



機能的 MRI と PET を用いた脳賦活検査

米倉義晴，定藤規弘

Reprinted from
RADIOISOTOPES, Vol. 51 No. 1
January 2002

社団法人 日本アイソトープ協会

総 説

機能的 MRI と PET を用いた脳賦活検査[†]

米倉義晴, 定藤規弘*

福井医科大学 高エネルギー医学研究センター

910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月 23

* 岡崎国立共同研究機構生理学研究所

444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38

Key Words : brain function, activation, positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI)

1. はじめに

神経活動の空間的な分布をヒトの脳で非侵襲的に観測する方法として、ポジトロン断層画像 (positron emission tomography: PET) や磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) による非侵襲的脳機能画像が注目されている。脳はその機能がきわめて分化した臓器である。PET や機能的 MRI による非侵襲的脳機能画像の発達により、脳機能の局在と相互の連関を観測することが可能となり、高次脳機能の解明には欠かせない手段となっている。

脳賦活検査における脳血流代謝測定の手法としては、酸素15で標識した水 (H_2^{15}O) を用いる PET が、繰返し測定が可能なことと良好な空間的分解能から、ヒトの脳機能をマッピングする標準的な方法として利用されてきた。最近になって、高磁場 MRI 装置の導入と超高速撮像法の開発が進められ、MRI を用いる脳賦活検査が登場した。この方法は機能的 MRI として注目されている。PET と機能的 MRI は、いず

れも脳機能の賦活に伴う脳血流の増加を全脳にわたって観察できるという共通の特徴があるが、測定環境や得られる信号の性質は異なっており、脳科学の研究においても両者の使い分けが必要な時代になっている^{1,2)}。そこで、PET と MRI を比較しながらそれぞれの方法の特徴を生かした利用法について考察する。

2. 測定上の特徴

ヒトの脳機能を非侵襲的に測定する方法としては、神経細胞の電気活動を検出する脳電図や脳磁図と、神経細胞の活動に応じて変化する脳の血流や代謝の測定がある。脳の主要なエネルギー源はブドウ糖であり、活発な神経活動を維持するのに必要なエネルギーは、ブドウ糖の好氣的な代謝によって産生される。生理的な条件のもとではこれらの代謝物質を運搬する脳血流量も平行して変化すると考えられるので、ブドウ糖の消費量や血流量の分布を画像化することによって、脳機能の指標となる画像が得られる。PET と機能的 MRI は、いずれも脳血流の変化を指標として、与えられた課題によって脳血流の増加した部位を検索する手法である。実際の測定法はかなり異なる (図1) が、データ解析の方法には共通点も多い。

[†]Brain Activation Studies with PET and Functional MRI. Yoshiharu YONEKURA and Norihiro SADATO*: Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical University, 23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui Pref. 910-1193, Japan. *National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigo-naka, Myodaiji, Okazaki-shi, Aichi Pref. 444-8585, Japan.

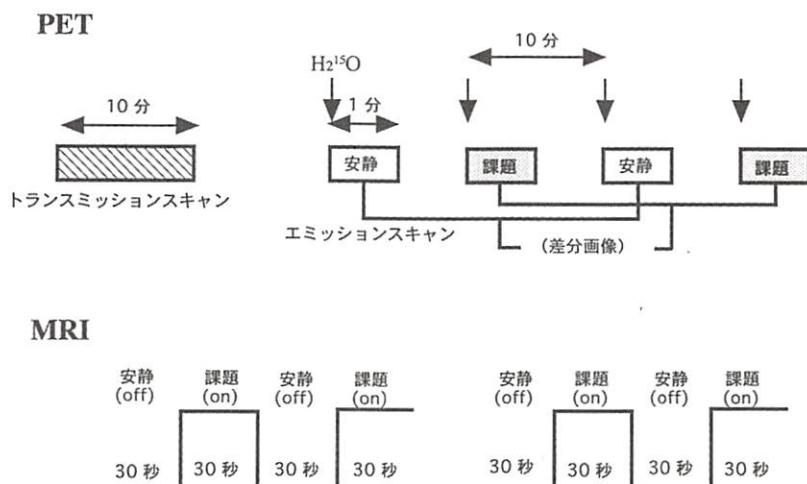


図1 PET および機能的 MRI による脳賦活検査の測定法

PET では、コントロール(安静)状態と課題遂行時の測定を、10分間隔で繰り返して測定する。機能的 MRI の測定では、連続した測定中に、安静状態(off)と課題遂行時(on)の測定を交互に行う。

2.1 PET による測定

脳機能賦活検査における脳血流代謝測定の手法としては、1970年代の ^{133}Xe ガスによる計測に始まり^{4) - 6)}、ブドウ糖の類似化合物である ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose: FDG) によるブドウ糖代謝の測定⁷⁾、あるいは ^{15}O で標識した酸素ガスによる酸素代謝の測定などが試みられてきた⁸⁾。1980年代には、 H_2^{15}O の繰り返し投与による脳血流の反復測定法が導入され、現在の脳賦活検査の基盤が構築された^{9), 10)}。この頃、Fox らは視覚刺激や体性感覚刺激による大脳皮質野での反応を測定し、脳血流とブドウ糖代謝の増加に比べて酸素代謝の変化が少ないことを報告した^{11), 12)}。この結果は、脳血流を指標とする脳賦活検査の妥当性を示すとともに、その後の MRI による脳賦活検査の開発へと結びつく重要な成果であった^{13), 14)}。

脳血流を用いた脳賦活検査では、課題遂行中の脳血流を対照となる状態(多くは課題を遂行していない安静状態)における脳血流と比較して、課題の遂行によって脳血流の増加した領域を描出するという方法を用いる。血流の有意な

増加が認められた領域が、その課題の遂行に何らかの役割を担っていると考えることにより、ある課題に関連した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる。これが、脳血流を用いた脳賦活検査の原理である。

PET による脳賦活検査には、研究施設内に設置された超小型のサイクロトロンで合成された H_2^{15}O を静脈内に投与し、直後の脳内分布を PET スキャナーで測定する。一般に、まず $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ の標準線源を用いて吸収補正のためのトランスミッションスキャンを施行後、安静状態または課題を遂行しながら H_2^{15}O を静脈内に投与し、トレーサが脳に到達してから約1分間のエミッションスキャンを行う。最近導入された PET 装置は高感度の三次元データ収集が可能となり¹⁵⁾、 H_2^{15}O の一回投与量を370 MBq (10 mCi) 程度に減少できるので、10分間隔で測定を繰り返して最大10回程度の測定が可能である。このような反復測定で得られたデータを平均加算することによって、わずかな脳血流の増加を検出することができる。データ解析の方法については後述するが、これにより単一の被験者で

も有意な変化を検出できるようになった¹⁶⁾。

2.2 MRIによる測定

機能的MRIは、神経活動の亢進時に生じる血管内の血液が酸素化された状態の局所的変化によるわずかな信号増強をとらえるもので、blood oxygen level dependent (BOLD)効果と呼ばれている。酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られている¹⁷⁾。還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される。局所磁場不均一の存在により、MR信号はそれが存在しない場合より小さくなる。神経活動の亢進時には、脳血流の増加により脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため、局所還元型ヘモグロビンが減少し、このためにMR信号が増加する。

現在、脳賦活検査には、1.5テスラの臨床用MR装置や、3テスラの研究用高磁場MR装置を用いるエコープラナー(Echo-planar Imaging: EPI)法が普及している。課題遂行と安静状態を15秒-30秒ごとに繰り返し、全脳をカバーする画像を収集する。得られた一連のデータから、課題遂行時(on)とコントロール時(off)の差を検出することになるが、課題によって増加した脳血流がMRI信号の変化として捉えられるまでに数秒間の遅れが存在する点に注意が必要である。

3. データの解析

PETやMRIによる脳賦活検査の特徴は、全脳の神経活動を一挙に観察することができることと、その部位の同定が容易な点にある。一方で注意しなければならないのは、脳血流の増加がどの程度(統計的に)有意であるかの確認が必要であることである。脳血流画像はさまざまな要因による雑音を含んでおり、これらから真の変化を取り出すことが必要である。脳局所の脳血流が増加しているかを統計的に検定するためには、複数回の測定をもとに、局所(各画素)ご

