

ИМПУЛЬСНОЕ СПИНОВОЕ МАРКИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ (PASL) В ПОЛУЧЕНИИ ПЕРФУЗИОННЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ: ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА

Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В.,
Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р.

Цель исследования. Оценить возможности ASL в оценке нейрональной активации при выполнении когнитивного теста, церебральной перфузии и цереброваскулярной реактивности (R) у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Обследовано 12 здоровых добровольцев (возраст 58 лет [57; 59]). МРТ-протокол (Siemens 3.0 T) включал: T2, T1mpg, T2*-градиентное эхо (фМРТ BOLD), PASL (фМРТ ASL). Данные были получены при выполнении задания на управляющие функции мозга (УФМ) – теста Струпа. Цереброваскулярная реактивность (R) оценивалась при вдыхании вазодилатирующей газовой смеси (CO₂-6%, O₂-21%, N₂-73%). Дизайн исследования предполагал получение карт активации ASL и сопоставление с таковыми BOLD, церебральной скорости кровотока (CBF) ASL в периоды активации и покоя при нормокапнии (NC) и гиперкапнии (HC) – CBFrest(HC), CBFactive(HC), CBFrest, CBFactive. $R(\%) = (CBFrestHC - CBFrestNC) / CBFrestNC \times 100\%$. Данные обрабатывались xjView9.0, ASLtbx на базе SPM8; ITK-SNAP.

Результаты. При фМРТ ASL выявлены зоны активации, соответствующие фМРТ BOLD. Они включали структуры сетей управляющего контроля и выявления значимости. CBFrest(NC) в зонах активации была выше референсных, CBFactive(NC) превышали CBFrest(NC). Значения CBFactive(HC) были наибольшими и достигали в дополнительной моторной коре 97,6 мл/100г/мин для данной зоны. Только в передней цингулярной коре отмечалось снижение CBFactive(HC). R для зон активации составила 11-21%, больше справа.

Обсуждение. Методика фМРТ ASL в оценке УФМ сопоставима с фМРТ BOLD. Значения CBF и R соответствуют таковым при других методах. Количественная оценка CBF в зонах активации позволяет уточнять роль структур в выполнении когнитивного задания в соответствии с профилем задания и рассчитывать адекватность R для его выполнения.

Заключение. ASL предоставляет возможность одновременной оценки функциональных и перфузионных данных, что, учитывая отсутствие контрастирования, делает методику крайне перспективной для изучения механизмов нарушения нейроваскулярного взаимодействия в развитии когнитивных расстройств.

Ключевые слова: ASL, перфузия головного мозга, скорость мозгового кровотока, CBF, фМРТ, fMRI, сеть управляющего покоя, сеть выявления значимости, цереброваскулярная реактивность.

Контактный автор: Сергеева А.Н., e-mail: sergeeva@neurology.ru

Для цитирования: Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода. REJR 2019; 9(1):148-159. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-148-159.

Статья получена: 16.01.19

Статья принята: 14.02.19

ФГБНУ Научный центр
неврологии.

г. Москва, Россия.

PULSED ARTERIAL SPIN LABELING (PASL) IN RECEIVING PERFUSION AND FUNCTIONAL DATA: TECHNIQUE ABILITIES

Sergeeva A.N., Seliverstova E.V., Dobryinina L.A.,
Krotchenkova M.V., Gadgieva Z.Sh., Zabitova M.R.

Research center of
neurology
Moscow, Russia

Purpose. To investigate the use of ASL in evaluation of neuronal activation in cognitive task, cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity (R) in healthy subjects.

Materials and methods. 12 healthy subjects were examined (age 58 [57;59]) on Siemens Verio 3.0T scanner with protocol: T2, FLAIR, T1 mpr, T2*-GRE (fMRI BOLD), PASL (fMRI ASL). Data describing the executive function networks were obtained during simple block Stroop test. Cerebrovascular reactivity was determined using vasodilatation gas (inhalation of CO₂-6%, O₂-21%, N₂-73%). We analyzed data by comparing ASL-based and BOLD-based activation maps, and calculating cerebral blood flow (CBF) in rest and active periods in normo- and hypercapnic conditions - CBFrest(HC), CBFactive(HC), CBFrest, CBFactive. $R(\%) = (CBF_{restHC} - CBF_{restNC}) / CBF_{restNC} \times 100\%$. We used xjView9.0, ASLtbx with SPM8; ITK-SNAP.

Results. FMRI ASL demonstrated activation of the same areas as on fMRI BOLD. They included executive and salience networks components. CBFrest(NC) was increased in these areas vs reference areas. CBFactive(NC) was higher than CBFrest(NC). CBFactive(HC) measurements were the highest (up to 97.6ml/100g/min in supplementary motor area). Decrease of CBFactive(HC) was shown only in anterior cingulum. R was within 11-21% in all areas.

Discussion. FMRI ASL is comparable to FMRI BOLD in assessment of brain executive function. Quantitative CBF measurement in activated areas allows to determine their role in cognitive task and to evaluate whether R is adequate to perform the task.

Conclusion. ASL provides both functional and perfusion data without any contrast agent. It makes ASL a perspective tool in the assessment of neurovascular interaction in cognitive dysfunction.

Keywords: ASL, CBF, brain perfusion, fMRI, fASL, executive-control network, salience network, cerebrovascular reactivity.

Corresponding author: Sergeeva A.N., e-mail: sergeeva@neurology.ru.

