

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)  
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1376>

## Неинвазивное измерение метаболизма кислорода. Часть 2: новые методики в ПЭТ и МРТ

© Постнов А.А.<sup>1, 2, 3\*</sup>, Калаева Д.Б.<sup>1, 2</sup>, Балахонов А.Б.<sup>1</sup>, Пронин И.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 115409 Москва, Каширское ш., 31, Российская Федерация

<sup>3</sup> Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН; 119991 Москва, Ленинский пр-т, д. 53, Российская Федерация

Метаболизм кислорода является ключевым фактором жизни живого организма. Статья является второй частью обзора методов измерения метаболизма кислорода.

**Цель исследования:** дать представление о новых методиках измерения перфузии, основанных на МРТ и КТ, сравнить их точность с «золотым стандартом» – измерениями на основе ПЭТ с  $H_2^{15}O$ , а также описать их роль в клинической практике.

**Материал и методы.** Проанализировано более 200 работ из базы научных публикаций Pubmed по ключевым словам perfusion, MRI, CT, ASL, oxygen metabolism, также изучались релевантные ссылки в данных публикациях, не содержащие указанных ключевых слов либо содержащие их в иной формулировке.

**Результаты.** В рамках данного обзора было отобрано 49 публикаций, описывающих КТ- и МР-перфузию с использованием контрастирующих препаратов и МР-ASL-перфузию. Приведены примеры использования описанных методик в фундаментальных исследованиях и прикладной медицине.

**Заключение.** Результаты, полученные с помощью новых неинвазивных методик молекулярной визуализации, в большинстве случаев сопоставимы с данными ПЭТ с  $H_2^{15}O$ , что позволяет шире применять МРТ- и КТ-исследования метаболизма кислорода в клинической практике.

**Ключевые слова:** метаболизм кислорода, ПЭТ с  $^{15}O$ , КТ-перфузия, МР-перфузия, МР-ASL-перфузия

**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Постнов А.А., Калаева Д.Б., Балахонов А.Б., Пронин И.Н. Неинвазивное измерение метаболизма кислорода. Часть 2: новые методики в ПЭТ и МРТ. *Медицинская визуализация*. 2024; 28 (2): 145–152. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1376>

Поступила в редакцию: 21.06.2023. Принята к печати: 05.12.2023. Опубликовано online: 17.12.2023.

## Non-invasive measurement of oxygen metabolism. Part 2: new techniques in PET and MRI

© Andrey A. Postnov<sup>1, 2, 3\*</sup>, Diana B. Kalaeva<sup>1, 2</sup>, Anton B. Balakhonov<sup>1</sup>, Igor' N. Pronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow 125047, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31, Kashirskoe shosse, Moscow 115230, Russian Federation

<sup>3</sup> P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences; 53, Leninsky prospect, Moscow 119991, Russian Federation



Oxygen metabolism is a key factor in the life of a living organism. The article is the second part of a review of methods for measuring oxygen metabolism.

**Purpose.** The aim of this review is to provide an insight into newly developed perfusion measurement techniques based on MRI and CT comparing their accuracy with the “gold standard”  $H_2^{15}O$  PET measurements and describing their role in today’s clinical practice.

**Materials and methods.** More than 200 Pubmed publications were analyzed for the keywords “perfusion, MRI, CT, ASL, oxygen metabolism”. Relevant publications that do not contain these keywords or contain them in a different wording were also studied.

**Results.** This review selected 49 publications describing CT and MR perfusion using contrast agents and MR ASL perfusion. Examples of the use of the described methods in fundamental research and applied medicine are given.

**Conclusion.** The quantitative results obtained using novel non-invasive molecular imaging techniques are in most cases comparable to  $H_2^{15}O$  PET data, which opens the way for broad use of MRI and CT perfusion and oxygen metabolism measurements in clinical practice.

**Keywords:** oxygen metabolism,  $^{15}O$  PET, CT perfusion, MR perfusion, MR ASL perfusion

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

**For citation:** Postnov A.A., Kalaeva D.B., Balakhonov A.B., Pronin I.N. Non-Invasive Measurement of Oxygen Metabolism. Part 2: New Techniques in PET and MRI. *Medical Visualization*. 2024; 28 (2): 145–152. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1376>

