

## НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ КРОВОТОКА ГЛИОМ ПО ДАННЫМ ПЭТ-КТ С 11С-МЕТИОНИНОМ. СРАВНЕНИЕ С КТ И ASL МР-ПЕРФУЗИОННЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ

Постнов А.А.<sup>1,2,3</sup>, Баталов А.И.<sup>1</sup>, Калаева Д.Б.<sup>1,2</sup>, Тюрина А.Н.<sup>1</sup>,  
Захарова Н.Е.<sup>1</sup>, Пронин И.Н.<sup>1</sup>

1 - ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. г. Москва, Россия.

2 - Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ». г. Москва, Россия.

3 - Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН. г. Москва, Россия.

**Цель исследования.** Проанализировать возможность использования динамического ПЭТ- исследования с 11С-метионином для оценки кровотока в глиомах в сравнении с клинически применяемыми в настоящее время методами КТ- и ASL-MR-перфузии.  
**Материалы и методы.** Были изучены данные 9 пациентов, у которых кровотоки в опухоли головного мозга был измерен тремя независимыми способами. Оптимизирован размер зоны интереса, проведено попарное сравнение методов. В качестве параметра, характеризующего перфузию при ПЭТ-КТ, выбран индекс накопления, усредненный за первые 60 секунд (ИН60) после введения радиофармпрепарата.

**Результаты.** Сравнение индекса накопления (ИН60), полученного в результате ПЭТ-исследования с 11С-метионином, показало высокую и среднюю корреляции с данными ASL-перфузии ( $R^2=0.68$ ) и КТ-перфузии ( $R^2=0.48$ ) соответственно, при условии, что одна и та же область интереса VOI PET, выбранная на ПЭТ-исследовании, переносится на другие модальности. Итоговое накопление метионина в глиоме не коррелировало с данными кровотока, полученными при КТ и МР-перфузии.

**Заключение.** В данной работе показано, что значение индекса накопления 11С-метионина, измеренное за первые 60 секунд после введения РФП, может служить хорошим биомаркером перфузии опухоли, наравне с КТ- и ASL- перфузией.

Ключевые слова: ПЭТ-КТ с 11С-метионином, КТ-перфузия, ASL-перфузия, кровоток глиом.

Контактный автор: Постнов А.А., e-mail: postnov.email@gmail.com

Для цитирования: Постнов А.А., Баталов А.И., Калаева Д.Б., Тюрина А.Н., Захарова Н.Е., Пронин И.Н. Новый подход к оценке кровотока глиом по данным ПЭТ-КТ с 11С-метионином. Сравнение с КТ и ASL МР-перфузионными исследованиями. REJR 2023; 13(4):36-43. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-4-36-43.

Статья получена: 28.10.23

Статья принята: 07.11.23

**NOVEL APPROACH FOR ASSESSING THE BLOOD FLOW OF GLIOMAS BASED ON 11C-METHIONINE PET-CT COMPARED TO CT PERFUSION AND ALS MR-PERFUSION STUDIES**

Postnov A.A.<sup>1,2,3</sup>, Batalov A.I.<sup>1</sup>, Kalaeva D.B.<sup>1,2</sup>, Tyurina A.N.<sup>1</sup>, Zakharova N.E.<sup>1</sup>, Pronin I.N.<sup>1</sup>

1 - N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.  
 2 - National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).  
 3 - P. N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia.

**Purpose.** To analyze the possibility of using dynamic PET studies with 11C-methionine to assess the blood flow in gliomas in comparison with CT and ASL-MR perfusion methods currently used in clinic.

**Materials and methods.** Data from 9 patients were analyzed in whom brain tumor blood flow was measured by three independent methods. The size of the volume of interest was optimized, and a pairwise comparison of methods was carried out. The T/N index averaged over the first 60 seconds (T/N60) after administration of the radiopharmaceutical was chosen as a parameter that characterizes perfusion in PET-CT investigation.

**Results.** Comparison of T/N60 obtained from 11C-methionine PET studies showed a high and moderate correlation with ASL perfusion (R2 = 0.68) and CT perfusion (R2 = 0.48) respectively, provided the same VOIPET selected on PET studies was transferred to other modalities. The total uptake of methionine does not correlate with either CT or ASL perfusion.

**Conclusion.** This work shows that the value of the 11C-methionine T/N60 index, measured in the first 60 seconds after the administration of a radiopharmaceutical, can serve as a good biomarker of tumor perfusion, along with CT and ASL perfusion methods.

Keywords: PET-CT with 11C-methionine, CT perfusion, ASL perfusion, glioma blood flow.