For citation: Sergeeva A.N., Seliverstova E.V., Dobryinina L.A., Krotchenkova M.V., Gadgieva Z.Sh., Zabitova M.R. Pulsed arterial spin labeling (PASL) in receiving perfusion and functional data: technique abilities. REJR 2019; 9(1):148-159. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-148-159.

Received: 16.01.19

Accepted: 14.02.19

Ф

ункционирование головного мозга невозможно без полноценного снабжения его кислородом и другими питательными веществами. Не имея энергетических депо, мозг нуждается в постоянной перфузии, поддерживаемой механизмами ауторегуляции. Изучение перфузии мозга является крайне важным для изучения различных неврологических и психиатрических расстройств – цереброваскулярных и дегенеративных заболеваний, когнитивных и психических нарушений, старения [5, 14]. Одним из основных параметров перфузии мозга является скорость мозгового кровотока (CBF). Она соответствует объему крови, проходящему через паренхиму мозга за единицу времени, и измеряется в мл/100г/мин. В различных методах

оценка CBF происходит на основании изменения концентрации в ткани какого-либо маркера – красителя, радиофармпрепарата или контрастного вещества, введенного в сосудистое русло, что делает исследование трудоемким и более затратным. К данным методикам относятся ХеКТ, ПКТ, ОФЭКТ, перфузионно-взвешенная МРТ и «золотой» стандарт количественного измерения перфузии мозга – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием короткоживущих радиоактивных маркеров (15O₂, C15O₂, H215O, 18F-дезоксиглюкоза) [2]. Альтернативой методам с экзогенными маркерами является бесконтрастная магнитно-резонансная перфузия – ASL (arterial spin labeling, метод меченых артериальных спинов). В качестве маркера для изме-

рения перфузии используется «меченые» или «маркированные» спины артериальной крови, их «маркировка» (насыщение) производится с помощью специальных радиочастотных импульсов, изменяющих намагниченность крови в магистральных артериях. Во время сканирования мозга, проведенного при поступлении «меченой» артериальной крови, получается «маркированное» изображение. В итоге сканирования получается серия повторов с усредненным по интенсивности сигналом в каждом вокселе изображения для «контрольных» – базовых без предварительного инвертирования спинов молекул воды артериальной крови и «маркированных» изображений. При вычитании контрольного изображения из маркированного получают срезы с тканевой контрастностью, соответствующей распределению маркированных спинов в ткани мозга, то есть перфузионные изображения [4]. В зависимости от способа мечения спинов существуют разные методики ASL, при импульсной методике мечения артериальных спинов – pulsed ASL радиочастотный импульс в момент времени инверсии (TI) изменяет намагниченность в выбранном слое мозгового вещества [7], в результате получают изображения, на котором МР-сигнал пропорционален скорости церебрального кровотока (CBF). Оценка CBF ограничена в белом веществе головного мозга из-за низкой скорости кровотока в нем, приводящей к редукции и искажению ASL сигнала [38]. Ограничения в разрешении метода обосновывают измерение CBF всего мозга или только в сером веществе. К настоящему времени проведен ряд экспериментов по валидации и стандартизации значений CBF по сравнению с ПЭТ [8, 18, 21, 39, 45, 46]. У здоровых добровольцев показана высокая корреляция значений CBF, измеренных с помощью ПЭТ и ASL. Также сопоставимыми оказались данные ASL перфузии мозга по сравнению с контрастной МР-перфузией [4, 43], перфузионной КТ [37, 42]. Для стандартизации исследований с возможностью сопоставления данных между различными сканерами, центрами и когортами испытуемых международной группой исследователей в 2015 году были разработаны рекомендации по использованию ASL [1].

Наибольшее число исследований с использованием ASL основано на оценке CBF в разных отделах мозга при неврологических заболеваниях и старении. Установлена значимость ранних изменений CBF в диагностировании вероятной болезни Альцгеймера и возможности использования их в качестве биомаркера болезни [33, 47].

Другие возможности ASL изучены недостаточно хорошо и используются крайне ограничено. Среди них наибольшее внимание за-

служивают использование ASL в качестве методики оценки функции мозга – фМРТ ASL. В литературе доступны единичные исследования по сопоставлению возможностей фМРТ ASL и фМРТ BOLD в выявлении сетей нейрональной активации [44]. Показано, что в целом данные этих методик сопоставимы [15, 27] и фМРТ ASL может быть использована в качестве альтернативного фМРТ BOLD метода изучения различных функций мозга – памяти и внимания [24], зрительного восприятия [31], двигательных навыков [29]. Однако нам не встретилось работ, оценивающих CBF при фМРТ ASL в момент выполнения заданий (когнитивных, моторных или зрительных), что может быть крайне востребованным инструментом оценки нейроваскулярного взаимодействия в оценке механизмов когнитивных расстройств. Другим перспективным направлением развития метода является изучение ЦВР. В последние годы ее нарушение все чаще рассматривается одним из ведущих механизмов прогрессирования церебральной микроангиопатии (англ. small vessel disease/cerebral microangiopathy), являющейся важной причиной когнитивных нарушений и инвалидизации в пожилом возрасте и фактором риска болезни Альцгеймера [26, 40]. Долгое время ЦВР изучалась методами транскраниальной доплерографии, ПЭТ, ОФЭКТ с использованием вазодилатирующих стимулов. В последние годы все чаще используются неинвазивные методы фМРТ BOLD и ASL. Метаанализ Diederik P. [34] показал возможность использования ASL в качестве метода оценки ЦВР при старении, когнитивных нарушениях, нейродегенеративных процессах, однако в настоящее время стандартизация в использовании ASL в качестве методики оценки ЦВР отсутствует. Доступные работы демонстрируют различные подходы в ее оценке [12, 28], как и значимые различия результатов, ограничивающие возможность их сопоставления. Наиболее часто в качестве вазодилатирующего стимула используется газовая смесь с повышенным содержанием CO₂ (5-6%) [25]. Коэффициент ЦВР рассчитывается на основании изменения CBF при вазодилатирующем стимуле с использованием формулы Lindegaard K.-F. et al., 1986 [22, 30].