**Received:** 21.06.2023.

**Accepted for publication:** 05.12.2023.

**Published online:** 17.12.2023.

## Введение

В первой части были освещены методы измерения перфузии и появление “золотого стандарта” – позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), использующей изотоп  $^{15}O$  для измерения метаболизма кислорода (перфузии, коэффициента экстракции и потребления кислорода тканями). Проблема получения численных значений перфузии и иных параметров обусловлена необходимостью определения активности соединений, содержащих  $^{15}O$  ( $H_2^{15}O$ ,  $C^{15}O$ ,  $C^{15}O_2$  и  $^{15}O_2$ ) в плазме крови, т.е. требовалось установить артериальный катетер, что является инвазивной процедурой. Если в поле зрения находился крупный артериальный сосуд, как в случае исследования сердца, активность  $^{15}O$  возможно оценивать по изображениям без забора крови [1]. Однако в случае с исследованиями головного мозга успешно действующей и признанной технологией определения такой активности до сих пор не создано. Тем важнее создание альтернативных и малоинвазивных методов измерения перфузии с их валидацией с помощью “золотого стандарта” ПЭТ. Кроме того, технологии ПЭТ с  $^{15}O$  остаются дорогостоящими и недоступными большинству медицинских учреждений, в отличие от компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В ПЭТ роль биомаркера играет сам кислород, метаболизм которого изучается. Альтернативным прямым способом измерения перфузии можно считать МРТ с синхронизацией спинов водорода в воде в составе артериальной крови (ASL-перфузию).

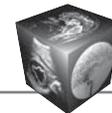
## Измерение перфузии с помощью МРТ и КТ

С 90-х годов XX века в клинической практике широко используется МР-перфузия с внутривенным введением контрастного препарата на основе гадолиния [2], так называемое DSC (dynamic susceptibility contrast) – динамическое исследование контрастной восприимчивости, позволяющая исследовать такие параметры, как TTP (time-to-peak) – время достижения максимума контрастного препарата в ткани после инъекции, CBV (церебральный объем крови), CBF (церебральный кровоток) и MTT (mean transit time, среднее время транзита, CBV/CBF).

Те же параметры можно вычислить с помощью КТ-перфузии, при этом в качестве контрастного препарата используется йодсодержащий агент.

Важно понимать, что КТ- и МР-перфузии, осуществляемые с помощью введения внутривенно контрастного препарата, отличаются от ПЭТ-перфузии, так как контрастный препарат при этих методах не должен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет измерять кровоток внутри сосудов более точно. Эти методы нашли важное применение в диагностике и определении степени ишемии, особенно на ранней стадии развития инсульта [3–5], а также в диагностике опухолей головного мозга [6–8].

Основной проблемой КТ- и МРТ-контрастной перфузии является сложность определения артериальной концентрации контрастного вещества, что делает определение абсолютных значений перфузии подверженным большим флуктуациям [3].



К примеру, при исследовании пациентов с цереброваскулярными стеноокклюзивными заболеваниями [9] при сравнении КТ- и  $H_2^{15}O$ -перфузии отмечается, что КТ-методика чувствительна к применяемым в реконструкции алгоритмам обратной свертки, и результат CBF сильно зависит от временных характеристик прохождения болюса контрастного препарата.

Более точным считается количественное измерение КТ-перфузии с ксеноном-133. Инертный газ, в частности ксенон, является свободно диффундирующим через ГЭБ агентом, который применялся для измерения перфузии сразу же после открытия гамма-детекторов ( $He$ -133 с 60-х годов XX века [10]). Существенное упрощение методики произошло с внедрением КТ в медицинскую практику. Оказалось, что ксенон является тяжелым инертным газом и его можно использовать в качестве КТ-“контраста” [10–12]. Ксенон вдыхается через маску и по достижении равновесия (количество ксенона на выдохе и вдохе равно) измеряется концентрация ксенона в выдыхаемом воздухе и считается равной концентрации в артериальной крови. Далее моделирование перфузии, в том числе на пиксельном уровне, осуществляется с использованием известного метода Кети-Шмидта [13] (см. первую часть обзора).

Методика тем не менее не нашла широкого распространения из-за сравнительно высокой дозы облучения (требуется многократное КТ-сканирование области интереса), фармакологического эффекта от ксенона, включая непереносимость некоторыми пациентами процедуры, спонтанных движений вследствие релаксирующего эффекта препарата, а также необходимости установки дополнительного специализированного дорогостоящего оборудования [13–15]. Тем не менее считается, что измеренные значения перфузии точны и методика продолжает применяться в настоящее время в отдельных исследовательских центрах [16].

### ASL-перфузия

Открытая в 1992 г. технология ASL-перфузии [17] позволяет избежать введения экзогенного контрастирующего препарата и лучевой нагрузки, типичной для КТ. ASL-перфузия по физическим свойствам близка к ПЭТ, а “трейсером” или биомаркером выступает та же вода, только вклад в изображение вносит атом водорода, а не кислорода.