Corresponding author: Postnov A.A., e-mail: postnov.email@gmail.com

*For citation: Postnov A.A., Batalov A.I., Kalaeva D.B., Tyurina A.N., Zakharova N.E., Pronin I.N. Novel approach for assessing the blood flow of gliomas based on 11C-methionine PET-CT compared to CT perfusion and ALS MR-perfusion studies. REJR 2023; 13(4):36-43. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-4-36-43.*

Received: 28.10.23

Accepted: 07.11.23

**П**ерфузия (локальная и глобальная) головного мозга является ключевым индикатором нормы и патологии мозгового кровообращения и снабжения тканей мозга кислородом.

В случае с опухолью мозга, величина перфузии (в том числе локальной) характеризует метаболическое состояние мозга и патологической ткани, реакцию на химиотерапию и облучение, выживаемость мозговой ткани и т.д., т.е. является ключевым в оценке состояния пациента и прогноза течения заболевания.

Абсолютные значения перфузии наиболее точно измеряются инвазивным методом ПЭТ-КТ с 15O-H2O с анализом артериальной крови [1]. Неинвазивные методики с использованием КТ-перфузии [2] и ASL-MR перфузии [3] уступают в точности ПЭТ с 15O-H2O,

признанным многими исследователями «золотым стандартом» измерения мозговой гемодинамики [4, 5]. Несмотря на это, ПЭТ-КТ с 15O-H2O широкого клинического применения не получила, в основном из-за необходимости забора артериальной крови для получения «входной функции», т.е. кривой активности радиофармпрепарата (РФП) в плазме крови [6].

Альтернативные методы количественной оценки перфузии на основе неинвазивных подходов ограничены, с одной стороны, техническими трудностями методик (например, лучевая нагрузка при КТ-перфузии всего мозга), с другой, математическими допущениями при вычислении абсолютных показателей [7, 8]. Используемая в настоящее время бесконтрастная МР-перфузия на основе ASL имеет целый ряд ограничений, например, при исследовании больных со сте-

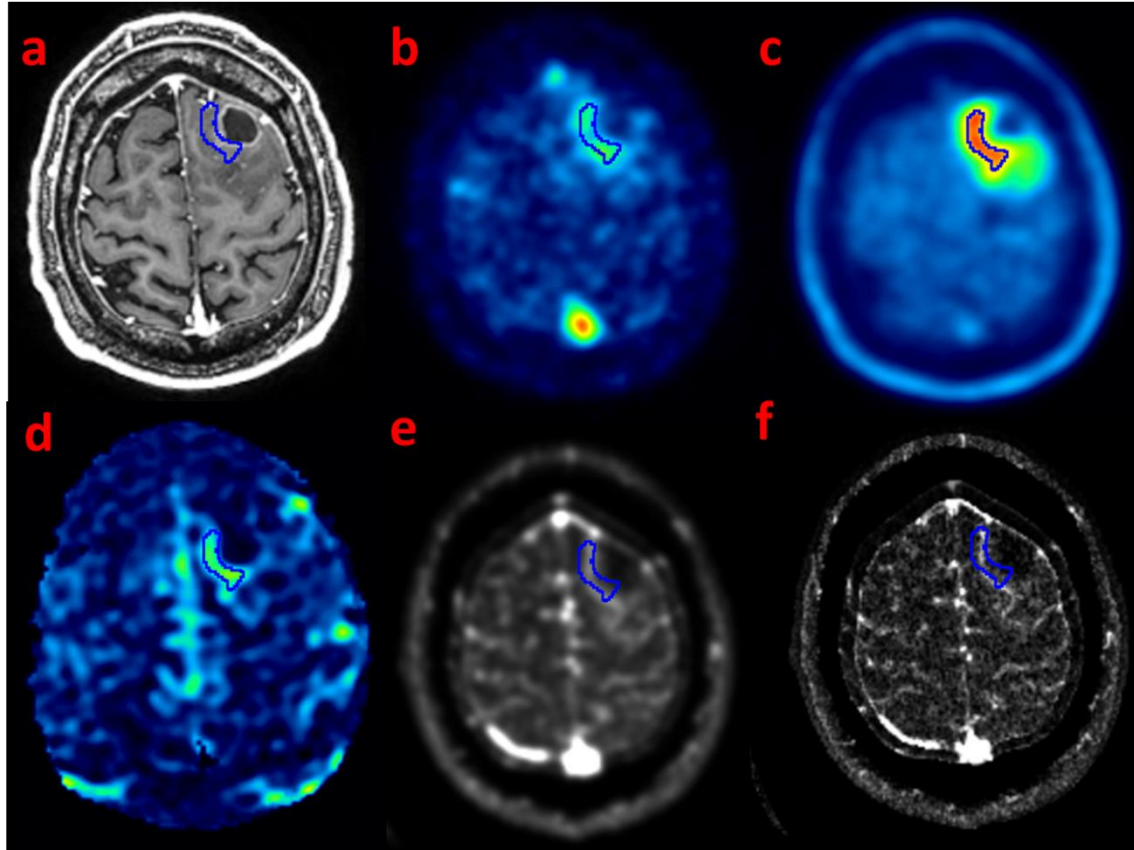


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Пациент, 43 года, с анапластической олигодендроглиомой.**