Таким образом, возможности МРТ ASL – метода бесконтрастного исследования перфузии головного мозга, связанные с функциональной оценкой нарушений когнитивных функций и ЦВР, имеют особую востребованность в изучении когнитивных расстройств и механизмов сосудистых и нейродегенеративных заболеваний мозга, старения, что обосновывает необходимость разработки обозначенных возможностей метода.

Таким образом, активное использование в последние годы МРТ ASL – бесконтрастного ис-

следования перфузии во всем мозге и различных отделах коры, показало востребованность метода в изучении сосудистых и нейродегенеративных заболеваний мозга, старения. Открывающиеся перспективы использования ASL в качестве метода фМРТ и оценки ЦВР имеют особую актуальность в изучении когнитивных расстройств и механизмов прогрессирования церебральных заболеваний, что обосновывает необходимость разработки данных возможностей метода.

Цель исследования.

Оценить фМРТ ASL сети активации при выполнении когнитивного теста и рассчитать церебральную перфузию и цереброваскулярную реактивность (R) в зонах активации у здоровых добровольцев.

Материалы и методы.

В исследование было включено 12 человек (женщин – 10, мужчин – 2, медиана возраста 58 лет [57; 59]) без клинической симптоматики и очаговых изменений в веществе головного мозга по данным МРТ. Все исследуемые были правши. Испытуемым проводилось МРТ сканирование головного мозга на аппарате с величиной магнитной индукции 3,0 Т (Siemens Verio). Протокол нейровизуализационного обследования включал:

1) T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции для оценки вещества мозга с параметрами: TR 4000 с; TE 118 мс; толщиной 5.0 мм; продолжительность 2 мин 02 с;

2) T1_mpr_sag_p2_iso для получения подробных анатомических данных с целью последующего наложения на них функциональных данных и возможностью реконструкции изображений в любых проекциях с параметрами: TR 1900 мс, TE 2,5 мс; толщиной 1.0 мм; продолжительность 4 мин 18 с.

3) фМРТ BOLD с тестом Струпа – режим T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции с параметрами: TR 3000 мс, TE 30 мс; толщиной 3.0 мм; 80 измерений; продолжительность 4 мин 08 с.

4) фМРТ ASL (pulsed ASL) с тестом Струпа с параметрами: TR 3000 мс, TE 11 мс, TI1 700 мс, TI2 1800 мс, 14 срезов, толщина среза 6,0 мм, размер вокселя 3x3x6 мм, SNR 1.00, продолжительность 5.14 мин.

5) фМРТ ASL (технические параметры те же) в условиях гиперкапнии при подаче через маску газовой смеси с повышенным содержанием CO₂ (CO₂ 6%, O₂ 21%, N₂ 73%) в течение 5 минут.

ФМРТ ASL и BOLD проводились в блоком дизайне с использованием теста Струпа, являющегося классическим нейропсихологическим и фМРТ тестом для исследования управляющих функций мозга [1]. Периоды активации чередовались с периодами покоя (30 секунд

каждый период). В период активации на экран пациента проецировались изображения с названием цвета, где цвет шрифта совпадал, либо не совпадал со значением слова. Стимулы подавались со скоростью 1,5 с/изображение, чередование изображений носило случайный характер. Перед пациентом ставилась задача реагировать на стимулы, в которых цвет шрифта совпадал со значением. ФМРТ ASL также повторялась в условиях гиперкапнии (газовая смесь подавалась через маску на протяжении всей последовательности).

Оценивались:

1) индивидуальные статистические цветные карты активации фМРТ BOLD и фМРТ ASL ($p \leq 0,05$, $T > 4,5$), наложенные на анатомические срезы, предоставляли данные о зонах активации с указанием их объема, координат в стереотаксическом пространстве MNI, статистической значимости. Локализация зон интереса по полям Бродмана, просмотр и представление полученных данных проводилось в xjView 9.0 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) на базе SPM8 (рис. 1 а). Данные зон активации фМРТ ASL использовались в качестве маски для наложения на перфузионные карты;

2) данные ASL в ASLtbx (Ze Wang, 2012) на базе SPM8, используемые в последующем для получения перфузионных карт CBF (рис. 1 б). Полученные 100 измерений, чередующихся периодов покоя и активации, были разделены на соответствующие группы с генерацией карт CBF в период покоя (CBFrest) и в период активации (CBFactive) как для состояния нормокапнии (NC), так и гиперкапнии (HC). Таким образом, для анализа было получено 2 пары CBF карт для каждого испытуемого – CBFrest (NC) и CBFrest (HC), CBFactive (NC) и CBFactive (HC). В программе ITK-SNAP ранее полученные маски с цветными зонами активации накладывались на перфузионные карты для точного подсчета регионарного CBF в интересующих зонах (рис. 1 в);

3) коэффициент цереброваскулярной реактивности (R) рассчитывался на основании изменения CBF в период покоя при гиперкапнии с использованием значений CBFrest (NC) и CBFrest (HC) следующим образом: $R(\%) = (CBFrestHC - CBFrestNC) / CBFrestNC \times 100\%$.

Результаты.

Результаты оценки нейрональной активации при выполнении теста Струпа по данным фМРТ ASL в сопоставлении с данными фМРТ BOLD представлены в таблице №1 и на рисунке 2. Зоны активации головного мозга при фМРТ ASL были сопоставимы с таковыми при фМРТ BOLD. Они включали структуры сетей управляющего контроля (англ.: executive-control network) и выявления значимости (англ.:

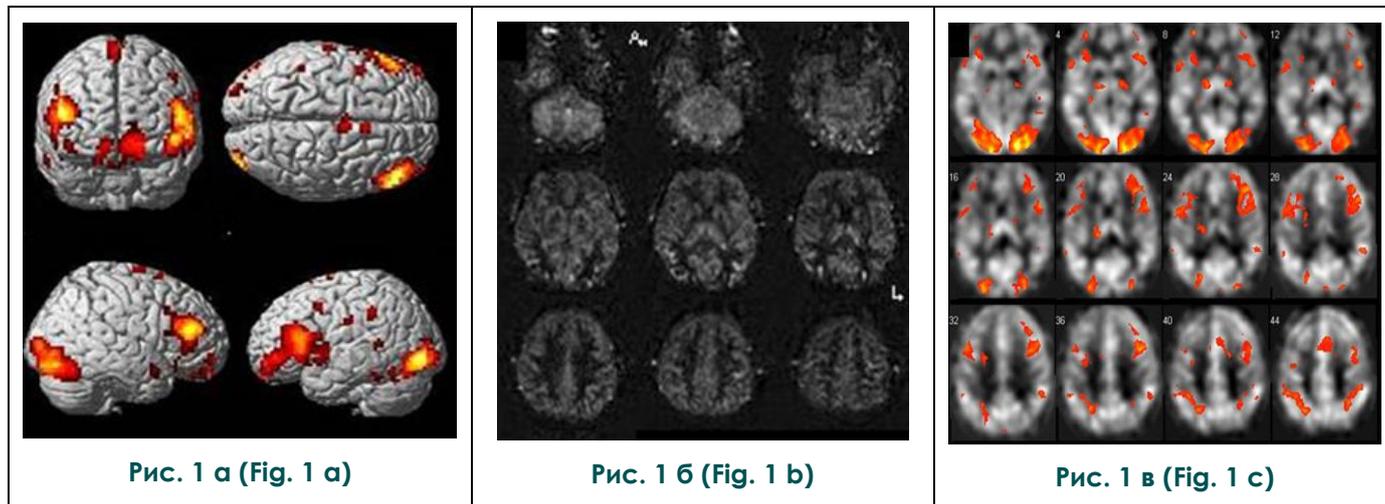


Рис. 1. Совмещение функциональных и перфузионных данных.

а – зоны активации при фМРТ ASL анализе, б – карты CBF, полученные с помощью ASLtbx, в – использование функциональных данных в качестве маски для расчета CBF.

Fig. 1. Combination of functional and perfusion data.

a – activated areas, identified by fMRI ASL analysis, b – CBF maps, identified by ASLtbx, c – use of functional data as a mask for CBF measurement.

Таблица №1. Зоны активации головного мозга при тесте Струпа по данным фМРТ ASL и фМРТ BOLD в группе здоровых добровольцев.

Зона активации	ПБ	фМРТ BOLD			фМРТ ASL			
		Координаты пика активации	T	p* (уровень кластера)	ПБ	Координаты пика активации	T	p* (уровень кластера)
ДЛПФК, справа	46, 9,10	40; 18; 36	10,91	0,000	46,10	40;17;35	5;09	0,000
ДЛПФК, слева	46, 9	-54; 22; 34	7,63	0,000	46	-55;20;32	5,17	0,000
ПМК	6	-44; -6; 58 28; 5; 63	11,86	0,000	6	3;-4;76, 3;11;67	4,09	0,000
ДМК	6	-16; 0; 64	17,52	0,00	6R	6; 11; 67	4,10	0,015
ПЦК (передние отделы цингулярной коры)	32	18; 10; 38	12,96	0,000	32 R	9;38;7	4,40	0,000
Нижняя теменная доля, справа	40	44; -46; 56	13,2	0,000	-	-	-	-
Нижняя теменная доля, слева	40	-54; -38; 46	13,81	0,000	40,39	-45;-4 40	3,84	0,000
Затылочная доля, справа	17,18,19	22; -90; -2	18,4	0,000	18,19	33;-85;-14	5,57	0,000
Затылочная доля, слева	17,18,19	-18; -98; -2	14,93	0,000	18,19	-27;-91;-8	4,94	0,000
Височная доля справа	-	Не оценивались			21 tsupr	49;1;-14	-	-
Височная доля слева					21tsu pl	-46;3;-14	-	-

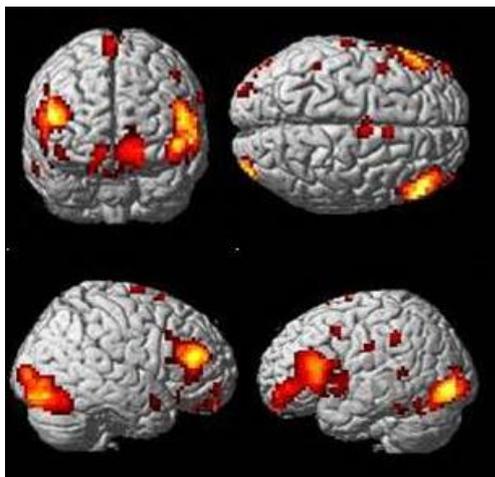


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

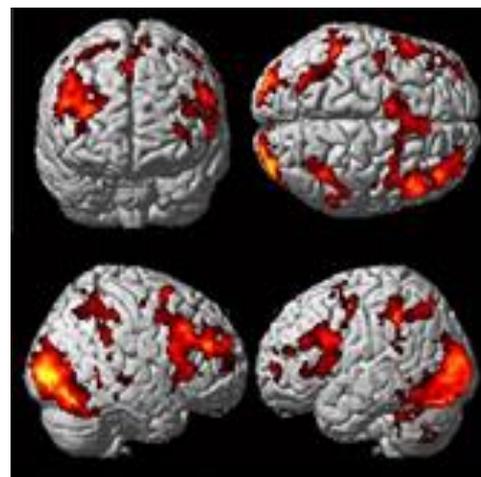


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2. Зоны активации при выполнении теста Струпа, наложенные на 3D-изображения головного мозга, по данным фМРТ ASL (а) и фМРТ BOLD (б).

Fig. 2. Areas activated during Stroop test. Results of fMRI analysis combined with 3D brain surface using fMRI ASL data (a) and fMRI BOLD (b).

salience network).

По маскам, созданным в xjView 9.0 и наложенным на перфузионные карты, СВФ был количественно посчитан на 4-х картах (СВФrest (NC), СВФactive (NC), СВФrest (HC), СВФactive (HC)) в зонах активации и в референсных височных зонах без нейрональной активации. Значения СВФ представлены в таблице 2 в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей.

Согласно представленным в таблице №2 данным, во всех зонах активации значения СВФactive были выше значений СВФrest, кроме СВФactive (HC) в ПЦК, которая снижалась по сравнению с СВФrest (HC). Максимальные значения СВФrest (NC) определяются в области ДМК (71,7 мл/100г/мин), минимальные в неактивируемых зонах височных долей (60,4 мл/100 г/мин). СВФrest (HC) был максимальным в ПЦК (77 мл/100г/мин), в ней же выявлялся максимальный R – 21. Максимальный прирост СВФactive по сравнению с СВФrest при нормокапнии и при гиперкапнии отмечался в зонах ДМК и ДАПФК. R имел высокие значения в зонах активации по сравнению с референсными зонами в височных долях.

Обсуждение.

Проведенное на здоровых добровольцах исследование по уточнению возможностей ASL как метода бесконтрастной перфузии головного мозга для фМРТ оценки управляющих функций мозга по тесту Струпа, показало, что при использовании предложенного алгоритма исследования возможна одновременная оценка базовой перфузии в разных отделах мозга, нейрональных сетей управляющих функций мозга и адекватности перфузионного ответа на нейро-

нальную нагрузку по коэффициенту ЦВР. Последнее, обозначаемое как феномен гиперемии, является одним из основных показателей в характеристике нейроваскулярного взаимодействия – основы функционирования мозга.

Измерение абсолютных значений СВФ в покое.

В исследовании получены абсолютные значения СВФ в покое, варьирующие в зависимости от выбранной зоны измерения в пределах 56-71 мл/100г/мин. Возможность оценки СВФ по зонам крайне важны для изучения патофизиологической роли СВФ в генезе когнитивных расстройств разного генеза. Потенциально данная возможность может быть использована и для характеристики перфузии в структурах сети пассивного режима работы головного мозга (англ. default mode network). Доступные литературные данные по стандартизации метода и сопоставлению полученных значений СВФ с таковыми ПЭТ, признанного эталонного стандарта оценки перфузии, в целом, показали схожие результаты [21, 18, 45]. При сопоставлении ASL и ПЭТ, авторы указывают влияние на значения СВФ при ASL многих факторов – параметров сбора данных, модальности ASL, неоднородность популяции и возраста испытуемых, длительности времени между проведением ПЭТ и ASL. Выполненные на группе здоровых добровольцев сопоставления, в том числе и с использованием гибридного томографа ПЭТ-МРТ показало высокие корреляции между значениями СВФ в сером веществе по данным обоих методов [46, 39, 8], тогда как в исследовании О. М. Henriksen и соавторов (2012) СВФ при pASL был на 12% ниже, чем при ПЭТ [19]. Согласно

Таблица №2. Медианы СВФ в выбранных зонах головного мозга в условиях нормокапнии и гиперкапнии при выполнении теста Струпа (СВФ active) и покое (СВФ rest) и соответствующими данным состояниям индексами реактивности.

Зоны голо ого мозга	СВFrest(NC) мл/100г/мин	СВFactive(NC) мл/100г/мин	СВFrest(НС) мл/100г/мин	СВFactive(НС) мл/100г/мин	R %
ПЦК справа	62,3 [55,7; 64,6]	68,74 [58,2; 73,8]	74,5 [66; 83,5]	67,7 [63,7; 74]	21
ПЦК слева	65,8 [51,1; 71]	73,66 [57,7; 79]	77 [60; 8 8]	67,6 [60,6; 71,3]	11
ДЛПФК справа	64,2 [60,6; 69,4]	80,3 [71,2; 97]	67,8 [60,3; 80,3]	92,1 [82; 102]	18
ДЛПФК слева	65,8 [63; 67,8]	79,5 [68,7; 88,5]	68,7 [61,8; 85,7]	87,2 [82; 95,1]	12
ДМК (ПБ 6)	71,7 [66,3; 83,9]	79,2 [76,4; 83,6]	74,3 [64,4; 7 7]	97,6 [94,7; 110]	14
Височная доля справа (ПБ 21)	60,9 [59; 64,2]	62,1 [60,8; 64]	69 [59; 70,2]	75,1 [70,9; 83]	4
Височная доля сле- ва (ПБ 21)	61 [58; 67,3]	60,4 [58; 70,8]	70 [65,7; 73,5]	76,7 [69,8; 77,8]	5

СВФ – скорость церебрального кровотока, СВFrest – скорость церебрального кровотока в период покоя, СВFactive – скорость мозгового кровотока в период активации NC – нормокапния, НС – гиперкапния, ПБ – поле Бродмана.

наиболее репрезентативным исследованиям средние значения СВФ для коры головного мозга при ASL составляют 54.1 ± 10 мл/100 г/мин, при ПЭТ 53.9 ± 11 мл/100 г/мин [16]. Полученные в настоящем исследовании значения СВФ соответствуют таковым других исследователей при ASL [4, 1, 46], при этом авторы также отмечали региональную вариабельность СВФ с повышением перфузии мозга в затылочных долях или некоторых отделах лобных долей.

Измерения СВФ при функциональной нагрузке и получение карт активации.

Как хорошо известно, и указывалось ранее, фМРТ активация соответствует феномену гиперемии – усилению кровотока в ответ на активацию нейронов, включающему сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, окружающей их глии, эндотелии стенки сосудов. BOLD-сигнал, регистрируемый при фМРТ, зависит от нескольких физиологических параметров – СВФ, СВV (церебральный объем крови), CMRO2 (церебральный уровень метаболизма кислорода) в то время как при фМРТ ASL – активация непосредственно определяется СВФ [7, 14, 25]. Полученные в исследовании карты зон активации при фМРТ ASL и фМРТ BOLD были сопоставимы между собой. Тест Струпа является классическим нейропсихологическим и фМРТ BOLD тестом исследования управляющих функций мозга с преимущественной оценкой компонента торможения [1]. Выявленные зоны активации соответствуют полученным ранее другими исследователями [24, 29, 31, 44] и они показали нарастание СВФ в ответ на нейрональную активацию как при нормокапнии, так и гиперкапнии, кроме ПЦК на гиперкапнию. Среди активированных зон ДЛПФК, ДМК и нижняя темен-

ная доля относятся к структурам сети управляющего контроля (англ.: executive-control network, равноценно используемый синоним – frontoparietal network, frontopa-parietal control system и др.), обеспечивающей мобильный контроль с переключением внимания к значимым стимулам и принятие решений в соответствии с целями и ожидаемыми результатами, а ПЦК – к сети выявления значимости (англ.: salience network), связанной с оценкой новых и значимых стимулов вне зависимости от их модальности [10, 13].

Максимальные изменения СВФ при тесте Струпа отмечены для ДЛПФК, больше правой. Это полностью согласуется со сделанным нами ранее заключением при анализе когнитивной программы теста о том, что ведущим регуляторным компонентом его выполнения является участие ДЛПФК в торможении нерелевантных стимулов [1]. Отмечено значимое увеличение СВФ при тесте в ДМК (поле Бродмана 6) – области серого вещества лобной доли на уровне передних отделов прецентральной и задних отделов верхней и средней лобных извилин. С функциональной точки зрения зона представляет собой премоторную кору, в которой формируется план и последовательность движений [10]. Однако еще в середине прошлого века выдающийся русский нейропсихолог А.Р. Лурия [2, 3] высказал гипотезу о значимости премоторной коры (ДМК) в формировании «подвижности-инертности» нервных процессов, отражающей нейродинамику психических функций. Данные предположения позже были подтверждены в эксперименте на макаках-резус М. Isoda, О. Nikosaka [20], установивших ведущую роль пре-ДМК в переключении с автоматического на произвольное (осознанное) дей-

ствии, а также R. Roberts и M. Husain [32], установивших на больном с изолированным поражением пре-ДМК избирательное нарушение реакций на смену действий в отсутствие нарушений в когнитивном контроле в целом. Проведенный нами ранее анализ соответствия карт активации и функциональной связности фМРТ BOLD данных с компонентами переключения и торможения управляющих функций мозга позволил предположить ведущую роль ДМК в выборе и переключении активности структур, обеспечивающих внимание и контроль произвольной деятельности для протекания во времени (переключении) этапов когнитивных операций. Данное предположение подтверждено в настоящем исследовании значимым увеличением CBF при активации, наряду с сопоставимым для ДЛПФК.

Особый интерес представляет выявленные особенности в виде снижения CBFactiveHC по отношению к CBFrestHC в ПЦК. Поскольку ПЦК является одновременно и структурой сети пассивного режима работы головного мозга (англ.: default mode network), имеющей определяющую значимость для внутреннего осознания когнитивных процессов, можно предположить, что при CBFrestHC произошло увеличение CBF, связанное с HC и истощение цереброваскулярного резерва, тогда как выполнение теста потребовало активации структур сети управляющего контроля, что привело к перераспределению кровотока в их пользу. Возможность оценки сетевой активации и адекватности изменений перфузии в ответ на нейрональную нагрузку представляет огромный интерес в изучении патофизиологии когнитивных расстройств. Чрезмерный перфузионный ответ так же опасен для мозга, как и недостаточный, поскольку связан с шунтирующим кровотоком, что приводит к гипоксии мозга при гиперперфузии.

Цереброваскулярная реактивность.

Показано, что на ЦВР в норме влияют пол, возраст, артериальное давление, стресс, состояние базовой перфузии, анестезия, препараты, модулирующие активацию вазомоторных нейромедиаторов, например, ацетилхолина, она непостоянна в течение суток и другое [17, 23]. ЦВР, связанная с вдыханием углекислоты, в основном обеспечивается небольшими артериями мышечного типа и артериолами, она выше в сером веществе, чем в белом [25, 35]. При церебральной патологии, приводящей к повре-

ждению мелких сосудов происходят ее глобальные изменения [9, 35]. Результаты ее измерения разнятся для используемых методов исследования [25, 35, 48]. Ранее проводилась оценка ЦВР в отдельных зонах головного мозга, не связанных с активацией [11]. В данном исследовании при проведении пробы с гиперкапнической нагрузкой происходило увеличение CBF, что ассоциировалось с ростом коэффициента реактивности на 4% в референсной зоне и на 11-21% в зонах активации. Наибольшие значения коэффициента реактивности определяются в зонах активации сети управляющего контроля – ДЛПФК, ДМК и сети выявления значимости – ПЦК, наименьшее – в зонах с отсутствием активации – височные доли и лентиккулярные ядра. Значения коэффициентов реактивности близки к результатам других исследований. По данным R. F. Leoni и A. F. Oliveira и соавт. (2017), при ASL значения CBF в разных возрастных группах варьировались в пределах 57±8 мл крови/100 г ткани/мин у молодых и 46±9 мл крови/100 г ткани/мин в более старшей возрастной группе, а ЦВР – 3,28±1,43%, 2,15±1,51% соответственно. ЦВР, оцениваемая в фМРТ BOLD при нахождении в горной местности, колебалась в пределах 30% (30). При оценке ЦВР методом ASL группой Villen H., Bonzat P., в покое и после высокогорной нагрузки (где испытуемым предлагалось находиться 6 дней на высоте 4350 м), она в среднем менялась на 20±15,5% (41).

Заключение.

Данные, полученные при оценке с помощью ASL нейрональной активации в тесте на управляющие функции мозга и цереброваскулярной реактивности при гиперкапнии, показали воспроизводимые с ранее используемыми методами данные. Возможность их одновременной количественной оценки без контраста, указывает на перспективность метода в изучении нарушений когнитивных функций при сосудистой, дегенеративной и иной церебральной патологии.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Кашина Е.М., Поддубская А.А. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев. Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2018; 11:

35-42. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811135>

2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Второе дополненное издание. Москва, Издательство Московского университета, 1969. 223 с.

3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Москва, Издательство Московского университета, 1973. 107-120 с.

4. Пронин И. Н., Фадеева Л. М., Подопризора А. Е., Захарова Н. Е., Серков С. ВРодионов., П. В., Шульц Е. И., Коршунов А. Е., Усачев Д. Ю., Лукин В. А., Celik A., Потапов А. А., Корниенко В. Н. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока. *Лучевая диагностика и терапия*. 2012; 3 (3): 64–78.
5. Сергеева А. Н., Коновалов Р. Н., Сергеев Д. В., Суслин А. С., Скрылев С. И., Кротенкова М. В., Пирадов М. А. Трансформация церебральной перфузии при стенозах внутренних сонных артерий после хирургической реваскуляризации. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.* 2008; 3: 30–37.
6. Alsop D.C., Detre J.A., Golay X., Günther M., Hendrikse J., Hernandez-Garcia L. et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. 2015; 73(1): 102-16. doi: 10.1002/mrm.25197
7. Barbier E.L., Lamalle L. et al. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn. Reson. Imaging*. 2001; 13: 496–520.
8. Berman K.F., Ellmore T. et al. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med*. 2000; 44: 450–456.
9. Blair G.W., Doubal F.N., Thrippleton M.J., Marshall I., Wardlaw J.M. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (5): 833-41. doi: 10.1177/0271678X16631756.
10. Bressler S.L., Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*. 2010; 14 (6): 277.
11. Catchlove S.J., Parrish T.B., Chen Y., Macpherson H., Hughes M.E., Pipingas A. Regional Cerebrovascular Reactivity and Cognitive Performance in Healthy Aging. *Journal of Experimental Neuroscience*. 2018; 12: 1–11.
12. Chen J.J., Rosas H.D., Salat D.H. The relationship between cortical blood flow and sub-cortical white-matter health across the adult age span. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56733. doi: 10.1371/journal.pone.0056733.
13. Cole M. W., Repovš G., Anticevic A. The frontoparietal control system: a central role in mental health. *The Neuroscientist*. 2014; 20 (6): 652.
14. Detre J.A., Wang J., Wang Z., Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 (4): 348-55. doi: 0.1097/WCO.0b013e32832d9505.
15. Detre J.A., Wang J., Wang Z., Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22: 348-355.
16. Fan A.P., Jahanian H., Holdsworth S.J., Zaharchuk G. Comparison of cerebral blood flow measurement with [15O]-water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging: A systematic review *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (5): 842-61. doi: 10.1177/0271678X16636393.
17. Foster G.E., Davies-Thompson J., Dominelli P.B., Heran M.K., Donnelly J., duManoir G. Changes in cerebral vascular reactivity and structure following prolonged exposure to high altitude in humans. *Physiol Rep*. 2015; 3 (12): e12647. doi: 10.14814/phy2.12647.
18. Heijtel D.F., Mutsaerts H.J., Bakker E. et al. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: a head-to-head comparison with (1)(5)O H(2)O positron emission tomography. *NeuroImage*. 2014; 92: 182–192.
19. Henriksen O.M., Larsson H.B., Hansen A.E. et al. Estimation of intersubject variability of cerebral blood flow measurements using MRI and positron emission tomography. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35: 1290–1299.
20. Isoda M., Hikosaka O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature neuroscience*. 2007; 10 (2): 240.
21. Kamano H., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with (15)O-PET. *Acta Radiol* 2013; 54: 99–106.
22. Kastrup A., Krüger G., Neumann-Haefelin T., Moseley M.E. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO (2) and breath holding. *Magn Reson Imaging*. 2001; 19 (1): 13-20.
23. Kastrup A., Krüger G., Neumann-Haefelin T., Moseley M.E. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO2 and breath holding. *Magn Reson Imaging*. 2001; 19(1): 13-20.
24. Kim J., Whyte J., Wang J. et al. Continuous ASL perfusion fMRI investigation of higher cognition: quantification of tonic CBF changes during sustained attention and working memory tasks. *Neuroimage*. 2006; 31: 376–385.
25. Krainik A., Villienb, I. Troprès, A. Attyéa, L. Lamalleg, J. Bouvier Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(12): 1259-78. doi: 10.1016/j.diii.2013.08.004.
26. Li Q., Yang Y., Reis C., Tao T., Li W., Li X., Zhang J.H. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018; 963689718795148. doi: 10.1177/0963689718795148.
27. Liu T.T., Brown G.G. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 1. Methods. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007; 13: 517-525.
28. Liu Y., Zhu X., Feinberg D., Guenther M., Gregori J., Weiner M.W., Schuff N. Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magn Reson Med*. 2012; 68: 912–922. doi: 10.1002/mrm.23286.
29. Olson I.R., Rao H., Moore K.S. et al. Using perfusion fMRI to measure continuous changes in neural activity with learning. *Brain Cogn*. 2006; 60: 262–271.
30. Leoni R.F., Oliveira I.A.F., Pontes-Neto O.M., Santos A.C., Leite J.P. Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study. *Braz J Med Biol Res*. 2017; 50 (4): e5670. doi: 10.1590/1414-431X20175670
31. Rao H., Wang J., Tang K. et al. Imaging brain activity during natural vision using CASL perfusion fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2007; 28: 593–601.
32. Roberts R. E., Husain M. A dissociation between stopping and switching actions following a lesion of the pre-supplementary motor area. *Cortex*. 2015; 63: 184.
33. Sierra-Marcos A. Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *Int J Alzheimers Dis*. 2017; 2017: 5479597. doi: 10.1155/2017/5479597.
34. Smeeing D.P., Hendrikse J., Petersen E.T., Donahue M.J., de Vis J.B. Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent MRI Cerebrovascular Reactivity in Cerebrovascular

Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42 (3-4): 288-307. doi: 10.1159/000446081.

35. Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31 (1): 36-43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000513.

36. Tanji J., Shima K. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371. 1994; (6496): 413-6. DOI:10.1038/371413.

37. Tian B., Liu Q., Wang X., Chen S., Xu B., Zhu C., Lu J. Chronic intracranial artery stenosis: Comparison of whole-brain arterial spin labeling with CT perfusion. *Clin Imaging.* 2018; 52: 252-259. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.08.005.

38. Van Gelderen P., de Zwart J.A., Duyn J.H. Pitfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 2008; 59: 788-795.

39. Van Golen L.W., Kuijter J.P., 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 [(15)O]H₂O positron emission tomography (PET). *J Magn Reson Imaging.* 2014; 40: 1300-1309.

40. Vik-Mo A.O., Bencze J., Ballard C., Hortobágyi T., Aarsland D. Advanced cerebral amyloid angiopathy and small vessel disease are associated with psychosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; jnnp-2018-318445. doi: 10.1136/jnnp-2018-318445.

41. Villien, M., P. Bouzat, T. Rupp, P. Robach, L. Lamalle, I. Tropes, et al. 2013. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO₂ measured by arterial spin labeling after 6 days at 4350 m. *Neuro Image.* 72: 272-279.

42. Wang R., Yu S., Alger J.R., Zuo Z., Chen J., Wang R. et al.

Multi-delay arterial spin labeling perfusion MRI in moyamoya disease—comparison with CT perfusion imaging. *Eur Radiol.* 2014; 24 (5): 1135-44. doi: 10.1007/s00330-014-3098-9.

43. Weber M.A., Gunther M., Lichy M. et al. Comparison of arterial-spin labeling techniques and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI in perfusion imaging of normal brain tissue. *Invest. Radiol.* 2003; 38: 712-218.

44. Whittaker J.R., Driver I.D., Bright M.G., Murphy K. The absolute CBF response to activation is preserved during elevated perfusion: Implications for neurovascular coupling measures. *Neuroimage.* 2016; 125: 198-207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.023.

45. Ye F.Q., Berman K.F., Ellmore T., Esposito G., van Horn J.D., Yang Y., Duyn J., Smith A.M., Frank J.A., Weinberger D.R., McLaughlin A.C. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med.* 2000; 44 (3): 450-456.

46. Zhang K., Herzog H., Mauler J. et al. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous [15O] water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *J Cerebr Blood Flow Metab.* 2014; 34: 1373-1380.

47. Zhang N., Gordon M.L., Goldberg T.E. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 72: 168-175. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.023.

48. Zhou Y., Rodgers Z.B., Kuo A.H. Cerebrovascular reactivity measured with arterial spin labeling and blood oxygen level dependent techniques. *Magn Reson Imaging.* 2015; 33 (5): 566-76. doi: 10.1016/j.mri.2015.02.018.

References:

1. