

**И.А. Знаменский^{1,2}, А.К. Кондаков^{1,2}, В.В. Милькин¹, Д.Ю. Мосин¹,
А.В. Гречко¹**

**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С КИСЛОРОДОМ-15
В НЕВРОЛОГИИ. ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

**I.A. Znamenskiy^{1,2}, A.K. Kondakov^{1,2}, V.V. Mil'kin¹, D.Ju. Mosin¹,
A.V. Grechko¹**

**Positron Emission Tomography with Oxygen-15 in Neurological Practice.
Part 2. Clinical Application**

РЕФЕРАТ

Цель: Проанализировать клиническое применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратами (РФП) на основе ¹⁵O и определить границы её применимости в настоящее время.

Материал и методы: Представлен обзор литературных источников по теме исследования, отобранных в международных библиографических базах данных.

Результаты: Показано, что ПЭТ с РФП на основе ¹⁵O позволила достаточно глубоко изучить патофизиологические основы ряда заболеваний головного мозга, среди которых важнейшее место занимает ишемический инсульт. Кроме того, в части 2 обзора рассмотрено применение ПЭТ в диагностике хронических цереброваскулярных заболеваний и в качестве «золотого стандарта» для валидации других методов лучевой диагностики.

Выводы: ПЭТ с РФП на основе ¹⁵O в настоящее время — единственный прямой валидированный метод измерения ряда величин, характеризующих перфузию и функциональные способности головного мозга. Она может быть применена в оценке зоны ишемической полутени, контроле качества лечения пациентов с хроническими нарушениями головного мозга, а также в научно-исследовательских работах. Широкому распространению и внедрению этого метода препятствует необходимость реализации большого количества дорогостоящих технических мероприятий.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, ¹⁵O, перфузия, головной мозг, обзоры

ABSTRACT

Purpose: To analyze clinical application of positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 and to determine the field of its application.

Material and methods: The review of sources, selected from international bibliographic databases.

Results: It is shown that PET with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 leads to deep exploration of pathophysiological basis of a number of brain diseases, among which is ischemic stroke which occupies an important place. Furthermore, the review presents clinical application of PET for chronic cerebrovascular diseases and as a gold standard for validation of other neuroimaging modalities.

Conclusion: PET with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 is the only one direct validated method of measurement of a number of quantities characterizing the perfusion and functional capacity of the brain. It may be used in the evaluation of penumbra, quality control of treatment for chronic cerebrovascular diseases and in research. Wide application of this method is prevented by a need of implementation of a large number of costly technical measures.

Key words: positron emission tomography, ¹⁵O, perfusion, brain, review

Введение

Настоящая работа посвящена обзору использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с изотопом кислорода-15 (¹⁵O) в неврологической практике. С ростом доступности позитронно-эмиссионной томографии остро встают вопросы о возможностях её применения как в клинической практике, так и в исследовательской деятельности. Наша работа суммирует опыт применения ПЭТ с радиофармпрепаратами (РФП) на основе ¹⁵O в практике зарубежных научных и клинических центров. В первой части этого обзора, опубликованной ранее, были рассмотрены основные процессы, лежащие в основе

физиологии распределения РФП в тканях головного мозга, а также история появления, развития и становления ПЭТ, основные методики и лучевая нагрузка при проведении исследований с РФП на основе ¹⁵O.

¹⁵O и РФП на его основе представляют большой интерес, т.к. являются естественным биомаркером экстракции кислорода из крови и потребления его тканями организма, в том числе головным мозгом.

Методология поиска

В этот обзор включены статьи, обзоры, оригинальные исследования, опубликованные с 1960 г. по настоящее время, индексируемые в базах дан-

¹ Госпиталь для incurable больных — Научный лечебно-реабилитационный центр, Москва. E-mail: doc551@yandex.ru
² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

¹ Hospital for incurable patients — Scientific and Medical Rehabilitation Center, Moscow, Russia. E-mail: doc551@yandex.ru
² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

ных MedLine и РИНЦ. Поиск статей осуществлялся с использованием ресурса PubMed по ключевым словам: positron-emission tomography (термин MeSH), oxygen 15. В поисковых системах РИНЦ и Google Scholar производился поиск русскоязычных статей с использованием ключевых слов: ^{15}O -вода, ^{15}O -кислород, позитронно-эмиссионная томография. Дополнительно осуществлялся поиск опубликованных данных исследований по библиографическим ссылкам в найденных статьях.

Таким образом, в исследование было включено 93 работы, из них 87 идентифицировано в базах данных, а 6 – при поиске по библиографическим ссылкам.

Во второй части обзора использованы 65 источников.

Патофизиологические основы цереброваскулярных заболеваний

В первой части обзора [1] кратко освещались ключевые патофизиологические синдромы, характерные для цереброваскулярных заболеваний: «нищая» (misery) и «избыточная» (luxury) перфузия, проявляющиеся несовпадением между перфузией головного мозга и его физиологической функцией. Превосходство перфузии над функциональной активностью нейронов, называемое синдромом избыточной перфузии (luxury perfusion syndrome), впервые введено N.A. Lassen [2], в то время как при обратном явлении, синдроме «нищей перфузии» (misery perfusion), потребление кислорода тканью повышено на фоне значительно сниженной или даже отсутствующей перфузии [3].

