

مقایسه ترسیم واکنش پذیری عروق مغزی و تصویربرداری پرفیوژن DSCMR

برای پیش بینی پتانسیل جداسازی عصبی و عروقی در تومورهای مغزی

مکانیسم جفت شدن شلیک نورونی و انبساط مغزی عروقی می‌تواند به صورت معناداری در بیماری‌های مغزی با یکدیگر تلاقی شود که این تشخیص مناطق قشری نزدیک یا درون ضایعات قابل‌برداشت را با استفاده از fMRI وابسته به سطح اکسیژن خون دچار مشکل می‌کند. چندین فاکتور متابولیک و عروقی برای توصیف این جداسازی عصبی و عروقی القاء شده توسط ضایعه مدنظر قرار گرفته‌اند، اما فعلاً هیچ استاندارد تصویربرداری برای کشف NUV وجود ندارد. در هر، در مطالعات ام آر آی بالینی این ضروری است که خطر NUV مورد ارزیابی قرار گیرد زیرا حضور NUV ممکن است منجر به فعال‌سازی منفی کاذب شود که خود منجر به برش سهوی کورتکس eloquent و کمبود نورولوژیک دائمی بعد از عمل خواهد شد. اگرچه NUV از قطع یک یا چند جزء از آبشار جفت کننده عصبی و عروقی پیچیده سلولی و شیمیایی (NCC) ناشی می‌شود، تصویربرداری MR تنها قادر است که مرحله نهایی را در این NCC که شامل پاسخ مغزی-عروقی نهایی است را ارزیابی کند. از آنجایی که هر چیزی که واکنش مغزی-عروقی را دچار اختلال کند الزاماً منجر به NVU خواهد شد، صرف‌نظر از تأثیر آن در NCC، ما می‌توانیم ترسیم CVR را به عنوان نشانگری که نماینده‌ای از پتانسیل NVU است در نظر بگیریم. ما فرض کردیم که ترسیم BOLD CVR که با نگه داشتن تنفس همراه است می‌تواند نشانگر بهتری از پتانسیل NVU نسبت به قابلیت دینامیک T₂ تصویربرداری MR پرفیوژن گادولینیوم کنتراست باشد. زیرا دومی با این عنوان شناخته می‌شود که تنها خطر NVU مرتبط با درجه بالایی از غده مغزی را با مشخص کردن حجم خون مغزی بالا و جریان خون مغزی مرتبط با رگ زایی تومور را منعکس می‌کند. در هر حال از آنجایی که درجه پایین و متوسط غده های مغزی با

چنین هایپرپرفیوژن های تومورال مرتبط نیستند، ترسیم کردن BOLD BH CVR ممکن است قادر به کشف چنین پتانسیل های NVU حتی در گلوماهای با درجه پایین بدون رگ زایی باشد که نشانه ای از غده گلیایی است. در هر حال، مشخص شده است که غدد گلیایی با NVU متغییری در ارتباط هستند زیرا رگ زایی ممکن است همیشه منجر به NVU نشود. متریک های پرفیوژن که توسط تصویر برداری MR پرفیوژن گادولینیوم T₂ به دست آمده اند با درصد BOLD از تغییر سیگنال در طرح های BH CVR در یک گروه از 19 بیمار با تومور مغزی درون مجمه ای با میزان و ماهیت متفاوت مقایسه شدند. ماکسیمم پیکسل مجزای rCBF و rCVB در مناطق holotumoral مورد توجه به صورت مشابه نیمکره ای متمرکز بافت نرمال عادی سازی شدند. علاوه بر این، تغییر سیگنال درصد در طرح های BH CVR در درون ipsilesion ROI به صورت تغییر سیگنال درصد در درون ROI مشابه contralateral عادی سازی شدند. رابطه خطی معکوسی بین rCBF یا rCVB عادی و تغییر سیگنال درصد CVR عادی شده در ضایعات درجه چهار یافت شد. در ضایعات درجه سه یک جریان خطی کم شیب تر دیده شد که از اهمیت آماری کمی برخوردار بود، در حالی که هیچ رابطه ای در گروه درجه دو دیده نشد. تفاوت های آماری معناداری برای rflow و rvol در بین گروههای درجه دو و درجه چهار و بین گروههای درجه سه و درجه چهار و نه برای rCVR موجود بود. rCVR در هر گروه کمتر از یک بود. نتایج ما نشان داد که در حالی که طرح های پرفیوژن T₂MR و طرح های CVR برای ترسیم مناطق تومورال در معرض خطر NVU در گلوماهای با درجه بالا کافی هستند. طرح های CVR می توانند مناطقی که CVR در آنها کاهش یافته را در گلوماهای با درجه پایین و متوسط کشف کنند که در آنها NVU ممکن است با فاکتورهای دیگری به غیر از نئوواسکولاریزه توموری ایجاد شده باشد. مقایسه مناطقی که در آنها CVR به صورت غیر عادی کاهش یافته است با مناطق فاقد فعل سازی BOLD مبتنی بر وظیفه در نواحی قشری مورد انتظار که تومورها در آن نفوذ کرده اند یا مجاور تومور هستند 95% تطابق را آشکار کرد که این توانایی ترسیم BH CVR را برای نشان دادن مناطق NVU اثبات می کند.

کلمات کلیدی: BOLD Fmri؛ ترسیم قبل از جراحی؛ واکنش پذیری مغزی-عروقی؛ جداسازی عصبی عروقی

مکانیسم جفت شدن شلیک نورونی و انبساط مغزی عروقی می‌تواند به صورت معناداری در بیماری‌های مغزی با یکدیگر تلاقی شود که این تشخیص مناطق قشری نزدیک یا درون ضایعات قابل برداشت را با استفاده از fMRI وابسته به سطح اکسیژن خون دچار مشکل می‌کند. چندین فاکتور متابولیک و عروقی برای توصیف این جداسازی عصبی-عروقی به وجود آمده توسط ضایعه مدنظر قرار گرفته‌اند، اما فعلاً هیچ استاندارد تصویربرداری برای کشف NVU وجود ندارد. در هر حال، در مطالعات ام آر آی بالینی BOLD این ضروری است که خطر NVU مورد ارزیابی قرار گیرد زیرا حضور NVU ممکن است منجر به فعال‌سازی منفی کاذب شود. این فعال‌سازی منفی کاذب در BOLD fMRI پیش از جراحی ممکن است به برش‌های فاجعه باری در کورتکس eloquent "خاموش" شود که اگر تأیید الکتروفیزیولوژیک در حین عمل اجرا نشود قادر به تولید پاسخ BOLD نخواهد بود. در هر حال NVU ممکن است اختلال در یک تعداد از اجزاء تشکیل‌دهنده یک آبشار پیچیده از نورون‌های فعال‌شده تا انتقال‌دهنده‌های عصبی و استروسیت‌ها تا واسطه‌گرهای شیمیایی و نهایتاً عضله صاف دیواره رگ‌ها را شامل شود. هدف این مقاله، ما به موضوع به‌عنوان آبشار جفت‌کننده عصبی-عروقی اشاره می‌کنیم. در حالی که آشکار کردن NVU در سطوح نورونی، استروسیتی، انتقال‌دهنده عصبی یا واسطه‌گر شیمیایی توسط تصویربرداری MR به‌تنهایی غیرممکن است این امکان وجود دارد که مرحله نهایی در این آبشار یعنی پاسخ مغزی-عروقی را ارزیابی کنیم. از آنجایی که هر چیزی که واکنش‌پذیری مغزی-عروقی را دچار اختلال کند، صرف‌نظر از تأثیر آن در امتداد آبشار، الزاماً منجر به NVU خواهد شد ما می‌توانیم ترسیم CVR را به‌عنوان یک نشانگر برای عامل بالقوه NVU در نظر بگیریم. T₂ Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) تصویربرداری MR پرفیوژن گادولینیوم به نظر می‌رسد که به‌طور غیرمستقیم خطر NVU را در گلوما‌های با درجه بالا ارزیابی کند که در آن حجم خون مغزی افزوده شده (rCVB) و جریان خون مغزی مرتبط (rCBF) با نئوواسکیولاریتی تومور مرتبط شده‌اند که به‌نوبه خود با CVR آسیب‌دیده که مسئول NVU است مرتبط می‌شود. در هر حال، مشخص نیست که نفوذ CVR معیوب در غده‌های مغزی با درجه پایین که در آن‌ها هایپرپرفیوژن غیرمعمول است تا چه اندازه بالاست. هدف از این مطالعه

