The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Xe 脳クリアランス曲線解析上の誤差の定量化
Author(s)	菅野, 巌; 上村, 和夫; 三浦, 佑子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1975, 35(8), p. 665-673
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17336
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

^{133}Xe 脳クリアランス曲線解析上の誤差の定量化

秋田県立脳血管研究センター放射線科
菅野 巌 上村和夫
三浦佑子 山口昂一*

(昭和50年3月3日受付)
(昭和50年4月9日最終原稿受付)

Quantitative assessment of experimental errors in the analysis of ^{133}Xe clearance curve from the brain employiug digital model.

Iwao Kanno, B.Sc., Kazuo Uemura, M.D., Yuko Miura, B.Sc.
and Koichi Yamaguchi, M.D.
Division of Radiology, Research Institute of Brain and Blood Vessels, Akita, Japan

Research Code No.: *760*

Key Words: *Regional cerebral blood flow, ^{133}Xe clearance curve, Biexponential model, Height over area method, Initial slope method.*

The intracarotid inert gas clearance method by Lassen and Ingvar has been used widely for the measurement of regional cerebral blood flow (rCBF). A digital model study has been developed for quantitative assessment of experimental errors in the analysis of ^{133}Xe clearance curve from the brain. A small computer synthesized a model of the clearance curve, varying combinations of fast and slow components. The curves were convoluted with Poisson random digits to simulate statistical fluctuations. Identical curves were overlapped with varying time intervals to study the influence of remaining activity.

The height over area method to ten minutes was confirmed to overestimate CBF by 10–15% with a slow component of 20 ml/100 g/min, and the overestimation was increased with a lower slow flow component. The initial slope value was shown to have a close relationship with the fast flow component when the latter was less than 100 ml/100 g/min. Errors due to statistical fluctuations were determined only by the initial height (H_0 cps), as the percent standard deviation was $\Delta H_0/H_0$ in the height over area method and $2\Delta H_0/H_0 \log H_0$ in the initial slope method, where $\Delta H_0=\sqrt{H_0}$. Remaining activity caused errors of 1–3% in the initial slope method with an injection interval of 15 minutes. The influence of remaining activity can be eliminated with an injection interval of more than 15–30 minutes in the initial slope method and more than 40 minutes in the height over area method.

緒言

Lassen 及び Ingvar の ^{133}Xe の内頸動脈注入法による局所脳血流量 (rCBF) 測定は主に脳血管病態生理の研究に広く普及しつつある[7)8)13)]. 我々は本法による脳クリアランス曲線を電子計算機で自動解析する方法を実用化し，マルチディテクタやガンマカメラで測定した相当数の症例を処

* 現：山形大学医学部放射線医学教室

理してきたが[10]，脳クリアランス曲線の解析方法は以下に述べるいくつかの誤差要因を含んでいることが知られている．

^{133}Xe 脳クリアランス曲線から rCBF を計算するには two compartment 解析法[13]，height over area 法[12)23]，及び，initial slope 法[4)17]があるが，これらの各方法により与えられる血流量値は理論的に異なる値であり[16]，rCBF 値を評価する上で問題になる．また，^{133}Xe 脳クリアランス曲線は放射能測定に伴なう統計変動を含んでおり，最近多チャンネル装置やガンマカメラによる測定が開発されるにつれ処理単位当りの計数値が小さくなり計算精度が低下する問題が起つている．さらに，rCBF 測定では CO_2 吸入や血圧変化等による脳血管の反応性を調べることが重要であるが，この場合，同一被験者に連続して rCBF 測定を実施するため，先の ^{133}Xe 注入の残留放射能が後続の脳クリアランス曲線の計算値に影響を与える問題がある．

合理的な ^{133}Xe 脳クリアランス曲線解析処理システムの作成を目的として，本研究では脳クリアランス曲線の基本的なデジタルモデルを用いてこれらの解析方法上の問題点を定量的に評価することを試みた．

方　法

1.　使用計算機及び言語

本研究に使用した電子計算機（JEC-7 型）はコアメモリ8キロワード，1ワード20ビット，サイクルタイム1 μs の性能を有し，他に磁気ドラム32キロワード，MT 1台を補助記憶装置として有する．計算結果はすべてタイプライタによつて表示した．プログラム言語はポアソン乱数発生サブルーチンにアッセンブラを使用し，それ以外はすべてフォートランを使用した．