Для пояснения механизма развития этих синдромов целесообразно осветить некоторые основы саморегуляции перфузии головного мозга. Основным параметром перфузии, часто используемым в практике радионуклидной диагностики, является мозговой кровоток (CBF, cerebral blood flow), отражающий объём крови, перфузирующий определённую часть мозгового вещества в течение некоторого времени и выражаемый обычно в мл/(100 г × мин). Объём крови, находящейся в сосудистом русле определённого участка головного мозга в заданный момент времени, обозначают как объём мозгового кровотока (CBV, cerebral blood volume) и измеряют в мл/100 г. Среднее время транзита (МТТ, mean transit time) – это то время, в течение которого болюс введённого вещества (РФП или контрастного вещества) проходит по сосудистому руслу внутри определённого участка мозга. Среднее время транзита определяют как отношение объёма мозгового кровотока к мозговому кровотоку ($\text{МТТ} = \text{CBV}/\text{CBF}$).

При использовании ПЭТ можно дополнительно определить специфичные параметры мозгового кровотока: фракцию экстракции кислорода (OEF, oxygen extraction fraction, т.е. часть кислорода, метаболизируемого тканью головного мозга) и скорость утилизации кислорода в головном мозге (CMRO_2 , cerebral metabolic rate of oxygen). Последняя величина, введённая в 1948 г. в работе Kety и Schmidt [4], является производной величиной от мозгового кровотока и фракции экстракции кислорода, и в настоящее время может быть рассчитана при ПЭТ с РФП на основе кислорода-15 различными методами, как с использованием образцов крови пациента [5], так и без них [6]. При ПЭТ нормальная величина CBF составляет 48 мл/(100 г × мин), CMRO_2 – 2,8 мл/(100 г × мин), CBV – 3,7 мл/100 г и МТТ – 4,7 с [7].

Рассматривая цереброваскулярные заболевания, нельзя обойти вниманием механизмы саморегуляции кровотока в головном мозге. При изменении перфузионного давления в головном мозге (CPR, cerebral perfusion pressure), представляющего собой разность между артериальным и венозным давлением в пределах 70–150 мм рт. ст., изменение мозгового кровотока оказывается незначительным. Такая регуляция осуществляется, в первую очередь, благодаря изменению диаметра, а соответственно и сопротивления церебральных сосудов, в основном артериол. При повышении CPR сосуды сужаются, а при снижении – расширяются, способствуя сохранению мозгового кровотока на прежнем уровне. При снижении CPR ниже пределов динамической саморегуляции, исчерпывании вазодилататорного резерва, начинается постепенное снижение CBF, однако при этом потребности клеток мозга в кислороде компенсируются увеличивающейся фракцией экстракции кислорода, которая может возрасти с 30–40 до 70 %, поддерживая, таким образом, скорость утилизации кислорода в головном мозге на постоянном уровне [7]. Состояние, при котором нормальная скорость метаболизма кислорода поддерживается возрастающей фракцией экстракции кислорода, называется олигемией, и в таком состоянии весь головной мозг или его участок может находиться достаточно долго. При продолжающемся снижении CPR развивается ишемия, при которой скорость утилизации кислорода тканями значительно снижается. Схематично взаимоотношения между перфузионным давлением и параметрами мозгового кровотока и метаболизма представлены на рис. 1.

Благодаря использованию изотопа ^{15}O появилась возможность изучать метаболизм кислорода непосредственно на человеке. Связь между скоростью мозгового кровотока и степенью утилизации кислорода, определённая у человека в состоянии покоя (лёжа в затемнённой комнате, без специальной