とに統計値(たとえば t 値あるいは正規化した z 値)を計算する必要があるが、その際の帰無仮説はその画素に特異的なものである。これを観察している脳全体にわたって検定する場合にはその画素の数だけの帰無仮説があることになる。これは、多重比較問題と呼ばれる重要な問題点である。実際には近接する画素の脳血流値は似ているので、それぞれの画素における統計学上の t 値あるいは z 値が正規分布をすると仮定して、観察している領域における多重比較における偽陽性率をコントロールすることが試みられている。このようなデータ解析法として、PETおよびMRIのいずれのデータにも対応できるStatistical Parametric Mapping法(SPM)が普及しつつある¹⁸⁾⁻²⁰⁾。この方法は、PETのデータ解析法として確立された後、MRIのデータ解析に応用されるようになったものである。以下にその基本的な考え方を紹介する。

3.1 位置ずれ補正

脳賦活検査では画素ごとに脳血流の増分を統計検定する必要があるが、被験者の頭部の動きによる位置ずれは、統計雑音を著しく増加させる。これを抑制するためには、頭部固定を十分に行うことが必要だが、一般に長時間にわたる完全な固定は困難であり、画像データの後処理により位置ずれの補正が行われている。脳全体のデータを剛体として、評価関数を最小とするような回転と並行移動のパラメータを推定し、画像の位置ずれを補正する方法が用いられている²¹⁾⁻²³⁾。

3.2 解剖学的正規化

解剖学的正規化とは、各個人の機能画像を標準的な鋳型(一般にはTalairachのアトラス²⁴⁾が用いられる)に線形的あるいは非線形的に写像することで、さまざまな方法が提案されている²⁵⁾⁻²⁷⁾。複数の被験者のデータを同一空間に集約することにより、さまざまな実験による結果を共通の座標に集約することができる。

3.3 統計処理

脳の局所における血流の増加を統計学的に検定するための方法が確立されている。複数回の測定と統計モデルを基にして、各画素毎に統計値(たとえば t 値あるいは正規化した z 値)を計算し、その統計的確からしさの空間分布を、統計値マップとして表現する方法がよく用いられている。この際に、統計値計算における帰無仮説はその画素に特異的なものである。そこで、これを観察している脳全体にわたって検定する場合にはその画素の数だけの帰無仮説があることになる。これが多重比較問題といわれるものである。実際には近接する画素の脳血流値は似ているので、それぞれの画素における t あるいは z 値が正規分布をすると仮定して、観察している領域における多重比較における偽陽性率をコントロールすることが試みられている^{18) - 20)}。

4. PET と MRI の比較

PET と MRI による脳賦活検査は、いずれも神経活動の亢進にともなう脳血流の増加を指標として測定する点ではよく似ているが、得られる信号情報は異なっている。PET による測定では、脳血流の増加によって脳内に取り込まれる $H_2^{15}O$ もほぼ比例して増加するので、得られる信号は脳血流の変化そのものを直接示している。ところが、EPI 撮像法を用いる MRI では、血流の増加にもかかわらず組織の酸素消費があまり変化しないことによって信号の増加が生じる現象が利用されている。還元ヘモグロビンの常磁性効果により磁場が乱されて信号が低下するが、神経活動が亢進した領域では血流の増加に対して酸素消費量が変化しないために血管内で酸素が過剰な状態になり、還元ヘモグロビンが減少し、相対的な信号上昇が生じる(図 2)。このような血液の酸素レベルに依存した信号変化(BOLD)の効果に加えて、拡張した血管への血液の流入による影響もあり、血流増加に対する MRI 信号の変化は間接的なものである。

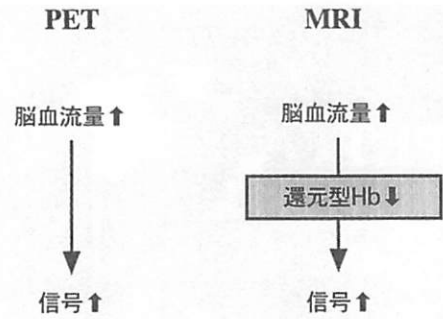


図2 PET と機能的 MRI による脳賦活と信号増加の関係

PET による測定では、脳血流の増加によって局所に運び込まれる放射能が増加するので、ほぼ脳血流に比例した信号の増加をもたらす。機能的 MRI では、血管周囲の磁場の局所的不均一を起こしていた還元型ヘモグロビンが減少することによって MR 信号が上昇する。

