

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, 巖; 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	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

^{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 巖 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 employing 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。

¹³³Xe 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⁾²⁸⁾、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、¹³³Xe 脳クリアランス曲線は放射能測定に伴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 CO₂ 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 ¹³³Xe 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 ¹³³Xe 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 μ s 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づいて 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。以上の仮定に基づき、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)。

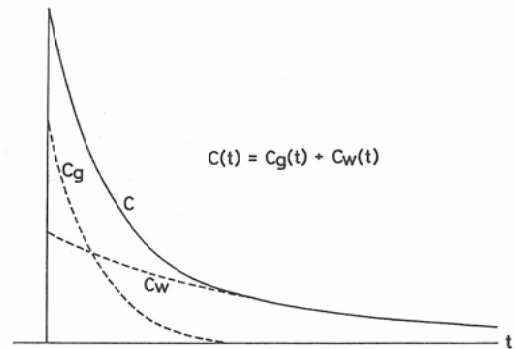


Fig. 1 A model of ¹³³Xe clearance curve from the brain. The model $C(t)$ is built up of fast [$C_g(t)$] and slow [$C_w(t)$] components.

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

$$C(t) = H_0 \cdot \left\{ \frac{W_g \cdot f_g}{Fr} \cdot \exp\left(-\frac{f_g}{\lambda_g} \cdot t\right) + \frac{(1 - (W_g) \cdot f_w)}{Fr} \cdot \exp\left(-\frac{f_w}{\lambda_w} \cdot t\right) \right\} \quad (1)$$

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。

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

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 解析法に基づく脳クリアランス曲線モデルの血流量値であり、

$$Fr = W_g \cdot f_g + (1 - W_g) \cdot f_w \quad (3)$$

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量値として使用する。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 ¹³³Xe 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值 H₀ とクリアランス終了までの総和計数值 A₀ より

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

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分目の計数值を H₁₀、10分間の総和計数值を A₁₀ とすると、

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

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

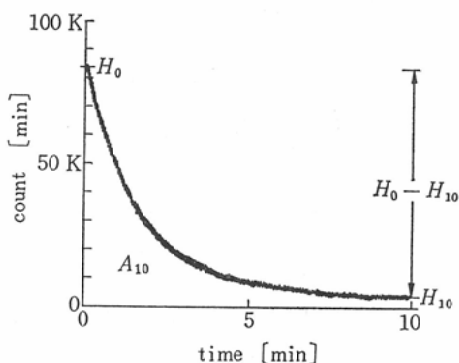


Fig. 2 The height over area method. H₀ and H₁₀ are heights at t=0 and t=10 minutes respectively, and A₁₀ total counts under the curve between them. The height over area flow, Fh, is calculated following the equation (5).

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、

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

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¹⁸⁾ (Fig. 3)。

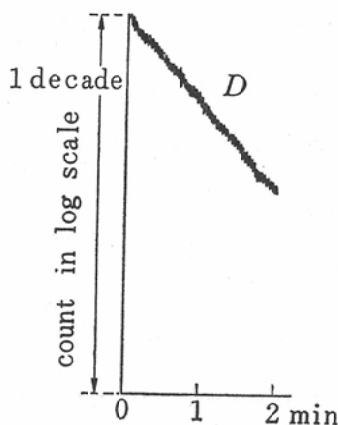


Fig. 3 The initial slope method. D is the mean slope of the first 2 min of the logarithmically displayed clearance curve. The initial slope value, Fi, is obtained following the equation (6).

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、

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

でもって示した。

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⁾。したがって、(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)。

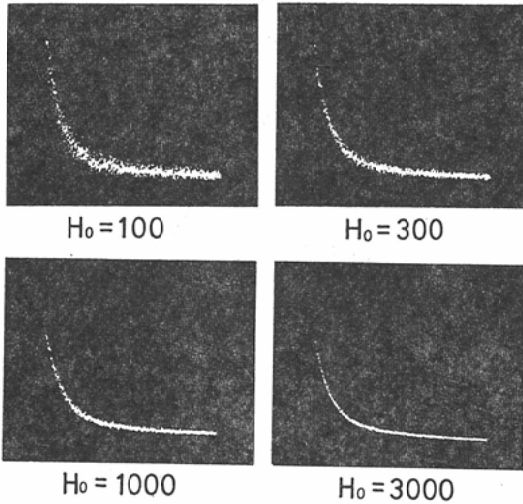


Fig. 4 Models convoluted with the Poisson random digits. Scatters of the models are seen to decrease when the initial height, H_0 , is increased. Reference standard flows are kept at 50ml/100g/min ($f_g=80$ and $f_w=20$).

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 F_h 及び F_i 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、血流量に関するパラメータ f_g , f_w 及び W_g 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

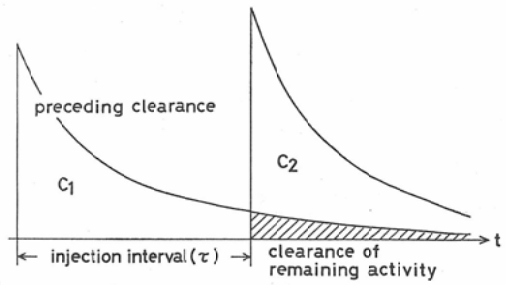


Fig. 5 A complex model for evaluating an influence of remaining activity. Two identical models C_1 and C_2 are summed up with a time interval of τ .