а – T1 МРТ + Gd; б – ПЭТ с 11С-метионином, усреднение по первым 60 секундам после введения РФП; в – ПЭТ с 11С-метионином, усреднение с 10 до 20 минуты после введения РФП; д – Параметрическая карта CBF, построенная на основе ASL-МР-перфузии; е – Параметрическая карта CBF, построенная на основе КТ-перфузии, (усреднение с фильтром Гаусса 4 мм); ф – Параметрическая карта CBF, построенная на основе КТ-перфузии, без усреднения. Синим цветом отмечена область интереса, в которой производилось сравнение значений перфузии.

**Fig. 1. Patient, 43 years old, with anaplastic oligodendroglioma.**

а – T1 MRI + Gd; б – PET with 11C-methionine, averaged over the first 60 seconds post injection; в – PET with 11C-methionine, averaged between 10 and 20 minutes after administration of radiopharmaceuticals; д – Parametric CBF map based on ASL-MR perfusion; е – Parametric CBF map based on CT perfusion (averaged with a 4 mm Gaussian filter); ф – Parametric CBF map based on CT perfusion without filtering. Blue indicates the region of interest in which the perfusion values were compared.

нозами сонных артерий и другой сосудистой патологией [9, 10].

В данной работе мы исследовали гипотезу о возможности использования для оценки перфузии ПЭТ-КТ с 11С-метионином и провели её сравнение с КТ-перфузией и ASL-МР-перфузией. Метионин имеет быструю кинетику и тем самым похож по накоплению на ПЭТ с 15O-Н2O в первые секунды после внутривенного введения. Использование суррогатных РФП для оценки перфузии уже применяется при болезни Альцгеймера (11С-PIB) [11] и иных нарушениях [12].

Таким образом, целью работы ставилась задача выяснения возможности применения в клинической практике измерения перфузии опухоли на основе ПЭТ-КТ исследования с 11С-метионином.

**Методы.**

Для участия в исследовании были набраны 9 первичных пациентов (n=9), с подозрением на опухоль головного мозга высокой степени злокачественности, на основании первичного МРТ-исследования. Далее пациентам выполнялись КТ-перфузия, МРТ-ASL-перфузия, а также динамическая ПЭТ-

**Таблица №1. Гистологические характеристики и количественные показатели на основе ПЭТ-КТ, КТ-перфузии и ASL МР-перфузии.**

Пациент	Диагноз	SUV60_tumor	SUV60_mix	ИН	ИН60	CBF_КТ	CBF_ASL
P1	Глиобластома	1,95	0,88	2,86	2,22	77,72	110,78
P2	Глиобластома	1,15	0,70	1,95	1,64	52,11	69,19
P3	Глиобластома	1,08	0,54	2,84	2,01	n/a	53,57
P4	Глиобластома	2,42	0,80	3,07	3,04	66,00	129,11
P5	Глиобластома	1,67	0,88	3,24	1,89	n/a	n/a
P6	Глиобластома	1,65	1,15	2,75	1,43	49,04	23,6
P7	Анапластическая Астроцитомы	0,91	1,00	1,48	0,91	34,22	48,02
P8	Анапластическая Олигодендроглио- ма	1,28	0,80	3,43	1,61	47,15	63,01
P9	Анапластическая Олигодендроглио- ма	2,58	0,96	4,32	2,69	51,73	91,26

Примечание: SUV60\_tumor, SUV60\_mix, ИН и ИН60 – численные значения параметров ПЭТ-исследования, CBF\_КТ и CBF\_ASL – КТ и ASL-перфузия опухоли соответственно.

КТ с 11С-метионином.

КТ-перфузия была выполнена на 64-срезовом сканере Optima 660 (GE) в 3 этапа – на первом выполнялась низкодозная КТ с толщиной 5 мм (с последующей автоматической перестройкой КТ срезов в аксиальной проекции с толщиной 0,625), дальше следовал перфузионный протокол с в/в болюсным введением йод-содержащего контрастного препарата и завершающая постконтрастная серия КТ-изображений.

