
脳梗塞急性期のMRIによる脳酸素代謝率の 画像化と血栓溶解療法の適応診断技術の開発

(課題番号 15591519)

平成15年度～平成17年度科学研究費補助金
(基礎研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成19年 2 月

研究代表者 松田 昌之

(滋賀医科大学 医学部 教授)

脳梗塞急性期のMRIによる脳酸素代謝率の画像化と血栓 溶解療法に適応診断技術の開発

(課題番号 15591519)

平成 15 年度～平成 17 年度科学研究費補助金(基盤研究(c)(2))研究成果報告書

平成 19 年 2 月

研究代表者 松田昌之
(滋賀医科大学 医学部 教授)

滋賀医科大学附属図書館



2005016354

研究代表者

松田昌之 滋賀医科大学 医学部 教授

研究分担者

椎野顯彦 滋賀医科大学 医学部 講師

研究経費

平成 15 年度 1,100 千円

平成 16 年度 1,200 千円

平成 17 年度 1,200 千円

総計 3,500 千円

学会誌等

1. Shiino A, Watanabe T, Maeda K, Kotani E, Akiguchi I, Matsuda M.
Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):17-26.
2. 椎野顯彦
MRI による脳血流定量法の開発—定量値に影響する不確定因子とその補正法の検討
インナービジョン 19・7 : 31-32, 2004
3. Shiino A, Nishida Y, Yasuda H, Suzuki M, Matsuda M, Inubushi T.
Magnetic resonance spectroscopic determination of a neuronal and axonal marker in white matter predicts reversibility of deficits in secondary normal pressure hydrocephalus.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Aug;75(8):1141-8.
4. Shiino A, Matsuda M, Morikawa S.
Overheating of Midas Rex MRIV motor by induced current.
Neurosurgery. 2003 Feb;52(2):479. No abstract available.
5. Shiino A, Morita Y, Tsuji A, Maeda K, Ito R, Furukawa A, Matsuda M, Inubushi T.
Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation level-dependent imaging: comparison with single-photon emission computed tomography.
J Cereb Blood Flow Metab. 2003 Jan;23(1):121-35.
6. Watanabe T, Akiguchi I, Yagi H, Onishi K, Kawasaki T, Shiino A, Inubushi T.
Proton magnetic resonance spectroscopy and white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with

Alzheimer's disease.

Ann N Y Acad Sci. 2002 Nov;977:423-9. No abstract available.

7. Suzuki M, Kouzaki H, Nishida Y, Shiino A, Ito R, Kitano H.
Cortical representation of hearing restoration in patients with sudden deafness.
Neuroreport. 2002 Oct 7;13(14):1829-32.
8. Iwami T, Nishida Y, Hayashi O, Kimura M, Sakai M, Kani K, Ito R, Shiino A, Suzuki M.
Common neural processing regions for dynamic and static stereopsis in human parieto-occipital cortices.
Neurosci Lett. 2002 Jul 12;327(1):29-32.
9. Suzuki M, Kitano H, Kitanishi T, Ito R, Shiino A, Nishida Y, Yazawa Y, Ogawa F, Kitajima K.
Cortical and subcortical activation with monaural monosyllabic stimulation by functional MRI.
Hear Res. 2002 Jan;163(1-2):37-45.

口頭発表

1. Shiino A., Abe S., and Matsuda M: Oxygen Metabolic Mapping by MRI-BOLD technique. 8th Xenon CT & CBF Conference, Cambridge, 9-12 July 2006
2. 椎野顯彦, 阿部清子, 山内 浩, 辻 篤司、松田昌之 :
MRI-BOLD による脳酸素代謝マッピング
第 18 回 日本脳循環代謝学会総会, 東京, 2006.11.10-11.
3. Shiino A, Higuchi K, Morita Y, Okazawa H, Yamauchi H, Matsuda M:
Correction factors for quantitative measurement of CBF by dynamic susceptibility contrast MRI.
XXIst International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and

Function

(Brain '03 & Brain PET '03), Calgary, June 29-July 3, 2003

4. 樋口一志, 椎野顯彦, 森田恭生, 辻 篤司, 松田昌之 :
BOLD 法を用いた脳白質病変の評価
第 15 回 日本脳循環代謝学会, 豊中, 2003.10.23-24
3. 阿部清子, 椎野顯彦, 松田昌之 :
MR-perfusion における SVD 解析の留意点
平成 15 年度 循環器病研究委託費 14 公-1 超急性期虚血性脳血管障害に
対する非侵襲的診断・モニタリングシステムの構築に関する研究
研究班会議, 豊中, 2003.12.15
4. Abe S, Shiino A:
The correlation of MR contrast perfusion quantification base on SVD
deconvolution.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine.
Twelfth Scientific Meeting and Exhibition, Kyoto, May 15-21, 2004.
5. 椎野顯彦, 森田恭生, 阿部清子, 山内 浩, 松田昌之, 犬伏俊郎 :
SDC 法における CBV 定量値の補正法の検討
第 32 回 日本磁気共鳴医学会大会, 大津, 2004.9.16-18.
6. 椎野顯彦, 阿部清子, 樋口一志, 松田昌之, 山内 浩 :
MR perfusion による定量値の補正法
第 16 回 日本脳循環代謝学会, さいたま, 2004.9.24-25.
7. 椎野顯彦, 阿部清子, 樋口一志, 山内 浩, 松田昌之 :
MRI による脳血流定量のための SVD フィルタリングの新しい手法
第 63 回 日本脳神経外科学会, 名古屋, 2004.10.6-8.
8. 阿部清子, 椎野顯彦, 松田昌之 :
SDC 法における CBF 定量値算出法
平成 16 年度 国立循環器病委託研究班会議, 豊中, 2004.10.12.