نشان دادن این است که ترسیم BOLD CVR با استفاده از الگوی نگه‌داشتن تنفس یک شیوه عملی برای ارزیابی CVR در همه درجات تومور، شامل غده‌های مغزی با درجات پایین و متوسط است که به‌صورت نوعی با هایپرپرفیوژن منطقه‌ای مرتبط نیستند و بنابراین ترسیم BOLD BH CVR ممکن است یک نشانگر عالی از خطر بالقوه NVU نسبت به تصویربرداری MR پرفیوژن باشد. این نشانگر تصویربرداری از عمل فعال‌سازی یا تحریک خنثی مستقل خواهد بود که ممکن است در آزمایشات fMRI بالینی به‌کاربرده شود. علاوه بر این، BH CVR اجازه ارزیابی دینامیک CVR را خواهد داد، در حالی که ام آرآی پرفیوژن T2*DSC تنها به ارزیابی وضعیت ساکن پرفیوژن اجازه خواهد داد. با این وجود، علی‌رغم محدودیت‌های آن، تصویربرداری پرفیوژن T2*DSC MR در حال حاضر تنها رویکرد جایگزین موجود است که می‌تواند به آسانی در محیط تصویربرداری MR بالینی برای ارزیابی حالت عروقی تومور مورد استفاده قرار گیرد. در این مطالعه، ما نتایج ترسیم BH CVR و متریک‌های پرفیوژن T2*DSC را در یک جمعیت درجه دو (درجه پایین)، درجه سه (آنابلاستیک) و درجه چهار (غده گلیایی) از تومورهای مغزی درون محوری اولیه را مورد مقایسه قرار دادیم تا میزان ارتباط این دو تکنیک را به عنوان نشانگر تصویربرداری برای پتانسیل NVU تعیین کنیم.

مواد و شیوه‌ها

شرکت‌کننده‌گان

نوزده بیمار که تومور مغزی آنها از نظر هیستوپاتولوژیکی به اثبات رسیده بود در این مطالعه که توسط Institutional Review Board مورد تایید قرار گرفته بود و مطابق با Health Insurance Portability and Accountability Act بود، قرار داشتند. دسته بندی تومور مطابق با راهبردهایی تعیین شد که توسط سازمان سلامت جهانی (WHO) فراهم شده بود. جدول 1 اطلاعات جمعیت شناسی شامل سن، موقعیت تومور و بافت شناسی هر بیماری را که در این مطالعه قرار داشت را گزارش می‌کند.

به دست آوردن تصویر

مطالعات بر روی یک سیستم (Siemens Medical Solution Erlangen, Germany) انجام شدند که با یک کویل ماتریس اصلی مجهز شده بود.

تصاویر BOLD با استفاده از یک دنباله Gradient_Echo EPI با وزن $T2^*$ تک ضربه ای کل مغز با پارامترهایی که در ادامه می آید به دست آمد: $TR = 2000 \text{ ms}$ ؛ $TE = 30 \text{ ms}$ ؛ زاویه خطا 90 درجه؛ میدان دید 24cm ؛ کسب ماتریس 64×64 ؛ ضخامت تکه 4mm با 1mm فاصله بین تکه ها. هر بیمار که در این تحقیق ثبت نام کرده بود یک باطری از بلوک زبان طراحی و فعالیت های حرکتی را در طی 3 تا 4 دقیقه اجرا کرد. زبان واقعی، فعالیت های حرکتی و تصویری در جدول 1 فهرست شده اند. عدد واقعی و نوع الگوها از یک بیمار تا بیمار دیگر بسته به موقعیت ضایعه و وضعیت عصبی بیمار متغییر بود. علاوه بر این آنها یک فعالیت BH را اجرا کردند که شامل چهار دوره متناوب از تنفس طبیعی و دوره BH بود. هر دوره تنفس نرمال 40 ثانیه ای با یک وقفه تنفس 4 ثانیه ای دنبال می شد که بلافاصله قبل از یک دوره BH 16 ثانیه ای بود. این به این منظور انجام می شد تا عملکرد پاسخ همودینامیک به دلیل کار BH اندازه گیری کند. یک تاخیر 10 تا 15 ثانیه ای بین کار و عملکرد پاسخ همودینامیک مورد انتظار در یک مطالعه اخیر توسط Brin و دیگران نشان داده شده است.

اشاره های شنیداری یا تصویری در طی الگوها مورد استفاده قرار گرفتند که به صورت تجاری در دسترس بوده یا در نرم افزار Prism acquire اجرا شدند.

بیماران از طریق یک مانیتور LCD در بیرون از اتاق اسکنر برای ارزیابی اجرای کارها مورد نظارت قرار گرفتند. یک جلسه آموزشی در بیرون از اسکنر اجرا شد تا بیماران را با وظایف آشنا کنند و این را ارزیابی کند که آیا آنها قادر هستند دستور العمل ها را به درستی اجرا کنند، مخصوصاً اینکه تنفس شان را برای مقدار زمان مورد نیاز نگه دارند. به آنها همچنین آموزش داده شد تا در طی مطالعه سرشان را کاملاً ساکن و بدون حرکت نگه دارند. در هر حال، حرکت سر با استفاده از تسمه و بالش تک فومی به حداقل رسید. همه بیماران قادر بودند که با موفقیت وظایف شان را اجرا کنند.

MRI پرفیوژن تقابل حساسیت پویا، طی جلسه آزمایشی مشابه بعد از اینکه تصاویر fMRI به دست آمدند انجام شد. یک دنباله گرادیان اکو با وزن $T2^*$ و single-shot کل مغز برای تصویر برداری پرفیوژن مورد استفاده قرار گرفت تا تغییر سیگنال به خاطر تزریق bolus داخل وریدی ماده کنتراست زای مبتنی بر گادولینیوم را اندازه گیری کند. پارامترهای تصویر برداری عبارت بودند از: $TR=2450ms$ ؛ $TE=45ms$ ؛ زاویه خطا 90 درجه؛ میدان دید 24 cm ؛ به دست آوردن ماتریس 128×128 ؛ ضخامت تکه 4mm با 1mm فاصله. 32 حجم دور نداخته شدند تا به سیگنال MR اجازه دهند تا به یک وضعیت ثابت برسد.

تصاویر 3D اکو گرادیان تحصیل سریع آماده شده از طریق مغناطیسی کردن با وزن T1 قبل و بعد از کنتراست به دست آمدند. پارامترهای تصویر برداری عبارت بودند از: $TR=7ms$ ؛ $TE=3.5ms$ ؛ زاویه خطا 9 درجه؛ میدان دید 24cm؛ به دست آوردن ماتریس 256×256 ؛ ضخامت تکه 1mm. دنباله تصویر برداری وزنی حساسیت نیز با پارامترهای که در ادامه می آید انجام شد: $TR=27ms$ ، $TE=20ms$ ، زاویه خطا 15 درجه، میدان دید 24cm ، تحصیل ماتریس 256×256 ، ضخامت تکه 1.5 mm .

پردازش تصویر

مجموعه داده ها برای هر بیمار به یک ایستگاه کاری بیرونی انتقال داده شدند و پیش پردازش با استفاده از نرم افزار DynaSuiteNeuro اجرا شد.

تصاویر پس از کنتراست T1 و SWI همراه با تصاویر قبل از کنتراست T1 با استفاده از یک الگوریتم جسم سخت ثبت شدند.

اطلاعات کار BH BOLD EPI اولیه ابتدا به صورت موقتی درون یابی شدند تا این حقیقت را تصحیح کنند که تکه های مختلف در زمان های مختلف به دست آمدند و سپس هر حجم در یک مرجع ثبت شد تا حرکت اصلی ملایم را در طی اکتساب داده های اصلی اصلاح کند. مجموعه داده های تغییر زمانی و اصلاح حرکتی سپس همراه با تصاویر قبل از کنتراست T1 با استفاده از یک الگوریتم جسم سخت ثبت شدند.