2.　脳クリアランス曲線モデルの計算

実測される脳クリアランス曲線は多数の指数減衰曲線の合成であると考えられるが，それらを厳密に解析するのは困難であり，そのモデル化には単純化が必要である．我々は次のような仮定に基ずいて2個の指数減衰関数より成る基本的な脳クリアランス曲線モデルを作成した．即ち，1）インデケータの入力がデルタ関数状に行なわれ，2）脳組織へのインデケータの拡散が瞬時に行なわれ，かつ，3）脳組織が各々完全に均一な2成分より成る．以上の仮定に基ずき，two compartment 理論にしたがい，fast 及び slow の2成分の血流量及びその比重量を与えることにより任意の形状の脳クリアランス曲線モデルを得るようにした（Fig. 1）．

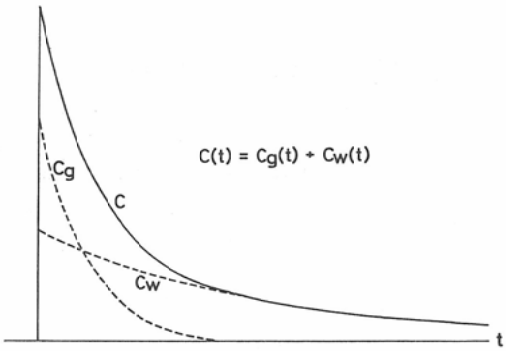

Fig. 1　A model of ^{133}Xe clearance curve from the brain. The model C (t) is built up of fast 〔Cg(t)〕 and slow 〔Cw(t)〕 components.

灰白質（fast 成分），白質（slow 成分）の血流量を各々 fg, fw とし，前者の比重量を Wg とする脳クリアランス曲線モデル C(t) を，

$$C(t)=H_0\cdot\left\{\frac{Wg\cdot fg}{Fr}\cdot\exp\left(-\frac{fg}{\lambda g}\cdot t\right)+\frac{(1-(Wg).fw}{Fr}\exp\left(-\frac{fw}{\lambda w}\cdot t\right)\right\} \quad (1)$$

で与え，我々が実際に測定するデータと同様に C(t) を1秒毎にデジタル化した．

$$\{C(i)\},\ (i=0,\ 1,\ 2,\ \cdots\cdots,900) \quad (2)$$

を以下の計算で使用した．なお，（1）式に於ける Fr は前述の仮定の下で two compartment 解析法に基ずく脳クリアランス曲線モデルの血流量値であり，

$$Fr=Wg\cdot fg+(1-Wg)\cdot fw \quad (3)$$

で与えられる．Fr は以下の諸計算において脳クリアランス曲線モデルの基準血流値として使用する．また，（1）式の H_0 は t＝0 における曲線の立ち上りの大きさであり，ポアソン乱数を重畳する際に，曲線の統計変動によるバラツキの大きさ

を規定する重要なパラメータとなる．λg 及び λw は各々灰白質と血液及び白質と血液の間の ^{133}Xe の分配恒数である．本研究のモデルにおいては一般に用いられる λg=0.8及び λw=1.5を使用した．

3. rCBF の計算方法

脳クリアランス曲線モデルからの rCBF の計算は height over area 法及び initial slope 法により行なつた．

1) height over area 法[12)23)]．クリアランス開始点の計数値 H_0 とクリアランス終了までの総和計数値 A_0 より

$$Fh=100\cdot\bar{\lambda}\cdot\frac{H_0}{A_0}\ \text{ml/100g/min} \qquad (4)$$

にしたがい求める．ここに，$\bar{\lambda}$ は脳組織全体の平均分配恒数であり，本研究では一般に用いられている値，1.15を使用した[3)17)]．(4)式のように，クリアランス終了後，即ち，時間的に無限大まで現実に測定することは不可能であるため，一般に近似計算が行なわれる．クリアランス開始後10分目の計数値を H_{10}，10分間の総和計数値を A_{10} とすると，

$$Fh=100\cdot\bar{\lambda}\cdot\frac{H_0-H_{10}}{A_{10}}\ \text{ml/100g/min} \qquad (5)$$