はしがき

滋賀医科大学にPETを導入して欲しいと思いつけて十数年以上経過した現在、気が付けば大学周辺の病院に3台ものPETが稼働状況にある。我が大学には、General Electric社による寄付講座からはじまり、MR研究のための人材、設備の環境に恵まれ、PETとは一線を画した研究、臨床に力を注ぐ流れがいつの間にかできてきたように思う。こうした中で、PETでしかできないと思われていた脳酸素代謝マッピングをMR装置で実現するという、これまで誰も成功したことのない研究に着手することになった。そもそもこの研究の契機は、functional MRIを用いた臨床研究をはじめたことであった。はじめは、functional MRIの手法を確立するのが主な仕事であったが、BOLDそのものの原理を考えると、脳の酸素代謝を調べることができるのではないかと、思うようになった。この着想は今から十数年以上も前から温めてきたもので、磁気共鳴学会などで知り合った研究者と意見を出し合い、意気投合したことを懐かしく思う。しかしながら、考えてはいても実際に何かを始めるには至らなかった。次の契機となったのは、国立循環器病センターが主体で行った、脳血流の定量化のための研究に参加したことであった。脳血流量の測定は古いようで新しい、簡単なようで難しい課題で、今日に至っても多くの研究論文が提出している。この研究では、アルゴリズムやプログラミングといった作業が必須で、他施設の多くの研究者の協力をいただくことになった。本学の学生をアルバイトとして雇い、MRとPETの被験者になってもらった。15名ぐらいの学生の協力を得たが、思いがけず、このうち2人の学生が、現在、脳神経外科医として私どもの講座に入局してくれている。脳外科医の希望者が少なくなる中、これも研究のありがたい副(主?)産物とも考えられる。さて、3番目の契機は言うまでもなく、文部科学省・日本学術振興会、科学研究補助金の交付であった。リナックスの場合は、プログラム1つにパソコン1台が必要になることが多く、MR造影剤も高額なため、研究費の援助は大変ありがたいものであった。この研究報告書を作成するにあたり、これまでご支援いただいた皆様に深く感謝の意を表します。

平成19年2月16日。

[はじめに]

血液の主成分であるヘモグロビンには、酸素と結合した鮮赤色の酸化ヘモグロビン (oxyhemoglobin) と暗赤色の酸素を遊離した還元ヘモグロビン (deoxyhemoglobin) の2つの状態があるが、磁界の中では、oxyhemoglobin は反磁性体(diamagnetic)であり、deoxyhemoglobin は常磁性体(paramagnetic)である。磁化率のちがいは、局所磁場の強さに変化をもたらすため、結果としてヘモグロビンの酸化/還元の推移は、MRIにおける信号強度の変化として観察されることになる。組織の磁化率の差にともなう局所磁場の不均一性は、画像の歪みやMR信号の不均一性をもたらすため、通常施行されるMRIの撮像条件では、スピネコ法(spin echo)をもちいて、こうした磁化率の差による信号強度の変化は補正されている。

小川らは酸化/還元ヘモグロビン濃度の差が、MRにおける信号強度にもたらす影響をラットの脳において観察した⁽¹⁾。磁化率の差を強調する目的で gradient echo 法をもちいて、上矢状静脈洞内の信号強度の変化を観察した結果、二酸化炭素負荷により、静脈洞の信号強度が増強されることを示した。これは、二酸化炭素負荷にともなう脳血流量の増加により、上矢状静脈洞内の oxyhemoglobin 濃度が増加したため、この現象を blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast として紹介した。局所脳の賦活にともなう脳血流量の増加によっても、賦活部位の脳の BOLD 信号が増加することから、この手法は、脳の機能局在を解明するのに多大な貢献をした。

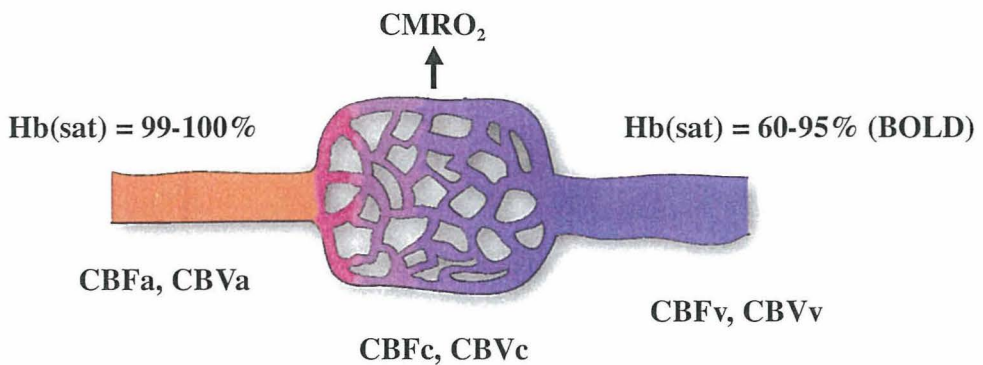
小川らの報告で興味深いのは、インスリン負荷による低血糖誘発でも、二酸化炭素負荷と同様のことが観察されたことである。これは低血糖により脳の酸素代謝率が低下すると、相対的に上矢状静脈洞内の oxyhemoglobin 濃度が増加するためであり、BOLD 法は脳の酸素代謝率を観察するのに役立つ可能性が示唆された。脳の主要血管に閉塞性病変があると、二酸化炭素負荷にともなう脳血流量の増加は減少あるいは消失する。このような脳循環予備能の低下は、脳梗塞の危険因子として知られているが、椎野らは BOLD 法により脳循環予備能が推測可能であることを報告した。このように、BOLD 法は脳機能マッピングにとどまらず、梗塞性病変への臨床応用の可能性がある。

脳機能マッピングの研究は、主に PET や MEG を用いて行われてきたが、最近では BOLD 法を用いた研究が数多くなされるようになった。これは、BOLD が通常の画像用 MR 装置で行えること、装置の費用が他のものより安価なこと、

操作が簡便、検査が非侵襲的であることに由来すると思われる。我々は、脳の酸素代謝の観察が MRI においても PET に近い成果が得られれば、同じ理由から臨床に役立つのではないかと考えている。

虚血に伴う不可逆性の予測に用いられるパラメーターとして、DWI による apparent diffusion coefficient (ADC) 値、perfusion MRI による定量 CBF が用いられてきた。ADC による評価では、虚血が進行する部位と回復する部位の鑑別はできないという報告⁽²⁾、定量 CBF では施設間のばらつきがあり、コンセンサスが得られていない。また、PET を用いた研究では、 $CMRO_2$ の方が ADC よりも ischemic penumbra 領域の予後の予測に優れているとの報告がある。そこでこの研究の目的は、1. BOLD 理論から脳の酸素代謝率($CMRO_2$)算出のアルゴリズムを完成すること、2. 得られた結果を PET と比較して妥当性を検討することである。さらに、3. 得られた $CMRO_2$ 値から血栓溶解療法の適応を決める閾値の設定、4. 定量 CBF 値と ADC、脳循環予備能との関連も合わせて検討し、血栓溶解療法の適応拡大と安全の確保のための検査法を確立することである。

BOLD から $CMRO_2$ 算出のための理論式



図は脳循環におけるヘモグロビンの酸素飽和度、脳血流、脳血液量、脳酸素消費量の関係を示した模式図である。動脈側の酸素飽和度はほぼ常に飽和状態で一定であり、脳血液量と脳酸素消費量によって変化するの静脈側の酸素飽和度である。脳が賦活されると、その領域の $CMRO_2$ の増加、さらにはその酸素消費量を上回る脳血液量が増加するため、静脈側の酸素飽和度の上昇と静脈側の血液量の増加をもたらす。この際、動脈側の酸素飽和度と血液量はほとんど変化しないと考えられるので、脳が賦活時の MRI での信号強度の変化は、主に

静脈側の酸素飽和度の変化と静脈側の血管体積の変化によると考えられる。小川らは、MRI の信号強度とヘモグロビンの酸素飽和度、静脈側の血液量との関係を次式で示した。

$$1/T_2^* \equiv R_2^* = C \cdot (1-Y)^\beta \cdot CBV_v \quad [1]$$

ここで、Y は静脈のヘモグロビン酸素飽和度、 CBV_v は静脈の血液量、 β はヘモグロビンの酸化/還元状態の磁化率の差と測定条件時の横緩和の関係を示すパラメーターで、 $\Delta R_2^* = (\Delta \chi)^\beta$ の関係で示される。

ヘモグロビンの酸素飽和度は、還元型ヘモグロビン濃度[dHb]と置き換えられるので、[1]式は次式に書き換えられる。

$$R_2^* = C [dHb]^\beta \cdot CBV_v \quad [2]$$

CBF の異なる 2 つの状態における R_2^* の変化は、

$$\begin{aligned} \Delta R_2^* &= C (CBV_v \cdot [dHb]_v^\beta - CBV_{v0} \cdot [dHb]_{v0}^\beta) \\ &= -C \{ 1 - (CBV_v / CBV_{v0}) \cdot ([dHb]_v / [dHb]_{v0})^\beta \} \quad [3] \end{aligned}$$

動脈側のヘモグロビンの酸素飽和度はほぼ 100% であるため、Fick の法則から脳酸素代謝には次式のような関係が成立する。

$$CMRO_2 \equiv CBF \cdot [dHb]_v \quad [4]$$

静脈血液量は脳血流量によって他動的に変化すると考えられるので、以下のようにより ΔCBF によって置き換えることができる。

$$\Delta CBV_v = \Delta CBF^\alpha \quad [5]$$

従って、方程式[3]は、次式のように書き換えることができる。

$$\Delta R_2^* = M \cdot \{ 1 - \Delta CBF^{\alpha \cdot \beta} \cdot \Delta CMRO_2^\beta \}, \quad [6]$$

$CMRO_2$ に変化がない状態で CBF のみを変化させると、[6]式における $\Delta CMRO_2$ は 1 になるので、M は ΔCBF と ΔR_2^* から求めるもとの可能になる。

従って、相対的な $CMRO_2$ は、次式によって求めることが可能である。

$$rCMRO_2 = CBF \cdot (R_2^* / M \times CBF^\alpha)^{1/\beta} \quad [7]$$

Davis ら⁽³⁾ が Monte Carlo simulations で求めた、 $\alpha = 0.38$ 、 $\beta = 1.5$ を用いた。

[方法]

測定装置には1.5Tの標準的なMR装置(GE, Signa-LX)を使用した。研究の目的、方法、造影剤の副作用、PETの被爆などの問題があるため、学内の倫理委員会で承認を得た後に研究を開始した。

I. CBFの測定

ガドリニウムをボラスで静注する dynamic susceptibility contrast (DSC) 法により測定した。測定には、共同研究者である椎野らが開発したプログラムを使用した。撮像条件は、gradient echo、4-shot EPIを用いた。TR/TE=285/23、FA=20°、band width=69.93、128×128 matrix、slice thickness=5mm、FOV=22cm。Multi-shot であるので、実質的な繰り返し時間は1.462秒であった。肘静脈に14Gまたは16Gのカテーテル針を挿入し、gadodiamide hydrate 10mlを約2秒で注入した。

得られた結果をパソコンにDICOMフォーマットで出力し、Ostergaardらの理論式を改良した独自のプログラムでCBFを算出した。詳細は、平成17年度に報告した科学研究補助金研究成果報告書(課題番号:14571309)を参照していただきたい。

II. BOLDの測定

Acetazolamide負荷前後のBOLDの測定は、gradient echo、one-shot EPIを用いて行った。その他の撮像条件はTR/TE=3000/50、FA=20°、band width=100kHz、128×128 matrix、slice thickness=5mm、FOV=22cm。スライスの位置はCBF測定と同じ位置として、50回撮像してその平均画像を作成した。その後の検討で、この方法では δ BOLDの算出に問題のあることが判明したため、息どめ負荷試験を追加して行った。詳細は、椎野らの報告を参照していただきたい⁽⁴⁾。撮像条件は、TR/TE= 3000/50 ms; flip angle, 60°; receiver bandwidth, 100 kHz; field of view, 24 cm; matrix, 128×128; slice thickness, 5 mm; slice gap, 7 to 10 mm; and imaging time, 5 minutes 2 seconds. 21秒または24秒間の息どめを3回行い、マトリックスごとの δ BOLDを求めた。

III. PETによるCMRO₂、OEFの測定

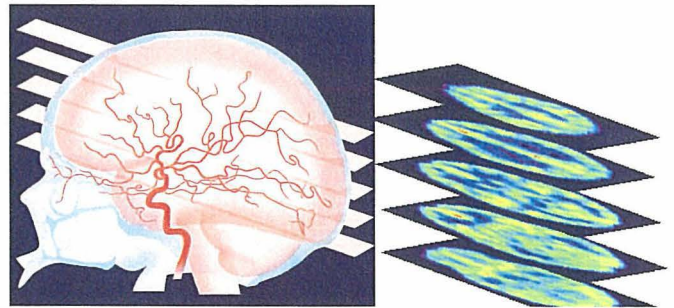
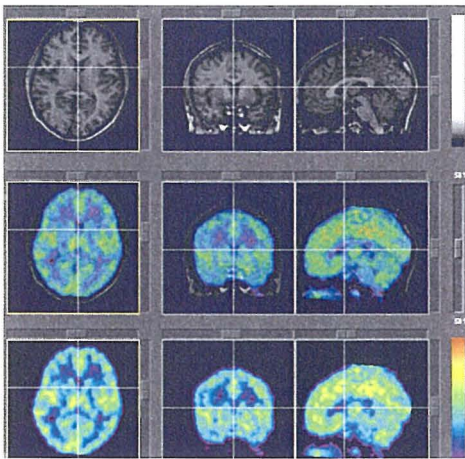
PETによる測定は滋賀県立成人病センター研究所に依頼した。詳細は山内氏らの報告を参照していただきたい。測定には全身用PET装置PCT-3600W system(日立メディコ、8リング15スライス)を使用した。C¹⁵O₂(300 MBq/minute) and ¹⁵O₂(500 MBq/minute)を持続吸入し5分間で測定した。定量の目的で橈骨動脈から

動脈血を採取した。VBVの測定は1.20 GBq of $C^{15}O$ を吸入させて測定した。CMRO₂とOEFはsteady-state法で算出し、CBVで補正した。

IV. 位置合わせ

PETとMRIのデータの位置合わせは、Dr. View (version 5.07; Asahi Kasei) を用いて行った。位置合わせのための脳3次元撮像の条件は、: TR/TE, 9.3/2 ms; matrix, 256×256; slice thickness, 1 mm; slice gap, -0.5 mm (overlapped)。PETと脳3次元像の位置合わせを自動で行い、MRIのスライスに合わせてPET画像をリスライスした。

Illustrative figures for registration and re-slice



Dr. View を用いて、MRI での脳3次元画像にPET の情報を重ね合わせて座標の登録を行い、MRI で求めたCBFのスライスと同じ位置、角度、スライス厚でPETの情報を切り出す。

V. 対象症例

この検査が研究目的であること、造影剤の急速静注が必要であることなどを説明して同意が得られた6例を対象とした。尚、DSCとPETにかかわる検査は、本学の倫理委員会で審査を受け承認された。PETの同意書は滋賀県立成人病センター研究所でDSCとは別にいただいた。対象6例の概要を下表に示す。症例1と2はDSCの結果、臨床的にPETによる酸素代謝の測定が必要ないと判断した。結果、症例3から6までの4例のみPETとの比較が可能であった。症例3は、PETのCMRO₂の結果、特に異常は認められなかった。症例4、5、6は局所的なCMRO₂の低下が認められた。OEFが増加している症例は、残念ながら認められなかった。

Summary of the cases

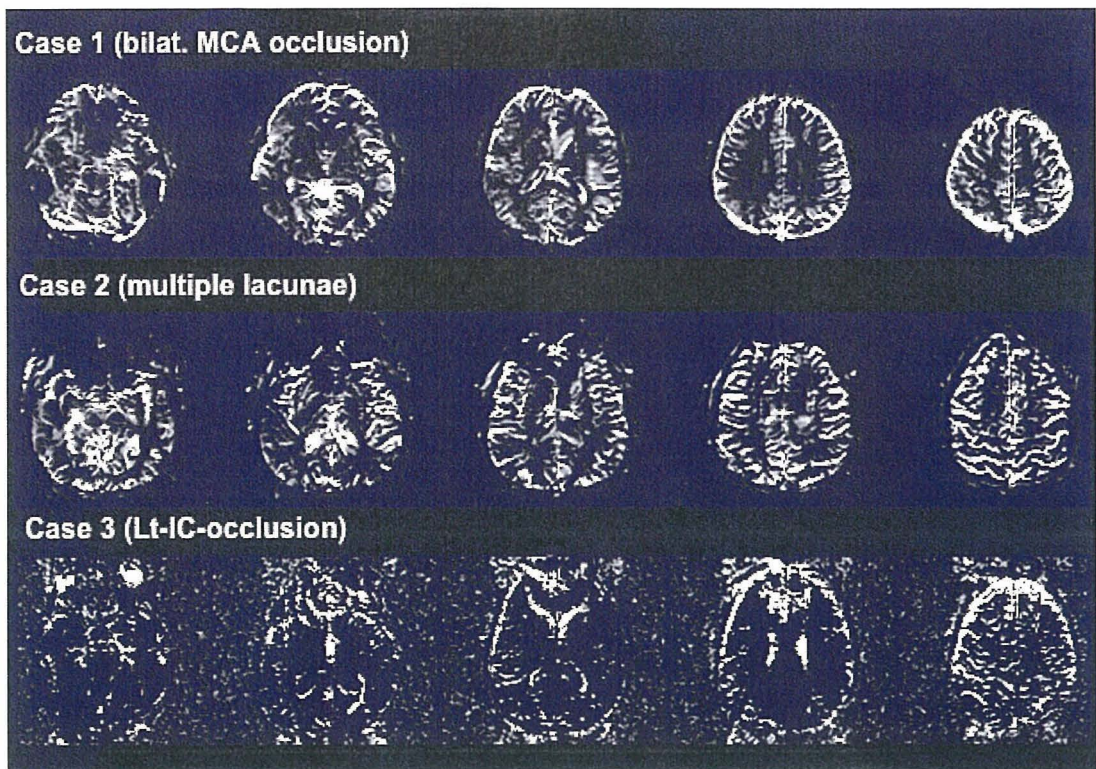
No	Name	Age	Sex	PET	CMRO ₂ *	Vascular lesion
1	H.E.	65	F	No	-	Bilateral MCA occlusion
2	I.H.	72	M	No	-	Multiple lacunae
3	S.H.	71	M	Yes	iso	Lt. IC occlusion
4	M.S.	53	M	Yes	dec	Rt. MCA occlusion
5	A.M.	63	F	Yes	dec	Rt. M ₁ occlusion, Lt. A ₁ ,M ₁ stenosis
6	S.M.	68	M	yes	dec	Lt. IC occlusion

*; results from PET. Iso; no regional CMRO₂ decrease, dec; local decrease of CMRO₂

[結果]

下図は症例1～3におけるacetazolamide負荷前後のdelta BOLDを示す。症例3では、負荷前後の頭位のズレによると思われるアーチファクトが目立つ。

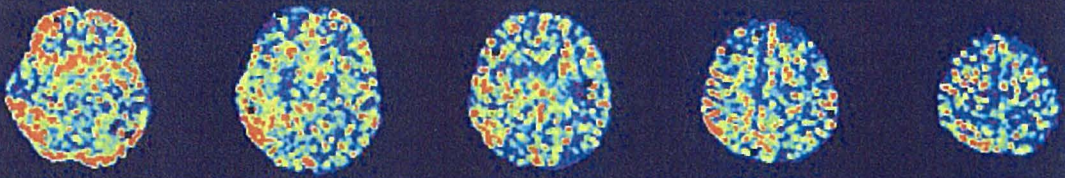
Results of delta BOLD mapping (Cases 1, 2, and 3)