МРТ проводилась на МР-сканере Signa HD 3,0 Тл (GE) с использованием головной 8-канальной катушки. Протокол исследования включал серию стандартных режимов (T2, T2-FLAIR, DWI и T1 FSPGR BRAVO до и после контрастного усиления), а также дополнительное ASL-исследование. Параметры ИП 3D FSE pcASL: траектория сканирования 8-заходная спираль. Задержка между маркированием и регистрацией контрольных данных составляла 1525 мс; TR = 4717 мс; TE = 9,8 мс; NEX = 3; толщина среза – 4 мм; FOV = 24 мм; матрица – 512 × 8; разрешение – 3,49 мм; полоса частот – 62,5 Гц.

Продолжительность исследования – 4-5 минут. Карты скорости мозгового кровотока (BF — blood flow) были построены в программе ReadyView – 4,5 (GE Healthcare).

Исследование ПЭТ-КТ (сканер Siemens Biograph40 Truepoint, Siemens Medical Solutions, USA) с радиофармпрепаратом 11С-метионин проводилось в режиме list-mode. Сбор данных начинался одновременно с внутривенным введением РФП в течение последующих 20 минут. Реконструировалось 26 кадров продолжительностью 6\*10 с, 6\*30 с, 6\*30, 4\*60 с и 4\*150 с. Для реконструкции изображений применялся OSEM 3D-алгоритм с 5 итерациями и 8 подмножествами.

Все измерения, полученные на основе разных модальностей, были совмещены в пространстве таким образом, чтобы все срезы имели одну и ту же ориентацию. Для совмещения и обработки изображений было использовано программное обеспечение PMOD (v.4.1, Zurich, Switzerland).

Параметры прохода РФП через ткань опухоли, а именно SUV (стандартизованная величина накопления), индекс накопления, а

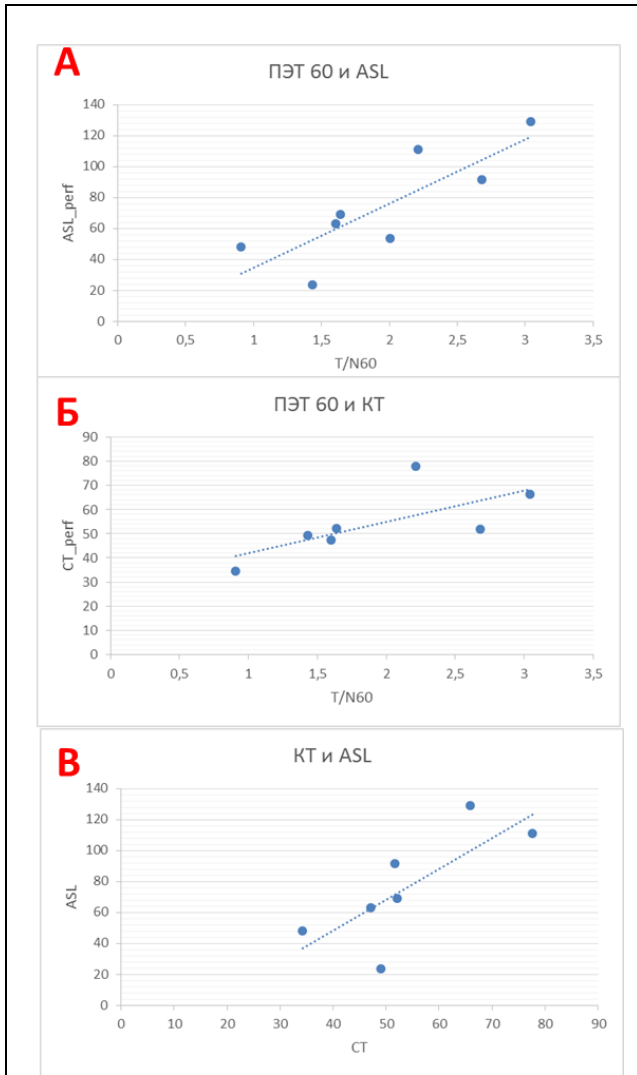


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. Графики.**

Корреляция между: а – ПЭТ (ИН60) и ASL-перфузией,  $R^2=0.68$ ; б – ПЭТ (ИН60) и КТ-перфузией,  $R^2=0.48$ ; в – ASL и КТ-перфузией,  $R^2=0.58$ .

**Fig. 2. Graphs.**

Correlation between: a – PET (T/N60) and ASL perfusion,  $R^2=0.68$ ; b – PET (T/N60) and CT perfusion,  $R^2=0.48$ ; c – ASL and CT perfusion,  $R^2=0.58$ .

также индекс накопления за первые 60 секунд сравнивались с результатами КТ-перфузии и ASL-перфузии. Области интереса VOI выбирались на каждом изображении одного размера (брались объемы 0,15 см<sup>3</sup>, 0,3 см<sup>3</sup> и 1 см<sup>3</sup>) по принципу выделения заданного объема с максимальным сигналом, при этом VOI может иметь произвольную форму без разрывов. Таким образом, у каждого пациента было выбрано по три объёма: VOIPET, VOICT и VOIASL.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол эксперимента был одобрен этическим комитетом ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко МЗ РФ.