が多く用いられる．本研究では (5) 式にしたがい Fh を求めた (Fig. 2)．

2) initial slope 法[4)17)]．Paulson らにより脳クリアランス曲線の初期部分から血流量値を表わす多くの指標が導かれたが[17)]，現在，主に用いられているのはクリアランス開始から最初の2分間の対数変換曲線の平均勾配より求めるものである．即ち，対数変換した脳クリアランス曲線の最初の2分間の最小2乗法による平均勾配Dより．

$$Fi=100\cdot\lambda g\cdot(-D)\ \text{ml/100g/min} \qquad (6)$$

により求める．なお，λg は一般に用いられる0.87を使用した[16)] (Fig. 3)．

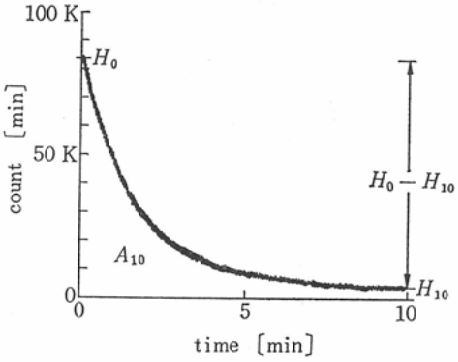

Fig. 2 The height over area method. H_0 and H_{10} are heights at=0 and t=10 minutes respectively, and A_{10} total counts under the curve between them. The height over area flow, Fh, is calculated following the equaton (5).

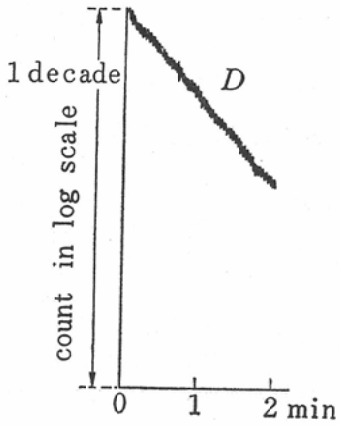

Fig. 3 The initial slope method. D is the mean slope of the first 2 min of the logarithmically displayed clearance curve. The initial slope value, Fi, is obtained following the equation (6).

4. 計算法による血流量値の差異

fg 及び fw にいろいろの値を与えた脳クリアランス曲線モデルより height over area 法及び initial slope 法による血流量値 Fh 及び Fi を求め，(3)式の基準血流量値 Fr との比較を行なつた．fg は20ml/100g/min（血流量値の単位はすべて ml/100g/min とし，以下省略する）．から 180 まで10毎に変え，fw は10から40まで5毎に変えた．Wg は簡略化のため 0.5に固定した．Fh 及び Fi は Fr との百分率の差，

$$\left.\begin{aligned}\delta h&=\frac{Fh-Fr}{Fr}\cdot 100\ \%\\ \delta i&=\frac{Fi-Fr}{Fr}\cdot 100\ \%\end{aligned}\right\} \qquad (7)$$

でもつて示した．

5. 統計変動による計算誤差

放射能測定に伴なう統計変動に等価な要素を脳

クリアランス曲線モデルに重畳する目的でデジタル化したモデル(2)の個々のサンプリング点を，その大きさ C(i) を平均値とするポアソン乱数で置き換えた[5]．したがつて，(1)式のH_0を変化させることにより計数値の統計変動に伴なう曲線のノイズの大きさを任意に変えることが可能である (Fig. 4)．

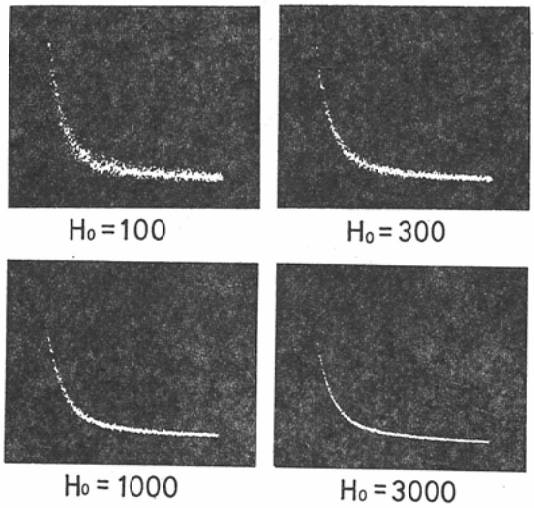

Fig. 4 Models convoluted with the Poisson random digits. Scatters of the models are seen to decrease when the initial height, H_0, is increased. Reference standard flows are kept at 50ml/100g/min (fg=80 and fw=20).