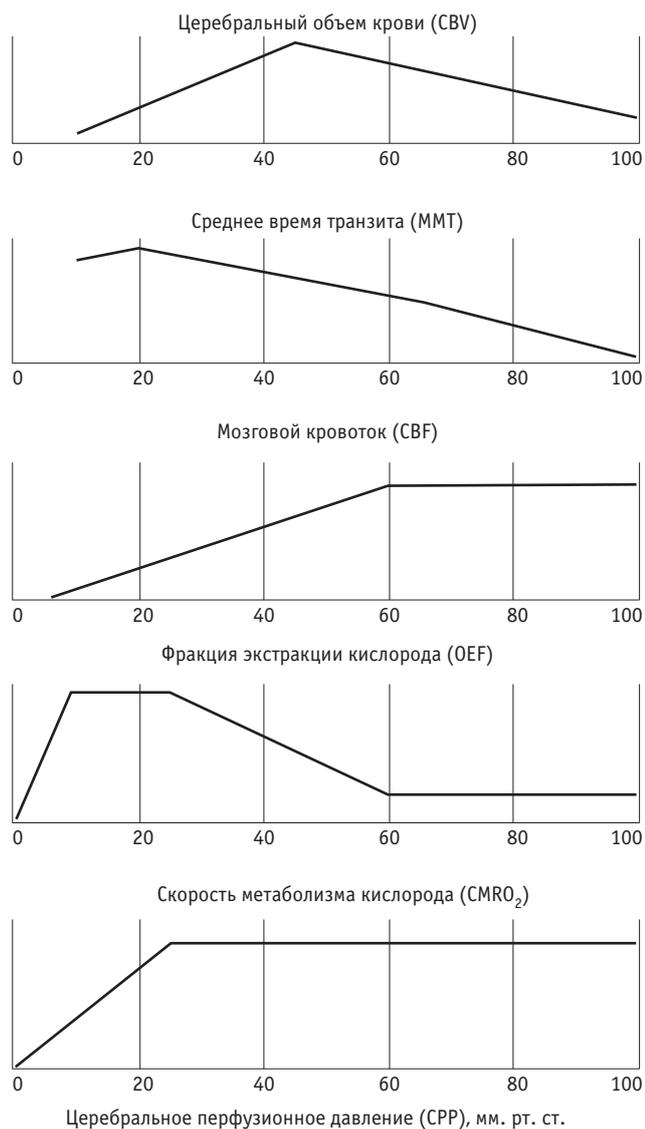


Рис. 1. Взаимоотношение между церебральным перфузионным давлением (по горизонтальной оси) и параметрами мозгового кровотока и метаболизма.

При нахождении в пределах границ динамической саморегуляции (свыше 60 мм. рт. ст.), постоянная скорость метаболизма кислорода поддерживается увеличением объёма мозгового кровотока. При снижении CPP в пределах 20–60 мм. рт. ст. компенсаторные механизмы реализуются с использованием увеличения фракции экстракции кислорода

сенсорной стимуляции и когнитивной нагрузки), показала однородное распределение фракции экстракции кислорода в сером и белом веществе головного мозга [8, 9]. Было выявлено также, что скорость и объём мозгового кровотока имеют практически линейную взаимосвязь [10]. Изучение саморегуляции давления в головном мозге на фоне изменения перфузионного давления также было осуществлено методом ПЭТ с ^{15}O . В частности, показано, что среднее время транзита является чувствительным показате-

лем цереброваскулярного гемодинамического резерва, отражающего способность сосудов головного мозга к дилатации [10–12].

Изменения мозгового кровотока и метаболизма при инсульте

Технологии ПЭТ с РФП на основе ^{15}O оказали значительное влияние на представления о патофизиологических основах острых нарушений мозгового кровообращения и характере их течения. ПЭТ с этими РФП предоставила уникальную возможность количественно оценить доставку и утилизацию кислорода к определённым участкам головного мозга, а также получить информацию о взаимоотношении (соответствии или несоответствии) между перфузией и утилизацией кислорода. Поскольку эти процессы вовлечены в патогенез ишемии головного мозга, то они, в первую очередь, применяются для оценки инсульта и других цереброваскулярных заболеваний.

Несовпадение между перфузией и метаболизмом кислорода по типу «избыточной перфузии» было впервые подтверждено данными, полученными при помощи ПЭТ головного мозга с изотопом ^{15}O [13–15]. При этом на фоне высокой перфузии определялась сниженная фракция экстракции кислорода, что обуславливало значительно сниженную регионарную скорость утилизации кислорода тканями головного мозга. Этот вид распределения РФП (паттерн) обнаруживался на второй день после начала развития инсульта и практически исключительно возникал в областях некроза тканей головного мозга. Такой паттерн отражает реперфузию некротизированных тканей головного мозга.

Однако в других регионах головного мозга был выявлен иной феномен: на фоне сниженного мозгового кровотока определялись участки повышенной утилизации кислорода [16]. Такой паттерн распределения был назван «нищя перфузия», и связан с истощением вазодилаторного резерва. Таким образом, «нищя перфузия» отражает жизнеспособные участки головного мозга с нарушенной регуляцией регионарной перфузии, связанной со снижением регионарного мозгового кровотока [17] (рис. 2).

Синдром «нищя перфузии» преобладал при острой фазе инсульта [13, 14]. В этом случае он отражал наличие так называемой пенумбры, которую также называют ишемической полутенью: гипоперфузированной и повреждённой, но всё ещё жизнеспособной ткани. Эта находка была ключевой в момент её обнаружения в начале 1980-х гг., т. к. в отличие от принятой догмы о быстрой и необратимой гибели нейронов после окклюзии артерии, она устанавливала, что в течение нескольких часов вокруг очага инсульта сохраняется жизнеспособная ткань, способная к восстановлению. Это в значительной мере повлия-

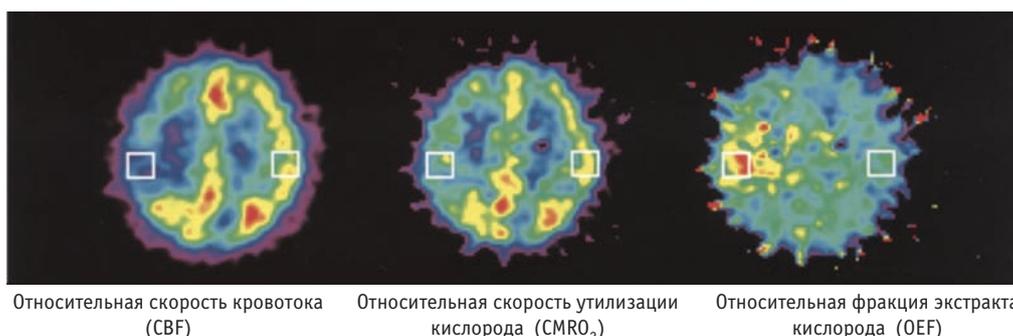


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография. Рассчитанные параметры скорости мозгового кровотока, скорости утилизации кислорода и относительной фракции экстракции кислорода из двух ПЭТ-томограмм с ¹⁵O-водой и ингаляционным применением ¹⁵O₂. Изображения демонстрируют снижение скорости мозгового кровотока в правой полушарии при сохранной скорости утилизации кислорода и, соответственно, повышенной фракцией экстракции кислорода (синдром «нищей перфузии»). На томограммах квадратом обозначена зона интереса, соответствующая ишемическому повреждению, а также контралатеральная зона интереса. Изображение взято из [6].

ло на развитие представлений о лечении инсульта и сформировало лечебную тактику, применяемую в настоящее время в острую и острейшую фазы острого нарушения мозгового кровообращения [17].

Таким образом, ПЭТ с РФП на основе ¹⁵O, которые позволяют рассчитать не только CBF, но и CMRO₂, применима во время острейшей и острой фаз инсульта для оценки зоны пенумбры с целью прогнозирования исхода заболевания и принятия решения о возможности тромболизиса. При этом пороговые значения CMRO₂ для зоны необратимого инфаркта составляют от 0,87 до 1,7 мл/(100 г × мин) [18–21]. Различия обусловлены разными методами проведения ПЭТ и должны быть стандартизованы для каждой клиники в соответствии с применяемым протоколом. В общем случае сочетание параметров CBF менее 60 % и CMRO₂ свыше 40 % от должных значений позволяют точно определить зону, реперфузия которой приведёт к восстановлению её функциональной активности [7].

Широкое проспективное исследование, проведенное Marchal et al., позволило формально показать существование зоны пенумбры у человека в фазе острейшего инсульта, регистрируя совпадение клинической картины и зоны поражения со снижением скорости кровотока и высокой фракцией экстракции кислорода [22]. Пациенты, у которых в течение 18 ч после появления симптомов инсульта при ПЭТ с ¹⁵O регистрировалась локальная гиперперфузия с нормальной или немного повышенной скоростью метаболизма кислорода, имели более благоприятный прогноз, что позволило предположить, что ранняя спонтанная реканализация артерий помогала восстановить ткань в зоне ишемической полутени [23, 24].

Эти исследования показали, что зона пенумбры головного мозга не только существует, но и может быть безопасно восстановлена. Последовавшие за этой работой рандомизированные исследования позволили доказать, что тромболизис в течение 3 ч от

начала развития инсульта способен помочь пациентам, и это определяет тактику лечения пациентов с острым инсультом, существующую до настоящего времени [25].

ПЭТ с ¹⁵O сыграла важную роль в изучении не-прямых эффектов инсульта, в частности, в выявлении зоны совпадения сниженных показателей как перфузии, так и утилизации кислорода, расположенной вне инфарктной зоны, и, соответственно, не вызванной непосредственно окклюзией артерии. Первое сообщение о таком эффекте описывало перекрёстный мозжечковый диашиз – снижение перфузии в контралатеральном, относительно очага, полушарии мозжечка [26, 27]. При сопоставлении с ПЭТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой было выявлено, что и утилизация глюкозы при диашизе уменьшается сходным образом [28, 29]. Показано, что эти изменения обратимы у небольшого числа пациентов, которые быстро восстанавливаются после инсульта или транзиторных дефицитов, в то время как при стойком гемипарезе он сохраняется долгое время [30–32]. Более поздние исследования установили, что, хотя степень таких метаболических изменений коррелирует со степенью выраженности неврологического дефицита, этот эффект не прямой и связан с объёмом инфаркта [32]. Механизм перекрестного мозжечкового диашиза связывают с разрывом на уровне первого корково-мостового нейрона корково-мостомозжечкового пути, несущем афферентные импульсы к коре контралатерального полушария мозжечка, что приводит к трансневральному снижению метаболизма [33].

Схожий тип непрямого эффекта инсульта был обнаружен в коре ипсилатерального полушария при таламическом инсульте [34, 35]. Этот эффект коррелировал по времени и выраженности проявления с неврологическим дефицитом, отражая разрушение полушарной таламо-кортикальной сети [36].

Хроническая ишемия головного мозга

В 1990-х гг. клиническое применение ПЭТ с ^{15}O расширилось, особенно в области изучения хронической ишемии головного мозга. Изучался гемодинамический эффект хронической окклюзии сонной артерии, и в проспективных исследованиях было показано, что наличие синдрома «нишей перфузии» является сильным предиктором высокого риска последующего ипсилатерального инсульта [37–41]. Рандомизированные клинические исследования по использованию экстракраниально-интракраниального шунтирования по сравнению с консервативным лечением, для отбора пациентов в которые использовались фракция экстракции кислорода или нарушенный цереброваскулярный резерв, показали небольшую, но статистически значимую пользу от хирургического вмешательства (рис. 3) [42, 43]. Тем не менее, вокруг необходимости интервенционного лечения до сих пор существуют споры, т.к. ряд исследований показывает, что оно не улучшает жизненные показатели пациентов [44, 45].

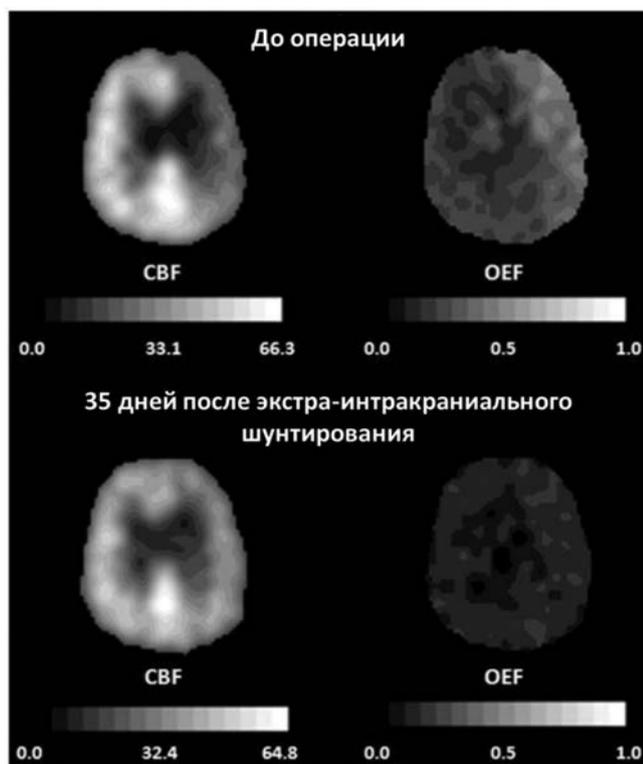


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография. Рассчитанные значения мозгового кровотока и фракции экстракции кислорода у пациента до (верхний ряд) и через 35 дней после (нижний ряд) экстра-интракраниального шунтирования. До операции определяется снижение скорости кровотока и повышение фракции экстракции кислорода в левом полушарии. Через 35 дней после операции мозговой кровоток восстанавливается. Изображение из [46]

Современное использование ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе ^{15}O

Несмотря на то, что большая часть исследований, посвященных ПЭТ с ^{15}O в оценке неврологических заболеваний, была опубликована в 1980–90-х гг., в настоящее время исследования с использованием этого высокочувствительного метода продолжают. В частности, ^{15}O используется для оценки вторичной тканевой ишемии при травмах головного мозга [47–49]. Используя ПЭТ с ^{15}O в качестве «золотого стандарта», исследователи острого инсульта валидировали соотношение диффузионно-взвешенного и перфузионно-взвешенного режимов МР-томографии как аналога для определения соотношения ядра инсульта и ишемической полутени [50, 51].

В Японии ПЭТ с ^{15}O является рутинным методом исследования при определении показаний к хирургической ревазуляризации головного мозга. Исследование больших групп пациентов показало, что снижение скорости метаболизма кислорода в ткани головного мозга, расположенной в области коры дистальнее места длительно существующей окклюзии, также ассоциировано со снижением связывания ^{11}C -флуменазила, и, таким образом, отражает клинически не определяемую скрытую гибель нейронов головного мозга, вызванную повторными эпизодами ишемии [52–55].

Метод перфузионной ПЭТ с ^{15}O так же применяется для быстрой регистрации активации участков головного мозга человека под воздействием перцептивных [56, 57] или когнитивных стимулов [58–60]. Исследования головного мозга методом МРТ с использованием глубокой стимуляции головного мозга могут быть связаны с определёнными техническими трудностями, включая искажения в магнитном поле вследствие наличия электродов, поэтому в таком случае ПЭТ может быть хорошей дополнительной методикой [17].

Перспективные разработки

В течение последних лет на фоне широкого развития и увеличения доступности МРТ, в том числе с использованием высокопольных томографов, продолжается дискуссия о необходимости ПЭТ с ^{15}O и его соединениями для диагностики заболеваний головного мозга. В частности, в недавней работе Paul Cumming [61] называет ПЭТ с ^{15}O «белым слоном» — дорогой методикой, без которой можно обойтись. В ответ на эту статью ряд авторов выдвигают ряд возражений [62–64].

В частности, в ответных письмах отмечается несовершенство методик функциональной МРТ, связанное с движениями пациента, наличием посторонних шумов и артефактом магнитной восприимчивости, затрудняющим оценку определённых областей мозга.

Кроме того, авторы указывают и на новые возможности, которые открывают совмещенные ПЭТ/МРТ аппараты. Одновременное комбинированное ПЭТ/МРТ исследование нарушения мозгового кровообращения стало предметом исследования Werner et al. [65], показавшего, что вариабельность показателей перфузии головного мозга, полученных при помощи МРТ, требует сопоставления с данными «золотого стандарта» – ПЭТ с ^{15}O .

В настоящем обзоре не получили освещения ряд методик ПЭТ с РФП на основе кислорода-15, направленные на диагностику болезни Паркинсона, шизофрении, эпилепсии, аутизма и различных видов деменций. Эти работы, как правило, носят научно-исследовательский характер и направлены на изучение патофизиологических механизмов перечисленных заболеваний. Несомненное их достоинство заключается в том, что полученные в исследованиях количественные данные были понятны неврологам и психиатрам и позволили применить их в практической деятельности, несмотря на ограниченное развитие метода [17].

Заключение

Изотоп кислорода-15 по настоящее время остаётся одним из ведущих биомаркеров для изучения метаболизма кислорода в тканях головного мозга вне зависимости от конкретного заболевания. Это особенно важно в отношении острого инсульта и ишемии головного мозга, при которых ПЭТ с ^{15}O является единственным прямым валидированным методом оценки ишемической полутени и цереброваскулярного резерва, даже несмотря на наличие более доступных непрямых методов исследования.

Ограничения применения этого метода связаны, в первую очередь, с коротким периодом полураспада ^{15}O , что позволяет использовать его только вблизи центров, обладающих специальным циклотроном для наработки этого радионуклида, что, в свою очередь, ведёт к увеличению материальных затрат на создание и поддержание работы такого центра. Этим обусловлено небольшое количество мировых центров, активно использующих и совершающих эту ядерно-медицинскую технологию.

Очевидно, в ближайшем будущем внедрение метода в рутинную клиническую практику не состоится. Однако в ряде клинических центров, специализирующихся в области неврологии, нейрохирургии и психиатрии, применение ПЭТ с ^{15}O может быть обосновано как для научно-исследовательских, так и для клинических целей в тех случаях, когда более распространённые и менее дорогостоящие методы не могут обеспечить точность диагностики и высокое качество наблюдения за состоянием здоровья пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Знаменский И.А., Кондаков А.К., Гречко А.В. Позитронно-эмиссионная томография с кислородом-15 в неврологии. Часть 1. Основные сведения и исторический обзор // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 6. С. 48–54.
2. Lassen N.A. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain // Lancet. 1966. Vol. 2. № 7473. P. 1113–1115.
3. Baron J.C., Bousser M.G., Rey A. et al. Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ^{15}O positron emission tomography // Stroke. 1981. Vol. 12. № 4. P. 454–459.
4. 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. Vol. 27. № 4. P. 476–483.
5. Kudomi N., Hirano Y., Koshino K. et al. Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurements from a single PET scan with sequential administration of dual (15)O-labeled tracers // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2013. Vol. 33. № 3. P. 440–448.
6. Ibaraki M., Shimosegawa E., Miura S. et al. PET measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis // Ann. Nucl. Med. 2004. Vol. 18. № 1. P. 35–44.
7. Powers W.J. Cerebral blood flow and metabolism: regulation and pathophysiology in cerebrovascular disease // In: Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 6th ed., ed. by Grotta J.C., Albers G.W., Broderick J.P. et al. – Elsevier Health Sci. 2015. P. 28–43.
8. Raichle M.E., Grubb R.L., J., Eichling J.O. et al. Measurement of brain oxygen utilization with radioactive oxygen-15: experimental verification // J. Appl. Physiol. 1976. Vol. 40. № 4. P. 638–640.
9. Lebrun-Grandi P., Baron J.-C., Soussaline F. et al. Coupling between regional blood flow and oxygen utilization in the normal human brain. A study with positron tomography and oxygen-15 // Arch. Neurol. 1983. Vol. 40/ № 4. P. 230–236.
10. Sette G., Baron J.C., Mazoyer B. et al. Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography // Brain. 1989. Vol. 112. Pt 4. P. 931–951.
11. Leblanc R., Yamamoto Y.L., Tyler J.L. et al. Borderzone ischemia // Ann. Neurol. 1987. Vol. 22. № 6. P. 707–713.
12. Gibbs J.M., Wise R.J., Leenders K.L. et al. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion // Lancet. 1984. Vol. 1. № 8372. P. 310–314.
13. Ackerman R.H., Correia J.A., Alpert N.M. et al. Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. Initial results

- of clinicophysiological correlations // *Archives of neurology*. 1981. Vol. 38. № 9. P. 537–543.
14. Wise R.J., Bernardi S., Frackowiak R.S. et al. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction // *Brain*. 1983. Vol. 106. Pt. 1. P. 197–222.
 15. Hakim A.M., Pokrupa R.P., Villanueva J. et al. The effect of spontaneous reperfusion on metabolic function in early human cerebral infarcts // *Ann. Neurol*. 1987. Vol. 21. № 3. P. 279–289.
 16. Baron, J.C., Boussier M.G., Comar D. Human hemispheric infarction studied by positron emission tomography and the ¹⁵O continuous inhalation technique // In: *Computerized tomography* ed. by Caille J.M., Salamon G. – New York: Springer Verlag. 1980. P. 231–237.
 17. Baron J.C., Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience // *Neuroimage*. 2012. Vol. 61. № 2. P. 492–504.
 18. Powers W.J., Grubb R.L., Darriet D. et al. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1985. Vol. 5. № 4. P. 600–608.
 19. Touzani O., Young A.R., Derlon J.M. et al. Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons // *Brain Res*. 1997. Vol. 767. № 1. P. 17–25.
 20. Marchal G., Benali K., Iglesias S. et al. Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke // *Brain*. 1999. Vol. 122. Pt. 1. P. 2387–2400.
 21. Frykholm P., Andersson J.L., Valtysson J. et al. A metabolic threshold of irreversible ischemia demonstrated by PET in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model // *Acta Neurol. Scand*. 2000. Vol. 102. № 1. P. 18–26.
 22. Marchal G., Rioux P., Serrati C. et al. Value of acute-stage positron emission tomography in predicting neurological outcome after ischemic stroke: further assessment // *Stroke*. 1995. Vol. 26. № 3. P. 524–525.
 23. Marchal G., Furlan M., Beaudouin V. et al. Early spontaneous hyperperfusion after stroke. A marker of favourable tissue outcome? // *Brain*. 1996. Vol. 119. Pt. 2. P. 409–419.
 24. Marchal G., Young A.R., Baron J.C. Early postischemic hyperperfusion: pathophysiological insights from positron emission tomography // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1999. Vol. 19. P. 467–482.
 25. NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med*. 1995. Vol. 333. № 24. P. 1581–1587.
 26. Baron J.C., Boussier M.G., Comar D. et al. “Crossed cerebellar diaschisis” in human supratentorial brain infarction // *Trans. Amer. Neurol. Assoc*. 1981. Vol. 105. P. 459–461.
 27. Yamauchi H., Fukuyama H., Kimura J. Hemodynamic and metabolic changes in crossed cerebellar hypoperfusion // *Stroke*. 1992. Vol. 23. № 6. P. 855–860.
 28. Baron J.C., Rougemont D., Soussaline F. et al. Local Interrelationships of Cerebral Oxygen Consumption and Glucose Utilization in Normal Subjects and in Ischemic Stroke Patients: A Positron Tomography Study // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1984. Vol. 4. № 2. P. 140–149.
 29. Yamauchi H., Fukuyama H., Nagahama Y. et al. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases // *J. Nucl. Med*. 1999. Vol. 40. № 12. P. 1992–1998.
 30. Sobesky J., Thiel A., Ghaemi M. et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute human stroke: a PET study of serial changes and response to supratentorial reperfusion // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005. Vol. 25. № 12. P. 1685–1691.
 31. Pantano P., Baron J.C., Samson Y. et al. Crossed cerebellar diaschisis. Further studies // *Brain*. 1986. Vol. 109. Pt. 4. № 1. P. 677–694.
 32. Serrati C., Marchal G., Rioux P. et al. Contralateral cerebellar hypometabolism: a predictor for stroke outcome? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994. Vol. 57. № 2. P. 174–179.
 33. Виничук С.М. Дишиз и его роль в развитии рефлекторно-двигательных расстройств при мозговом инсульте // *Український медичний часопис*. 2013. № 2. С. 143–147.
 34. Szelies B., Herholz K., Pawlik G. et al. Widespread functional effects of discrete thalamic infarction // *Arch. Neurol*. 1991. Vol. 48. № 2. P. 178–182.
 35. Baron J.C., D’Antona R., Pantano P. et al. Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man // *Brain*. 1986. Vol. 109. Pt. 6. P. 1243–1259.
 36. Chabriat H., Pappata S., Levasseur M. et al. Cortical metabolism in posterolateral thalamic stroke: PET study // *Acta Neurol. Scand*. 1992. Vol. 86. № 3. P. 285–290.
 37. Yamauchi H., Fukuyama H., Nagahama Y. et al. Uncoupling of oxygen and glucose metabolism in persistent crossed cerebellar diaschisis // *Stroke*. 1999. Vol. 30. № 7. P. 1424–1428.
 38. Powers W.J., Derdeyn C.P., Fritsch S.M. et al. Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion // *Neurology*. 2000. Vol. 54. № 4. P. 878–882.
 39. Hokari M., Kuroda S., Shiga T. et al. Impact of oxygen extraction fraction on long-term prognosis in patients with reduced blood flow and vasoreactivity because of occlusive carotid artery disease // *Surg. Neurol*. 2009. Vol. 71. № 5. P. 532–538; discussion 538, 538–539.

40. Yamauchi H., Fukuyama H., Nagahama Y. et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996. Vol. 61. № 1. P. 18–25.
41. Yamauchi H., Higashi T., Kagawa S. et al. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? // *Brain*. 2012. Vol. 135. № 8. P. 2515–2526.
42. Barnett H., Peerless S., Fox A. et al. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. № 19. P. 1191–1200.
43. Schaller B. Extracranial-intracranial bypass to reduce the risk of ischemic stroke in intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation: a systematic review // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 17. № 5. P. 287–298.
44. Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L. et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial // *JAMA*. 2011. Vol. 306. № 18. P. 1983–1992.
45. Persoon S., van Berckel B.N., Bremmer J.P. et al. Intervention versus standard medical treatment in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery: a randomised oxygen-15 PET study // *EJNMMI Res.* 2013. Vol. 3. № 1. P. 79.
46. Powers W.J., Zazulia A.R. PET in cerebrovascular disease // *PET Clin.* 2010. Vol. 5. № 1. P. 83106.
47. Nortje J., Coles J.P., Timofeev I. et al. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: preliminary findings // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. № 1. P. 273–281.
48. Hutchinson P.J., Gupta A.K., Fryer T.F. et al. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. Vol. 22. P. 735–745.
49. Coles J.P., Steiner L.A., Johnston A.J. et al. Does induced hypertension reduce cerebral ischaemia within the traumatized human brain? // *Brain*. 2004. Vol. 127. № 11. P. 2479–2490.
50. Takasawa M., Jones P.S., Guadagno J.V. et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 3. P. 870–877.
51. Sobesky J., Weber O.Z., Lehnhardt F.G. et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke // *Stroke*. 2005. Vol. 36. № 5. P. 980–985.
52. Yamauchi H., Kudoh T., Kishibe Y. et al. Selective neuronal damage and chronic hemodynamic cerebral ischemia // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 61. № 5. P. 454–465.
53. Yamauchi H., Kudoh T., Kishibe Y. et al. Selective neuronal damage and borderzone infarction in carotid artery occlusive disease: a ¹¹C-flumazenil PET study // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46. № 12. P. 1973–1979.
54. Kuroda S., Shiga T., Houkin K. et al. Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity attributable to occlusive carotid artery disease // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 2. P. 393–398.
55. Giffard C., Landeau B., Kerrouche N. et al. Decreased chronic-stage cortical ¹¹C-flumazenil binding after focal ischemia-reperfusion in baboons: a marker of selective neuronal loss? // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 3. P. 991–999.
56. Fox P.T., Burton H., Raichle M.E. Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography // *J. Neurosurg.* 1987. Vol. 67. № 1. P. 34–43.
57. Fox P.T., Fox P.T., Miezin F.M. et al. Retinotopic organization of human visual cortex mapped with positron-emission tomography // *J. Neurosci.* 1987. Vol. 7. № 3. P. 913–922.
58. Petersen S.E., Fox P.T., Posner M.I. et al. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing // *Nature*. 1988. Vol. 331. № 6157. P. 585–589.
59. Posner M.I., Petersen S.E., Fox P.T. et al. Localization of cognitive operations in the human brain // *Science*. 1988. Vol. 240. № 4859. P. 1627–1631.
60. Feng C.-M., Narayana S., Lancaster J.L. et al. CBF changes during brain activation: fMRI vs. PET // *Neuroimage*. 2004. Vol. 22. № 1. P. 443–446.
61. Cumming P. PET Neuroimaging: The white elephant packs his trunk? // *Neuroimage*. 2014. Vol. 84. P. 1094–1100.
62. Gunn R.N., Rabiner E.A. PET neuroimaging: The elephant unpacks his trunk // *Neuroimage*. 2014. Vol. 94. P. 408–410.
63. Horwitz B., Simonyan K. PET neuroimaging: plenty of studies still need to be performed: comment on Cumming: “PET neuroimaging: the white elephant packs his trunk?” // *Neuroimage*. 2014. Vol. 84. P. 1101–1103.
64. Siebner H.R., Strafella A.P., Rowe J.B. The white elephant revived: a new marriage between PET and MRI: comment to Cumming: “PET neuroimaging: the white elephant packs his trunk?” // *Neuroimage*. 2014. Vol. 84. P. 1104–1106.
65. Werner P., Zeisig V., Saur D. et al. Simultaneous PET/MRI - A new tool for translational brain imaging early after stroke // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. supplement № 1. P. 412.

Поступила: 28.12.2015

Принята к публикации: 18.05.2016