る。すなわち、血流の増加に対して MRI の信号変化が全脳のどの部位でも同じかどうか、虚血領域など酸素代謝が変化する疾患でも同様の信号変化が見られるか、乳幼児の発達期など代謝活動が急激に変化する時期にはどのような変化を示すのか、などの疑問が出てくる。そこで、MRI による脳賦活検査でも PET と同じような結果が得られるかどうかについての確認はきわめて重要である。

PET と MRI による脳賦活検査を直接比較するために、同一の被験者に単語生成課題による脳賦活検査を PET と MRI により実施した結果では、ほぼ同じ部位に賦活が見られている(図 3)¹⁶⁾。音声で提示される単語に対して関連する動詞または名詞を発語しないで想起させる課題を用いて、同一の健常男性志願者に対して PET と MRI の計測を行って比較した結果では、いずれの方法でも、単語の想起に関連すると思われる大脳皮質の複数の領域が賦活されている。各個体における解析では、MRI が PET よりも統計的に有意差が高い結果を示し、大脳皮質領域における高次脳機能の評価に MRI が優れていることが示された。

MRI を用いる脳賦活検査は、言語課題のよ

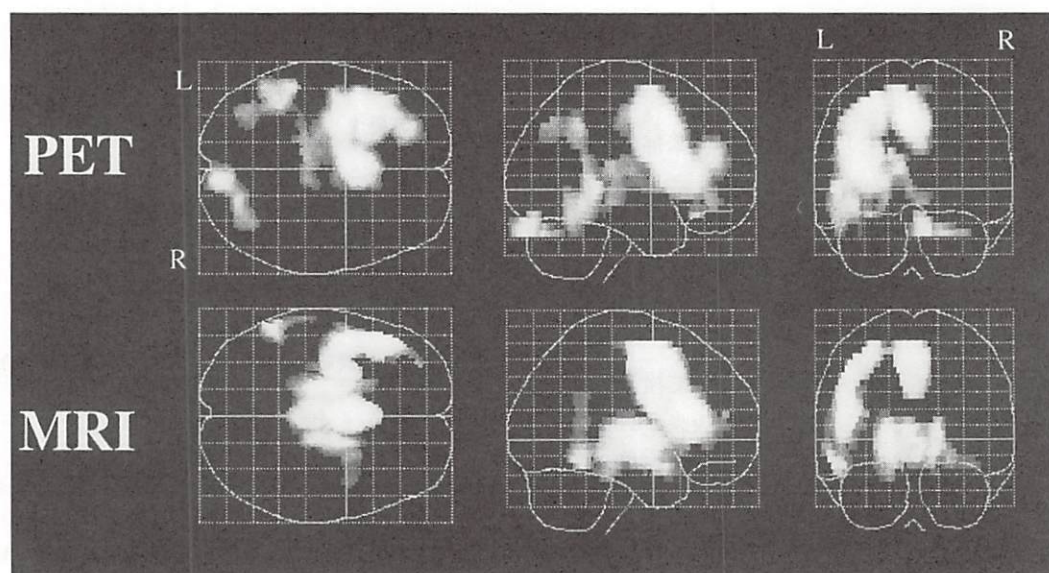


図3 同一の被験者における PET と機能的 MRI による脳賦活検査の比較

6名の右利き健常男性志願者を対象として、6秒ごとに音声で提示される単語に対して、関連する動詞または名詞を発語しないで想起させる課題を用いて、PET(コントロール5回、単語生成課題5回)とMRI(30秒間のコントロールと30秒間の課題遂行を各2回繰り返す測定を合計4回施行)のデータを比較した。いずれの方法でも、ブローカ野、補足運動野、左運動前野、左前頭前野、左側頭葉後部が賦活された(文献6)。

うな高次機能の評価にも応用できることが明らかになった。適切な課題設計のもとにデータ収集と解析をきちんと行えば、大脳皮質領域に関しては強力な手法になると考えられる。ただし、虚血領域でのデータに関しては今後の検討が必要である。MRIは同一の被験者で繰り返して検査が可能な利点があり、小児の発達過程や機能障害を有する患者の回復過程の観察など、幅広い臨床応用も期待される。その際に、きちんとした課題設計のもとに集積した正常例のデータベースが重要であり、これからどれだけ逸脱しているのかを個々の症例で検討する解析法が必要である。

一方、MRIの問題点として、EPI撮像法は頭蓋底の近傍や頭部の動きに起因するアーチファクトが強く(図4)、また撮像に伴う大きな音や閉鎖空間などが課題設計に当たって障害となる。脳賦活検査の今後の重要なテーマである感

性や情動などをターゲットとする場合には、PETの果たす役割が大きいと考えられる。そのひとつの試みとして、音楽を聴かせながら同時に脳波を測定し、両者のデータからアルファ波と脳血流の相関を示す領域を探索してみた²⁸⁾。中脳から大脳辺縁系にかけての領域における脳血流がアルファ波と正の相関を示し、後頭葉皮質では逆に負の相関を示した。このような測定は機能的MRIでは困難であり、神経伝達機能の評価と合わせて、今後PETが重要な役割を果たすと期待される。

5. 脳賦活検査の特徴

脳血流の増加を指標とする脳賦活検査では、観察しているのは与えられた課題に関連した脳血流の変化であり、賦活部位の意義については、動物における損傷実験やヒトにおける障害部位と機能の関連に関する研究結果などを総合した

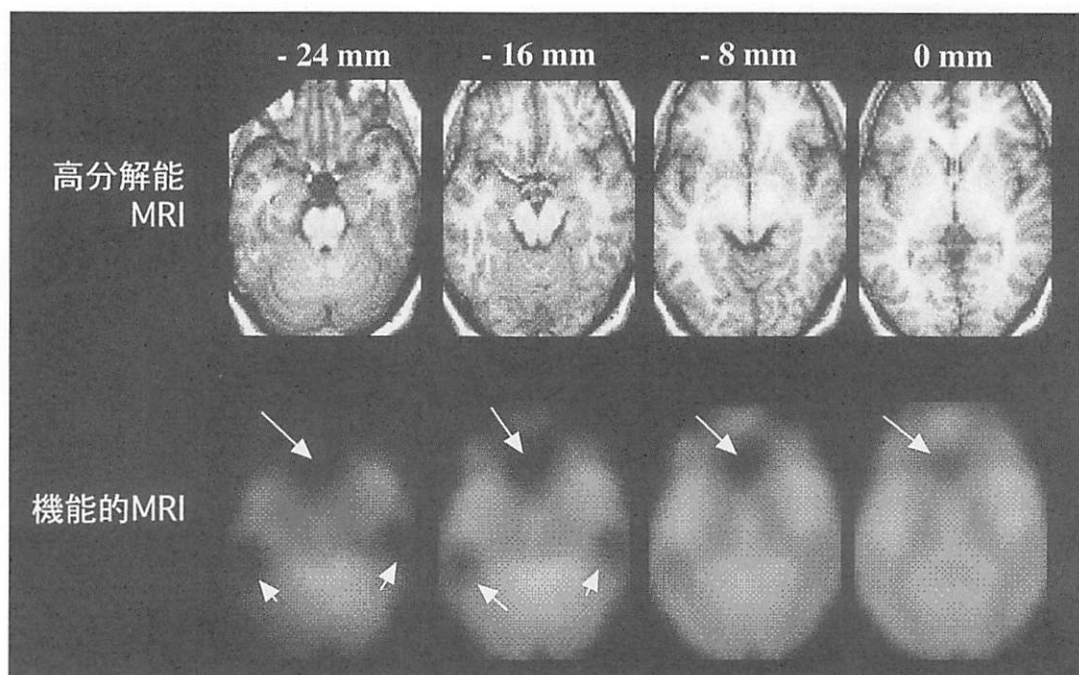


図4 EPI撮像法によるアーチファクト

機能的MRIではわずかな信号の変化をとらえるためにEPI撮像法を用いるが、骨と空気が近接する頭蓋底や側頭骨の近傍では信号の欠落や像のゆがみが見られる(矢印)。

評価が必要である。ある課題を遂行中に脳血流の上昇している領域が、その課題を遂行するのに本質的であるのか、あるいは随伴現象であるのかは、この検査のみからでは判断できない。そのため、この方法で賦活のみられた部分が、課題遂行にどの程度の重要性を持つかの判定には、他の情報(たとえば、動物実験や、ヒトにおける障害部位と機能の関連に関する研究結果)との総合が必要であり、課題の作成段階で、それらを考慮しておく必要がある。しかし、脳賦活検査では、検査前に予想しなかった領域の賦活がみられることがしばしばあり、その機能性の確認が、新たに必要になる場合がある。このような例として、視覚野の可塑性に関する一連の研究成果を示す。