ポアソン乱数を重畳してある脳クリアランス曲線モデルを立ち上りの初期波高値 H_0 毎に 1,500 個作り，個々のモデルの Fh 及び Fi を求め各々の標準偏差を計算した．これを，H_0を50 cps から 10,000 cps まで対数的に変えて行なつた．なお，血流量に関係するパラメータ fg, fw 及び Wg は一定とした．

6. 連続測定における残留放射能の影響

連続測定を行なう場合の2回目以降の測定に現われる残留放射能の影響を調べるため，2個の脳クリアランス曲線モデルを加えた以下のような複合モデルを使用した．即ち，血流量計算の対象とする脳クリアランス曲線 C_2 に先に注入された ^{133}Xe の脳クリアランス曲線に相当する C_1 を加えた，

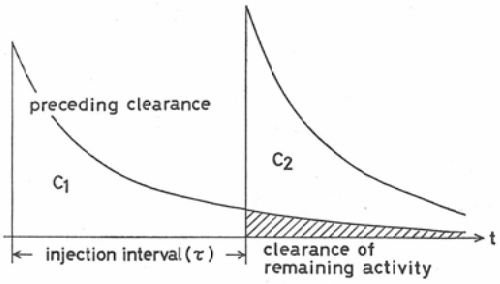

Fig. 5 A complex model for evaluating an influence of remaining activity. Two identical models C_1 and C_2 are summed up with a time interval of τ.

$$C(t)=C_1(t+\tau)+C_2(t),\ (t\geqq 0) \qquad (8)$$

を複合モデルとした．Fig. 5に (8)式のシェーマを示す．なお，本研究では C_1 のパラメータは C_2 のパラメータと同一にした．τ は実際の測定における注入時間間隔に相当する．(8)式の複合モデルを用いてその血流量値 Fh 及び Fi を求め，C_2 単独の脳クリアランス曲線モデルよりの Fh 及び Fi と比較した．

結　果

Fig. 6は height over area 法において，fg 及び fw をパラメータとして与えたときの Fh と δh の関係を示す．計算値 Fh は基準血流量値 Fr より常に大きい値を示した．計算値 Fh が30より大きい範囲では slow 成分 fw が一定であれば

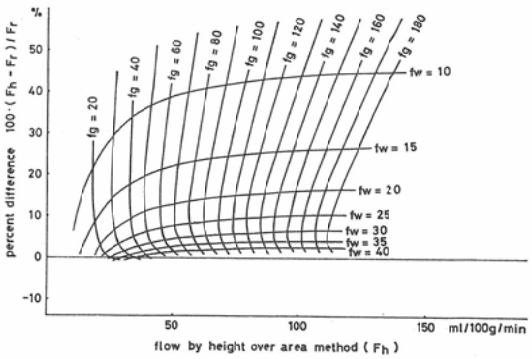

Fig. 6 Differences between the height over area flows and the reference standards in relation to the parameters of fg and fw.

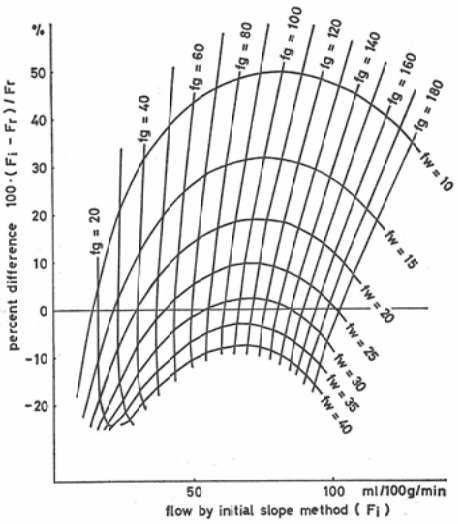

Fig. 7 Differences between the initial slope values and the reference standards in relation to the parameters of fg and fw.

fast 成分 fg の値によらず δh はほぼ一定の値を示す傾向があつた．しかし，slow 成分 fw が小さくなるに伴ない δh は著しく大きい値を示した．臨床的に正常な slow 成分 fw=20では δh は約10%から15%であつた．Fig. 7は，同様に initial slope 法における Fi と δi との関係を示す．計算値 Fi と δi との間には一定の関係は見られなかつた．height over area 法に比べ slow 成分 fw が小さくなるにしたがい Fr との百分率差 δi がより著しく増加する傾向を示した．fast 成分 fg によつても大きな影響を受けたが，臨床的に見られる fast 成分 fg が 100以下の範囲では，fg に対し δi は著しい単調増加を示し，即ち，fast 成分 fg の増加が強調される傾向を示した．また，Fig. 7に，この範囲では fg が一定の線が垂直になつていることが示されているが，このことは slow 成分 fw の値によらず計算値 Fi は fast 成分 fg のみにより定まることを意味する．

