

Blood Pulsation의 효과가 뇌 활성화에 미치는 영향을 알아보는 방법

이원호¹, 구정훈¹, 이형래¹, 한기완¹, 박진식¹, 김재진², 윤강준³, 김인영¹, 김선일¹

¹한양대학교 의용생체공학과

²연세대학교 정신건강병원 행동과학 연구실

³강남 베드로 병원

(Received March 16, 2007. Accepted May 5, 2007)

Estimation Method for Brain Activities are Influenced by Blood Pulsation Effect

W. H. Lee¹, J. H. Ku¹, H. R. Lee¹, K. W. Han¹, J. S. Park¹, J. J. Kim², K. J. Yoon³, I. Y. Kim¹ and S. I. Kim¹

¹Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University Severance Mental Health Hospital

³St. Peter's Hospital

Abstract

BOLD T2*-weighted MR images reflects cortical blood flow and oxygenation alterations. fMRI study relies on the detection of localized changes in BOLD signal intensity. Since fMRI measures the very small modulations in BOLD signal intensity that occur during changes in brain activity, it is also very sensitive to small signal intensity variations caused by physiologic noise during the scan. Due to the complexity of movement of various organs associated with heart beat, it is important to reduce cardiac related noise rather than other physiological noise which could be required with relatively simple method. Therefore, a number of methods have been developed for the estimation and reduction of cardiac noise in fMRI study. But, each method has limitation. In this study, we proposed a new estimation method for brain activities influenced by blood pulsation effect using regression analysis with blood pulsation signal and the correspond slice of fMRI. We could find out that the right anterior cingulate cortex and right olfactory cortex and left olfactory cortex were largely influenced by blood pulsation effect for new method. These observed areas are mostly on the structure of anterior cerebral artery in the brain. That is convinced with that our method would be valid and our new method is easier to apply in practice and reduce computational burden than the retrospective method.

Key words : blood pulsation effect, BOLD, fMRI

I. 서 론

기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)은 인체 내재적 조영제(intrinsic contrast agent)를 이용하기 때문에 완전히 비침습적이고, 시간적 해상도와 공간적 해상도가 뛰어난 장점들 때문에 뇌기능을 영상화하여 연구하는 데에 널리 쓰이고 있다[1].

fMRI의 원리는 뇌를 빠른 속도로 반복 촬영하면서 대뇌의 각 지점(volume element, voxel)마다 뇌 활성화에 동반한 뇌 혈류량의 변화를 측정하는 것이다. 뇌세포가 활성화 되면 그 주변 모세혈관에서의 혈류량이 증가하게 되고, 그 증가량은 뇌세포의 산소 소모량 보다 훨씬 많아지게 된다[2]. 따라서 활성화된 뇌세포 주변 모세혈관에는 뇌세포가 산소를 탈취해서 발생된 환원헤모글로빈(deoxyhemoglobin)의 비율은 감소하고, 산소를 결합하고 있는 산화헤모글로빈(oxyhemoglobin)의 비율은 증가하게 된다. 산화헤모글로빈은 주변 자기장에 변화를 끼치지 않는 반면 환원헤모글로빈은 내재적 상자성 물질(intrinsic paramagnetic agent)로 자기장 불균일성(magnetic field inhomogeneity)을 유발하여 자기공명 촬영 시 T2 신호를 감소시키기 때문에, 환원헤모글로빈의 비

이 논문 또는 저서는 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2006-311-H00008).
Corresponding Author : 구정훈 Ph. D.
서울 성동구 성동우체국 사서함 55호 한양대학교 의용생체공학과
Tel : +82-2-2298-8920 / Fax : +82-2-2296-5943
E-mail : kujh@bme.hanyang.ac.kr