Суть метода ASL-перфузии заключается в маркировании спинов протонов в атомах водорода в артериальной крови непосредственно перед тем, как эта кровь попадает в мозг. Сначала радио-

частотные импульсы маркируют поступающую по артериям кровь, которая уменьшает сигнал от ткани, в которую поступает. Далее снимается контрольная серия без маркировки спинов. Вычитание изображений одно из другого дает изображение, пропорциональное по интенсивности поступлению маркированной крови, т.е. перфузии.

Правильно подобранный калибровочный коэффициент решает проблему неизвестной концентрации трейсера в крови (что невозможно выполнить в DSC и КТ-перфузии).

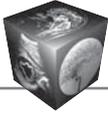
Особенностью метода является короткое время сохранения инверсии спинов (время T1-релаксации, порядка нескольких секунд), что может привести при неправильно выбранном времени задержки к ошибкам в численных значениях перфузии, а также различное время релаксации в разных тканях, что особенно важно для воды, которая свободно переходит из одной ткани в другую [18]. МР-сканеры 3,0 Тл из-за более длительного времени релаксации в сильном магнитном поле рассматриваются как более предпочтительные для использования данной методики.

### Валидация метода ASL-перфузии у здоровых добровольцев

Проверка точности метода ASL-перфузии осуществлялась с помощью ПЭТ с  $H_2^{15}O$ .

A.Fan и соавт. в своем обзоре использования МРТ со спиновой маркировкой артериальной крови для изучения перфузии [18] приводят сравнение методов для здоровых добровольцев. МРТ использовалась в режиме pASL (pulsed) либо rCASL (pseudo-continuous). Измеренные значения в 6 из 7 статей, приведенных в обзоре, показали небольшую разницу в измерении общей перфузии мозга здоровых добровольцев (<15%) при CBF =  $44,2 \pm 9$  мл/100 г/мин при ПЭТ-измерениях и  $41,5 \pm 9$  мл/100 г/мин для МРТ-метода (для серого вещества  $53,9 \pm 11$  и  $54,1 \pm 10$  мл/100 г/мин соответственно). Коэффициент вариации обоих методов, приведенный в обзоре, для одного и того же объекта при повторном сканировании составляет COVASL = 8,6% и COVPET = 10,1%, а для разных объектов COVASL = 14,6% и COVPET = 13,3%, что позволяет говорить о сравнимом качестве измерений.

Недостатком ASL-перфузии остается зависимость численных результатов от времени артериального транзита (arterial transit time – ATT) с возможностью недооценки реальных показателей перфузии в случае выраженности цереброваскулярной патологии. Также вклад в ошибки абсолютных значений перфузии вносит разность индиви-



дуальных времен релаксации T1, которые зависят от гематокрита, и, таким образом, могут существенно отличаться у детей или людей с заболеваниями крови [19]. Еще больше времена релаксации зависят от окружающих тканей. Так, в сером веществе T1 порядка 1200 мс, в белом веществе 600 мс [20], при этом в артериальной крови в среднем значение T1 принимается в диапазоне 1250–1650 мс. Это приводит к тому, что уменьшение сигнала при моделировании перфузии в модели Кети–Смита может потребовать не однообъемной (как в случае ПЭТ), а более сложной и чувствительной к соотношению сигнал/шум двухобъемной модели с соответствующим увеличением возможности ошибок. Действительно, анализ регионального кровотока, выполненный методом ASL, демонстрирует систематическую переоценку перфузии в глубоких структурах кортекса и недооценку в белом веществе (к тому же ее трудно измерить из-за меньшего в 2–3 раза кровотока), префронтальной коре и базальных ядрах [21]. Существует много иных технических аспектов по улучшению точности измерения методом ASL [18], но их рассмотрение не входит в задачи данного обзора.

Недавний ввод ПЭТ-МРТ-сканеров в клиническую практику позволил измерить ASL и H<sub>2</sub><sup>15</sup>O одновременно, избавившись от возможного естественного изменения кровотока между экспериментами, проведенными в разное время [22–24]. Использование гипервентиляции [22], а также вазодилататора ацетазоламида позволило сравнить перфузию в большом динамическом диапазоне у одного объекта (перфузия менялась до 2 раз). При гипервентиляции глобальный кровоток составил  $24,5 \pm 5,1$  и  $23,4 \pm 4,8$  мл/100 г/мин для ПЭТ и ASL соответственно, в норме  $40,0 \pm 6,5$  и  $40,6 \pm 4,1$  мл/100 г/мин, и после введения ацетазоламида (15–20 мг/кг)  $59,0 \pm 10,4$  и  $61,7 \pm 10,0$  мл/100 г/мин, что можно считать хорошим совпадением, тем не менее расхождения в измерении локального кровотока сохранились. В работе O. Puig и соавт. [22], однако, зафиксированы расхождения и в глобальном кровотоке ( $43,3 \pm 6,1$  и  $51,9 \pm 7,1$ ), что свидетельствует об уязвимости метода ASL к ошибкам в выборе параметров модели вычисления перфузии. Обзор более ранних работ по сравнению региональной перфузии [25] также подтверждает систематическую недооценку перфузии центральных отделов мозга ASL-методами. Данный эффект может быть скорректирован новыми алгоритмами обработки изображений

с использованием искусственного интеллекта и глубокого обучения [26].