Fig. 8及び Table 1は統計変動による計算誤差を示す．Fh 及び Fi の百分率標準偏差と脳クリアランス曲線の立ち上り初期波高値の関係を求めた．本図表に使用した脳クリアランス曲線モデルは基準血流量値が50（fg=80，fw=20及び Wg=

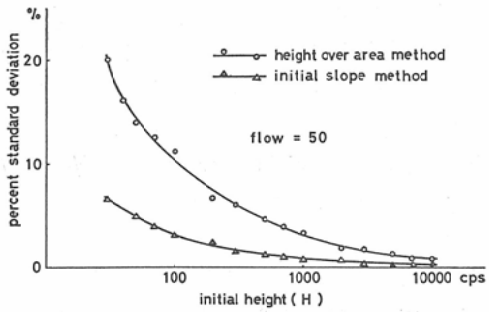

Fig. 8 Errors of the flow values due to the statistical fluctuations.

Table 1 Errors due to statistical fluctuations. Percent standard deviations are shown to each the initial height, H_0, of the model.

H_0	50	100	200	500	1000	2000	5000
height over area	12.7	11.2	6.7	4.6	3.3	2.0	1.3
initial slope	5.1	3.1	2.4	1.4	0.9	0.7	0.2

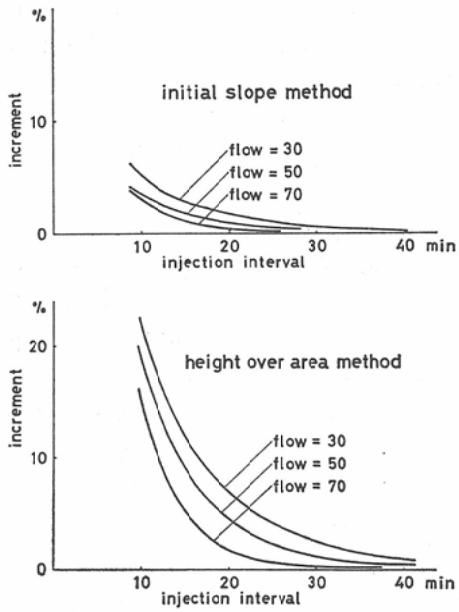

Fig. 9 Increments in flow values caused by remaining activity. The incrementsare shown on the ordinate and the injection time intervals on the abscissa with representative reference standards 30, 50 and 70ml/100g/min.

0.5）のものであるが，異なつた基準血流量値のモデルでもほとんど同じ結果を示し，統計変動に

よる計算誤差は血流量値による影響をほとんど受けなかつた．height over area 法はH_0が1,000 cpsで約3％，100 cps で約10％の計算誤差を示し，100 cps 以下では急激に計算誤差が増加した．initial slope 法は height over area 法の$^1/_3$から$^1/_4$の計算誤差を示し，H_0が大きい程両者の比率は小さくなつた．

Fig. 9は残留放射能の影響の結果を示す．(8)式においてτを10分から40分までの変えた時のFh 及び Fi の増加率である．initial slope 法及び height over area 法ともに残留放射能によつて計算値が増加した．増加率は注入時間間隔τが大きくなるにしたがい，また，モデルの血流量値が大きくなるにしたがい減少した．注入時間間隔が15分の場合，initial slope 法では1％から3％の増加率を示し，height over area 法ではそれの約3倍の増加率を示した．また，残留放射能の影響をほとんど無視できる（1％以下）ための注入時間間隔は前者で15分から30分，後者で40分以上であつた．

考　按

1．脳クリアランス曲線モデル[6]