تصاویر پرفیوژن اولیه از نظر حرکتی اصلاح شده بودند و سپس همراه با تصاویر پیش از کنتراست T1 توسط یک الگوریتم جسم سخت ثبت شدند. منحنی های تک زمانه به منحنی های زمته تمرکز تبدیل شدند با این فرض که یک رابطه تناسبی معکوس در بین دو کمیت وجود دارد. rCBV با جمع منحنی زمان تمرکز و اضافه کردن یک فاکتور اصلاحی برای مدنظر قرار دادن تراوش کنتراست از طریق مانع خونی. مغزی مختل شده مطابق با متدی که توسط بوکسر من و دیگران ایجاد شده است، محاسبه گردید. MTT در اولین لحظه از منحنی عبور محاسبه شد. سپس rCBF مطابق با اصل ظرفیت مرکزی از نسبت زیر به دست آمد.

$$rCBF = \frac{rCBV}{MTT}$$

تجزیه و تحلیل رگرسیون برای ایجاد طرح های واکنش عروقی. مغزی با استفاده از نرم افزار Analysis of Functional Neuroimages انجام شد. مجموعه داده ها ابتدا به صورت فضایی با استفاده از Gaussian Kernel 4 میلیمتری هموار شدند. تجزیه و تحلیل مدل خطی کلی (GLM) از جایی که مجموعه زمان سیگنال BOLD مورد نظر وکسل به وکسل با تابع زیر منطبق شد مورد اجرا قرار گرفت:

$$Y(t) = \beta_0 + \beta_1 t + aX(t)$$

که در اینجا β_0 و β_1 ضریب تاثیر چندجمله ای درجه یک هستند که baseline را به عنوان (β_0) دائمی به اضافه یک جریان موقتی خطی مدل سازی می کنند، $X(t)$ مجموعه زمان های همودینامیک ایده آل است که با به هم پیچیدن یک تابع پاسخ ضربه همودینامیک برای یک کار تنفسی با زمان بندی الگو به دست آمده است و a ضریب تاثیر آن است. یک طراحی وکسل به وکسل از رگرسیون های a ، β_0 و β_1 به عنوان نتیجه این جور کردن محاسبه شد.

اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، موقعیت و پاتولوژی تومور لخته ای، ارزیابی تطابق بین CVR کاهش یافته منطقه ای و عدم فعال سازی قشری موردانتظار، فهرست انواع کارهای fMRI مانند حرکتی، زبان یا دیداری، موقعیت گردنده اناتومیک فاقد فعال سازی BOLD و CVR منطقه ای کاسته شده مرتبط، کارهای خاص اجرا شده fMRI و موقعیت اناتومیک دقیق کورتس "BOLD_silent" با در نظر گرفتن حاشیه های تومور برای نوزده مورد تومور مغزی که در این مطالعه قرار داشتند.

سن	جنس	موقعیت تومور	پاتولوژی	انطباق	فعالیت هایی که برای آنها	چین سینوسی	الگوهای	موقعیت آناتومیک
7 8	زن	قدامی چپ	غده گلیایی درجه چهار	بین CVR کاسته شده ناحیه فقدان فعال سازی مورد انتظار- بله	عدم فعال سازی مورد انتظار مطابق با مناطقی که CVR به صورت ناحیه ای کاهش یافته بود ذکر شد حرکتی (M)، زبان (L) یا بصری (V)	که در آن فعال سازی مورد انتظار در نواحی CVR کاهش یافته موجود نبود	خاصی که عدم فعال سازی را در کورتس eloque مورد انتظار نشان می دهند که نشان از CVR ناحیه ای کاهش یافته است	دقیق کورتس "BOLD_sile nt" با در نظر گرفتن حاشیه های تومور
2 9	مرد	قدامی چپ	غده استروسیتی آنالپتیک	بله	M	شکنج پیش مرکزی L	SC, LC, Rhym	پشت ضایعه
3 4	مرد	گیجگاهی چپ	غده گلیایی چند شکلی درجه چهار	بله	L	LSTG,LMT G		جانب ضایعه
2 8	مرد	گیجگاهی چپ	غده استروسیتی درجه دو	بله	L	LSTG,LMT G		جانب ضایعه
4	مرد	پیشانی-	غده گلیایی	بله	L	RIFG,RMT		جانب یا جلوی

2		گیجگاهی راست	چند شکلی درجه چهار			G	ضایعه
6 0	زن	جداری راست	الیگوداندروگلی درجه دو	بله	M	شکنج پس مرکزی R	جلو یا شامل ضایعه
5 4	مرد	پس سری چپ	غده گلیایی درجه چهار	بله	V	کورتکس پس سری به همراه شیار مهمیزی L	خلفی- میانی ضایعه
4 0	مرد	پیشانی- گیجگاهی راست	غده گلیایی چند شکلی درجه چهار	بله	M,L	شکنج پیش مرکزی، RSFG	میانی یا خلفی- جانبی
6 0	مرد	گیجگاهی چپ	غده گلیایی درجه چهار	بله	L	L STG	جانبی ضایعه
5 4	مرد	گیجگاهی چپ	الیگوداندروگلی ما درجه دو	بله	M,L	RA ,LSFG پاها و صورت	میانی و خلفی- جانبی ضایعه
4 5	زن		الیگوداندروگلی ما آنالپلاستیک درجه سه	بله	M	شکنج پیش مرکزی R	همراه جنبه های پیشین و جانبی درون توده ای ضایعه
4 2	مرد	گیجگاهی چپ	غده استروسیتی درجه دو	بله	L		همراه جنبه جانبی درون توده ای و مجاور ضایعه
2 7	مرد	حلقوی خلفی راست و پیشانی-آهیانه ای میانی	الیگوداندروگلی ما درجه دو	بله	M	RSFG	مافوق یا میان ضایعه
2 5	زن	قدامی میانی چپ	الیگوداندروگلی ما درجه دو	بله	L,M	LSFG	جنبه میانی توده
4 6	مرد	پیشانی- گیجگاهی چپ	غده گلیایی چند شکلی درجه چهار	بله	M	شکنج پس مرکزی L	جنبه جانبی توده
2 9	مرد	گیجگاهی راست	غده استروسیتی آنالپلاستیک درجه سه	بله	M	شکنج پس مرکزی R	حاشیه جانبی تومور
6 9	زن	گیجگاهی راست	الیگوداندروگلی ما آنالپلاستیک درجه سه	بله	M	شکنج پس مرکزی R	حاشیه قدامی تومور
3	زن	پرپرولندیک	غده	بله	M	شکنج پس	حاشیه قدامی

4	راست	استروسیتی آنالپلاستیک درجه سه	مرکزی R	تومور- درون ضایعه	
4 1	مرد	جزیره‌های چپ و عقدہ های قاعده ای	الیگواسٹروسیو ما درجه دو	خیر	
			L	هیچکدام، هیچ کورتکس eloquent درگیر در تومور وجود ندارد، تنها عقدہ های جزیره ای و قاعده‌های درگیر بودند	و BA, WA LMTG همه فعال شده و تحت تاثیر توده قرار نگرفتند

طرح های CVR به عنوان تغییر سیگنال درصدی BOLD از مبنا مطابق با معادله ای که در ادامه می آید بیان شدند:

$$PSC = 100 \cdot \frac{\alpha \cdot PP(\text{ideal T.S.})}{\text{Baseline}}$$

که در اینجا pp: راس به راس

$$pp(\text{ideal T.S.}) = \max(\text{ideal T.S.}) - \min(\text{ideal T.S.}) \text{ و}$$

$$\text{Baseline} = \beta_0 + \beta (\text{یک درجه متوسط ای جمله چند}) + \alpha \cdot \min(\text{ideal T.S.}) \text{ و}$$

تصاویر SWI به صورت تصویری مورد بررسی قرار گرفتند تا حضور آرتیفکت های حساسیت بزرگ به دلیل مقادیر فراوان فراورده های خونی یا دسته بندی و میکرومینرالیزیشن که می تواند Region of Interest Analysis(ROI) را برای تغییر سیگنال درصدی BOLD CVR تحت تاثیر قرار دهد.

تصاویر پس از کنتراست T1، تغییر سیگنال درصدی BOLD CVR و طرح های rCBF برای تجزیه و تحلیل ROI به نرم افزار MIPAV وارد شدند. برای هر بیمار دو مشاهده گر که به عنوان درجه بندی کننده عمل می کردند، تجزیه و تحلیل ROI را انتخاب کردند. این ROI ها کل مناطق تقویت کننده گادولینیوم شامل اجزاء نکروتیک درونی در ضایعاتی که افزایش را نشان می دادند را شامل می شد، در حالی که آنها مناطق هایپواینتنسیتی

را در تصاویر پس از کنتراست T1 در ضایعه های غیر افزون کننده شامل می شوند. در هر حال، ساختارهای سیاهرگی بزرگ به منظور اجتناب از تاثیرات سیاهرگی بزرگ بر متریک هایی که از سیگنال BOLD مشتق شده اند و برای اجتناب از مقادیر پرفیوژن که به صورت جعلی اضافه شده اند از ROI ها مستثنی شدند.

در سوی دیگر تومور ROI های مشابه ترسیم شدند. شکل اول را برای مثالی از ROI قرار داده شده در سه نمونه ببینید. توجه کنید که ROI ها کل تومورها و نیز کورتکسی را که تومور به آن نفوذ کرده یا در مجاورت کورتکس perilesional نفوذ کرده است را در بر می گیرد. نسبت بین مقدار rCBV ماکسیمم در ROI ایپی سیلیشنال و مقدار rCBV متوسط در ROI کنترالژیونل محاسبه شد. یک متریک یکسان نیز برای (rflow) rCBF گزارش شد. برای طرح های CVR نسبت بین تغییر سیگنال درصدی BOLD در ROI ایپی سیلیشنال و تغییر سیگنال درصدی BOLD متوسط در ROI کنترالژیونل محاسبه شد.

نهایتاً، یک بررسی تصویری از طریق توافق بین دو درجه بندی کننده محرک مرکب پس پردازنده و طرح های مرتبط با کار فعال سازی BOLD زبان که در سرور PACS سازمانی ما به عنوان بخشی از پرونده پزشکی الکترونیکی هر بیمار در دسترس بودند، اجرا شد. تصمیم گیری در این مورد اتخاذ شد که آیا در هر مورد مناطق فاقد فعال سازی قشری eloquent مورد انتظار در طرح های فعال سازی BOLD مرتبط با کار با مناطقی که در آنها CVR در طرح های BOLD BH CVR به صورت ناحیه ای کاهش یافته است، مطابقت دارد و این استاندارد برای تشکیل NVU در هریک از نوزده مورد در کوهورت ما است. این توافق یا عدم توافق برای هر بیمار ثبت شد.

متدهای آماری

ضریب ارتباط درون طبقه ای (ها) ICC؛ به عنوان مثال نسبت بین واریانس تابع به واریانس کل مقادیر برای rvol، rflow و rCVR محاسبه شد. مقدار متوسط و انحراف استاندارد برای این مقادیر گزارش شدند. تجزیه و تحلیل رابطه آماری بین rvol و rCVR و بین rflow و rCVR با استفاده از مقادیر متوسط توسط رگرسیون ساده برای هر درجه از تومور اجرا شد. تست های آماری غیر پارامتریک Kruskal Wallis و Mann Whitney مورد

اجرا قرار گرفتند تا تفاوت بین تقسیم $rflow$ ، $rCVR$ و $rvol$ را در بین درجات مختلف تومور ارزیابی کنند. یک نمونه تست Wilcoxon برای ارزیابی اینکه در چه جمعیتی از بیماران نسبت نرمال شده CVR به طور معناداری کمتر از یک باشد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از OriginPro 8.0. اجرا شد.

نتایج

هیچ موردی از این جهت که تحت تاثیر ارتیفکت های حساسیتی شدید باشد به طوری که نیاز به کنار گذاشته شدن از بررسی ROI داشته باشد مدنظر قرار نگرفت. در این مطالعه در همه موارد، تقریباً توافق صد درصدی بین مناطقی وجود داشت که فاقد فعال سازی مورد انتظار در نواحی حسی- حرکتی و زبانی بر روی طرح های فعال سازی BOLD مرتبط با کار، همانطور که در تصاویر fMRI بالینی پس پردازش شده بر روی سرور PACS ما به عنوان بخشی از پرونده پزشکی الکترونیکی موجود برای هر بیمار تصویر سازی شد و نواحی CVR کاهش یافته منطقه ای در طرح های BOLD BH CVR وجود داشت. این ثابت کننده این بود که CVR کاهش یافته ناحیه ای در هر بیمار ریسک بالایی از NVU را منعکس می کند. همانطور که جدول 1 نشان می دهد 94.7 درصد توافق دیده شد که در آن یک مورد جدا افتاده وجود داشت که یک تومور ریشه دار را نشان می داد که تنها شامل کورتکس جزیره ای چپ و عقده های قاعده ای چپ بدون هیچ گسترشی در کورتکس قدامی چپ و کورتکس گیجگاهی در نواحی مدنظر برای فعال سازی قشری زبان بود. در شکل 2 دو نمونه نشان دهنده طرح های فعال سازی BOLD مرکب مربوط به کار و طرح های BH CVR متناظر مورد درجه یک و درجه دو در این مطالعه ارائه می شوند. در هر دم مورد فقدان فعال سازی کاری در مناطقی که CVR به صورت ناحیه کاهش یافته است وجود دارد؛ در نمونه شماره یک، فقدان فعال سازی مورد انتظار در ناحیه Wernicke در فعالیت های زبانی پذیرنده علی رغم نفوذ زبانی چپ در این بیمار راست دست دیده می شود، در حالی که در نمونه دو در یک فعالیت حسی- حرکتی که در آن فعال سازی قرینه دو جانبه مورد انتظار است، عدم فعال سازی به صورت ipsilesionally در قشر حسی- پیکری اولیه راست علی رغم وجود حرکت دست چپ که تقریباً به صورت بالینی حفظ شده است و عملکرد حسی دیده می شود.

در جدول 2 rCVR ، rvol و rflow برای هر بیمار آن طور گزارش شده اند که توسط دو ارزیاب همراه با مقادیر متوسط و انحرافات استاندارد مرتبط محاسبه شده اند. مقدار ICC به هر سه متغییر مدنظر نیز گزارش شد که یک اعتبار درون ارزیابی را برای rCVR علاوه بر rvol و rflow نشان داد.

در گروه تومور درجه چهار یک ارتباط معکوس خطی دارای اهمیت آماری بین rCVR و rflow و یک رابطه معکوس خطی سطح trend بین rCVR و rvol یافت شد. در گروه درجه سه یک رابطه معکوس خطی دیده شد، اگر چه ضعیف تر از گروه درجه چهار بود و هیچ رابطه دارای اهمیت آماری بین هر یک از rvol یا rflow و rCVR دیده نشد. در گروه درجه دو روابط خطی مثبت بی اهمیت اما خفیف بین rCVR و rvol علاوه بر rCVR و rflow ذکر شد.

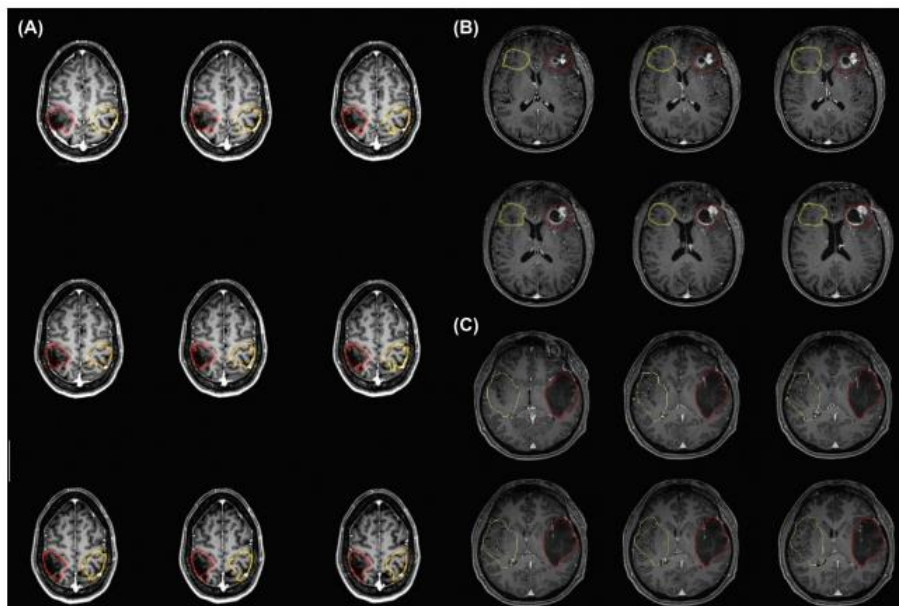


Figure 1: Examples of ROIs as drawn by one of the two observers in three cases included in this study. In (A) the ROI encompasses the entire lesion with most of the primary sensorimotor cortex in the precentral and postcentral gyri ("ipsilesional") and its contralateral homologous region ("contralateral") in a patient with a right perirolandic grade III anaplastic astrocytoma. (B) represents a patient with a glioblastoma in the left frontal lobe. In this case the lesion and part of the left inferior frontal gyrus (IFG) [Broca's area] were included in the ipsilesional ROI. Likewise the contralateral ROI included also the homologous right IFG. A patient with a grade II astrocytoma in the left temporal lobe is represented in (C). In this case the ipsilesional ROI encompasses the lesion and part of the expected Wernicke's area (left superior temporal gyrus) with its contralateral ROI including the right hemisphere homologue of Wernicke's area.

تقسیمات rvol و rflow در بین سه گروه بر طبق نتایج kruskal wallis به شکل معناداری متفاوت بودند. مقایسه چندگانه تست های غیر پارامتریک Mann Whitney تفاوت های آماری مهمی را در تقسیمات rvol و rflow در بین درجه دو و چهار و بین درجه سه و چهار علاوه بر تفاوت بین گروهی که شامل ترکیبی از بیماران درجه دو و درجه سه و گروهی که تنها شامل بیماران درجه چهار بود را گزارش کرد. در مقابل، هیچ تفاوت آماری معناداری در

این نسبت های بین گروههای درجه دو و سه یافت نشد. آزمایشات *kruskal wallis* تفاوت آماری معناداری را در توزیع *rCVR* در بین گروههای مختلف بیماران گزارش نکرد. شکل چهارتوزیع *rCVR* برای گلیوما های درجه دو و درجه سه را که با یکدیگر جمع شده اند در مقایسه با غده گلیایی درجه چهار که با رگ زایی تشخیص داده می شود را نشان می دهد و یک هم پوشانی بین دو گروه قابل مشاهده است. علاوه بر این، توزیع *rCVR* به صورت آماری معناداری در هر گروه کمتر از یک بود. در توزیع *rCVR* در گروه شامل تومورهای درجه دو و سه تنها یک مورد نسبت *CVR* بزرگتر از یک را نشان داد. جزئیات آماری تجزیه و تحلیل در جدول سه گزارش شده اند.

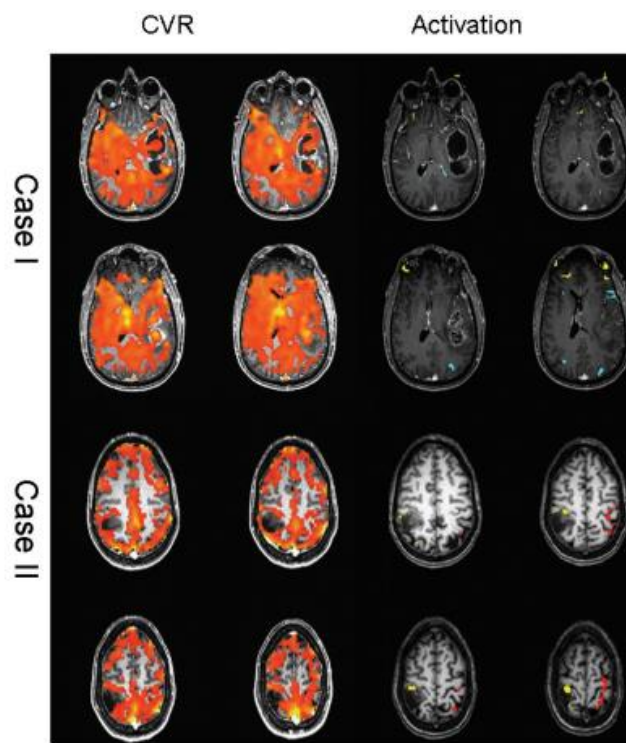


Figure 2: Example of composite BOLD activation map and corresponding CVR map for a high grade tumor (case I) and low grade tumor (case II). In case I the composite language map, including a Silent Word Generation task (color coded cyan, 0.35 cross correlation statistical threshold) and a sentence listening comprehension task (color coded yellow, 0.35 cross correlation statistical threshold) does not show any activation corresponding to the area of decreased CVR in the left hemisphere Wernicke's area (patient is right handed). In case II a reduction of percentage signal change compared to the contralateral side in the CVR map is seen, and a composite motor activation map including a right (color coded red, 5.0 t value statistical threshold) and left (color coded yellow, 5.0 t value statistical) hand opening and closing task, shows absence of activation in the right primary somatosensory cortex corresponding to the area of regionally decreased CVR.

جدول 2 نسبت های تصویر برداری کارکردی بیماران برای هر ارزیاب

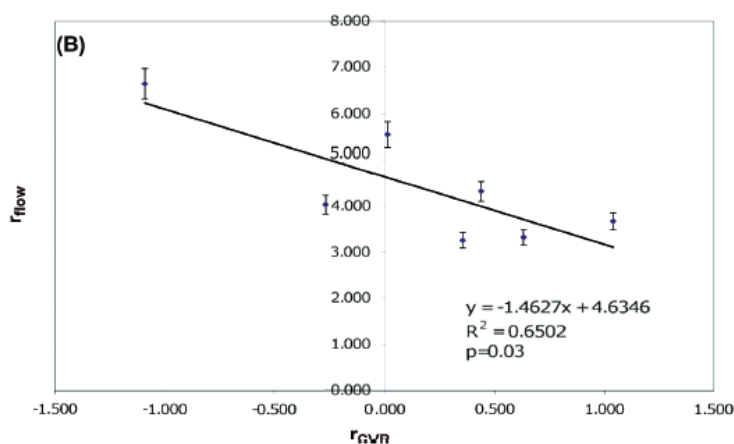
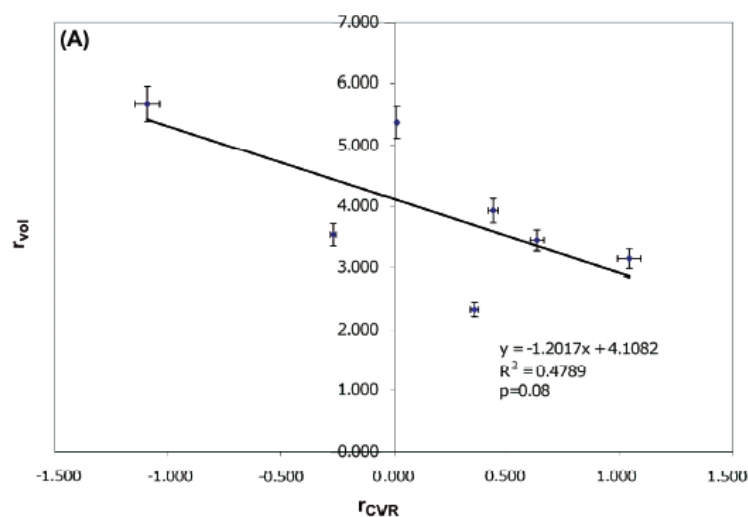
Patient	f_{CVR}				f_{vol}				f_{flow}			
	Rater 1	Rater 2	Mean	St dev	Rater 1	Rater 2	Mean	St dev	Rater 1	Rater 2	Mean	St dev
1	-1.195	-1.000	-1.098	0.138	5.755	5.592	5.674	0.115	6.770	6.520	6.645	0.177
2	-0.270	-0.260	-0.265	0.007	3.530	3.530	3.530	0.000	4.025	4.040	4.033	0.011
3	0.010	0.012	0.011	0.001	5.160	5.588	5.374	0.303	5.390	5.700	5.545	0.219
4	0.230	0.270	0.250	0.028	2.753	2.340	2.547	0.292	3.370	2.450	2.910	0.651
5	0.290	0.270	0.280	0.014	2.184	2.920	2.552	0.520	2.280	2.950	2.615	0.474
6	0.320	0.390	0.355	0.049	2.163	2.511	2.337	0.246	3.110	3.410	3.260	0.212
7	0.416	0.460	0.438	0.031	3.908	3.922	3.915	0.010	3.940	4.700	4.320	0.537
8	0.595	0.670	0.633	0.053	3.450	3.430	3.440	0.014	3.380	3.270	3.325	0.078
9	0.766	0.873	0.819	0.075	2.873	2.799	2.836	0.053	2.882	2.807	2.845	0.052
10	0.030	0.031	0.031	0.000	2.372	2.265	2.319	0.075	2.604	2.517	2.561	0.061
11	0.560	0.563	0.562	0.002	2.541	1.609	2.075	0.659	4.764	4.343	4.554	0.298
12	0.498	0.638	0.568	0.099	2.276	2.850	2.563	0.406	2.486	3.101	2.794	0.435
13	0.427	0.573	0.500	0.104	2.722	2.467	2.594	0.180	2.771	2.583	2.677	0.133
14	0.978	1.104	1.041	0.089	3.192	3.094	3.143	0.069	3.742	3.606	3.674	0.097
15	0.042	0.094	0.068	0.037	2.273	2.141	2.207	0.093	2.282	2.256	2.269	0.018
16	0.341	0.556	0.449	0.152	1.740	1.720	1.730	0.014	1.937	1.912	1.925	0.018
17	1.231	1.558	1.395	0.232	2.654	2.518	2.586	0.096	2.766	2.755	2.761	0.008
18	0.204	0.148	0.176	0.040	2.430	2.718	2.574	0.204	2.622	2.848	2.735	0.160
19	0.446	0.381	0.414	0.046	1.404	1.314	1.359	0.064	1.494	1.392	1.443	0.072
ICC		0.972				0.943				0.947		

بحث ها

اگرچه BOLD fMRI در حالت کلی یک تکنیک موثر ترسیم کردن قبل از جراحی است، شواهد فزاینده نشان می دهد که پاسخ BOLD در نزدیکی یا درون کورتکس بیمار ممکن است کاهش یابد و ممکن است به درستی فعالیت عصبی را منعکس نکند. به خصوص، خطر بالای فعال سازی منفی کاذب در مجاورت تومور مغزی به دلیل NVU نگرانی درباره اعتبار BOLD fMRI در این محیط افزایش می دهد. بنابراین، وجود NVU ایجاد شده از طریق ضایعه ممکن است به استنباط های نادرست در ارتباط با جانبی گرایی نیمکرهای و دوباره سازماندهی عملکردی منجر شود. فرضیه ای که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت این است که تصویر سازی BOLD BH CVR ارزیابی بهتری از NVU در بین همه درجات گلیوما نسبت به تصویر برداری پرفیوژن T2*DSC ایجاد خواهد کرد که تنها می تواند چنین خطری را در گلیوماهای درجه بالا که رگ زایی را نشان می دهند و در بیمارانی که تصویر برداری فانکشنال را برای برنامه ریزی قبل از جراحی تجربه کرده اند، کشف کند. برای آزمایش این فرضیه، ما CVR و متریک های پرفیوژن را در یک نمونه بسیار ناهمگن از تومورهای مغزی، شامل ضایعات WHO درجه دو، سه و چهارمقایسه کردیم.

