه نکنند بنابراین عکسبرداری BOLD CVR با استفاده از کار BH ممکن است در این افراد موفقیت‌آمیز نباشد.

کاربردهای تصویربرداری BH CVR برای عکسبرداری قبل جراحی

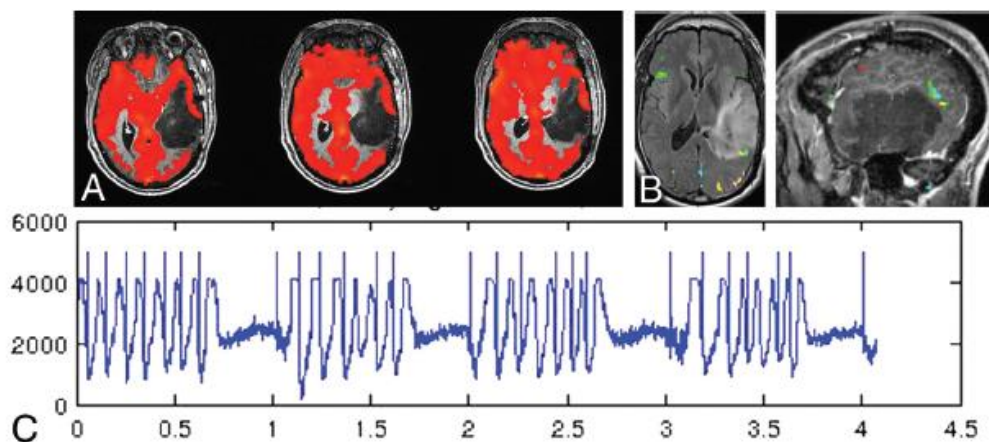
مورد بالینی زیر ارزش تصویربرداری قبل جراحی معاینات بالینی BOLD Fmri توضیح می‌دهد.

شکل ۲ بیمار مرد ۴۲ ساله مبتلا به الیگواستروسیتما درجه پایین ارتشاحی دوطرفه غیرپیشرفته T₂/FLAIR (بصورت اولیه در سمت راست) توسعه‌یافته در لوب آهیانه سمت چپ (درجه دوم سازمان جهانی بهداشت) را نشان می‌دهد که تقریباً دو سال قبل از نمایش تحت برش ساب توتال قبلی قرارگرفت و الان با پیشرفت مداوم تومور نشان داده است. اگر چه درجه متوسط فعال‌سازی همگرای عملکرد منطقه ورنیکا در طول حاشیه فوقانی-خلفی توده مشاهده می‌شود کل وسعت فعال‌سازی منطقه ورنیکا و فعال‌سازی لوب جداری جلویی (گیرنده زبان) نمی‌تواند بصورت قابل اعتمادتری نشان داده شود. مناطق ثابت در CVR روی تصاویر BH CVR در قشر لب آهیانه‌ای چپ به شدت در مناطق ارتشاح توموری کاهش می‌یابد که NVU در این بیمار بدون علامت بالینی حدس زده شد. فعال‌سازی وظایف ۵ زبان مختلف (تولید واژه نامفهوم، تکمیل جمله، قافیه گفتن، خواند درک مطلب و گوش دادن به داستان مثبت) در دو لایه آناتومیکی محوری و ساجیتال روی تصاویر آناتومیکی T₁-وزن دهی شده نمایش داده شده است. به کمبود نسبی فعال‌سازی زبان در لوب آهیانه چپ توجه کنید که احتمال دارد به دلیل NVU باشد. ترسیم موج/دم تنفسی عملکرد عالی کار را تعیین می‌کند. با توجه به این محدودیت‌ها موضع‌سازی fMRI، بیمار تحت برش مغز هوشیارانه با تصویربرداری محرک-قشری در حین جراحی قرار می‌گرفت.