脳クリアランス曲線のモデル化についてはReivich らが，オートラジオグラフ法を用い猫の脳の細い部分の rCBF を測定してその分布を調べ，それが灰白質と白質に相当すり部分に強い双峰性を有することを報告している[18)19)]．この結果は臨床例の測定において脳クリアランス曲線を指数成分に分析した場合，多くの症例が fast と slow の2成分に分解できる事実と一致する．このことから脳クリアランス曲線を近似的に2個の指数関数の和と仮定しても一般性を失なわないと考えられる．一方，脳血管障害等の被験者の症例では，血流量が異常に低く fast 成分と slow 成分の区別が不明瞭な場合や，逆に，3個以上の指数成分を有すると考えられる場合がある．しかし，本研究の脳クリアランス曲線のモデル化においては，1個のみないし3個以上任意個数の血流量成分を扱い必要以上に繁雑にすることを避けた．単純化することを主な目的として，灰白質（fast 成分）及び白質（slow 成分）の2個の血流量成分に限定した[11)]．

脳組織と血液との間の ^{133}Xe 分配恒数は血液のヘマトクリット値により変化し，さらに脳の病的状態でも変化する可能性があるため実際の測定において正確な値を設定することは不可能であり，研究者によりいろいろの値が用いられている[2)3)21)]．(5)式あるいは(6)式から明らかなように同一の脳クリアランス曲線が測定されても分配恒数の値により血流量値が異なつてくる．しかし，本研究のモデル化においては分配恒数の値は本質的な問題でないため一般的な値を使用した．また，fast 成分と slow 成分の各々の比重量についても同様のことが言え[9)]，本研究では単純化のために各々を 0.5に固定した．

2．血流量計算方法による差異

計算方法間の血流量値の差異について実測された脳クリアランス曲線をもとに多少の検討が行なわれているが部分的であり[1)14)15)16)20)22)]，脳クリアランス曲線の形状との定量的な関係はまだ報告されていない．(3)式で表わされる脳クリアランス曲線モデルの基準血流量値 Fr は方法2で述べた仮定のもとでは真の血流量を示す．したがつて，Fr と Fh あるいは Fr と Fi の比較は各々 height over area 法あるいは initial slope 法による血流量計算方法の誤差を評価することである．

height over area 法は計算が簡単であり計算結果の信頼性が比較的高い利点を有する．一方，initial slope 法は他の方法が少なくとも10分間の測定を必要とするのに対し2分間の脳クリアランス曲線から血流量の指標を求めることが可能であり臨床上非常に有用である．我々の日常の臨床では各々の長所を生かし前者を安静時の血流量の基準値の計算に，後者を諸負荷に対する血流値の変化分の評価に用いている．

height over area 法による血流量値は slow 成分が小さい程 Fr より大きい値を示した．これは方法3における(4)式と(5)式の差異に基ずくと考えられる．即ち，クリアランス終了時まで(4)

式にしたがつて計算する場合は Zierler の導いた理論により Fh は Fr と完全に一致するが[28], (5)式においては脳クリアランス曲線を10分間に限定するため，その分 A_{10} が A_0 より小さくなり Fh が大きく評価される．さらに，slow 成分が小さい程 A_0 との差が大きくなる結果，Fh と Fr との差が増大する．以上のごとく，height over area 法による血流量値を評価する場合は slow 成分が小さくなるにしたがいその過大評価が著しくなることを考慮する必要がある．

initial slope 法は脳クリアランス曲線の最初の部分を1個の指数関数であるという仮定に基ずいて血流量値を求める方法であるため，Fr と Fi の間に一定の関係を見いだすのは困難であるが，モデル実験より fast 成分の増減が Fi の値に強調して反映することが示された．即ち，initial slope 法は正しい血流量値の推定には無理があるが，負荷等に対する変化分の評価には適すると言える．

3．統計変動による計算誤差

放射能測定に伴なう計数値Nの統計変動の標準偏差 ΔN は

$$\Delta N=\sqrt{N} \tag{9}$$

で表わされる．height over area 法については(9)式に基ずき血流量値 Fh の統計変動による計算誤差を数式上定量化することが可能である．なお，以下，Δ は各々の変数の統計変動による変化分を示す．まず，(5)式を微分することにより，

$$\Delta Fh=100\cdot\bar{\lambda}\cdot\frac{A_{10}\cdot\Delta(H_0-H_{10})-(H_0-H_{10})\cdot\Delta A_{10}}{A_{10}^2} \tag{10}$$

を得る．(5)式と(10)式とから整理すれば，

$$\frac{\Delta Fh}{Fh}=\frac{\Delta(H_0-H_{10})}{H_0-H_{10}}-\frac{\Delta A_{10}}{A_{10}} \tag{11}$$