盲人の視覚野は、視覚入力を失っているために、その本来の目的のためには用いられていないと考えられるが、どのような機能をはたして

いるかは不明であった。PETを用いた検査で、出生後早期に失明した盲人の後頭葉のブドウ糖代謝が、明眼者に比較して亢進していることが報告され²⁹⁾、後頭葉が視覚処理以外の機能を果たしている可能性が示唆された。そこで、盲人において点字読を遂行するときの神経回路網を同定するために、PETを用いた脳賦活検査を行った結果、点字読により一次運動感覚野から頭頂葉、後頭葉背側部にかけての賦活に加えて一次視覚野を含む後頭葉が賦活された³⁰⁾。

ここで問題となるのは、後頭葉の視覚野における血流増加の意義である。この領域が点字読に際して機能的役割を果たしているかどうかは、脳血流の変化だけでは判定できない。そこで、視覚野の機能性を確認するために、視覚領域の連続的経頭蓋的磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)による検査が行われた³¹⁾。TMSは、頭部にコイルをおいて脳内の

神経細胞を刺激する手段として開発された方法である。頭蓋骨は電気抵抗が高いために外部から電流を流す方法では内部の脳を刺激できない。頭皮上に置いたコイルに電流を流してその周囲に磁場を発生させると、この磁場は頭蓋骨で減衰することなく脳組織に到達し、生体内で渦電流を生じる。これによって脳を電気刺激できる特徴がある。

点字読を行っている盲人の後頭葉を連続的に刺激すると、他の領域を刺激した場合に比べ点字読の正確さが低下することから、その機能性が証明された。これらのことから、何十年にわたる視覚入力遮断にもかかわらず、視覚野が機能性を保っていること、また、触覚弁別処理が、その本来の入力を受ける領域以外の部位(視覚野)で処理されうることが示された。

このような脳機能の可塑的变化は、ヒトの高次脳機能の基盤をなすものと考えられる。今後、発達、学習に伴う変化や機能損傷を受けた脳の回復過程の研究などに、PET や MRI による高次脳機能の評価が貢献するものと期待される。

5. ま と め

PET と機能的 MRI による高次脳機能の評価法について、両者を比較しながらその利用法について考察した。機能的 MRI は装置の普及とその簡便さから、今後さまざまな課題設定による大脳皮質機能の解明に貢献するとともに、術前の機能部位の同定や、脳梗塞などにより損傷を受けた脳の機能回復過程の解明など、臨床例を対象とする脳科学研究で重要な役割を果たすと考えられる。これに対して PET は、感性、情動などの複雑な脳機能の解明に向けて、神経伝達機能の測定と組み合わせた新たな研究領域への進展が期待される。

文 献

- 1) 米倉義晴, 定藤規弘: 脳機能画像でみる高次脳機能, “脳のイメージング”, 山嶋哲盛編集, pp. 20-27, サイエンス・パブリケーションズ, 東京 (1999)