فیزیولوژی و ذخیره عروق مغزی CVR

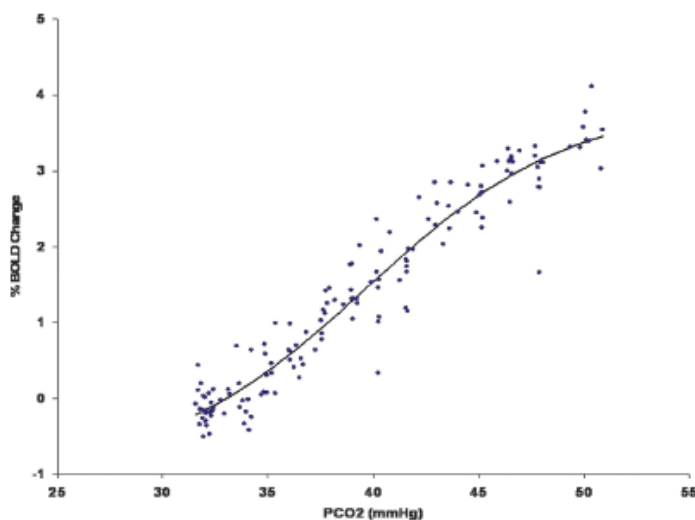
زمانیکه مقاومت جریان به دلیل انسداد جریان داخلی یا خارجی افزایش می‌یابد، یک پاسخ اتساع رگ در بخش‌ها عادی رگی به حفظ جریان خون توسعه می‌یابد. پیری ذخیره رگ وقتی اتفاق می‌افتد که این مکانسیم جبرانی به حداکثر می‌رسد. تحت این شرایط، تصور می‌شود که هیچ اتساع رگی اضافی حتی با دیگر محرک‌های اتساع رگ یعنی با منبع نورونی احتمال ندارد. اگر جفت‌شدگی عصبی عروقی فرسوده شود، سپس تقویت جریان خون در پاسخ به تحریک نورونی اتفاق نمی‌افتد و امواج BOLD افزایش مورد انتظار را نشان نمی‌دهد که منجر خطاهای نوع دو

حین آزمایشات fMRI می‌شود. هنگام آزمایش CVR با استفاده از یک محرک CO_2 در بیماران دارای هر شرایط بیماری که مقاومت عروقی تغییر می‌دهد، این شیوه که CO_2 بکارگرفته می‌شود حداقل عنصر بحرانی در ارزیابی اثر بیماری روی راکتیویته بافت است. روش‌های مورد استفاده در تحلیل ارتباط میان تغییرات CO_2 و جریان خون حیاتی‌تر هستند. اگر نیاز به قابلیت تکثیر مهم باشد، پس دانستن سطوح CO_2 شریانی حیاتی است. ارتباط میان CO_2 و جریان خون از یک منحنی سیگموئیدی درک می‌شود (شکل ۳). از آنجاییکه ذخیره عروقی از طریق اتساع جیرانی رگ در پاسخ به افزایش تنگی (مقاومت) عروق مصرف می‌شود، هیچ تغییری در راکتیویته مشاهده نمی‌شود زیرا منحنی سیگموئیدی در طول یک دامنه نسبتاً خطی است. با این وجود با افزایش در تنگی عروقی، شیب منحنی کاهش می‌یابد که همسطح‌سازی راکتیویته در تغییرات افزایشی یکسان در CO_2 نشان می‌دهد. افزایش اضافی در تنگی به اتساع رگی حداکثر منجر می‌شود. کف عروقی به افزایشات بیشتر در CO_2 پاسخ نمی‌دهد. در این نقطه، مقاومت جریان به حداقل مطلق می‌رسد. وقتی که این وضعیت بصورت بالینی مشاهده شود، جریان خون در حوزه عروقی تحت تأثیر به فشار خون تبدیل می‌شود- حمله‌های ایسکمیک موقتی همودینامیکی و وابسته یا حتی



شکل ۲. الیگواستروسیتوما بزرگ درجه پایین غیرپیشرفته عودکننده در لوب آهیانه چپ در یک مرد ۴۱ ساله آمبیدکستروس (اما در ابتدا راست دست). A مناطق برجسته، در CVR روی تصاویر BH CVR (آستانه‌دهی در ۰.۳۵٪ مثبت تغییر موج BOLD در حین هایپرکاپنه نسبی در خط قاعده) همراه حاشیه تومور چپ کاهش می‌یابد همانطور که عدم پیوستگی نوار قشر قرمز رنگ تغییر موج CVR ظاهر شده است. اگرچه درجه متوسط تحریک منطقه عملکردی ورنیکا همراه با حاشیه فوقانی-خلفی توده مشاهده می‌شود (B) وسعت تمام فعال‌سازی منطقه