となる．ここに，Fig. 2及び(9)式を考慮すれば

$$H_{10}\ll H_0 \text{ 及び } \frac{\Delta A_{10}}{A_{10}}\ll\frac{\Delta H_0}{H_0} \tag{12}$$

がほぼ成立する．したがつて，近似的に，

$$\frac{\Delta Fh}{Fh}\cong\frac{\Delta H_0}{H_0} \tag{13}$$

が導かれる．(13)式は Fh の統計変動による相対誤差は血流量値に無関係であり，かつ，立ち上りの初期波高値 H_0 によつて一意に定まることを示し，その大きさは H_0 の統計変動の割合にほぼ等しいことを示す．(9)式を考慮することにより，(13)式は Fig. 8 の結果と非常に良く一致すると言える．

initial slope 法については height over area 法のように数式的に統計変動による誤差を導くのは困難である．しかし，脳クリアランス曲線のモデル実験結果より，統計変動による計算誤差が血流量値とほとんど無関係であること，height over area 法のそれとの比が Table 1 よりほぼ $2/\log H_0$ で表わせること等より，

$$\frac{\Delta Fi}{Fi}\cong\frac{2}{\log H_0}\cdot\frac{\Delta H_0}{H_0} \tag{14}$$

の実験式を得ることが出来る．(14)式の理論的な面は今後明らかにしたい．

以上のように統計変動による計算誤差は脳クリアランス曲線の測定計数値によりほぼ一意に定まり，立ち上りの初期波高値の大きさから(13)式あるいは(14)式にしたがつて概略の統計誤差を推定できる．ガンマカメラ等による rCBF 測定では，個々の処理単位が小さすぎると各々の脳クリアランス曲線に十分な計数値を得るのが困難である．このように処理単位の計数値が低い場合は，(13)式あるいは(14)式にしたがつて計算結果の精度を考慮することが重要である．

4．残留放射能の影響

残留放射能の影響の様子は脳クリアランス曲線処理におけるバックグランド値の扱い方により異なつてくる．本システムでは曲線立ち上りの直前のレベルをバックグランドとしている．したがつて，本システムにおいては，先行する ^{133}Xe 注入の残留放射能のクリアランスは血流量計算値の過大評価をもたらす．Fig. 9 は血流量の小さい方がその増加率が大きいことを示しているが，これは血流量が小さい場合は ^{133}Xe のクリアランスが遅いため残留放射能が大きくなり，その結果，残留放射能の影響が強く現われることによると考えられる．

Høedt-Rasmussen らは先行する脳クリアランス曲線の後半の部分を外挿することにより残留放射能に対する補正を行なつている[2)16)]．しかし，こ

の場合は ^{133}Xe 注入時のアーチファクトや測定中の微小な基線動揺による影響を受け易く必ずしも完全な補正が行なわれると言えない．我々は Fig. 9をもとに，先行する脳クリアランス曲線の血流量値と ^{133}Xe 注入時間間隔を与えることにより残留放射能の影響の補正を行ない良好な結果を得ている．

以上，脳クリアランス曲線の合理的な処理システムの作成を目的として，脳クリアランス曲線の解析処理上の問題についてその基本的なデジタルモデルを用いた検討を行なつた．なお，実際の処理に於いて最も大きな問題のひとつである初期波高値 H_0 の設定方法については改めて報告する予定である．

結　語

^{133}Xe 脳クリアランス曲線が fast 成分及び slow 成分の2個の指数関数より成るという仮定に基ずくデジタルモデルを使用し，脳クリアランス曲線解析上の基本的な問題点について定量的な評価を試み以下の結果を得た．

1）height over area 法はほぼ一定の比率でモデルの基準血流量値より大きい値を示し，slow 成分が 20ml/100g/min では約10%増であつた．initial slope 法は fast 成分が100ml/100g/min 以下の範囲で slow 成分の値によらず fast 成分のみにより血流量値が定まつた．

2）統計変動による計算誤差は曲線の立ち上りの初期波高値 H_0 で一意に定まり，血流量値の相対的な標準偏差は height over area 法が $\Delta H_0/H_0$, inhitial slope 法が $2\cdot\Delta H_0/H_0\cdot\log H_0$ で与えられた．ただし，$\Delta H_0=\sqrt{H_0}$ である．