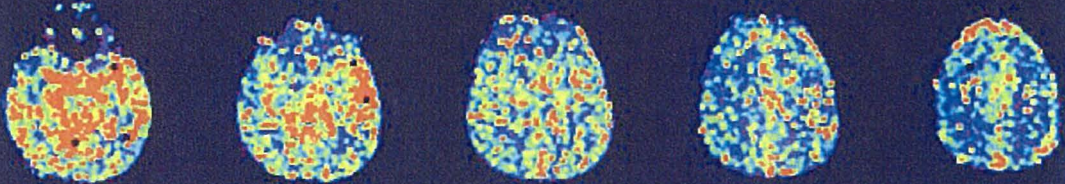
下図は症例1～3における算出されたCMRO₂マップである。いずれの結果も脳の灰白質と白質におけるCMRO₂のコントラストがなく、PETで見られるような結果とはほど遠い印象である。

Results of CMRO₂ mapping (Cases 1, 2, and 3)

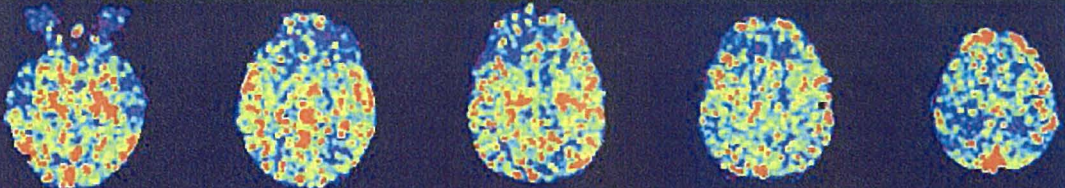
Case 1 (bilat MCA occlusion)



Case 2 (multiple lacunae)

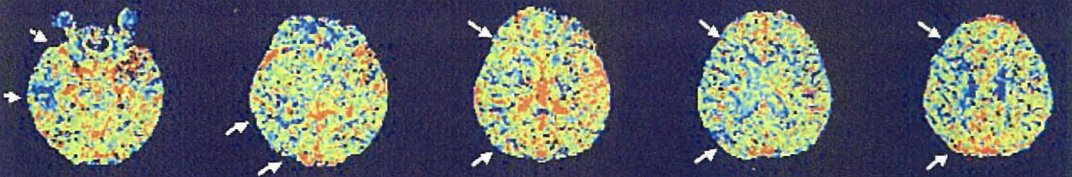


Case 3 (Lt-IC-occlusion)

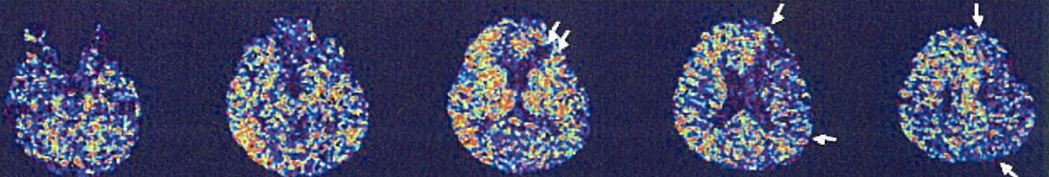


Results of CMRO₂ mapping (Cases 4, 5, and 6)

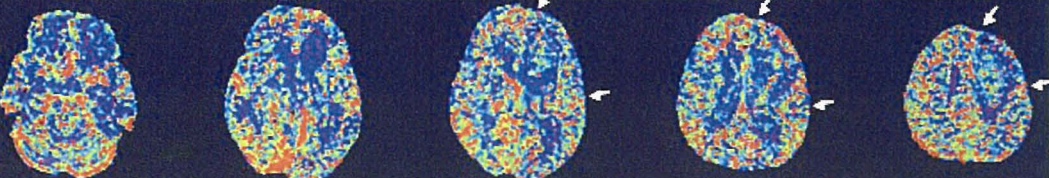
Case 4 (Rt-MCA occlusion)



Case 5 (Rt-MCA occlusion, Lt-A1,M1 stenosis)

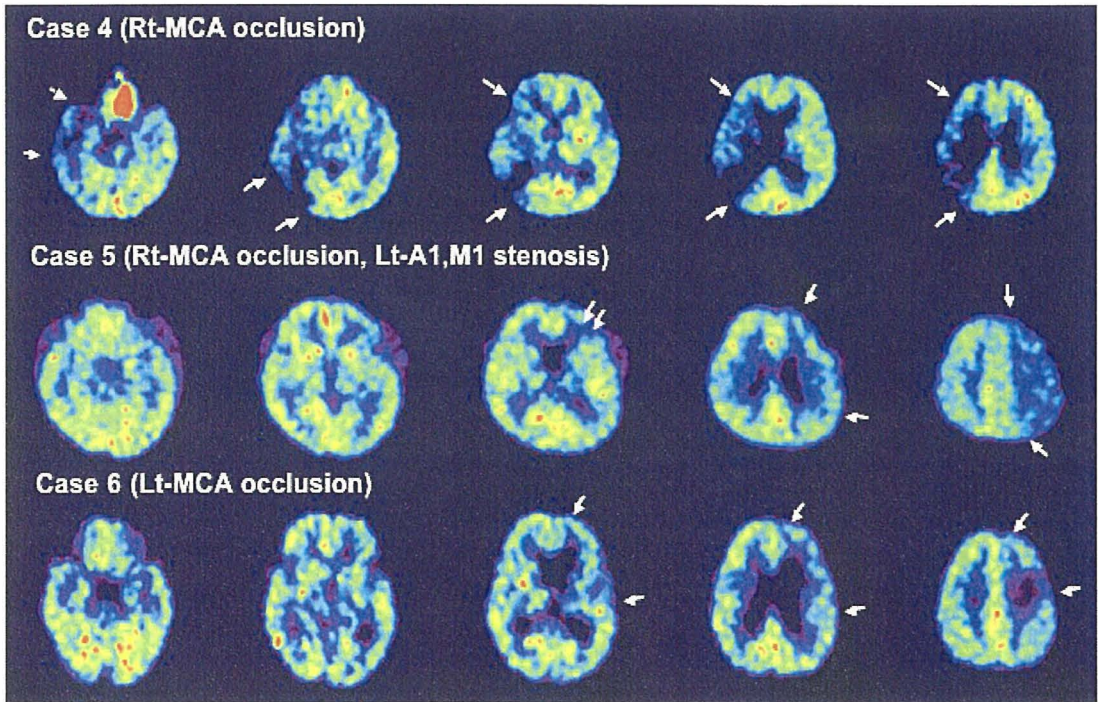


Case 6 (Lt-MCA occlusion)