ورنیکا و فعال سازی لوب جداری جلویی نمی تواند قابل اعتماد باشد که با توجه پتانسیل NVU تعیین شده و توسط CVR موضعی کاهش یافته غیرعادی برآورد می شود. B فعال سازی با وظایف ۵ زبان مختلف (تولید واژه نامفهوم در قرمز، تکمیل جمله در زرد، قافیه گفتن در آبی روشن، خواند درک مطلب در سبز و گوش دادن به داستان مثبت در رنگ بنفش) در دو پست کنتراست محوری و ساجیتال روی تصاویر سه بعدی MPRAGE T¹-وزن دهی شده لایه بندی شده است. به کمبود نسبی فعال سازی کلی در لوب آهیانه چپ توجه کنید که احتمال دارد به دلیل NVU باشد. ترسیم موج/دم تنفسی عملکرد عالی کار را تعیین می کند. با توجه به این محدودیتها موضع سازی fMRI، بیمار تحت برش مغز هوشیارانه با تصویربرداری محرک-قشری در حین جراحی قرار می گرفت. دم تنفسی در نصف پایینی شکل نشان داده شده است (C) که محور Y نوسان شکل موج تنفسی را در واحدهای قراردادی نشان می دهد در حالیکه محور X زمانبندی حرکات تنفسی قفسه سینه در دقیقه نشان می دهد. به حرکات دوره ای قفسه دیواره در طول الگوی بلوک های تنفسی و پایه نسبتاً مسطح حین بلوک های نگهداشتن نفس توجه کنید. عملکرد عالی وظیفه اشاره شده است.

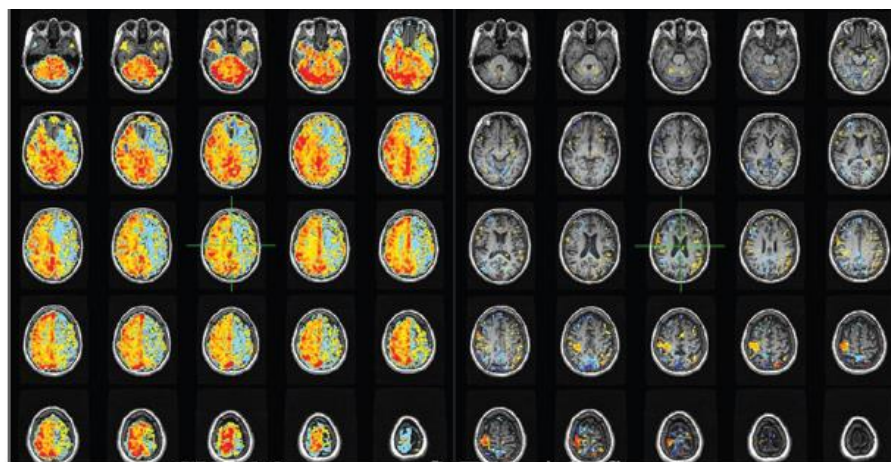


شکل ۳. داده های افراد کنترلی سالم ارتباط میان درصد تغییر در موج BOLD را به عنوان یک تابع فشار افزایشی جداری شریانی کربن دی اکسید نشان می دهد. به شکل سیگموئیدی منحنی با شیب تقریباً حداکثر در ۴۰ mm Hg توجه کنید مقدار عادی CO₂ پایه شریانی است. این، نقطه بیشینه راکتیویتی و بیشینه ذخیره عروقی می باشد.

سکته می‌تواند رخ دهد. اگر محرک عمومی اتساع عروقی مانند کاهش فشار یا هایپرکاپنه رخ دهد، سپس این پدیده مخفی می‌تواند توسعه یابد که جریان خون از منطقه دورتر هدایت می‌شود و حداکثر اتساع عروقی ایجاد می‌شود. عکسبرداری این تصاویر در مغز که این فیزیولوژی را دارند، برای طبقه‌بندی خطر آسیب ایسکمیک (۲-۵ دفعه بالاتر، اگر ناگهان ارائه شوند) و برای روایی توانایی بافت در پاسخ به محرک fMRI (شکل ۴).

این مشکل پیچیده‌تر می‌شود، با این وجود ذخیره در بافت آسیب دیده کاملاً ضعیف نمی‌شود. اگر بافت مقداری ظرفیت اتساع عروقی را حفظ کند، پس یک محرک کوچک CO_2 باید یک پاسخ مثبت BOLD را موجب شود. یک محرک کمی بالاتر CO_2 با این وجود ممکن است ذخیره بافت را ضعیف کند، با کاهش دادن مقاومت جریان بافت عادی در یک درجه بزرگ‌تر، جریان از یک بافت دورتر با ذخیره ابتدایی پایین‌تر هدایت می‌شود. وجود یا فقدان فیزیولوژی ناگهانی بنابراین، به مقدار محرک CO_2 بکارگرفته‌شده و تفاوت در ذخیره عروقی میان کف پروفیوژن بافت وابسته می‌شود. اهمیت این مشاهده این است که کف پروفیوژن با راکتیویته مثبت در محرک‌های CO_2 پایین ممکن است تضعیف شود و راکتیویته منفی (جریان خون کاهش یافته در پاسخ به سطوح بالاتر CO_2 مثلاً فیزیولوژی ناگهانی) توسعه یابد (شکل ۵).

اگر محرک بیشتر از بیشینه بکارگرفته شود (استازولامید)، سپس آن منطقه عروقی در مغز با کمترین ذخیره عروقی ممکن است فیزیولوژی ناگهانی را نشان دهد، حتی اگر فقط بیماری تنگی-انسدادی حاشیه‌ای وجود داشته باشد که این

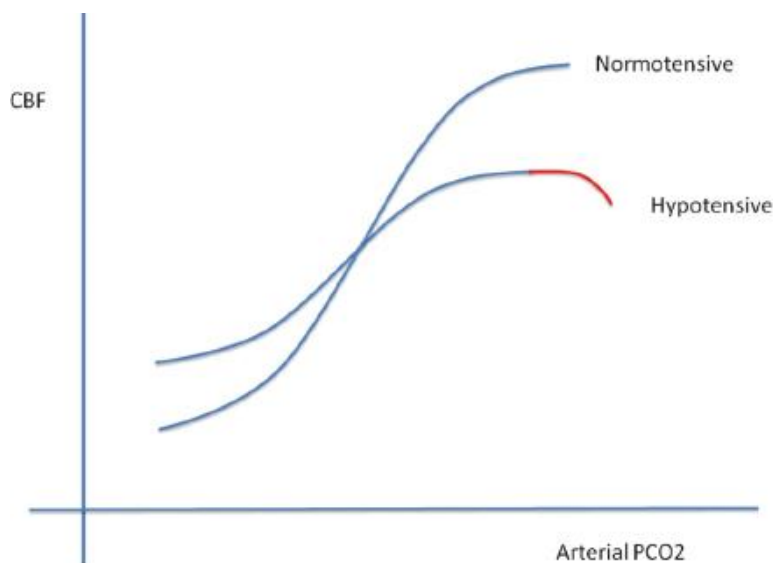


CVR Map

fMRI – right finger tap

شکل ۴. تصویر CVR سمت راست از یک بیمار دارای تنگی درجه بالای شریان کاروتید داخلی چپ بدست آمده است. قرمز، زرد و نارنجی درجه‌های مثبت سیگنال BOLD را در طول تحریک CO_2 ، 10 mmHg بیشتر از سطوح پایه نشان می‌دهد. رنگ آبی کاهش سیگنال BOLD را نمایان می‌کند که فیزیولوژی ناگهانی در شریان چپ مغز و منطقه MCA را نشان می‌دهد. این منطقه برای نمایش پاسخ آزمایش fMRI انتظار نمی‌رود که بافت را در این منطقه فعال کند. الگوی استاندارد موتور ضربه انگشت سمت راست فقط فعال‌سازی نیم‌کره سمت راست را نشان می‌دهد. این نباید به این صورت تفسیر شود که نیم‌کره سمت راست حرکات سمت راست را کنترل می‌کند. این خطای نوع دو است که توسط غیر جفت شدگی عصبی عروقی ایجاد می‌شود.

بافت را تحت تأثیر قرار دهد. حتی پروفیوژن نرمال مغزی بایستی برای نمایش این اثر تحت یک محرک بیشینه انتظار داشت، زیرا مقاومت جریان (مقاومت ظاهری) کفه‌های پرفیوژن در ماده خاکستری و ماده سفید بصورت قابل توجهی تفاوت می‌کند. نفوذپذیری شریانی ماده سفید، مقاومت معمولی بیشتر ۳-۴ دفعه بالاتر نسبت به نفوذپذیری شریان‌های قشری دارند. با در نظر گرفتن پیچیدگی تمام این مسائل، ارزیابی صحیح وضعیت کمبودهای CVR، اندازه‌گیری تمام نسبت اتساع عروقی منحنی سیگموئیدی (فشار جداری پایه سطح کربن دی‌اکسید در mm Hg ۱۵-۲۰ بالای سطح پایه) را نیاز دارد. این ممکن است کنترل دقیق CO_2 را ترجیحاً با حفظ O_2 ثابت نیاز دارد، در حالیکه CVR برای تمام افزایشات CO_2 از



شکل ۵. شیب منحنی سیگموئید با کاهش فشار خون کاهش می‌یابد. پاسخ اتساع عروقی به CO_2 کاهش می‌یابد زیرا مقداری ذخیره عروقی برای حفظ جریان خون در سطوح نرمال حفظ می‌شود. نکته جالب قسمت قرمز منحنی است که افت جریان را با محرک CO_2 بالا نشان می‌دهد. اگرچه در این مقاله بحث نشده است، ما معتقدیم که این بازتاب نقاط داده‌ای است و پدیده ناگهانی را نشان می‌دهد. این افت زودتر (افزایش کوچک‌تر در CO_2) در کفه‌های عروقی در معرض مقاومت پروگزیمال بالاتر همانند تنگی شریان کاروتید قابل انتظار است. با مجوز از گروه محدود شده نشر BMJ هماهنگ شده است. هارپر AM، گلاس HI. تأثیر تغییرات در فشار کربن دی اکسید شریانی روی جریان خون از طریق قشر مغزی در فشارهای خون شریانی نرمال و پایین. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*

۱۹۶۵ □ ۲۸:۴۴۹ - ۵۲. □.

ارزش‌های پایه در هایپرکاپنه معین عکس‌برداری می‌کند. در حالت عمومی، این بدون بکارگیری پروتکل‌های CO_2 غیرعملی است که دامنه تمام این محرک‌ها را سازماندهی می‌کند. برآوردهای منطقی راکتیویتی را می‌توان با استفاده از تغییرات مرحله مشخص در محرک‌های CO_2 همچون CO_2 پایه در مقایسه با CO_2 پایه + ۱۰ mm HG یا حتی با تکنیک‌های BH بدست آورد. با این وجود، تکنیک‌های BH چالش‌های منحصر بفردی در تحلیل CVR تحمیل می‌کند که بعداً بحث خواهد شد.

اگر پیگیری عکس‌برداری CVR بعد از مداخلات درمانی لازم باشد، پس محرک اتساع عروقی قابل تکثیر ترجیح داده می‌شود. اگر هدف اولیه بالینی بکارگیری ابزارهای fMRI برای محلی‌سازی قبل جراحی قشر سخنوری در ارتباط با نئوپلاسم‌های مغزی باشد، پس قابلیت تکثیر بیشتر از نگرانی در این محیط استفاده تنها نیست. نگرانی اولیه تحت این شرایط در بررسی مناسب بافت از نظر مدرک تضعیف ذخیره می‌باشد. اگر هرکس شرایط مطلوب را با استفاده از اکتساب بدون نویز BOLD در نظر بگیرد، کفه‌های عروقی که بصورت حداکثر اتساع عروقی دارند، کاهش‌های جریان خون در افزایشات کوچک CO₂ را نشان خواهد داد. بنابراین تکنیک‌های BH که افزایشات کوچک اما تدریجی در CO₂ را ایجاد می‌کند، به آسانی مناطق دارای ذخیره تضعیفی را شناسایی می‌کند. بنابراین، کمیت‌سازی تغییر موج BOLD ضروری نیست زیرا فقط کاهش موج BOLD که زیاد کاهش نمی‌یابد، برای ایجاد تصاویر ذخیره تضعیف شده مورد نیاز است. ظرافت این ساخت در مستقل بودنش از هر نوع آستانه‌بندی برای تمایز کفه‌های پرفیوژن نرمال از غیرنرمال قرار گرفته است. مشاهده آسان هدایت تغییر موج BOLD در پاسخ به محرک‌ها برای تمام موارد مورد نیاز، است. پس تصاویر CVR می‌تواند با نمایش مناطق تغییر مثبت و منفی ساده شده باشد. اندازه تغییر مورد نیاز نیست. در زندگی واقعی، موج BOLD و کنترل CO₂ عالی نیست. نویز قابل ملاحظه‌ای در تصاویر BOLD وجود دارد که بکارگیری دوباره محرک حین گرفتن تصویر را نیاز دارد تا موج را در حالت معنادار آماری از نویز استخراج کند. حذف فرکانس پایین پایه خوب شناخته شده امواج BOLD بایستی همچنین در نظر گرفته شود. بنابراین محرک CO₂ باید به اندازه کافی در کاهش موج BOLD بزرگ باشد تا الزامات آماری را معناداری حفظ کند. افزایش طول مدت عکس گرفتن می‌تواند همچنین به بهبود موج کمک کند اما محدودیت‌های عملی برای انجام این وجود دارد. مطلوب‌ترین، وابستگی مطلق در کاهش موج در پاسخ به محرک اتساع عروقی ممکن است خیلی شدید باشد. افزایشات کوچک BOLD، برای مثال روی نظم یک آستانه ۱۰٪ یا کمتر، ممکن است برای پیش‌بینی خطای نوع دو fMRI وابسته بالینی قابل پذیرش باشد. آستانه واقعی برای این هنوز شناسایی نشده است. با این وجود اگر پاسخ‌های کوچک مثبت BOLD قابل قبول در نظر گرفته شوند، پس درجه بزرگتر پیچیدگی در تجزیه و تحلیل معرفی می‌شوند. اگر محرک CO₂ کوچک باشد، ممکن است برای افتراق

بافت دارای عروق معیوب از بافت نرمال خیلی مشکل باشد زیرا هر دو پاسخ مثبتی را نشان می‌دهند. اگر سپس محرک CO_2 کمی بزرگتر ارائه شود، پس واکنش مجدد مثبت قبلی بافت ممکن است پاسخی منفی را نشان دهد که محدودیت اتساع عروقی حاصل می‌شود. از آنجایی که سطوح CO_2 که با BH CVR تحقق می‌یابند، شناسایی می‌شوند و به دلیل اینکه وجود تغییر موج BOLD در بافت‌های آسیب دیده به افزایشات CO_2 وابسته است، تصاویر نهایی CVR ممکن است انتظار برود که دارای صحت پیش‌بینی پایین‌تر برای خطاهای نوع دو fMRI نسبت خطاهای افرادی باشد که CO_2 در آن‌ها بصورت دقیق کنترل می‌شد. با این اوصاف، قابل پیش‌بینی است استانداردسازی جمعیت مبتنی بر BH CVR که طول مدت BH، تعداد تکرارها، الزامات حداقلی BOLD SNR و روش‌های تحلیل داده را شامل می‌شود، باید به تسکین این بافت کمک کند.

روش مورد استفاده تحلیل داده‌های نفس نگه داشتن CVR شایسته توضیح است. در مقایسه با داده‌های CO_2 کنترل شده که محرک دقیقاً شناسایی می‌شود، سطوح نفس-نگه داشتن CO_2 ناشناخته می‌ماند و مرجعی برای شکل موج CO_2 برای پیشرفت در برابر موج BOLD وجود ندارد. ارتباط میان زمان فردی که نفس نگه داشتن را شروع می‌کند و افزایش بعدی CO_2 خون مغزی ناشناخته است. مسلماً، تأخیر کمی مورد نیاز است که برای ایجاد بالاترین وابستگی میان CO_2 و موج BOLD بکارگرفته شود. ما بصورت عملی پی‌بردیم که این تقریباً ۱۱ ثانیه (داده‌ها منتشر نشده) باشد. روش دیگر برای ارزیابی این وابستگی استفاده از موج BOLD است که از یک ساختار وریدی صرفاً بزرگ مانند سینوس ساجیتال فوقانی اندازه‌گیری می‌شود. پس الگوهای زمانی از تغییر موج می‌تواند به عنوان پیش‌برنده برای تحلیل همبستگی استفاده شود. بنابراین نیازی به استفاده از زمان تأخیر برای جبران وجود ندارد زیرا موج در مغز و سینوس ساجیتال تقریباً در زمان منحصربفرد است. با این وجود ما تفاوت‌هایی را بین تصاویر CVR مشاهده کردیم که با استفاده از روش تحلیل نوع دو ایجاد می‌شود. کار بیشتر در حوزه مسلماً برای ایجاد رویکردهای تحلیلی ارجح مورد نیاز است.