3）連続測定における残留放射能は注入時間間隔が15分の場合，initial slope 法で1%から3%の増加を与えた．また，残留放射能の影響を避けるには initial slope 法で15分から30分，height over area 法で40分以上の注入時間間隔が必要であつた．

文　献

1) Fieschi, C., Prencipe, M., Agnoli, A., Battistini, N. and Bozzao, L.: Experimental errors of the intracarotid injection method for rCBF measurement, and their statistical evaluation. Brain and Blood Flow (Ross-Russel, R.W. ed), London, Pitman Medical Publishers, (1971), 8—11.
2) Hφedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E. and Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas. Circ. Res., 18 (1966), 237—247.
3) Hφedt-Rasmussen, K.: Regional cerebral blood flow. Acta Neurol. Scand., 43, Suppl. 27 (1967).
4) Hutten, H. and Brock, M.: The two-minutes-flow-index (TMFI). Cerebral Blood Flow (Brock, M. et al. eds), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, (1969), 19—23.
5) 飯沼　武，福久健二郎：Personal Communication (1972).
6) 飯沼　武，福久健二郎：電子計算機によるＲＩイメージ形成のシュミレーション (1) 2次元ＲＩイメージにおける欠損の検出．日医放会誌，31 (1972)，1270—1285.
7) Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. Lancet, 2 (1961), 806—807.
8) Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by krypton 85. Acta. Phys. Scand., 54 (1962), 325—338.
9) Ingvar, D.H., Cronqvist, S., Ekberg, R., Risberg, J. and Hφedt-Rasmussen, K.: Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of gray and white matter. Acta Neurol. Scand., 41, Suppl. 14 (1965), 72—78.
10) 菅野　巌，上村和夫，山口昂一：^{133}Xe 脳クリアランス曲線の電子計算機による解析．医用電子と生体工学，11 (1973)，358—362.
11) Kassel, N.F. and Reivich, M.: On line analysis of cerebral blood flow clearance curves. Brain and Blood Flow (Ross-Russel, R.W. ed), London, Pitman Medical Publishers, (1971), 34—38.
12) Kety, S.S. and Schmidt, C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Amer. J. Physiol., 143 (1945), 53—66.
13) Lassen, N.A., Hφedt-Rasmussen, K., Sorensen, S.C., Skinhoj, E., Cronqvist, S., Ingvar, D.H. et al.: Regional cerebral blood flow in man determined by krypton 85. Neurology, 13 (1963), 719—727.

14) McHenry, L.C., Jaffe, M.E., and Goldberg, H.I.: Evaluation of the rCBF method of Lassen and Ingvar. Cerebral Blood Flow (Brock, M., et al. eds), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, (1969), 11—14.
15) Oeconomos, D.: Stochastic analysis and slope determination of linear and semilograithmic clearance curves respectively. Practical considerations. Cerebral Blood Flow (Brock, M., et al. eds), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, (1969), 24—26.
16) Olesen, J., Paulson, O.B. and Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intraarterially injected ^{133}Xe. Stroke, 2 (1971), 519—540.
17) Paulson, O.B., Cronqvist, S., Risberg, J. and Jeppesen, F.I.: Regional cerebral blood flow: A comparison of 8-detector and 16-detector instrumentation. J. Nucl. Med., 10 (1969), 164—173.
18) Reivich, M.: Observations on exponential models of cerebral clearance curves. Research on Cerebral Circulation (Meyer, J.S., et al. eds), 135—144, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A., 1969.
19) Reivich, M., Slater, R. and Sano, N.: Further studies on exponential models of cerebral clearance curves. Cerebral Blood Flow (Brock, M., et al. eds), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, (1969), 8—10.
20) Sveinsdottir, E., Thorlöf, P., Risberg, J., Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Calculation of regional cerebral blood flow (rCBF): Initial-slope-index compaired to height-over-total-area values. Brain and Blood Flow (Ross-Russel, R.W. ed), London, Pitman Medical Publishers, (1971), 85—93.
21) Veall, N. and Mallett, B.L.: The partition of trace amounts of xenon between human blood and brain tissues at 37°C. Phys. Med. Biol., 10 (1965), 375—380.
22) Waltz, A.G., Wanek, A.R. and Anderson, R.E.: Comparison of analytic methods for calculation of cerebral blood flow after intracarotid injection of ^{133}Xe. J. Nucl. Med., 13 (1972), 66—72.
23) Zierler, K.L.: Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotope. Circ. Res., 16 (1965), 309—321.