**Результаты.**

Успешно прошли все три исследования 7 пациентов (рис. 1). У одного пациента результаты ASL-перфузии из-за технических проблем (неверно выбрана постмаркирующая задержка) были заведомо недостоверны и в анализ не включались. У него же невозможно было интерпретировать данные КТ-перфузии. Численные значения КТ-перфузии также не удалось установить еще у одного пациента.

Области интереса размером 0,15 см<sup>3</sup>, 0,3 см<sup>3</sup> уступали VOI более крупного размера по разбросу значений, уровню шума и корреляции итоговых значений перфузии, поэтому для итогового анализа была выбрана область размером 1 см<sup>3</sup>.

В таблице №1 представлены численные значения измеренных параметров для VOIPET. Графики попарного сравнения трех способов измерения (рис. 2 а) показывают, что данные ASL-перфузии и ИН60, измеренные при ПЭТ-исследовании, демонстрируют хорошую корреляцию друг с другом ( $R^2=0.68$ ). Корреляция взаимоотношения между значениями КТ-перфузии и ИН60 (рис. 2 б) чуть ниже ( $R^2=0.48$ ). Корреляция между измерениями КТ и ASL-перфузии того же порядка ( $R^2=0.58$ ). Высокая степень корреляции раннего накопления (первая минута) по ПЭТ, с данными перфузии, измеренной методом КТ, исчезает по мере захвата метионина клетками опухоли. Итоговый индекс накопления (рис. 3) уже слабо коррелирует с КТ и ASL-перфузией ( $R^2=0,1$  и  $R^2=0,13$  соответственно).

Корреляция между ПЭТ, КТ и ASL измерениями пропадает, если измерения проводятся не в идентичной области опухоли, а для каждого метода в зоне интереса VOIPET, VOICT или VOIASL. При этом зоны интереса, измеренные на каждой из модальностей, совпадали у 4-х пациентов из 9-ти.

**Обсуждение.**

Предыдущие исследования с ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>C-метионином показали зависимость сигнала в первую минуту динамического ПЭТ-исследования от степени злокачественности глиомы [13], предполагая, что данные индекса накопления <sup>11</sup>C-метионина за первую минуту сканирования могут иметь связь с церебральной перфузией.

Использование экстракции первого

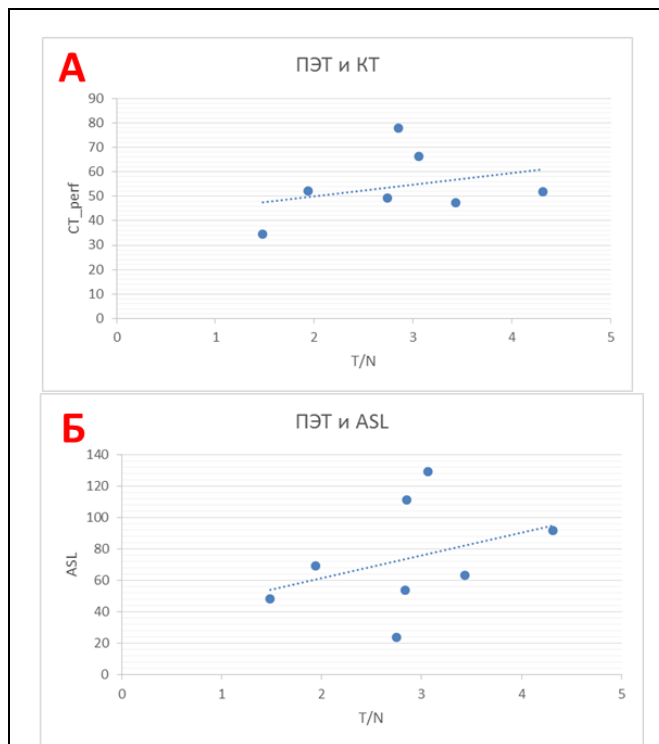


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. Графики.**

Корреляция между: а – ПЭТ (ИН) и КТ-перфузией,  $R^2=0.1$ ; б – ПЭТ (ИН) и ASL-перфузией  $R^2=0.13$ .

**Fig. 3. Graphs.**

Correlation between: а – PET (T/N) and CT perfusion,  $R^2=0.1$ ; б – PET (T/N) and ASL perfusion  $R^2=0.13$ .