- 2) 定藤規弘, 米倉義晴: 脳賦活検査の現状と将来, 臨床放射線, **43**, 1131-1136 (1998)
- 3) 定藤規弘, 米倉義晴: 脳賦活検査における PET と MRI: その役割分担, 日本磁気共鳴医学会誌, **19**, 142-146 (1999)
- 4) Lassen, N. A. and Ingvar, D. H.: Brain function and blood flow, *Sci. Am.*, **239** (4), 62-71 (1978)
- 5) Lassen, N. A., Lassen, B. and Orgogozo, J. M.: Les localisations corticales vues par la gamma-camera dynamique: une nouvelle approche en neuropsychologie, *Encephale*, **4**, 233-249 (1978)
- 6) Ingvar, D. H. and Lassen, N. A.: A traumatic two-dimensional rCBF measurements using stationary detectors and inhalation of intravenous administration of 133-xenon, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2**, 271-274 (1982)
- 7) Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Carson, R. and Kuhl, D. E.: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: auditory stimulation, *Neurology*, **32**, 921-928 (1982)
- 8) Roland, P. E., Eriksson, L., Stone-Elander, S. and Widén, L.: Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain? *J. Neurosci.*, **7**, 2373-2389 (1987)
- 9) Fox, P. T., Mintun, M. A., Raichle, M. E. and Herscovitch, P.: A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with $H_2^{15}O$ and positron emission tomography, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **4**, 329-333 (1984)
- 10) Fox, P. T. and Mintun, M. A.: Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of $H_2^{15}O$ tissue activity, *J. Nucl. Med.*, **30**, 141-149 (1989)
- 11) Fox, P. T. and Raichle, M. E.: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 1140-1144 (1986)
- 12) Fox, P. T. and Raichle, M. E., Mintun, M. A. and Dence, C.: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity, *Science*, **241**, 462-464 (1998)
- 13) Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. and Tank, D. W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. USA*, 87, 9869-9872 (1990)
- 14) Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J. and Rosen, B. R.: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging, *Science*, **254**, 716-719 (1991)
 - 15) Cherry, S. R., Dahlbom, M. and Hoffman, E. J.: 3 D PET using a conventional multislice tomograph without septa, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **15**, 655-668 (1991)
 - 16) Sadato, N., Yonekura, Y., Yamada, H., Nakamura, S., Waki, A. and Ishii, Y.: Activation patterns of covert word generation detected by functional MRI: comparison with 3 D PET, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **22**, 945-952 (1988)
 - 17) Pauling, C. and Coryell, C.: The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbon-monoxymoglobin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **22**, 210-216 (1936)
 - 18) Friston, K. J., Worsley, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mazziotta, J. C. and Evans, A. C.: Assessing the significance of focal activations using their spatial extent, *Hum. Brain Mapp.*, **1**, 214-220 (1994)
 - 19) Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. -B., Frith, C. D. and Frackowiak, R. S. J.: Statistical parametric maps in functional images: a general linear model, *Hum. Brain Mapp.*, **2**, 189-210 (1995)
 - 20) Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J. -B., Price, C. J. and Frith, C. D.: Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power, *Neuroimage*, **4**, 223-235 (1996)
 - 21) Woods, R. P., Cherry, S. R. and Mazziotta, J. C.: Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **16**, 620-633 (1992)
 - 22) Minoshima, S., Berger, K. L., Lee, K. S. and Mintun, M. A.: An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images, *J. Nucl. Med.*, **33**, 1579-1585 (1992)
 - 23) Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Heather, J. D. and Frackowiak, R. S. J.: Spatial registration and normalization of images, *Hum. Brain Mapp.*, **2**, 165-189 (1995)
 - 24) Talairach, J. and Tournoux, P.: "Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain", Thieme, New York (1988)
 - 25) Fox, P. T., Perlmuter, J. S. and Raichle, M. E.: A stereotactic method of anatomical localization of positron emission tomography, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **9**, 141-153 (1985)
 - 26) Minoshima, S., Koeppe, R. A. and Frey, K. A. and Kuhl, D. E.: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images, *J. Nucl. Med.*, **35**, 1528-1537 (1994)
 - 27) Minoshima, S., Koeppe, R. A., Mintun, M. A., Berger, K. L., Taylor, S. F., Frey, K. A. and Kuhl, D. E.: Automated detection of the intercommisural line for stereotactic localization of functional images, *J. Nucl. Med.*, **34**, 322-329 (1993)
 - 28) Sadato, N., Nakamura, S., Ohashi, T., Nishina, E., Fuwamoto, Y., Waki, A. and Yonekura, Y.: Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: a study with positron emission tomography, *Neuroreport*, **9**, 893-897 (1998)
 - 29) Wanet-Defalque, M. C., Veraart, C., De Volder, A., Metz, R., Michel, C., Doms, G. and Goffinet, A.: High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects, *Brain Res.*, **446**, 369-373 (1988)
 - 30) Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M. V. P., Dold, G. and Hallett, M.: Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects, *Nature*, **380**, 526-528 (1996)
 - 31) Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M. D. and Hallett, M.: Functional relevance of cross-modal plasticity in the blind, *Nature*, **389**, 180-183 (1997)