کاربرد محرک اتساع عروق CO₂

BH منجر به افزایش تدریجی در غلظت‌های شریانی CO₂ می‌شود اما عدم قطعیت قابل ملاحظه‌ای در مورد سطوح CO₂ موجود در خون وجود دارد. تجویز برون‌زا CO₂ جایگزینی جالب است زیرا اندازه‌گیری سطوح CO₂ انتهای جاری قعال‌سازی می‌شوند (به عنوان متضاد با BH). این ویژگی باید بصورت تئوریک به کمیت‌سازی صحیح CVR اجازه دهد. در حقیقت افزایش غلظت‌های CO₂ شریانی با استفاده از تجویز بیرونی CO₂ بصورت رایج برای بسیاری از سال‌ها استفاده شده است. براساس فرضی است که نمونه‌گیری CO₂ انتهای-جاری تحت این شرایط، برآوردی منطقی از فشار جداری شریانی CO₂ در خون است. اشکال این فرض این است که انتهای-جاری CO₂ و فشار جداری CO₂ مساوی نیستند زیرا روش فاقد تنفس مجدد نمی‌تواند شیب فیزیولوژیک میان انتهای-جاری CO₂ و فشار جداری CO₂ توجیه کند. در افراد سالم جوان، شیب بصورت معمولی کوچک اما هنوز ناشناخته است بنابراین خطاهای کمی در CVR نشان داده خواهد شد. خطا به عنوان یک تابع از سن، وضعیت بدن، تمرین و وجود بیماری ریوی افزایش می‌یابد.

علاوه بر این تجویز بیرونی CO₂ می‌تواند اتساع عروق را بسته به حساسیت واکنش شیمیایی CO₂ فرد تحریک کند تا حدی که فشار جداری CO₂ ممکن است در همه تغییر نکند یا حتی کاهش یابد. بنابراین اگر کمی سازی CVR مورد نیاز است بکارگیری ماسک ساده محرک CO₂ نامناسب است. توانایی کنترل دقیق گازهای خون شریانی که CO₂ و O₂ مستقل از میزان ذخیره‌سازی و حجم جاری را شامل می‌شود به دلایل مختلفی مطلوب است. دانستن سطوح CO₂ شریانی با شفافیت بالای زمانی کاربرد شکل موج CO₂ به عنوان پیشبرنده ارجح در برابر داده‌های BOLD را امکان‌پذیر می‌کند که ارزش‌های صحیح تر CVR حاصل می‌شود. نوسانات در اکسیژن شریانی همچنین موج BOLD مستقل از جریان مرتبط تغییرات را تحت تأثیر قرار می‌دهد که توسط اکسیژن ایجاد می‌شود. همچنین حذف این مخدوشگر مطلوب است.

قابلیت تکثیر همچنین در ارزیابی پسرفت/پیشرفت و برای تعیین پاسخ به رگ‌زایی مجدد مهم است. این هدف فقط می‌تواند با محرک‌های قابل تکثیر صحیح محقق شود. در نهایت توانایی کنترل دقیق گازهای خون فرصت‌های جالب

توجهی را برای بررسی در جریان خون مغز و کنترل جریان خون مغز معرفی می‌کند. برای مثال، ایجاد تصاویر از میانگین ارزش‌های CVR برای جمعیت کنترلی در هر سن از زندگی، می‌تواند برای شناسایی اثرات بیماری روی شبکه‌های عروقی در اختلالات متفاوت استفاده شود که سیستم عصبی مرکزی همانند آلازایمر فراموشی و عروقی تحت تأثیر قرار می‌دهد. بصورت صحیح دو روش حوچود وجود دارد که کنترل دقیق گازهای خون شریانی را امکان‌پذیر می‌گرداند: روش نیرودهی پویای انتهای-جاری و روش هدف‌گذاری انتهای-جاری.

نتیجه‌گیری

BH CVR برای اجرای بالینی ساده، ارزان و آسان است زیرا که همه از نقطه نظر جمع‌آوری داده ضروری است و برای تایید، این موضوع می‌تواند قبل از انجام اسکن آموزش و تمرین اجرا شود. اطلاعات بدست آمده می‌تواند به شدت در اعتبار سنجی توانایی یک کف پرفیوژن در پاسخ به یک محرک اتساع عروقی یعنی یک الزام ضروری برای بکارگیری تصویربرداری قابل اعتماد fMRI، سودمند باشد. با این وجود محدودیت‌هایی در اجرا وجود دارد که بررسی‌های اضافی را قبل از بکارگیری تکنیک BH می‌طلبد و می‌تواند برای استفاده از در محیط‌هایی غیر از برنامه‌ریزی قبل جراحی توصیه شوند. متودولوژی که کنترل دقیق گازهای شریانی را امکان‌پذیر می‌کند، ترجیح داده می‌شود اما حتی با این وجود این متودولوژی موجود است، و هنوز بصورت جهانی پیاده‌سازی نشده است. با این اوصاف، انتظار می‌رود که اهمیت بررسی کنترل جریان خون و وضعیت راکتیویته عروقی مغز افزایش یابد که وابستگی را در محیط‌های بالینی و پژوهشی بدست می‌آورد.