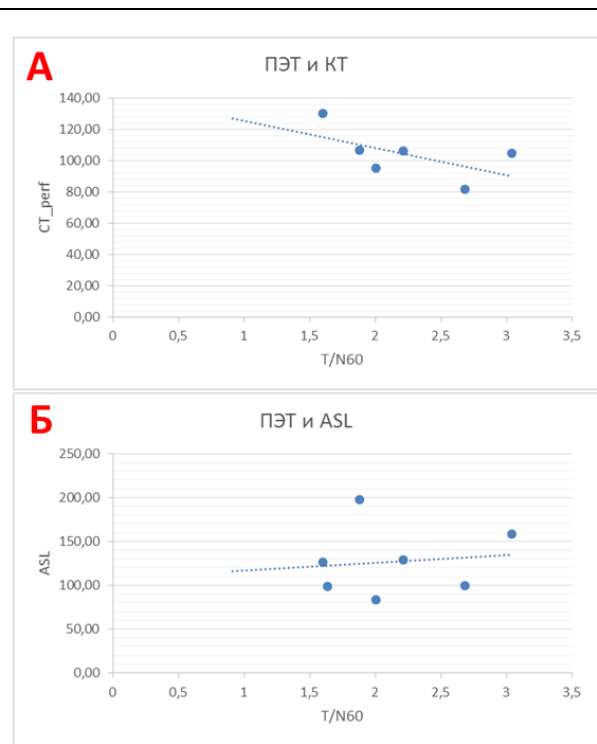


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4. Графики.**

Корреляция значений перфузии при использовании индивидуальных VOIPET, VOICT или VOIASL между: а – ПЭТ и КТ, б – ПЭТ и ASL.

**Fig. 4. Graphs.**

Correlation of perfusion values individual VOIPET, VOICT or VOIASL between: а – PET and CT, б – PET and ASL.

прохода РФП для определения перфузии применялось в ПЭТ с такими разными радиофармпрепаратами, например, как  $^{18}\text{F}$ -ТНК5351[12] и  $^{11}\text{C}$ -PIB[11]. В публикации [14] методика валидирована ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ -H $_2\text{O}$  – «золотым стандартом» в измерении перфузии [1]. Препарат  $^{11}\text{C}$ -PIB показал очень высокую корреляцию между перфузией и накоплением препарата в первые минуты. Использование  $^{11}\text{C}$ -метионина для той же цели, в случае успеха, позволило бы оценивать перфузию во время рутинного исследования опухоли головного мозга на основе достаточно широко применяемого РФП в клинике. Кривые накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина и  $^{11}\text{C}$ -PIB имеют много общего: оба препарата легко проникают через ГЭБ и имеют максимум накопления в течение 1-2 минут после внутривенного введения, поэтому оба они являются суррогатами свободно диффундирующего биомаркера, в связи с чем мы рассчитывали, что и накопление  $^{11}\text{C}$ -метионина

будет коррелировать с перфузией, измеренной независимо двумя другими способами, КТ-перфузией и МР-ASL.

Корреляция между КТ-перфузией и индексом накопления ИН60 в первые 60 секунд, ASL-перфузией и ИН60 очень похожа на корреляцию между измерениями КТ и ASL-перфузии (рис. 2), подтверждая верность изначальной гипотезы, что раннее накопление метионина также отражает перфузионные свойства опухоли. Существенное уменьшение корреляции через 20 минут после введения РФП говорит о том, что итоговое накопление РФП уже не отражает кровоток и вполне соответствует логике использования метионина, который имеет конечную мишень – белок LAT1, и должен накапливаться без линейной привязки к кровотоку [15].

Достигнутый уровень корреляции ПЭТ с ASL-перфузией ( $R^2=0.68$ ) и КТ-перфузией ( $R^2=0.48$ ) близок к данным, полученным с

помощью  $^{11}\text{C}$ -PIB [14], где методика валидировалась ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  на неповрежденной ткани мозга ( $R^2=0.64$ , используемый для оценки перфузии параметр SUV<sub>peak</sub>).

Зоны максимальной перфузии VOIPET, VOICT или VOIASL расположены близко друг к другу, но, тем не менее, не совпадают. Использование маленьких объемов менее 1 см<sup>3</sup> приводит к большому разбросу значений измерений.

Измерение с  $^{11}\text{C}$ -метионином, как и последующая обработка, обладают высокой надежностью и не требуют вычислений и моделирования фармакокинетики. Тем самым, ПЭТ-исследование лишено недостатков как КТ (высокая лучевая нагрузка, использование контрастного препарата), так и ASL (необходимо верно задать постмаркирующую

задержку, ошибка приводит к неверным численным значениям перфузии).

#### Заключение.

В данной работе показано, что значение индекса накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина, измеренное за первые 60 секунд после введения РФП, может использоваться в качестве дополнительного суррогатного биомаркера перфузии опухоли, сопоставимого с результатами ASL и КТ-перфузии.