えた、

$$C(t) = C_1(t + \tau) + C_2(t), \quad (t \geq 0) \quad (8)$$

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 F_h 及び F_i を求め、 C_2 単独の脳クリアランス曲線モデルよりの F_h 及び F_i と比較した。

結果

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

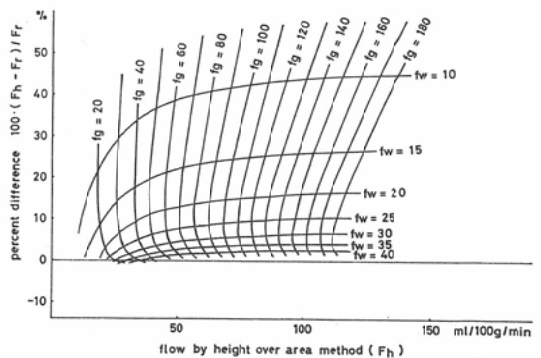


Fig. 6 Differences between the height over area flows and the reference standards in relation to the parameters of f_g and f_w .

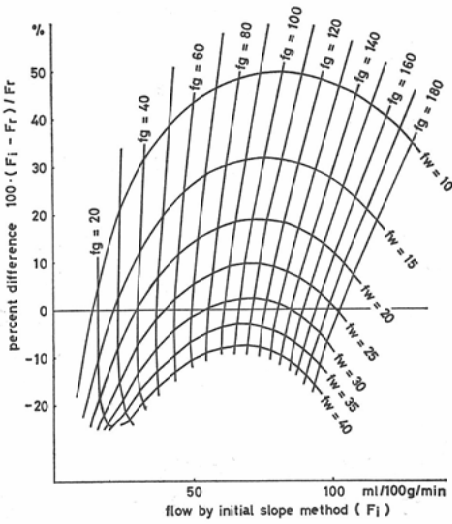


Fig. 7 Differences between the initial slope values and the reference standards in relation to the parameters of fg and fw.

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 F_i と δi との関係を示す。計算値 F_i 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 F_r 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ゐ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 F_i 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=

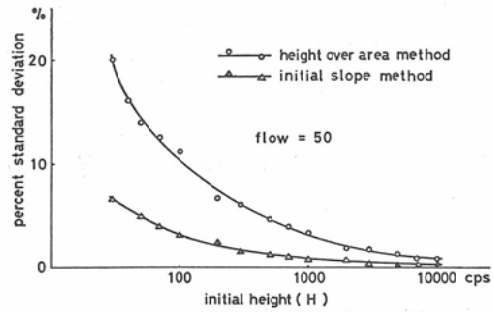


Fig. 8 Errors of the flow values due to the statistical fluctuations.

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

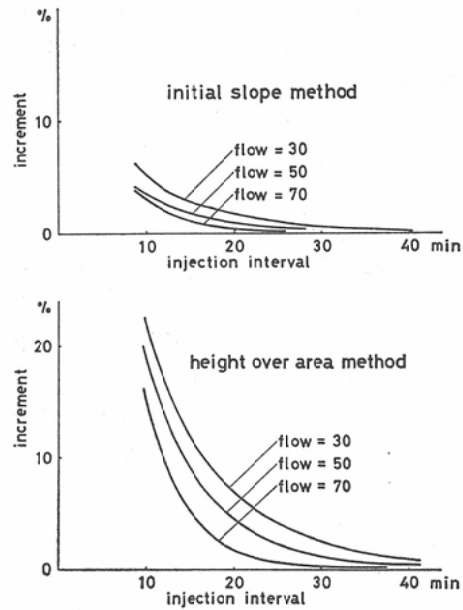


Fig. 9 Increments in flow values caused by remaining activity. The increments are shown on the ordinate and the injection time intervals on the abscissa with representative reference standards 30, 50 and 70ml/100g/min.

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った。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 $1/8$ 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った。

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っ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分以上であった。

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る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複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¹³²Xe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²⁰⁾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ってくる。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。したがって、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量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)式の差異に基づくと考えられる。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 F_h は F_r と完全に一致するが²⁶⁾, (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 F_h 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, F_h と F_r 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づいて血流量値を求める方法であるため, F_r と F_i 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 F_i 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

放射能測定に伴う計数値 N の統計変動の標準偏差 ΔN は

$$\Delta N = \sqrt{N} \quad (9)$$

で表わされる. height over area 法については (9)式に基づき血流量値 F_h 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,

$$\Delta F_h = 100 \cdot \bar{A}_{10} \cdot \frac{\Delta(H_0 - H_{10}) - (H_0 - H_{10}) \cdot \Delta A_{10}}{A_{10}^2} \quad (10)$$

を得る. (5)式と (10)式とから整理すれば,

$$\frac{\Delta F_h}{F_h} = \frac{\Delta(H_0 - H_{10})}{H_0 - H_{10}} - \frac{\Delta A_{10}}{A_{10}} \quad (11)$$

となる. ここに, Fig. 2 及び (9)式を考慮すれば

$$H_{10} \ll H_0 \quad \text{及び} \quad \frac{\Delta A_{10}}{A_{10}} \ll \frac{\Delta H_0}{H_0} \quad (12)$$

がほぼ成立する. したがって, 近似的に,

$$\frac{\Delta F_h}{F_h} \cong \frac{\Delta H_0}{H_0} \quad (13)$$

が導かれる. (13)式は F_h 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,

$$\frac{\Delta F_i}{F_i} \cong \frac{2}{\log H_0} \cdot \frac{\Delta H_0}{H_0} \quad (14)$$

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ってくる. 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. したがって, 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っている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った。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ふ仮定に基づ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 $\Delta H_0/H_0$, initial 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) Høedt-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) Høedt-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 R I イメージ形成のシュミレーション (1) 2次元 R I 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 Høedt-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 巖, 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., Høedt-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.

- 1) Fieschi, C., Prencipe, M., Agnoli, A., Battistini, N. and Bozzao, L.: Experimental errors of

- 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 semilogarithmic 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., Thorl f, P., Risberg, J., Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Calculation of regional cerebral blood flow (rCBF): Initial-slope-index compared 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.