در گروه درجه چهار، یک جریان خطی معکوس آماری مهم در بین $rCVR$ و $rflow$ علاوه بر تاثیر مشابه سطح روند در بین $rCVR$ و $rvol$ یافت شد. این نتایج بحث برانگیز هستند زیرا تصویربرداری پرفیوژن MR و ترسیم BH CVR اساس تکنیک های متفاوتی هستند؛ اولی یک رویکرد تصویر برداری وضعیت ساکن را نشان می دهد، در حالی که دومی یک تکنیک تصویر برداری دینامیک را نشان می دهد که اینکه چگونه $microvasculature$ به یک محرک پاسخ می دهد. تکثیر نئوواسکولاچر با توانایی خود تنظیمی بالا در کورتکس مغزی مجاور تومورهای مغزی یک توضیح محتمل برای این نتایج است زیرا سیگنال های BOLD fMRI در طی یک فعالیت یک فعالیت BH به طور عمده به تغییرات در CBF مرتبط است. همانطور که توسط کوهن و دیگران نشان داده شد، بزرگی و دینامیک سیگنال BOLD به میزان زیادی به سطوح CBF بنیادی بستگی دارد و چندین مطالعه بالینی جداسازی بین پاسخ عصبی و CBF در بیماران با بیماری های عروقی را گزارش کرده اند. نتایج ما یافته های مطالعات قبلی را حمایت می کند که در آنها اندازه گیری مستقیم واکنش مغزی_عروقی اجرا نشده بود.

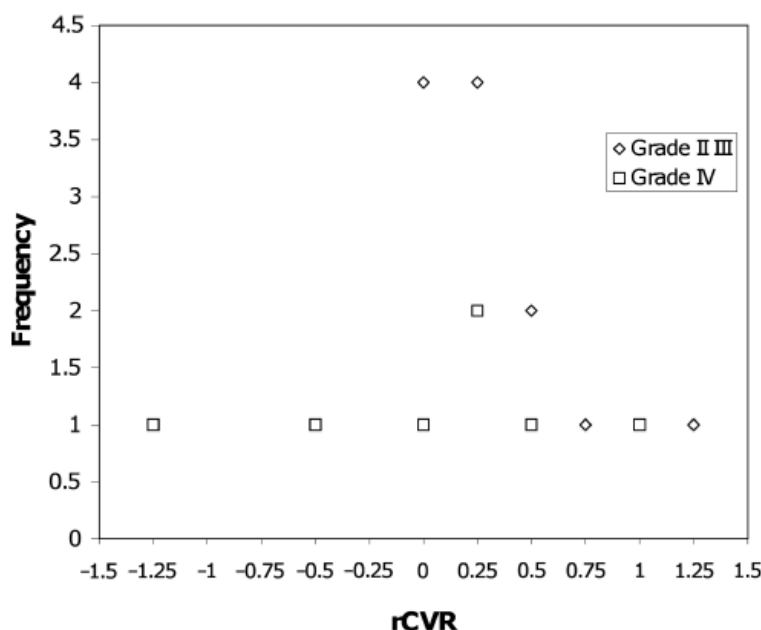
نتایج برای درجه دو و سه موافق مطالعه قبلی هستند که CVR کاهش یافته در یک گروه از 6 گلیوماهای درجه دو و یک گلیوماهای درجه سه را گزارش کردند و همچنین نشان دادند که منفی کاذب در طرح های فعال سازی BOLD به دلیل NVU ممکن است درون این ضایعات موجود باشد که به طور کلی با مناطقی از هایپر پرفیوژن تشخیص داده نمی شوند. CVR ایپی سیلیشنال کاهش یافته و نبود ارتباط بین CVR و متریک های پرفیوژن بیان می دارند که $T2^*DSC$ قادر به ارزیابی دقیق CVR در این زیرمجموعه از گلیوماها نیست.



شکل 3: پدیده جفت شدن عصبی- عروقی ممکن است به عنوان آبخاری از وقایع در نظر گرفته شود و اختلال هر یک از این وقایع برای تولید NVU کافی است. این آبخار جفت سازی عصبی- عروقی با فعالیت الکتریکی نورونی به عنوان اولین جزء آن شروع می شود. در ادامه انتقال سیناپسی وانت قال دهنده عصبی مرتبط، استروسیت ها، واسطه گره های شیمیایی مانند نیتروس اکسید، پروستو گلاندین، گلو تامات، Ca^{2+} ، K^{+} ، ATP، گلوکوز و لاکتات و نهایتاً سلولهای ماهیچه ای صاف در مویرگها نقش مهمی را در این آبخار ایفا می کنند.

هم تصویر برداری پرفیوژن $T2^*DSC$ و هم ترسیم BOLD BHCVR به ارزیابی این جزء عروقی از آبخار اجازه می دهند. عدم کارایی در این سطح عروقی یک دلیل کافی اما نه ضروری برای NVU است زیرا بسیاری از ویژگی های تومورهای مغزی ممکن است اجزاء بنیادی آبخار را تحت تأثیر قرار دهد. به عبارت دیگر CVR ناحیه ای معیوب

خطر بالایی از NVU را نشان می‌دهد. اگر چه آن نمی‌تواند فعال سازی منفی صحیح را از فعال سازی منفی کاذب در طرح های فعال سازی BOLD مربوط به کار تشخیص دهد زیرا ممکن است که کورتکس eloquent مشهودی در یک منطقه از کورتکس که CVR معیوبی را نشان می‌دهد وجود داشته یا نداشته باشد. در هر حال اگر کورتکس eloquent در محل CVR منطقه ای معیوب وجود داشته باشد، سپس حضور این CVR معیوب الزاماً حضور NVU را بیان می‌کند. در هر حال، در این الگوی ما وجود 100٪ تطابق بین CVR کاهش یافته منطقه ای و عدم فعال سازی BOLD مربوط به کار در یک منطقه از کورتکس eloquent مورد انتظار که تومور در آن نفوذ کرده است یا در مجاورت تومور قرار دارد به این معنی است که تصویر سازی BHCVR قادر به کشف NVU است. جدول 1 تطابق 94.7٪ در کوهورت ما با 19 بیمار را نشان می‌دهد. یک مورد جدا افتاده نمونه ای را نشان داد که تومور در آن نفوذ نکرده یا مجاور کورتکس eloquent مورد انتظار نبود. بیشتر بیماران که توسط جراحان اعصاب برای تصویر سازی بالینی قبل از جراحی با fMRI از مؤسسات ما ارجاع شده بودند برای نقشه برداری پیش از جراحی انتخاب شده بودند زیرا تصویر سازی ساختاری نزدیکی به مناطق قشری مورد انتظار را نشان می‌دهد اما این مورد outlier یک استثناء بود. بنابراین، این تعجب آور نیست که NVU تقریباً در همه موارد نشان داده شده بود.