#### Источник финансирования и конфликт интересов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-25-00201). Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### Список литературы:

1. Постнов А.А., Калаева Д.Б., Балахонов А.Б., Пронин И.Н. Неинвазивное измерение метаболизма кислорода. Часть 1: исторический обзор и современное состояние. Медицинская визуализация. DOI:10.24835/1607-0763-1297
2. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пичхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии. Медицинская визуализация. 2020; 24 (2): 105-118. DOI:10.24835/1607-0763-2020-2-105-118
3. Чухонцева Е.С., Морозова Т.Г. Артериальное спиновое маркирование в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения. REJR. 2022; 12 (1): 129-134. DOI:10.21569/2222-7415-2022-12-1-129-134
4. Huang SC, Carson RE, Phelps ME. Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1982; 2 (1): 99-108. DOI:10.1038/jcbfm.1982.11
5. Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, Carson J, MacDonald N, Barrio JR, Phelps ME. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and  $^{15}\text{O}$ -water. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1983; 3 (2): 141-153. DOI:10.1038/jcbfm.1983.21
6. Koopman T, Yaqub M, Heijtel DFR, Nederveen AJ, van Berckel BNM, Lammertsma AA, Boellaard R. Semi-quantitative cerebral blood flow parameters derived from non-invasive [ $^{15}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$  PET studies. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2019; 39 (1): 163-172. DOI:10.1177/0271678X17730654
7. Ibaraki M, Ohmura T, Matsubara K, Kinoshita T. Reliability of CT perfusion-derived CBF in relation to hemodynamic compromise in patients with cerebrovascular steno-occlusive disease: A comparative study with  $^{15}\text{O}$  PET. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2015; 35 (8): 1280-1288. DOI:10.1038/jcbfm.2015.39
8. Copen WA, Lev MH, Rapalino O. Brain Perfusion: Computed Tomography and Magnetic Resonance Techniques. Vol 135. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. DOI:10.1016/B978-0-444-53485-9.00006-4
9. Heijtel DFR, Mutsaerts HJMM, Bakker E, Schober P, Stevens MF, Petersen ET, van Berckel BNM, Majoie CBLM, Booiij J, van Osch MJP, vanBavel E, Boellaard R, Lammertsma AA, Nederveen AJ. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: A head-to-head comparison with  $^{15}\text{O}$   $\text{H}_2\text{O}$  positron emission tomography. NeuroImage. 2014; 92: 182-192. DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.02.011
10. Puig O, Vestergaard MB, Lindberg U, Hansen AE, Ulrich A, Andersen FL, Johannesen HH, Rostrup E, Law I, Larsson HBW, Henriksen OM. Phase contrast mapping MRI measurements of global cerebral blood flow across different perfusion states – A direct comparison with  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  positron emission tomography using a hybrid PET/MR system. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2019; 39 (12): 2368-2378. DOI:10.1177/0271678X18798762
11. Mak E, Grigorova M, Beresford-Webb J, Malpetti M, Walpert M, Brown S, Jones E, Clare I, Hong YT, Fryer TD, Coles JP, Aigbirhio FI, Menon DK, Nestor PJ, Holland AJ, Zaman SH. Measuring cerebral perfusion with [ $^{11}\text{C}$ ]-PiB R1 in Down syndrome: Associations with amyloid burden and longitudinal cognitive decline. Brain Communications. 2021; 3 (1): 1-9. DOI:10.1093/braincomms/fcaa198
12. Brendel M, Wagner L, Levin J, Zach C, Lindner S, Bartenstein P, Okamura N, Rominger A. Perfusion-Phase [ $^{18}\text{F}$ ]THK5351 Tau-PET Imaging as a Surrogate Marker for Neurodegeneration. Journal of Alzheimer's Disease Reports. 2017; 1 (1): 109-113. DOI:10.3233/adr-170023
13. Postnov A, Vikhrova N, Kalaeva D, Batalov A, Konakova T, Khokhlova E, Pronin I. Influence of  $^{11}\text{C}$ -MET PET acquisition time for differential diagnosis of human brain gliomas. Journal of Physics: Conference Series. 2021; 2058 (1): 2-7. DOI:10.1088/1742-6596/2058/1/012038
14. Ponto LLB, Moser DJ, Menda Y, Harlynn EL, DeVries SD, Oleson JJ, Magnotta VA, Schultz SK. Early Phase PIB-PET as a Surrogate for Global and Regional Cerebral Blood Flow

Measures. Vol 29.; 2019. DOI:10.1111/jon.12582

15. Roesler R, Dini SA, Isolan GR. Neuroinflammation and immunoregulation in glioblastoma and brain metastases:

Recent developments in imaging approaches. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021; 206 (3): 314-324. DOI:10.1111/cei.13668.