율이 감소하는 현상은 T2 신호를 증가시키게 된다[3]. 이와 같은 국소부위 혈중의 산소수준 변화에 따른 MR 신호의 변화를 BOLD(blood oxygenation level dependent) 신호라고 한다[4]. fMRI를 통한 연구는 과제수행에 따른 BOLD 신호의 변화를 통해 뇌 활성화 변화를 찾아내는 것이다[5]. 그러나 뇌 활성화에 따른 BOLD 신호의 변화량은 작기 때문에 fMRI 촬영 중에 발생하는 생리적 노이즈에 BOLD 신호는 민감한 영향을 받는다[6]. 따라서 실험과 관련되지 않는 생리적인 노이즈에 의해 뇌신경이 활성화되지 않은 영역이 활성화 영역으로 나타나는 위양성(false positive) 현상이 나타날 수도 있다[7]. 또한 최근에 들어 resting 상태의 functional connectivity라 하여 아무런 과제를 수행하지 않는 동안 기능적으로 연결된 뇌 영역들을 알아보는 연구들이 활발히 진행 중이다[8]. 대뇌피질의 기능에 의한 BOLD 신호의 변화는 1~2% 정도로 baseline을 이루고 있는 신호의 강도가 약하기 때문에 resting 상태의 functional connectivity를 알아보는 연구의 경우에는 생리적인 노이즈에 의한 신호의 간섭이 더욱 민감하다[9].

BOLD 신호에 영향을 주는 생리적 노이즈의 요소로는 fMRI 촬영 시에 머리의 움직임이나, 대뇌의 신진대사, 대뇌 혈류, 혈액량, 그리고 호흡이나 심장박동에 따른 혈액의 파동의 변화 등이 있다[10]. 이러한 생리적인 노이즈를 제거하는 많은 방법들이 연구되었는데, 머리의 움직임은 AIR(Automated Image Registration), COCGV(Correspondence of Closet Gradient Voxels) 등과 같은 소프트웨어를 이용하여 제거가 가능하고[11,12], 호흡에 따른 생리적인 노이즈는 그 주기가 길어 aliasing이 생기기 때문에 주파수 성분으로 제거가 가능하다. 그러나 심장박동에 따른 혈액의 파동, 즉 blood pulsation에 대한 생리적인 노이즈는 많은 장기들과 복잡하게 연관이 되어 있고 주기도 짧기 때문에 주는 영향을 알아보거나 제거하는데 어려움이 있다[5]. 따라서 많은 연구들이 심장박동에 따른 혈액의 파동이 뇌의 움직임에 주는 영향을 알아보거나 제거하는 여러 가지 방법들을 찾아내었다. 이러한 방법들로는 band-rejection filter[13]나 adaptive filter[14]를 적용하거나, Image based retrospective correction(RETOICOR), k-space based retrospective correction(RETROKCOR), navigator echo based correction(DORK) 방법 등을 이용하고 있다[5,15,16]. Filter를 적용하는 방법은 aliasing이 일어나는 것을 방지해주기 위해 짧은 TR (repetition times) 이 필요하지만, 짧은 TR은 whole-brain에 적용시키기 어렵다[10]. Navigator echo 방법은 오직 single image에서의 phase-encoding 된 간섭만 제거하므로 image-to-image에 대한 변화는 직접적으로 제거하지 못한다. 그렇기 때문에 echo-planar image(EPI)에는 적용시키기 어렵다[17]. Retrospective 방법은 특정 영역에서 측정된 MR신호를 생리적 신호의 한 주기에 회고적으로 나타내는 방법이다. 그러나 이 방법은 피험자 별로 별도의 생리적인 신호를 측정해야 하고 또한 번거로운 후 처리과정(post processing)을 요구한다[6]. 이번 연구는 MR 신호에 간섭을 일으키는 생리적인 노이즈 중 심장 박

동에 따른 blood pulsation이 일으키는 영향을 알아보는 방법이다. 기존의 retrospective 방법의 단점이었던 후 처리과정을 거치지 않기 위해 데이터를 분석하는 과정에서 blood pulsation이 각 슬라이스의 MR 신호에 미치는 영향을 회귀 분석(regression analysis)을 통해 알아보는 방법을 이용하였다.

II. 본 론

A. 피험자

피험자는 신경 정신적 질환이 없는 정상인 12명(남자 10명, 여자 2명)을 대상으로 하였다. 평균나이는 23.08 (범위 : 21~31, SD : 3.46)이었다.