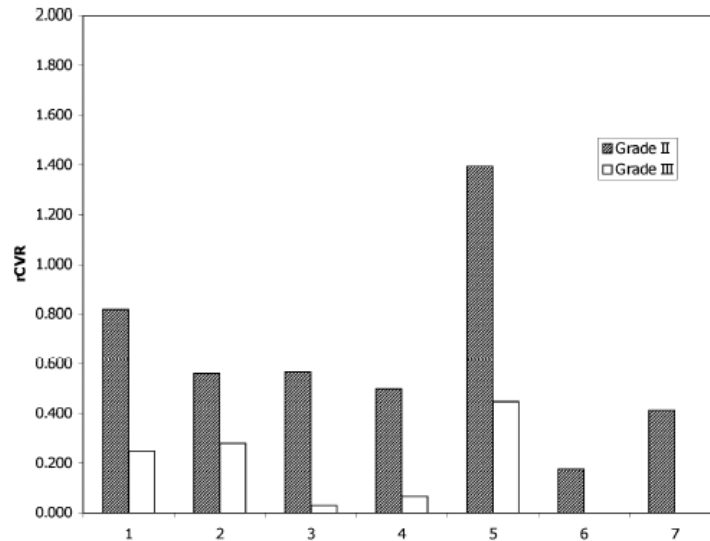
شکل 4: هیستوگرام تقسیم r CVR در بیماران با تومورهای درجه دو و سه و بیماران با تومور درجه 4. همانطور که توسط آزمایش Kruskal wallis ارزیابی شده است، در اینجا یک هم پوشانی بین دو گروه از مقادیر Rcvr وجود

دارد

در حالی که در تومورهای درجه بالا از دست دادن خود تنظیمی و CVR به دلیل رگ زایی تومور احتمال کمی دارد که دلیل اصلی NVU را نشان می دهد. ماهیت نفوذی تومور گلیایی همچنین ارتباطات نورونی با احاطه کننده های میکرو اسکولاجر و استروسیت ها را با هم مصالحه می کند و بنابراین منجر به کاهش اثر BOLD حتی در گلیوماهای با درجه پایین می شود. در هر حال یافته های مادر این مطالعه به اختلال عملکرد نورونی یا استروسیتی مرتبط نمی شوند، زیرا فعالیت BLT که ما آن را به کار گرفتیم انتظار نمی رود که به فعال سازی قشری کاری منجر شود، اما این انتظار می رود که پاسخ عروقی BOLD را از هایپر کاپنیا مجزا کند. علاوه بر این در حالی که در گلیوماهای درجه 4 نئواسکولاریت غیر معمول همانطور که با افزایش غیرعادی تعداد رگ ها مشخص می شود، هم نشان دهنده ساختار و هم فیزیولوژی غیرعادی باشد که شامل تراوایی و وازواکتیویته غیرعادی است که این احتمالاً توصیفی برای NVU است، یک توصیف جایگزین ممکن است یافته های مشابه، ما را درباره CVR کاهش یافته غیرعادی در گلیوماهای درجه پایین موجه کند. توصیف ممکن است الزاماً شامل اجزاء استروسیتی / سیناپسی نورونی قالب متصل کننده نئواسکولار نباشد، بلکه ممکن است مستقیماً واسکولاریت که با این تومورهای درجه پایین منتشر شده است را شامل شود. انتشار تومور در سطح استروسیتی ممکن است منجر به فیزیولوژی غیر عادی رگ های ساختاری نرمال شود که به ضایعه نفوذ کردند که الزاماً از تعداد در مقابل بافت مغزی نرمال افزایش نمی یابد. چگالی عروقی افزایش یافته در تومورهای نفوذی با درجه پایین ممکن است توصیفی برای نبود هایپر بروفیوژن ناحیه ای در این ضایعه ها باشد اما آسیب فیزیولوژیک Vasculatur نفوذ کننده ممکن است منجر به وازواکتیویته ناحیه ای کاهش یافته شود. شکل های 4 و 5 این را نشان می دهند. صرف نظر از درجه تومور، ipsilesional CVR کاهش یافته در خویشاوندی مناطق دگر سوم مشابه در همه موارد بود، مخصوصاً در 17 مورد از 19 مورد شامل درجه های 2 تا 4، مقادیر rCVR کمتر

از 1 بودند که نشان دهنده ipsilesional CVR کاهش یافته غیرعادی بود. تنها یک تومور درجه 4 یک مقدار CVR تقریبی 1 را نشان داد و یک تومور درجه 2 یک مقدار CVR تقریباً بزرگتر از 1 را نشان داد.

طرح های CVR که برای ای مطالعه گزارش شدند از طریق اجرای یک دنباله T2*BOLD EPI با بیمارانی که الگوی BH را ایفا کرده بودند به دست آمد. این دنباله یک تکنیک تثبیت شده برای ارزیابی واکنش مغزی-عروقی را نشان می دهد زیرا واسکولچر مغزی شدیداً مسئول تغییرات در O₂ و CO₂ خون است و این فعالیت میتواند به سادگی در یک پروتوکول MRI/DTI کارکردی بالینی برای برنامه های قبل از جراحی در بیماران با تومور مغزی اجرا شود. برای مقادیر پرفیوژن ما از یک دنباله EPI T2* اکوگرادیان تقویت شده کنتراست با وزن حساسیت استفاده کردیم زیرا مقادیر rCBV مبتنی بر اکوگرادیان بهتر با درجه تومور نسبت به اکو اسپین مبتنی بر مقادیر rCBV مرتبط شوند. اشکال اصلی استفاده از یک اکوگرادیان این است که آن همچنین به ماکرو واسکولچر حساس است که باید از ROI درجایی که rCBV و rCBF محاسبه شوند باید مستثنی شود. در هر حال همان طور که در بخش متدها بیان شد، ما از تصاویر پست کنتراست با وزن T1 استفاده کردیم تا ROI را درجایی که این رگ ها می توانند به آسانی تضعیف شده و بنابراین از ردیابی ROI مستثنا شوند ترسیم کنیم. یک الگوریتم پست پردازنده برای تصحیح نشت عامل کنتراست بکار برده شد زیرا اثبات شده است که rCBV برای تثبیت کنتراست اصلاح شده است بهتر با درجه تومور نسبت به متریک پرفیوژن نشتی-اصلاح نشده مرتبط می شوند. تراوش یک تضعیف مصنوعی را در قطره سیگنال عبوری را باعث می شود که به نوبه خود باعث کم برآورد کردن rCBV باشد.



شکل 5: توزیع rCVR برای گروهی از بیماران با تومورهای درجه دو و سه دسته بندی شده. در 11 مورد از 12 مورد rCVR کمتر از 1 است. میزان متوسط مطابق با نمونه آزمایش Wilcoxon کمتر از یک است.

جدول 3. خلاصه ای از نتایج تجزیه و تحلیل آماری برای متغیرهای rflow و rCVR, rvol

	Kruskal Wallis test	One sample Wilcoxon test		
	Grade II vs. III vs. IV	Grade II	Grade III	Grade IV
r_{CVR}	$H = 4.29, p = 0.12$	$z = -1.94, p = 0.02$	$z = -1.89, p = 0.03$	$z = -2.11, p = 0.01$
		Mann Whitney test		
	Grade II vs. III	Grade II vs. IV	Grade III vs. IV	Grade II + III vs. IV
r_{vol}	$z = -1.30, p = 0.10$	$z = -2.44, p = 0.007$	$z = -2.44, p = 0.007$	$z = -2.92, p = 0.002$
r_{flow}	$z = -0.81, p = 0.21$	$z = -3.07, p = 0.001$	$z = -2.76, p = 0.003$	$z = -3.51, p = 0.0002$

مقادیر به دست آمده برای ICC اثبات کردند که متدولوژی انتخابی، قابلیت تولید عالی برای طرح های CVR علاوه بر مقادیر rCBF همان طور که در یک مطالعه قبلی نشان داده شد را فراهم کرده است. ICC برای rCBF و rCBV در مقایسه با BOLD PSC اندکی کمتر بود زیرا ما پیکسل منفرد با بالاترین rCBF و rCBV در درون منطقه تومور برای متریک های پرفیوژن انتخاب کردیم در حالی که از CVR BOLD PSC متوسط در منطقه مشابه استفاده کردیم.

دلیل اصلی برای انتخاب پیکسل های منفرد با حداکثر مقادیر پرفیوژن به جای مقادیر پیکسل متوسط در درون یک ROI برای اجتناب از خطر دست کم گرفتن rCBF و rCBV متوسط توموری بوده بعنوان مثال در گلیوماهای

نکروتیک با درجه بالا، میانگین مقادیر پرفیوژن از اجزاء توموری جانبی تقویت کننده هایپرپرفیوز سلولی با مرکز نکروتیک غیر تقویت کننده به $rCBV$ و $rCBF$ متوسط کاهش یافته در ROIها منجر می شود.

انتخاب ROI برای تجزیه و تحلیل تومور مخصوصاً برای تومورهای با درجه بالا میتواند بحث برانگیز باشد. یک رویکرد حسی فقط مناطق تقویت کننده را در یک تصویر پست کنتراست وزنی $T1$ شامل میشود. در هر حال، عدم تطابق بین منطقه ای با حجم خونی افزایش یافته و تقویت کنتراست گزارش شده است. برای انتخاب ROI دگرسو، ما بافت مغزی طبیعی مشابه دگرسو شامل ماده خاکستری و سفید را برگزیدیم، در حالیکه بسیاری از مطالعات قبلی مقادیر پرفیوژن عادی شده را گزارش کرده اند تا ماده سفید را در بر نگیرد. به هر حال، هر کدام از این انتخابات نشان داده است که هیچ تاثیری در ارتباط بین $rCBV$ تومور و درجه تومور ندارد. علاوه بر این، برای عادی سازی CVR ، این اهمیت دارد که مناطق شامل ماده خاکستری را در یک ROI مشابه دگرسو شامل شود، زیرا تغییرات مربوط به $IPSILESIONAL CVR$ در زمینه تغییرات سیگنال مغزی به جای تغییرات ماده خاکستری CVR زیر جلدی باید مد نظر قرار گیرد، زیرا درک بالینی نتایج برنامه ریزی $BOLD fMRI$ پیش از جراحی تنها به فعال سازی مغزی وابسته است.