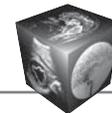
### **Валидация измерений перфузии при заболеваниях, влияющих на кровоток**

Следует отметить, что при цереброваскулярных заболеваниях, нейродегенерации, при болезни моямая может быть не только снижен локальный кровоток, но и замедлено время доставки крови. Метод измерения перфузии с помощью ASL предполагает, что меченая кровь (после воздействия насыщающего радиочастотного импульса) успевает достигнуть зоны измерения, т.е. время релаксации соответствует времени задержки начала измерения, называемой временем инверсии TI в импульсной последовательности ASL (PASL), либо постмаркирующей задержкой PLD в непрерывной и псевдонепрерывной ASL (CASL, rCASL). Увеличение АТТ позволяет медленно текущей крови оказаться в поле зрения, но при этом доля меченых спинов падает, что повышает шумность изображения. Именно по этой причине измерение перфузии более эффективно на 3 Тл сканерах, так как время релаксации тканей увеличивается с ростом напряженности магнитного поля.

Преимущество в использовании переменного АТТ, т.е. определение оптимального времени задержки для каждого пациента индивидуально, проводилось для болезни моямая [27], при этом времена варьировались от 0,7 до 3 с. Оптимальным считается время, которое при дальнейшем увеличении не меняет значения перфузии, а только увеличивает шум. Сравнение ASL с фиксированным АТТ = 1,65 с выявило существенную разницу, а валидация ПЭТ с H<sub>2</sub><sup>15</sup>O, проведенная с артериальным забором крови, показала, что именно ASL с переменным АТТ дает наиболее правильные значения перфузии. Повторный эксперимент с моямой [28] (АТТ = 0,3–3,7 с) подтвердил преимущество переменного АТТ над постоянным (также валидирован ПЭТ), при этом был измерен и цереброваскулярный резерв, оказавшийся ожидаемо выше в интактных областях.

В случае цереброваскулярных заболеваний можно полагаться на АТТ короче оптимального (т.е. приводящего к недооценке CBF проблемной области), если стоит задача определить церебральное перфузионное давление [29].

Клинические применения ASL в настоящее время широки и включают в себя инсульты [30], нейроонкологию, мигрени и др. [31].



### **ПЭТ с $H_2^{15}O$ в эпоху ПЭТ-МРТ: на пути к неинвазивности**

Существующая с первого измерения перфузии в 1940-х годах проблема необходимости забора артериальной крови приближается к решению с помощью МРТ. Знание глобального кровотока позволяет использовать область интереса “весь мозг” для определения локального кровотока в моделировании фармакокинетики.

Первым вариантом, как упоминалось выше, может быть использование данных ASL-перфузии, собранных одновременно с ПЭТ-данными [32]. При отклонениях в точности вычисления локальной перфузии разных отделов мозга глобальная перфузия измеряется достаточно точно.

Второй вариант – фазоконтрастная МРТ (PC-MPT) одновременно с ПЭТ-исследованием. При PC-MPT возможно определение объемного мозгового кровотока, что позволяет использовать эти данные для получения численных значений локальной перфузии с  $H_2^{15}O$ . Метод, опробованный на свиньях массой около 20 кг [33], показал отличное совпадение данных глобальной перфузии нового и классического метода, далее был валидирован на здоровых добровольцах [34]. Данная технология применяется на практике, например, таким образом был исследован кровоток отделов мозга пациентов с жалобами на неврологические нарушения после вакцинации от COVID-19 [35].

Использование МР-изображений из синхронного сканирования для более точного выделения питающих артерий и формирования входной функции на изображении (IDIF – image derived input function) для ПЭТ также применяется [26, 33, 36], что является прямой альтернативой PC-MPT, так как входная функция также оценивается по маленькому отрезку питающей артерии вне мозга, при этом учитываются эффекты частично заполненного объема.

Существенное улучшение качества IDIF ожидается с ростом поля зрения, достигающего в экспериментальных моделях 194 см [37] и 106 см в коммерческих [38]. При таком размере поля зрения аорта сканируется одновременно с головным мозгом и служит идеальным валидирующим источником входной функции.

### **Коэффициент экстракции кислорода и скорость метаболизма кислорода ( $CMRO_2$ )**

Коэффициент экстракции кислорода OEF, изменение которого может быть маркером предынсультных состояний [39] и болезни Альцгеймера [40], также может быть измерен с помощью МРТ методом qBOLD (quantitative BOLD – blood

oxygenation level-dependent) [41] или TRUST (T2-Relaxation-Under-Spin-Tagging) [42].

Оба метода валидированы ПЭТ с использованием как газов  $^{15}O_2$  и  $C^{15}O$ , так и  $H_2^{15}O$ . В обоих случаях сравнение методов проводилось на здоровых добровольцах, причем в одном случае входная функция бралась из изображения [41], а область измерения находилась с помощью время-пролетной МР-ангиографии. Во втором случае измерение сопровождалось забором артериальной крови [42].

Дезоксигемоглобин, в отличие от оксигемоглобина, является парамагнетиком и тем самым может быть использован как экзогенный биомаркер [43], что послужило основой для развития многочисленных методик измерения как содержания кислорода в крови, так и скорости его передачи. Например, получение количественных характеристик в методике qBOLD, таких как OEF [44], сопровождается построением динамической модели, разделяющей мозг на серое и белое вещество, цереброспинальную жидкость и кровь.

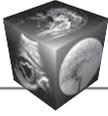
Методика TRUST [45] изолирует T2-сигнал крови от окружающих тканей, при этом заранее требуется калибровка уровня сигнала не только в зависимости от содержания кислорода в крови, но и гематокрита.

Изложенные выше достижения открывают путь к неинвазивному измерению  $CMRO_2$  с помощью МРТ при условии, что известна концентрация  $C_a$  кислорода в артериальной крови [34], согласно формуле  $CMRO_2 = CBF \cdot OEF \cdot C_a$ . Концентрация кислорода в артериальной крови берется табличной на единицу гематокрита. Концентрацию кислорода в венозной крови, необходимую для определения OEF, возможно измерить с высокой точностью, например методом МР-оксиметрии [46]. Оксиметрия проводится на отдельном крупном венозном сосуде (чаще всего в верхнем сагитальном синусе [47]). Возможности локальных измерений ограничены высоким шумом из-за малого количества венозной крови в паренхиме мозга [48].

Неинвазивные методики определения параметров метаболизма кислорода методами МРТ представлены недавно и на момент написания обзора не получили полноценной независимой валидации.

### **Альтернативные радиофармпрепараты для оценки перфузии**

В перечисленных выше подходах перфузия измерялась так или иначе с помощью воды или свободно диффундирующего биомаркера со схожими



свойствами, к примеру, инертного газа. Но оценку перфузии можно произвести и с помощью иных соединений с высокой экстракцией первого прохода. В работе [49], к примеру, предлагается оценивать перфузию с помощью радиофармпрепарата  $^{11}\text{C}$ -PIB, предназначенного для диагностики болезни Альцгеймера и обнаружившего хорошую корреляцию между накоплением в первую минуту и абсолютными значениями региональной перфузии отделов головного мозга, измеренными классическим образом с помощью ПЭТ с  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ . Такая методика позволяет оценивать перфузию одновременно с диагностическим сканированием радиофармпрепаратом с “быстрой” фармакокинетикой.

### Заключение

Достижения начала XXI века в области МРТ позволяют измерить все ключевые параметры метаболизма кислорода: CBF, CMRO<sub>2</sub> и OEF. Наиболее исследованы возможности ASL МРТ, показавшие высокую стабильность в измерениях глобальной перфузии, но имеющую систематическую недооценку перфузии во внутренних отделах мозга и переоценку по периферии. Использование МРТ одновременно с  $^{15}\text{O}$  позволяет избавиться от главного недостатка ПЭТ – необходимости установки артериального катетера. Таким образом обеспечивается неинвазивность измерений, что было главной задачей развития технологий, а ПЭТ с  $^{15}\text{O}$  остается удобным инструментом валидации новых методов, но теперь также может применяться более комфортно для пациента.

### Финансирование исследования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-25-00201).

### Участие авторов

Постнов А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Калаева Д.Б. – обзор публикаций по теме статьи.

Балахонов А.Б. – обзор публикаций по теме статьи.

Пронин И.Н. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

### Authors' participation

Postnov A.A. – concept and design of the study, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

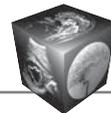
Kalaeva D.B. – review of publications.

Balakhonov A.B. – review of publications.

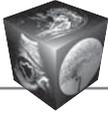
Pronin I.N. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

### Список литературы [References]

1. Van Der Veldt A.A.M., Hendrikse N.H., Harms H.J. et al. Quantitative parametric perfusion images using  $^{15}\text{O}$ -labeled water and a clinical PET/CT scanner: Test-retest variability in lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2010; 51 (11): 1684–1690. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.079137>
2. Rosen B.R., Belliveau J.W., Vevea J.M., Brady T.J. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14 (2): 249–265. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140211>
3. Copen W.A., Lev M.H., Rapalino O. Brain Perfusion: Computed Tomography and Magnetic Resonance Techniques. Vol. 135. 1st ed. Elsevier B.V., 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00006-4>
4. Wannamaker R., Buck B., Butcher K. Multimodal CT in Acute Stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (9): 63. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0978-z>
5. Vilela P., Rowley H.A. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur. J. Radiol.* 2017; 96: 162–172. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.014>
6. Batalov A.I., Zakharova N.E., Pronin I.N. et al. 3D pCASL-perfusion in preoperative assessment of brain gliomas in large cohort of patients. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 2121. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05992-4>
7. Batalov A.I., Zakharova N.E., Chekhonin I. V. et al. Arterial Spin Labeling Perfusion in Determining the IDH1 Status and Ki-67 Index in Brain Gliomas. *Diagnostics.* 2022; 12 (6): 1–12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061444>
8. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии. *Медицинская визуализация.* 2020; 24 (2): 105–118. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118>
9. Shults E.I., Pronin I.N., Batalov A.I. et al. CT-perfusion in assessment of the malignant gliomas hemodynamics. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 105–118. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118> (In Russian)
10. Ibaraki M., Ohmura T., Matsubara K., Kinoshita T. Reliability of CT perfusion-derived CBF in relation to hemodynamic compromise in patients with cerebrovascular stenocclusive disease: A comparative study with  $^{15}\text{O}$  PET. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2015; 35 (8): 1280–1288. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.39>
11. Lassen N., Indvar D. Brain regions involved in voluntary movements as revealed by radioisotopic mapping of CBF or CMR-glucose changes. *Rev. Neurol. (Paris).* 1990; 146 (10): 620–625.
12. Gur D., Good W.F., Wolfson S.K. et al. In vivo mapping of local cerebral blood flow by xenon-enhanced computed tomography. *Science.* 1982; 215 (4537): 1267–1268. <https://doi.org/10.1126/science.7058347>
13. Yonas H., Darby J.M., Marks E.C. et al. CBF measured by Xe-CT: Approach to analysis and normal values. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1991; 11 (5): 716–725. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.128>



13. Kety S.S., Schmidt C.F. The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. *J. Clin. Invest.* 1948; 27 (4): 476–483. <https://doi.org/10.1172/JCI101994>
14. Mullins M.E. Stroke Imaging with Xenon-CT. *Semin. Ultrasound, CT MRI.* 2006; 27 (3): 219–220. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.02.006>
15. Yonas H., Pindzola R.R., Johnson D.W. Xenon / Computed Tomography Cerebral Blood Flow and its use in Clinical Management. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1996; 7 (4): 605–616. [https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30349-8)
16. Svedung Wettervik T., Engquist H., Hånell A. et al. Cerebral Blood Flow and Oxygen Delivery in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation to Neurointensive Care Targets. *Neurocrit. Care.* 2022; 37 (1): 281–292. <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01496-1>
17. Williams D.S., Detre J.A., Leigh J.S., Koretsky A.P. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1992; 89 (1): 212–216. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.1.212>
18. Fan A.P., Jahanian H., Holdsworth S.J., Zaharchuk G. Comparison of cerebral blood flow measurement with [<sup>15</sup>O]-water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging: A systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2015; 36 (5): 842–861. <https://doi.org/10.1177/0271678X16636393>
19. De Vis J.B., Hendrikse J., Groenendaal F. et al. Impact of neonate haematocrit variability on the longitudinal relaxation time of blood: Implications for arterial spin labelling MRI. *NeuroImage Clin.* 2014; 4: 517–525. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.006>
20. Steen R.G., Gronemeyer S.A., Kingsley P.B., Reddick W.E., Langston J.S., Taylor J.S. Precise and accurate measurement of proton T1 in human brain in vivo: Validation and preliminary clinical application. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1994; 4 (5): 681–691. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880040511>
21. Heijtel D.F.R., Mutsaerts H.J.M.M., Bakker E. et al. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: A head-to-head comparison with <sup>15</sup>O H<sub>2</sub>O positron emission tomography. *Neuroimage.* 2014; 92: 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.02.011>
22. Puig O., Vestergaard M.B., Lindberg U. et al. Phase contrast mapping MRI measurements of global cerebral blood flow across different perfusion states – A direct comparison with <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O positron emission tomography using a hybrid PET/MR system. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2019; 39 (12): 2368–2378. <https://doi.org/10.1177/0271678X18798762>
23. Puig O., Henriksen O.M., Vestergaard M.B. et al. Comparison of simultaneous arterial spin labeling MRI and <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O PET measurements of regional cerebral blood flow in rest and altered perfusion states. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2020; 40 (8): 1621–1633. <https://doi.org/10.1177/0271678X19874643>
24. Zhang K., Herzog H., Mauler J. et al. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous [<sup>15</sup>O]water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *J. Cereb Blood. Flow. Metab.* 2014; 34 (8): 1373–1380. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.92>
25. van Golen L.W., Kuijter J.P.A., Huisman M.C. et al. Quantification of Cerebral Blood Flow in Healthy Volunteers and Type 1 Diabetic Patients: Comparison of MRI Arterial Spin Labeling and [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O Positron Emission Tomography (PET). *J. Magn. Reson. Imaging.* 2014; 40: 1300–1309. <https://doi.org/10.1002/jmri.24484>
26. Puig O., Henriksen O.M., Andersen F.L. et al. Deep-learning-based attenuation correction in dynamic [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O studies using PET/MRI in healthy volunteers. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2021; 41 (12): 3314–3323. <https://doi.org/10.1177/0271678X211029178>
27. Fan A.P., Khalighi M.M., Guo J. et al. Identifying hypoperfusion in moyamoya disease with arterial spin labeling and an [<sup>15</sup>O]-Water positron emission tomography/magnetic resonance imaging normative database. *Stroke.* 2019; 50 (2): 373–380. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023426>
28. Zhao M.Y., Fan A.P., Chen D.Y.T., et al. Using arterial spin labeling to measure cerebrovascular reactivity in Moyamoya disease: Insights from simultaneous PET/MRI. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2022; 42 (8): 1493–1506. <https://doi.org/10.1177/0271678X221083471>
29. Itagaki H., Kokubo Y., Kawanami K. et al. Arterial spin labeling magnetic resonance imaging at short post-labeling delay reflects cerebral perfusion pressure verified by oxygen-15-positron emission tomography in cerebrovascular steno-occlusive disease. *Acta Radiol.* 2021; 62 (2): 225–233. <https://doi.org/10.1177/0284185120917111>
30. Besheli L.D., Ahmed A., Hamam O. et al. Arterial Spin Labeling technique and clinical applications of the intracranial compartment in stroke and stroke mimics – A case-based review. *Neuroradiology.* 2022; 35 (4): 437–453. <https://doi.org/10.1177/19714009221098806>
31. Soldozy S., Galindo J., Snyder H. et al. Clinical utility of arterial spin labeling imaging in disorders of the nervous system. *Neurosurg. Focus.* 2019; 47 (6): E5. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19567>
32. Dolui S., Fan A.P., Zhao M.Y. et al. Reliability of arterial spin labeling derived cerebral blood flow in periventricular white matter. *Neuroimage: Reports.* 2021; 1 (4): 100063. <https://doi.org/10.1016/j.ynirp.2021.100063>
33. Ssali T., Anazodo U.C., Thiessen J.D. et al. A noninvasive method for quantifying cerebral blood flow by hybrid PET/MRI. *J. Nucl. Med.* 2018; 59 (8): 1329–1334. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203414>
34. Narciso L., Ssali T., Iida H., Lawrence K.St. A non-invasive reference-based method for imaging the cerebral metabolic rate of oxygen by PET/MR: Theory and error analysis. *Phys. Med. Biol.* 2021; 66 (6). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abe737>
35. Siripongsatian D., Kunawudhi A., Promteangtrong C. et al. Alterations in <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI and <sup>15</sup>O-Water PET Brain Findings in Patients with Neurological Symptoms after COVID-19 Vaccination: A Pilot Study. *Clin. Nucl. Med.* 2022; 47 (3): E230–E239. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004041>
36. Khalighi M.M., Deller T.W., Fan A.P. et al. Image-derived input function estimation on a TOF-enabled PET/MR for cerebral blood flow mapping. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2018; 38 (1): 126–135. <https://doi.org/10.1177/0271678X17691784>
37. Zhang B.L., Liu J., Lei Y. et al. An Epigenetic Mechanism of High Gdnf Transcription in Glioma Cells Revealed by



- Specific Sequence Methylation. *Mol. Neurobiol.* 2015; 53 (7): 4352–4362. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9365-1>
38. Lan X., Younis M.H., Li K., Cai W. First clinical experience of 106 cm , long axial field-of-view ( LAFOV ) PET / CT: an elegant balance between standard axial (23 cm ) and total-body (194 cm ) systems. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021; 48: 3755–3759. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05505-x>
39. Gupta A., Chazen J.L., Hartman M. et al. Cerebrovascular Reserve and Stroke Risk in Patients With Carotid Stenosis or Occlusion A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2012; 43: 2884–2891. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663716>
40. Ishii K., Kitagaki H., Kono M., Mon E. Decreased Medial Temporal Oxygen Metabolism in Alzheimer's Disease Shown by PET. *J. Nucl. Med.* 1996; 37: 1159–1165.
41. Cho J., Lee J., An H. et al. Cerebral oxygen extraction fraction (OEF): Comparison of challenge-free gradient echo QSM+qBOLD (QQ) with <sup>15</sup>O PET in healthy adults. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2021; 41 (7): 1658–1668. <https://doi.org/10.1177/0271678X20973951>
42. Jiang D., Deng S., Franklin C.G. et al. Validation of T2-based oxygen extraction fraction measurement with <sup>15</sup>O positron emission tomography. *Magn. Reson. Med.* 2021; 85 (1): 290–297. <https://doi.org/10.1002/mrm.28410>
43. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87: 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
44. He X., Zhu M., Yablonskiy D.A. Validation of Oxygen Extraction Fraction Measurement by qBOLD Technique. *Magn. Reson. Med.* 2008; 60: 882–888. <https://doi.org/10.1002/mrm.21719>
45. Lu H., Xu F., Grgac K. et al. Calibration and Validation of TRUST MRI for the Estimation of Cerebral Blood Oxygenation. *Magn. Reson. Med.* 2012; 67: 42–49. <https://doi.org/10.1002/mrm.22970>
46. Wehrli F.W., Rodgers Z., Jain V. et al. Time-Resolved MRI Oximetry for Quantifying CMRO 2 and Vascular Reactivity. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (2): 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2013.11.001>
47. Jain V., Langham M.C., Wehrli F.W. MRI estimation of global brain oxygen consumption rate. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30 (9): 1598–1607. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.49>
48. Li W., Xu F., Zhu D., Zijl P.C.M. Van. T2 -oximetry – based cerebral venous oxygenation mapping using Fourier-transform – based velocity-selective pulse trains. *Magn. Reson. Med.* 2022; 88 (3): 1292–1302. <https://doi.org/10.1002/mrm.29300>
49. Ponto L.L.B., Moser D.J., Menda Y. et al. Early Phase PIB-PET as a Surrogate for Global and Regional Cerebral Blood Flow Measures. *J. Neuroimaging.* 2019; 29 (1): 85–96. <https://doi.org/10.1111/jon.12582>

**Для корреспонденции\*:** Постнов Андрей Александрович – e-mail: [postnov.email@gmail.com](mailto:postnov.email@gmail.com)

**Постнов Андрей Александрович** – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России; доцент Национального исследовательского ядерного университета “МИФИ”; научный сотрудник Физического института им. П.Н. Лебедева РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2504-2090>. E-mail: [postnov.email@gmail.com](mailto:postnov.email@gmail.com)

**Калаева Диана Борисовна** – медицинский физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России; аспирант Национального исследовательского ядерного университета “МИФИ”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8719-2225>. E-mail: [dkalaeva@nsi.ru](mailto:dkalaeva@nsi.ru)

**Балахонов Антон Борисович** – ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3666-0911>. E-mail: [ABalakhonov@nsi.ru](mailto:ABalakhonov@nsi.ru)

**Пронин Игорь Николаевич** – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>. E-mail: [pronin@nsi.ru](mailto:pronin@nsi.ru)

**Contact\*:** Andrey A. Postnov – e-mail: [postnov.email@gmail.com](mailto:postnov.email@gmail.com)

**Andrey A. Postnov** – Cand. of Sci. (Phys.-Math.), researcher of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia; Assistant Professor of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); researcher of P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-2504-2090>. E-mail: [apostnov@nsi.ru](mailto:apostnov@nsi.ru)

**Diana B. Kalaeva** – Medical physicist of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia; graduate student of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8719-2225>. E-mail: [dkalaeva@nsi.ru](mailto:dkalaeva@nsi.ru)

**Anton B. Balakhonov** – Lead Engineer of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3666-0911>. E-mail: [ABalakhonov@nsi.ru](mailto:ABalakhonov@nsi.ru)

**Igor' N. Pronin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>