REFERENCES

1. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. **Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951–55
2. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al. **Time course EPI of human brain function during task activation.** *Magn Reson Med* 1992; 25:390–97
3. Kwong KK, Belliveau, JW, Chesler DA, et al. **Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5675–79
4. Blockley NP, Griffeth VE, Simon AB, et al. **A review of calibrated blood oxygen level-dependent (BOLD) methods for the measurement of task-induced changes in brain oxygen metabolism.** *NMR Biomed* 2013;26:987–1003
5. Koehler RC, Roman RJ, Harder DR. **Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow (review).** *Trends Neurosci* 2009;32:160–69
6. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. **Glial and neuronal control of brain blood flow (review).** *Nature* 2010;468:232–43
7. Hou BL, Bradbury M, Peck KK, et al. **Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex.** *Neuroimage* 2006;32:489–97
8. Pillai JJ, Zaca D. **Clinical utility of cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas.** *World J Clin Oncol* 2011;2:397–403
9. Pillai JJ, Zaca D. **Comparison of BOLD cerebrovascular reactivity mapping and DSC MR perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors.** *Technol Cancer Res Treat* 2012;11:361–74
10. Zaca D, Jovicich J, Nadar SR, et al. **Cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas undergoing presurgical sensorimotor mapping with BOLD fMRI.** *J Magn Reson Imaging* 2014;40:383–90
11. Shiino A, Morita Y, Tsuji A, et al. **Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation level-dependent imaging: comparison with single-photon emission computed tomography.** *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:121–35
12. Heyn C, Poublanc J, Crawley A, et al. **Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:862–67
13. Bright MG, Murphy K. **Reliable quantification of BOLD fMRI cerebrovascular reactivity despite poor breath-hold performance.** *Neuroimage* 2013;83:559–68
14. Kastrup A, Krüger G, Neumann-Haefelin T, et al. **Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding.** *Magn Reson Imaging* 2001;19:13–20
15. Abbott DF, Opdam HI, Briellmann RS, et al. **Brief breath holding may confound functional magnetic resonance imaging studies.** *Hum Brain Mapp* 2005;24:284–90
16. Magon S, Basso G, Farace P, et al. **Reproducibility of BOLD signal change induced by breath holding.** *Neuroimage* 2009;45:702–12
17. Scouten A, Schwarzbauer C. **Paced respiration with end-expiration technique offers superior BOLD signal repeatability for breath-hold studies.** *Neuroimage* 2008;43:250–57
18. Thomason ME, Glover GH. **Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal.** *Neuroimage* 2008;39:206–14

19. Tancredi FB, Hoge RD. **Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO₂ inhalation.** *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1066–74
20. Birn RM, Smith MA, Jones TB, et al. **The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration.** *Neuroimage* 2008;40:644–54
21. Zaca D, Hua J, Pillai JJ. **Cerebrovascular reactivity mapping for brain tumor presurgical planning.** *World J Clin Oncol* 2011; 2:289–98
22. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. **Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis.** *JAMA* 2000;283:2122–27
23. Markus H, Cullinane M. **Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion.** *Brain* 2001;124(pt 3):457–67
24. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, et al. **Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis.** *Stroke* 2002;33:1057–62
25. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, et al. **Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:690–96
26. van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, et al. **A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories.** *Stroke* 1993;24:1951–59
27. Mandell DM, Han JS, Poublanc J, et al. **Selective reduction of blood flow to white matter during hypercapnia corresponds with leukoaraiosis.** *Stroke* 2008;39:1993–98
28. Baddeley H, Brodrick PM, Taylor NJ, et al. **Gas exchange parameters in radiotherapy patients during breathing of 2%, 3.5% and 5% carbon dioxide gas mixtures.** *Br J Radiol* 2000;73:1100–04
29. Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, et al. **Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use?** *J Physiol* 2013;591(pt 23):5809–21
30. Swanson GD, Bellville JW. **Step changes in end-tidal CO₂: methods and implications.** *J Appl Physiol* 1975;39:377–85
31. Ito S, Mardimae A, Han J, et al. **Non-invasive prospective targeting of arterial PCO₂ in subjects at rest.** *J Physiol* 2008;586:3675–82