محدودیت اصلی این مطالعه اندازه نمونه کوچک کوهورت بیمارانی است که در این مطالعه بوده اند. مانیتاچ 19 بیمار را با تشخیص هیستوپاتولوژیکی تومورهای WHO مغزی درون محوری درجه 2 و 3 و 4 ارائه کردیم. یافته های این مطالعه نیاز است که در یک مقیاس بزرگتر در مطالعات آینده تکرار شوند. محدودیت دیگر این مطالعه استفاده از دنباله $T2^*DSC$ برای تصویر برداری پرفیوژن است. علیرغم استفاده از یک الگوریتم تصحیح تراوش برای ارزیابی صحیح $rCBV$ اثرات گردش مجدد عامل کنتراست نمیتواند کاملاً مد نظر قرار گیرد زیرا این اولین تکنیک مبنایی عبوری است. علاوه بر این، فقط یک مقدار خون تقریبی میتواند با این تکنیک بدست آید. استفاده از یک متد تقویت کنتراست دینامیک حالت پایا $T1$ ممکن است بعضی از این موضوعات را تحت پوشش قرار دهد. نهایتاً تکنیک BH مقدار عددی CVR را بدست نمیدهد زیرا امکان این وجود ندارد که سطح $PO2$ و pCO_2 را در طی فعالیت نظارت کند. یک تعداد از ابزارهای پزشکی اخیراً برای کنترل دقیق $end-tidal pCO_2$ ایجاد شده اند که تولید طرح

های کمی CVR را ممکن میکنند، اما استفاده از آنها در جریان کاری بالینی روتین با بیماران نسبتاً توان یا بیمارانی که به سختی همکاری میکنند هنوز مشکل ساز است.

در پایان، نتایج مانشان دادند که در حالی که ترسیم BOLD BH CVR ممکن است برای کشف خطر NVU در تومورهای درجه 4 به عنوان تصویرسازی MR پرفیوژن مفید باشد، این ممکن است به طور خاصی برای ارزیابی خطر NVU در تومورهای درجه 2 و 3 تقویت کننده‌ای که هایپرپرفیوژن را همان طور که در غده گلیایی انتظار می‌رود، نشان ندهد. بنابراین، این مطالعه مقدماتی امکان‌پذیری متنوع تصویربرداری BOLD BH CVR را برای ارزیابی خطر NVU طی گستره گلیوماهای مغزی نشان می‌دهد. نبود نئوواسکولوریتة تومور منحرف هایپرپرفیوژن مرتبط در تومورهای با درجه پایین ممکن است به صورت بالقوه منجر به دست کم گرفتن خطر NVU شود که به نوبه خود به شدت درستی ارزیابی طرح های فعال سازی BOLD fMRI استفاده شده برای ترسیم قبل از جراحی در این بیماران را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. اخیراً، طرح های fMRI تجاری موجود و فوری ممکن است به ساده کردن دستیابی به تصویر در طی مطالعات BOLD fMRI و نیاز به اجرای ترسیم CVR زمانی که فعال سازی مورد انتظار کورتکس زبانی وحسی-حرکتی دیده می‌شود را رفع کند. در هر حال در موردی که چنین فعال سازی مورد انتظاری به وضوح دیده نمی‌شود، ترسیم بسیار یک عنصر ضروری برای تجزیه و تحلیل کنترل کیفیت fMRI باقی می‌ماند، زیرا دارای این توانایی است که به طور مؤثری NVU را در تومورهایی با همه درجات همان طور که در این مطالعه نشان داده شده کشف کند.

References

1. Lehericy, S., Biondi, A., Sourour, N., Vlaicu, M., du Montcel, S.T., Cohen, L., Vivas, E., Capelle, L., Faillot, T., Casasco, A., Le Bihan, D., Marsault, C. Arteriovenous brain malformations: Is functional MR imaging reliable for studying language reorganization in patient? Initial observations. *Radiology* 223, 672-682 (2002).
2. Holodny, A. I., Schulder, M., Liu, W. C., Wolko, J., Maldjian, J. A., Kalnin, A. J. 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* 21, 1415-1422 (2000).
3. Donahue, M. J., Stevens, R. D., deBoorder, M., Pekar, J. J., Hendrikse, J., van Zijl, P. C. M. Hemodynamic Changes Following

- Visual Stimulation and Breathholding Provide Evidence for an Uncoupling of Cerebral Blood Flow and Volume from Oxygen Metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 29, 176-185 (2006).
4. Hou, B. L., Bradbury, M., Peck, K. K., Petrovich, N. M., Gutin, P. H., Holodny, A. I. Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage* 32, 489-497 (2006).
 5. Kleihues, P., Burger, P. C., Scheithauer, B. W. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 3, 255-268 (1993).
 6. Birn, R. M., Smith, M. A., Jones, T. B., Bandettini, P. A. The respiration response function: The temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage* 40, 644-654 (2008).
 7. Boxerman, J. L., Schmainda, K. M., Weisskoff, R. M. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 859-867 (2006).
 8. 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* 21, 1055-1063 (2002).
 9. Lee, Y. J., Chung, T. S., Young, S. Y., Lee, M. S., Han, S. H., Seong, G. J., Ahn, K. J. The role of functional MR imaging in patients with ischemia in the visual cortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 22, 1043-1049 (2001).
 10. Ulmer, J. L., Krouwer, H. G., Mueller, W. M., Ugurel, M. S., Kocak, M., Mark, L. P. Pseudo-reorganization of language cortical function at fmr imaging: A consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 213-217 (2003).
 11. Ulmer, J. L., Haccin-Bey, L., Mathews, V. P., Mueller, W. M., DeYoe, E. A., Prost, R. W., Meyer, G. A., Krouwer, H. G., Schmainda, K. M. Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: Implications for preoperative assessments. *Neurosurgery* 55, 569-579 (2004).
 12. Liu, H. L., Huang, J. C., Wu, C. T., Hsu, Y. Y. Detectability of blood oxygenation level-dependent signal changes during short breath hold duration. *Magn Reson Imaging* 20, 643-648 (2002).
 13. Cohen, E. R., Ugurbil, K., Kim, S. G. Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. *J Cereb Blood Flow Metab* 22, 1042-1053 (2002).

14. Jiang, Z., Krainik, A., David, O., Salon, C., Tropres, I., Hoffmann, D., Pannetier, N., Barbier, E. L., Bombin, E. R., Warnking, J., Pasteris, C., Chabardes, S., Berger, F., Grand, S., Segebarth, C., Gay, E., Le Bas, J. F. Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage* 52, 538-548 (2010).
15. Rossini, P. M., Altamura, C., Ferretti, A., Vernieri, F., Zappasodi, F., Caulo, M., Pizzella, V., Del Gratta, C., Romani, G. L., Tecchio, F. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 127, 99-110 (2004).
16. Attwell, D., Buchan, A. M., Charkpak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B. A., Newman, E. A. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 468, 232-243 (2010).
17. Paulson, O. B., Newman, E. A. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? *Science* 237, 896-898 (1987).
18. Ojemann, J. G., Miller, J. W., Silbergeld, D. L. Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery* 39, 253-259 (1996).
19. Rostrup, E., Larsson, H. B., Toft, P. B., Garde, K., Henriksen, O. Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxia. *NMR Biomed* 58, 41-47 (1995).
20. Sugahara, T., Korogi, Y., Kochi, M., Ushio, Y., Takahashi, M. Perfusion-sensitive M R imaging of gliomas: Comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 22, 1306-1315 (2001).
21. Wetzel, S. G., Cha, S., Johnson, G., Lee, P., Law, M., Kasow, D. L., Pierce, S. D., Xue, X. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: Interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 224, 797-803 (2002).
22. Wagner, M., Ulmer, J., Rand, S. Relationship between contrast enhancement and brain tumor neovascularity revealed by blood volume functional imaging. American Society of Neuroradiology 42nd Annual Meeting. Seattle WA, Oak Brook, II (2004).
23. Heyn, C., Poublanc, J., Crawley, A., Mandell, D., Han, J. S., Tymianski, M., terBrugge, K., Fisher, J. A., Mikulis, D. J. 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* 31, 862-867 (2010).