B. 데이터 측정

각 피험자의 눈을 뜨고 아무런 자극을 주지 않는 이른바 resting 상태에서 5분 동안 fMRI를 촬영하였다.

fMRI 촬영은 1.5-T MRI장비(Sigma Eclipse, GE Medical System)를 사용하였다. BOLD 신호는 EPI sequence (Gradient Echo)로 Axial 방향으로 촬영하였다(64x64x30 matrix with 3.75x3.75x5-mm spatial resolution, TE: 14.3, TR: 2s, FOV: 240mm, Slice thickness: 5mm, FA=90, # of slices: 30). T1 이미지는 FSPGR sequence로 Coronal 방향으로 촬영하였다(256x256x116 matrix with 0.94x0.94x1.50-mm spatial resolution, FOV : 240mm, Thickness : 1.5mm, TR : 8.5s, TE : 1.8s, FA : 12, # of slices: 116).

Blood pulsation을 나타내는 지표로는 심박동에 따른 흉벽 및 대혈관의 박동을 파형화한 광전용적맥파(photoplethysmography, PPG)를 이용하였다. PPG 신호는 왼손 검지에 optic photo pulse sensor를 부착한 상태에서 Biopac사의 MP 100 system을 이용하여 sampling rate 200 Hz로 fMRI 촬영과 동시에 측정하였다.

C. 데이터 분석

Preprocessing

fMRI 데이터를 분석하기 위해 AFNI(Analysis of Functional NeuroImages, Ver. 2006_06_30_1332)를 이용하였다[18]. 데이터 분석은 MR 신호를 3차원 volume dataset으로 구성하였고, T2 신호가 안정되기 전의 처음 5 Volume은 제거하였다. Registration을 이용하여 머리의 움직임을 첫 번째 time-series 기준으로 보정하였고, 각 피험자의 머리 움직임은 1mm 이하로 하였다. AFNI에서 제공하는 Despike를 이용하여 튀는 신호는 제거하였고, Detrend를 이용하여 MR 신호의 Linear한 경향을 제거해주었다. 머리의 움직임에 의한 MR 신호의 비정상적인 값을 제거해 주기 위해서 Low-Pass filter($0.15x(a-1)+0.7(a)+0.15x(a+1)$)를 사용하여 시간적 평활화(Temporal Smoothing)를 하였다. 새로운 방법을 이용하여 각 슬라이스에서 blood pulsation의 영향을 알아보았다. 이미지 데이터를 탈라이라 좌표(Talairach space)로

변환해주기 위해서 AFNI 소프트웨어에서 같이 제공하는 Montreal Neurological Institute(MNI) N27 template을 사용하여 T1 데이터를 이중선형 보간법(bilinear interpolation)으로 공간적 표준화(Spatial Normalization)를 하였다. Blood pulsation이 적용된 EPI 데이터는 표준화(Normalization)한 T1 이미지를 사용하여 $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ 의 해상도로 이중선형 보간법(bilinear interpolation)으로 공간적 표준화(Spatial Normalization)를 하였다. 공간적 평활화(Spatial Smoothing)는 FWHM(full-width at half maximum)을 9mm로 하여 가우시안 필터(Gaussian filter)를 사용하였다. 개개인의 volume dataset을 하나의 그룹으로 구성하여 1 sample t-test를 통해 $p < 0.001$ 의 유의수준에서 blood pulsation이 영향을 주는 뇌 활성화 영역을 관찰하였다.

Blood Pulsation의 영향을 알아보는 방법

Blood pulsation의 영향을 알아보기 전에 손가락 끝에서 측정하는 blood pulsation은 뇌에서 측정되는 blood pulsation과 시간적 차이가 없다[9]는 것과, 대뇌에서 혈류의 방향은 아래(inferior)에서 위(superior)로 흐른다고 가정하였다.