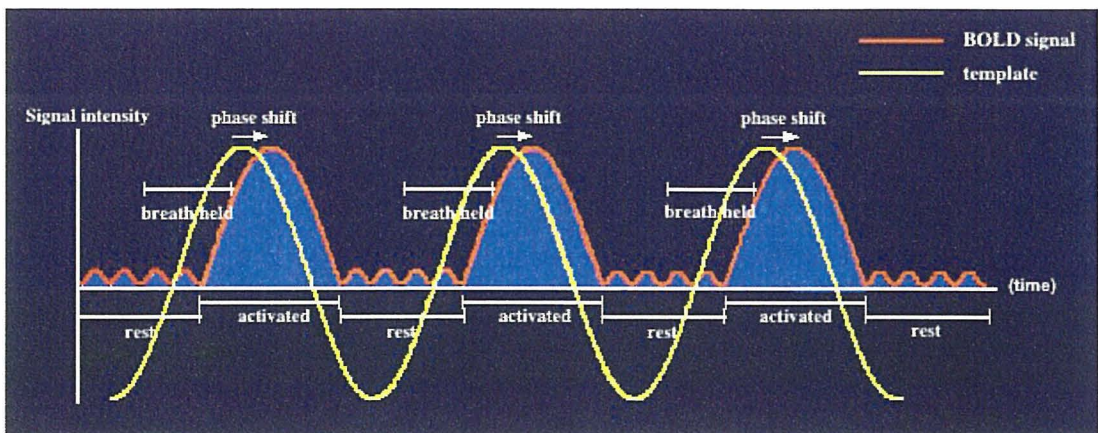
症例4-6では、検査中にMR装置のテーブルを動かさないようにして撮像し、同様にCMRO₂を算出した。下図のPETの結果と較べると脳酸素代謝率が低下している領域が一致しているように見える。

Results of PET-CMRO₂ (Cases 4, 5, and 6)



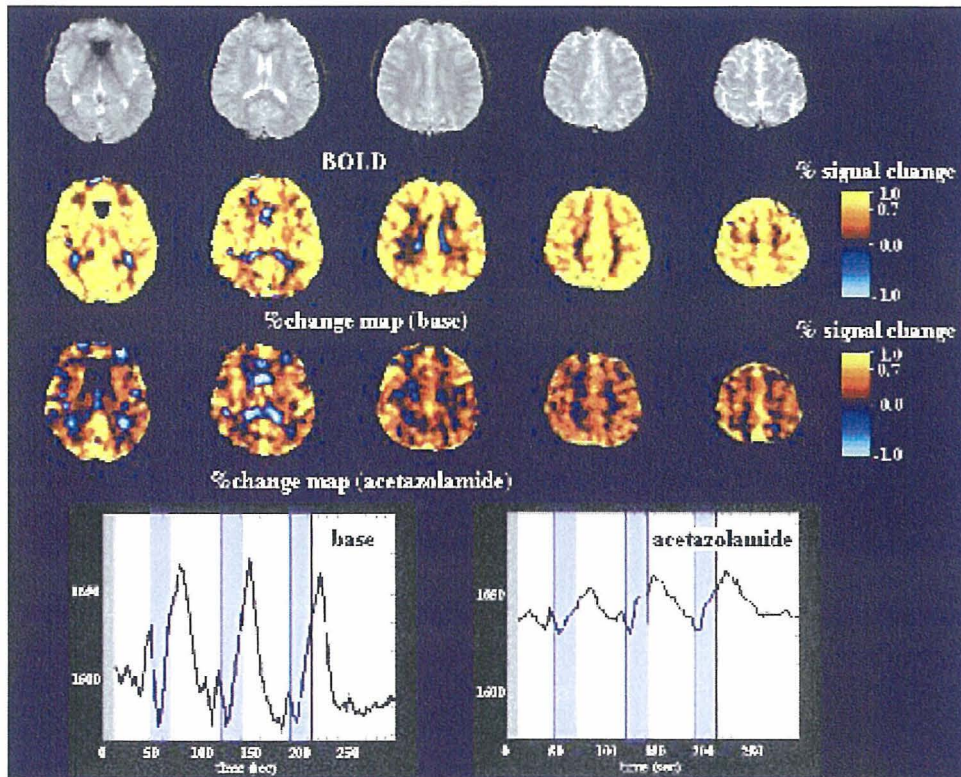
より正確なdelta BOLDを得るために、DSC-CBF撮像の前に息どめ負荷試験をした。下図はその模式図であるが、3回の息どめから下図の青色の領域をdelta BOLDとして求めた。

Schematic drawing of BOLD signal change at breath-holding



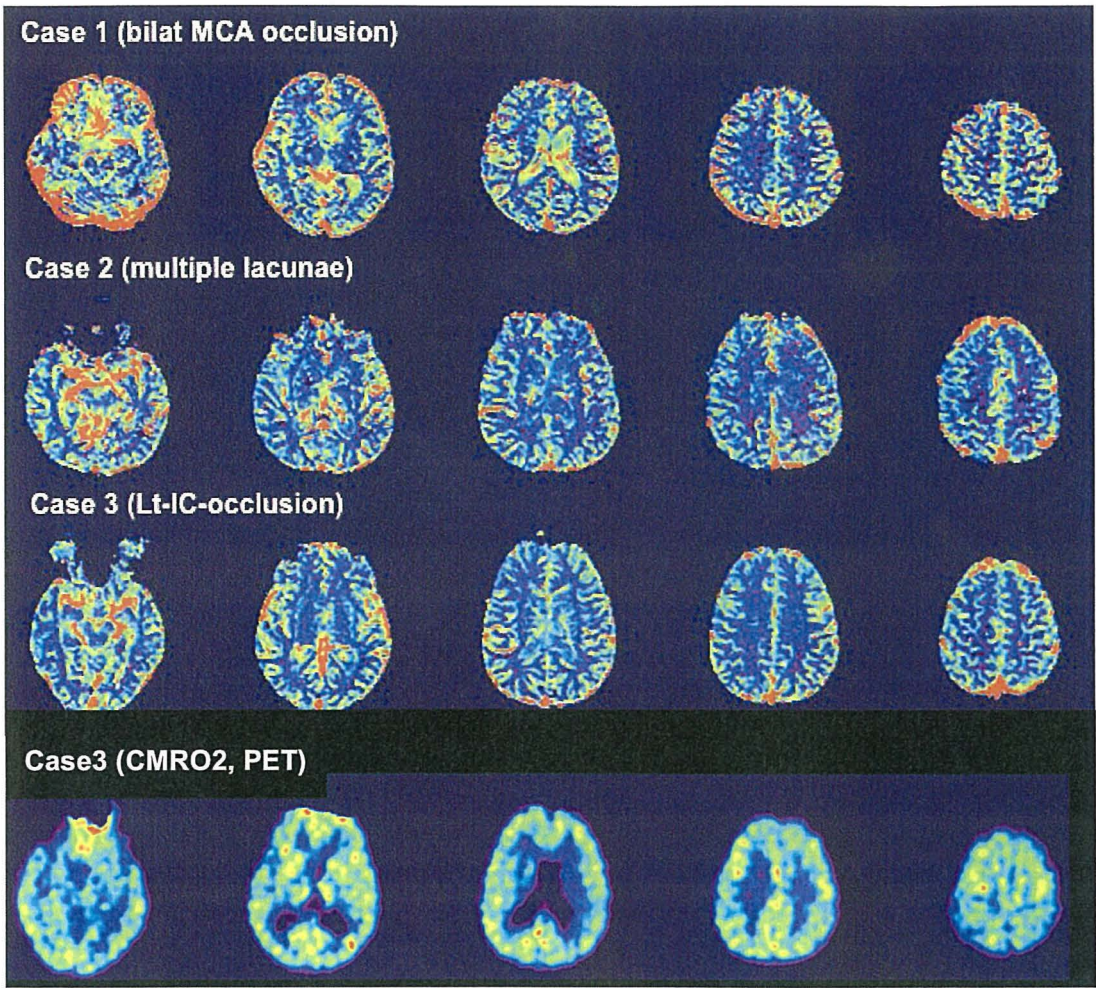
下図は健常者における息どめ負荷時のBOLD signalの変化を示す。息止め直後にはBOLD signal は低下し、その後息止め中に信号は増加に転じて、再呼吸直後にピークが見られる。この反応はacetazolamide負荷によって不完全ではあるが抑制されている。下図の% change map (base)がacetazolamide負荷前のdelta BOLD mappingである。灰白質と白質でdelta BOLDに差があることがわかる。

BOLD signal change and delta BOLD mapping

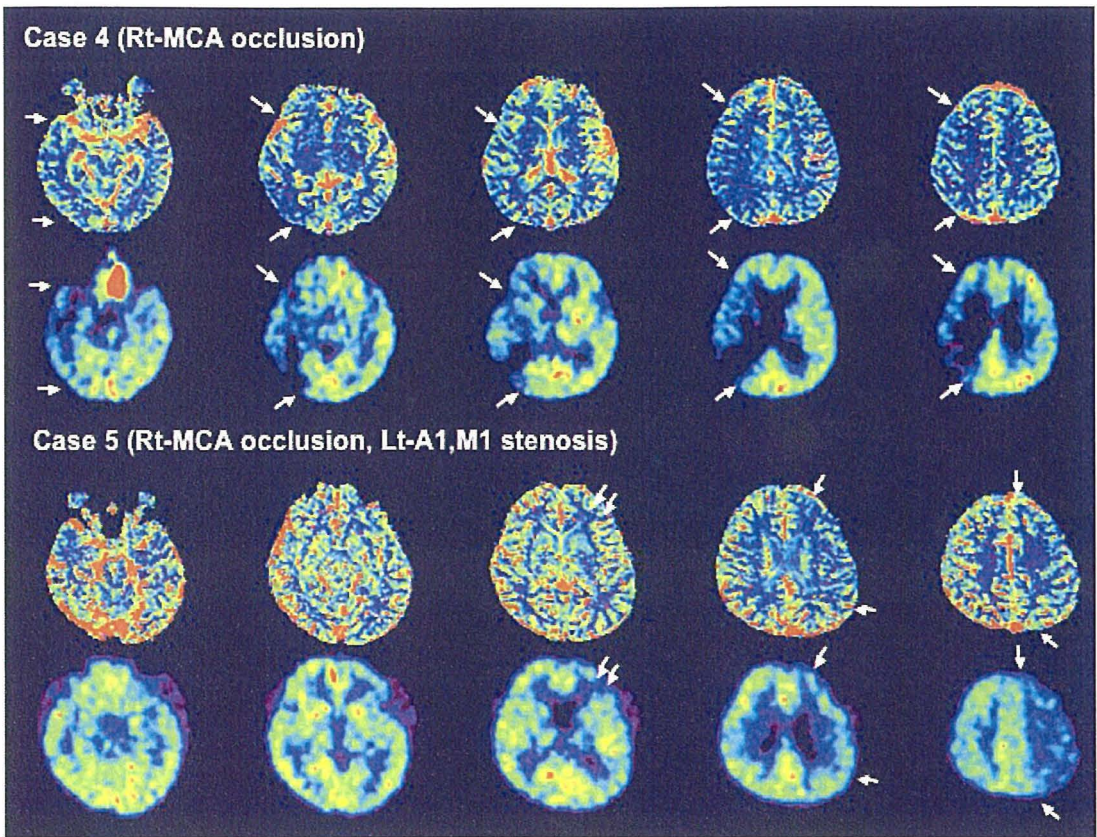


下図はこのようにして得たdelta BOLDを用いて再計算した後の症例 1 ~ 3 の $CMRO_2$ マップである。今回の結果は、灰白質と白質、脳室との解剖学的境界が認められ、前回よりも良さそうな結果が得られた。

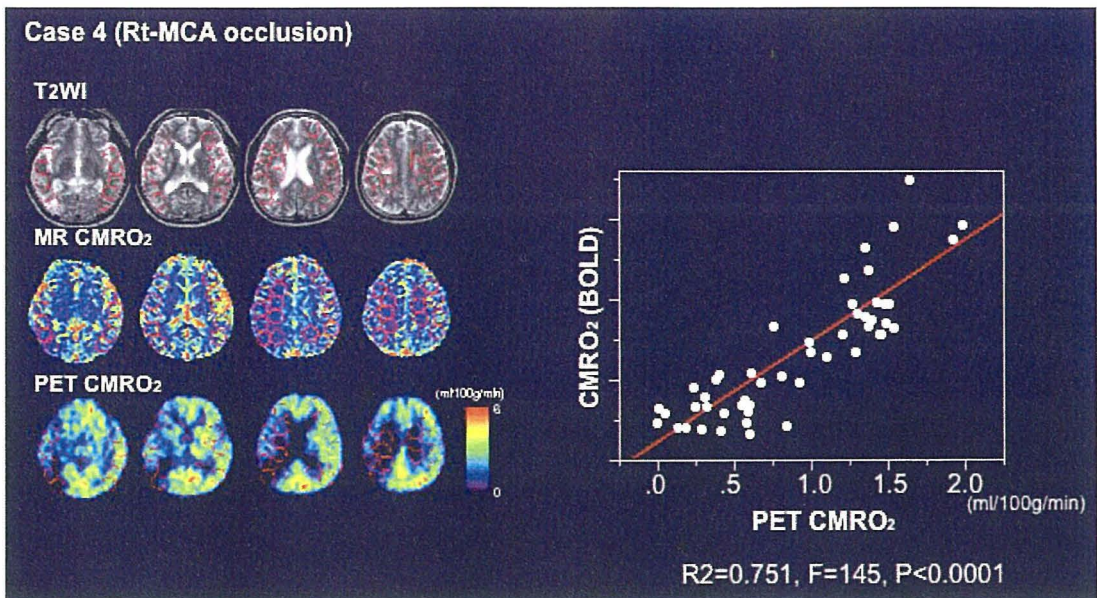
New results of CMRO₂ mapping (Cases 1, 2, and 3) and PET CMRO₂ (Case 3)



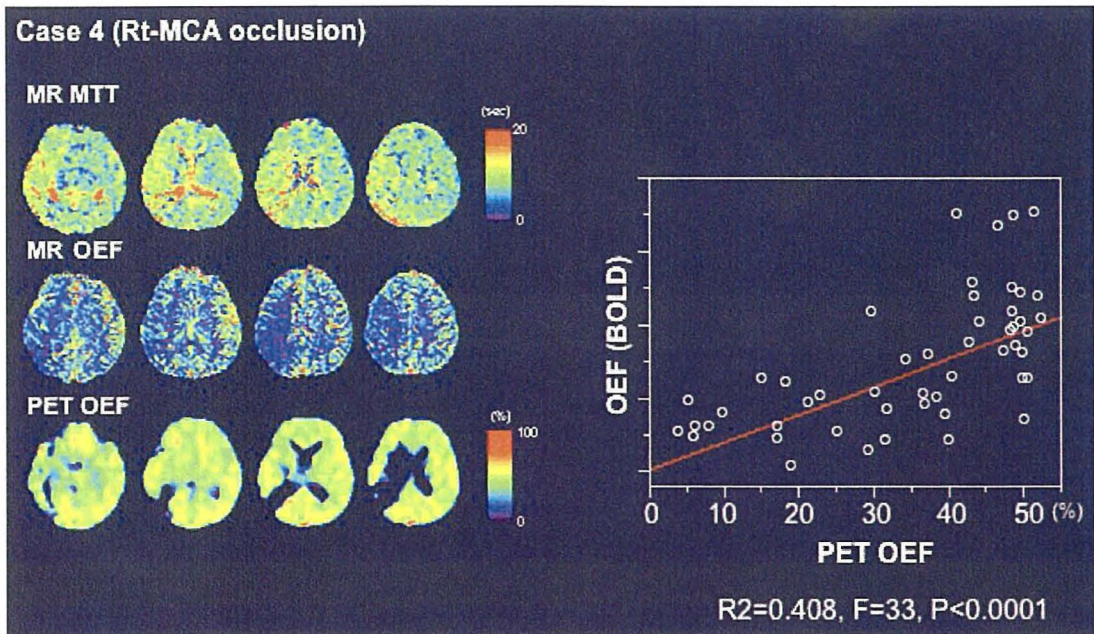
New results of CMRO₂ mapping and PET CMRO₂ (Cases 4, 5)



症例4において、下図のように50カ所にROIを設定し、MRIで得られたCMRO₂の値を同じ位置のPETのCMRO₂と比較した。結果、 $R^2=0.751$ とまずまずの相関が得られた。



次に、得られた $CMRO_2$ の結果をDSC-CBFで求めたMTTで割ることによってOEFを求め、同様にPETの結果と比較した。PETでは $CMRO_2$ 低下領域にOEFが維持されている領域が認められるが、MR-OEFではPETよりも広い範囲にOEFの低下が認められており、 $CMRO_2$ の時よりも両者間での一致が悪かった。ROIの結果も $R^2=0.408$ と低い値になっている。



[考察]

MRIによる $CMRO_2$ マッピングの作成は、理論的には可能であるが、容易ではないということが印象に残った。症例数が少ないので断言はできないが、少なくともPETの結果に近いマッピングが得られたことは確かであり、今後、症例数を増やして検討する必要があると思われる。実用性の面では、脳虚血急性期に $CMRO_2$ マッピングが可能であることが条件になるが、虚血急性期にacetazolamide負荷に伴う10分から15分の時間の消失は容認できないものと思われる。また、息止め操作も虚血急性期の症例では指示するのが困難と思われる。二酸化炭素負荷を2回繰り返して行う負荷試験を検討中であるが、負荷中の”息苦しさ”の問題がある。我々の施設で使用しているMR装置は旧式で、EPI時の歪みを補正することができないため、DSC-CBFとdelta BOLD画像との間に歪みに伴う形状の変化の差が問題になる。従って、今回の研究ではMRIでも $CMRO_2$ マッピングが可能である可能性

を示したに過ぎない。しかしながら、このような研究成果を公表し、より多くの研究者に関心を持っていただくことは、この分野における第一歩の価値があると考えている。

参考文献

1. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Dec;87(24):9868-72.
2. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Andersen G, Sakoh M, Le Bihan D, Gyldensted C. Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. Stroke. 2001 May;32(5):1140-6.
3. Davis TL, Kwong KK, Weisskoff RM, Rosen BR. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Feb 17;95(4):1834-9.
4. Shiino A, Morita Y, Tsuji A, Maeda K, Ito R, Furukawa A, Matsuda M, Inubushi T. Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation level-dependent imaging: comparison with single-photon emission computed tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 2003 Jan;23(1):121-35.