**References:**

1. Postnov AA, Kalaeva DB, Balakhonov AB, Pronin IN. Non-invasive measurement of oxygen metabolism. Part 1: Historical review and state of the art. *Medical Visualization*. Published online 2023. DOI:10.24835/1607-0763-1297 (in Russian).
2. Shults EI, Pronin IN, Batalov AI, Solozhentseva KD, Pavlova G V., Drozd SF, Belyaev AY, Maryashev SA, Pitshkelauri DI. CT-perfusion in assessment of the malignant gliomas hemodynamics. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 105-118. DOI:10.24835/1607-0763-2020-2-105-118 (in Russian).
3. Chukhontseva ES, Morozova TG. Arterial Spin Labeling in the Diagnosis of Chronic Cerebrovascular Accident. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2022; 12 (1): 129-134. DOI:10.21569/2222-7415-2022-12-1-129-134 (in Russian).
4. Huang SC, Carson RE, Phelps ME. Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1982; 2 (1): 99-108. DOI:10.1038/jcbfm.1982.11
5. Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, Carson J, MacDonald N, Barrio JR, Phelps ME. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and 15O-water. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1983; 3 (2): 141-153. DOI:10.1038/jcbfm.1983.21
6. Koopman T, Yaqub M, Heijtel DFR, Nederveen AJ, van Berckel BNM, Lammertsma AA, Boellaard R. Semi-quantitative cerebral blood flow parameters derived from non-invasive [15 O]H<sub>2</sub>O PET studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019; 39 (1): 163-172. DOI:10.1177/0271678X17730654
7. Ibaraki M, Ohmura T, Matsubara K, Kinoshita T. Reliability of CT perfusion-derived CBF in relation to hemodynamic compromise in patients with cerebrovascular steno-occlusive disease: A comparative study with 15O PET. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2015; 35 (8): 1280-1288. DOI:10.1038/jcbfm.2015.39
8. Copen WA, Lev MH, Rapalino O. Brain Perfusion: Computed Tomography and Magnetic Resonance Techniques. Vol 135. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. DOI:10.1016/B978-0-444-53485-9.00006-4
9. Heijtel DFR, Mutsaerts HJMM, Bakker E, Schober P, Stevens MF, Petersen ET, van Berckel BNM, Majoie CBLM, Booijs J, van Osch MJP, vanBavel E, Boellaard R, Lammertsma AA, Nederveen AJ. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: A head-to-head comparison with 15O H<sub>2</sub>O positron emission tomography. *NeuroImage*. 2014; 92 (May): 182-192. DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.02.011
10. Puig O, Vestergaard MB, Lindberg U, Hansen AE, Ulrich A, Andersen FL, Johannesen HH, Rostrup E, Law I, Larsson HBW, Henriksen OM. Phase contrast mapping MRI measurements of global cerebral blood flow across different perfusion states – A direct comparison with 15O-H<sub>2</sub>O positron emission tomography using a hybrid PET/MR system. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019; 39 (12): 2368-2378. DOI:10.1177/0271678X18798762
11. Mak E, Grigorova M, Beresford-Webb J, Malpetti M, Walpert M, Brown S, Jones E, Clare I, Hong YT, Fryer TD, Coles JP, Aigbirhio FI, Menon DK, Nestor PJ, Holland AJ, Zaman SH. Measuring cerebral perfusion with [11C]-PiB R1 in Down syndrome: Associations with amyloid burden and longitudinal cognitive decline. *Brain Communications*. 2021; 3 (1): 1-9. DOI:10.1093/braincomms/fcaa198
12. Brendel M, Wagner L, Levin J, Zach C, Lindner S, Bartenstein P, Okamura N, Rominger A. Perfusion-Phase [18F]THK5351 Tau-PET Imaging as a Surrogate Marker for Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2017; 1 (1): 109-113. DOI:10.3233/adr-170023
13. Postnov A, Vikhrova N, Kalaeva D, Batalov A, Konakova T, Khokhlova E, Pronin I. Influence of 11C-MET PET acquisition time for differential diagnosis of human brain gliomas. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021; 2058 (1): 2-7. DOI:10.1088/1742-6596/2058/1/012038
14. Ponto LLB, Moser DJ, Menda Y, Harlynn EL, DeVries SD, Oleson JJ, Magnotta VA, Schultz SK. Early Phase PIB-PET as a Surrogate for Global and Regional Cerebral Blood Flow Measures. Vol 29.; 2019. DOI:10.1111/jon.12582
15. Roesler R, Dini SA, Isolan GR. Neuroinflammation and immunoregulation in glioblastoma and brain metastases: Recent developments in imaging approaches. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021; 206 (3): 314-324. DOI:10.1111/cei.13668.