Blood pulsation의 영향을 알아보는 새로운 방법의 핵심은 각각의 슬라이스를 촬영하는 동안 측정된 PPG 신호를 가지고 blood

pulsation의 영향을 알아보는 것이다. 우선 첫 번째로 PPG 신호는 사람의 생체신호 범위인 0.5 ~ 4Hz 구간의 신호만 유효하도록 filtering을 하여 MR gradient 노이즈를 제거하였다[19]. 각 슬라이스를 촬영하는 순간의 PPG 값을 얻기 위하여 $0.067 \text{ HZ}(2/30 = \text{TR}/\text{한 volume})$ 을 이루고 있는 슬라이스 수로 resampling 하였다. 슬라이스 별로 blood pulsation의 영향을 알아보기 위해 하나의 volume dataset을 30개의 슬라이스 dataset으로 나눠주었다. Resampling 하여 얻어진 PPG 값의 첫 번째 값은 volume dataset 중에서 첫 번째에 슬라이스에 해당하는 단면 EPI data에 영향을 주는 blood pulsation을 나타내고, 다음 sampling 된 PPG 값은 volume dataset 중에서 두 번째에 슬라이스에 해당하는 단면 EPI data에 영향을 주는 blood pulsation이다. 총 30장의 슬라이스에 resampling 된 PPG 값을 회귀분석(regression analysis)을 이용하여 blood pulsation이 MR 신호에 미치는 영향을 알아봤다(그림 1). 마지막으로 나눠졌던 각 슬라이스 dataset을 다시 하나의 volume dataset으로 구성하였다. Blood pulsation의 영향을 많이 받은 영역에서의 심장박동 한 주기에 따른 MR 신호의 변화를 그래프로 나타내는 retrospective 방법을 이용하여 새로운 방법의 효율성을 검증하였다[5].

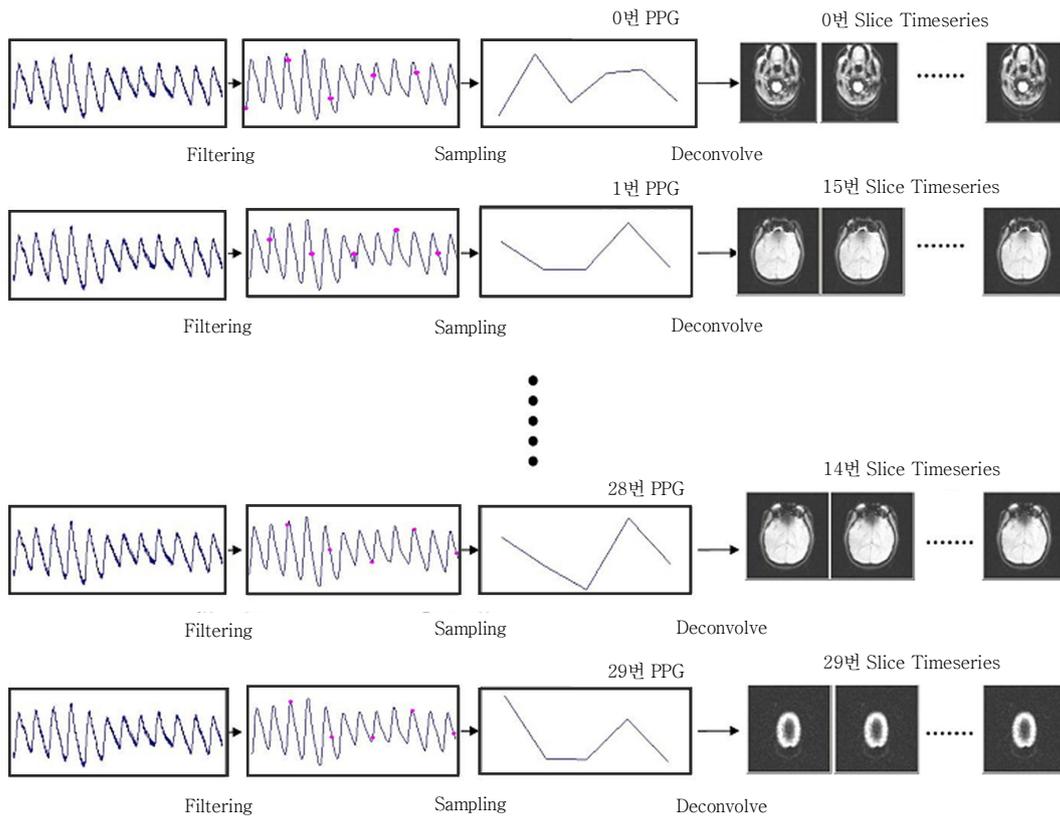


그림 1. 각 슬라이스별 blood pulsation의 영향 적용방법
Fig. 1. Estimating blood pulsation effect

III. 결 과

Blood pulsation의 영향을 받은 영역은 Right Anterior Cingulate Cortex와 Left Olfactory Cortex, Right Olfactory Cortex 그리고 뇌간(brain stem)로 나타났다(그림2). 뇌의 뒤(Posterior) 쪽과 위(Superior) 쪽 부분에서는 blood pulsation의 영향은 나타나지 않았다.

그림 3은 retrospective 방법을 이용하여 Blood pulsation에 영향을 많이 받는 영역인 ACC(Anterior Cingulate Cortex)에서의 blood pulsation의 영향을 BOLD 신호의 변화를 나타내었다. BOLD 신호의 변화가 심장 박동의 주기와 비슷한 모양이 나타났다.

IV. 토 의

이번 연구는 blood pulsation의 영향을 받는 영역을 알아보는 방법을 기존의 retrospective 방법에서 번거로운 후 처리과정을 거치지 않고 data분석 시 각 슬라이스에서 blood pulsation의 영향을 회귀분석을 통해 알아보는 방법에 관하여 알아보았다.

Blood pulsation의 영향을 받는 영역이 Right Anterior Cingulate Cortex와 Left Olfactory Cortex, Right Olfactory Cortex 그리고 뇌간으로 나타났다. 이는 내경동맥(internal carotid artery)이 두개강 내에서 나누어진 전대뇌동맥(anterior cerebral artery)의 분포와 유사하다[9]. 뇌의 위(Superior) 쪽 부분에서는 blood pulsation의 영향이 나타나지 않았는데, 위(Superior)쪽 부분은 동맥의 세세한 가지 부분으로 혈류의 속도나 양이 줄어들어 blood pulsation의 영향을 적게 받은 것으로 생각된다[9]. 이러한 결과들은 주요한 동맥의 기점 부분에서 blood pulsation의 영향이 많이 나타난다는 기존 retrospective 방법을

이용한 결과와 유사한 결과를 나타내는 것이다. 또한 새로운 방법은 슬라이스별로 blood pulsation의 영향을 알아보는 것이기 때문에 MR 촬영을 순차적인 방법이 아닌 interleave한 방법으로 촬영하였을 때에도 blood pulsation의 영향을 알아볼 수가 있다.

그러나 Blood pulsation에 대한 영향이 뇌기저동맥(basilar artery)이 갈라져 분포하는 후대뇌동맥(posterior cerebral artery)과 연관된 뇌의 뒤(Posterior)쪽 부분의 영역은 발견되지 않았다. 뇌에 공급되는 혈액의 80%는 내경동맥을 통해 전두엽 부분으로 유입되고, 나머지 20%는 양쪽의 척추동맥을 통해 뇌의 뒤쪽부분으로 유입된다[20-22]. 양쪽의 척추동맥은 다시 하나의 뇌기저동맥으로 합쳐지게 되어 결국에 후대뇌동맥에는 내경동맥보다 적은 양의 혈액이 유입된다. 뇌의 뒤쪽부분의 영역이 발견되지 않은 이유는 후대뇌동맥으로 유입되는 혈액의 양 때문이라고 생각된다. 또한 이번 연구에서 PPG 값을 아래-위(Inferior-Superior) 방향의 슬라이스 별로 적용시켰기에 앞-뒤(Anterior-Posterior) 방향으로 분포하는 후대뇌동맥에 대한 blood pulsation의 영향은 나타나지 않은 것으로 보인다. 향후에는 뇌에 수평(A-P)방향으로 분포하는 혈관에 대한 blood pulsation의 영향을 알아보는 방법을 보완하여 blood pulsation의 영향을 관찰해봐야 한다.

PPG 신호는 심장에서 박출된 혈액이 혈관을 따라 말초혈관으로 전파되면서 혈관벽의 비선형적 전달특성에 의해 발생하는 파형의 변화를 나타내는 것으로 혈관 내에 흐르는 혈액의 용적 변화를 통해 검출된다[23]. 하지만 호흡을 하는 동안에는 발생하는 흉강내의 압력의 변화가 흉벽과 폐 사이에 위치한 심장에 영향을 준다. 흡기에는 흉강내의 압력이 낮아 심장이 동맥으로 방출하는 혈액의 양이 많아지고 호기에는 흉강내의 압력이 높아져서 심장이 방출하는 혈액의 양이 적어진다. 이러한 변화로 인해서 PPG 신호의 amplitude 변화가 발생하게 된다[24]. 호흡에 의한 PPG 신호의 amplitude 변화는 blood pulsation의 영향을 정확하게 알 수 없게

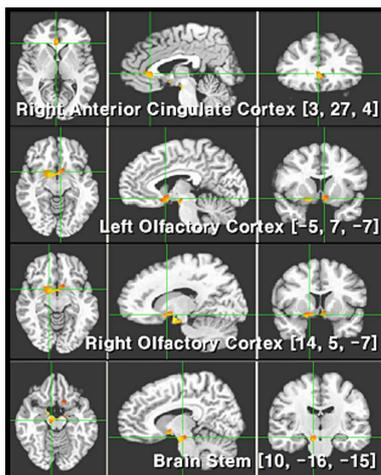


그림 2. Blood pulsation에 영향을 받은 뇌의 활성화영역
Fig. 2. Brain activity influenced by blood pulsation effects

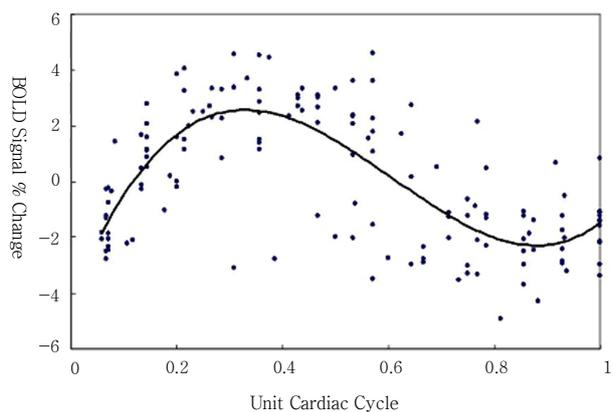


그림 3. ACC에서 blood pulsation의 영향을 받은 BOLD 신호의 변화
Fig. 3. Graph of the estimated BOLD signal change over the cardiac cycle for a voxel in the ACC

하므로 이를 제거해야 하지만, 본 실험에서는 호흡의 특성을 나타낼 수 있는 신호를 따로 측정하지 않았기에 PPG 신호에서 호흡의 영향을 제거할 수 없었다. 호흡에 의한 영향이 제거된 PPG 신호를 이용하면 blood pulsation이 MR 신호에 주는 영향을 더욱 자세히 알아볼 수 있을 것이다.

V. 결 론

이번 연구를 통해서 MR신호에 영향을 주는 많은 노이즈 중 심장박동과 관련된 blood pulsation에 의해 받는 영향을 알아보았다. 각각 슬라이스에 PPG 값을 회귀분석을 이용하여 blood pulsation이 MR 신호에 미치는 영향을 알아봤다. Blood pulsation의 영향을 받은 영역들이 주요 동맥의 기점 부분에 분포하였다. 이번 연구는 슬라이스 별로 blood pulsation의 영향을 알아봤기 때문에 interleave 한 방법으로 촬영한 경우에서도 blood pulsation의 영향을 알아볼 수가 있고, retrospective 방법의 후 처리과정을 거치지 않아도 된다는 장점이 있다. 향후에는 앞-뒤 방향으로 분포하는 혈관의 구조를 고려하여 못한다는 점과 PPG 신호에서 영향을 주는 호흡에 관한 성분을 제거하지 못한 단점을 개선하면 MR 신호에서 blood pulsation의 영향을 더욱 정확하게 알아볼 수 있을 것이다.

참고문헌

[1] Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H and Ugurbil K, "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging," in *Proc. the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, vol. 89, no. 13, pp.5951-5955.

[2] Fox PT and Raichle ME, "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects," in *Proc. the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1986, vol. 83, no. 4, pp.1140-1144.

[3] Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD and Hanicke W, "Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation," *J. Magn. Reson. Imaging.*, vol. 2, no. 5, pp.501-505, 1992.

[4] Aguirre GK, Zarahn E and D'Esposito M, "The variability of human, BOLD hemodynamic responses," *NeuroImage*. vol. 8, no. 4, pp.360-369, 1998.

[5] Hu X, Le TH, Parrish T and Erhard P, "Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 2, pp.201-212, 1995.

[6] Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS and Turner R, "Movement-related effects in fMRI time-series," *Magn. Reson. Med.*, vol. 35, no. 3, pp.346-355, 1996.

[7] Hajnal JV, Myers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young IR and Bydder GM, "Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain," *Magn. Reson. Med.*, vol. 31, no.

3, pp.283-291, 1994.

[8] Jiang T, He Y, Zang Y and Weng X, "Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task," *Human brain mapping.*, vol. 22, no. 1, pp.63-71, 2004.

[9] Dagli MS, Ingeholm JE and Haxby JV, "Localization of cardiac-induced signal change in fMRI," *NeuroImage*, vol. 9, no. 4, pp.407-415, 1999.

[10] Barry RL and Menon RS, "Modeling and suppression of respiration-related physiological noise in echo-planar functional magnetic resonance imaging using global and one-dimensional navigator echo correction," *Magn. Reson. Med.*, vol. 54, no. 2, pp.411-418, 2005.

[11] Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR and Mazziotta JC, "Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation," *Journal of computer assisted tomography*, vol. 22, no. 1, pp.139-152, 1998.

[12] Ostuni JL, Levin RL, Frank JA and DeCarli C, "Correspondence of closest gradient voxels--a robust registration algorithm," *J. Magn. Reson. Imaging.*, vol. 7, no. 2, pp.410-415, 1997.

[13] Biswal B, DeYoe AE and Hyde JS, "Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters," *Magn. Reson. Med.*, vol. 35, no. 1, pp.107-113, 1996.

[14] Deckers RH, van Gelderen P, Ries M, Barret O, Duyn JH, Ikonomidou VN, Fukunaga M, Glover GH and de Zwart JA, "An adaptive filter for suppression of cardiac and respiratory noise in MRI time series data," *NeuroImage*, vol. 33, no. 4, pp.1072-1081, 2006.

[15] Glover GH, Li TQ and Ress D, "Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR," *Magn. Reson. Med.*, vol. 44, no. 1, pp.162-167, 2000.

[16] Pfeuffer J, Van de Moortele PF, Ugurbil K, Hu X and Glover GH, "Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 47, no. 2, pp.344-353, 2002.

[17] Hu X and S.-G.Kim, "Reduction of physiological noise in functional MRI using Navigator Echo," *Magn. Reson. Med.*, vol. 31, pp.495-503, 1994.

[18] Cox R, "AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages," *Comput. Biomed. Res.*, vol. 29, no. 3, pp.163-173, 1996.

[19] Foo JY and Wilson SJ, "A computational system to optimise noise rejection in photoplethysmography signals during motion or poor perfusion states," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 44, no. 1-2, pp.140-145, 2006.

[20] http://anatomy.yonsei.ac.kr/scripts/home/book_view.idc?name=CH4-PT1-TB1

[21] Feinberg DA and Mark AS, "Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging," *Radiology*, vol. 163, no. 3, pp.793-799, 1987.

[22] Greitz D, "Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography," *Acta radiologica*. vol. 386, pp.1-23, 1993.

- [23] A.C. Burton, *Physiology and Biophysics of Circulation*, Year book Medical Publishers, 1971
- [24] K. Shelley and S. Shelley, *Clinical Monitoring*, Saunders, 2001, pp. 420-428.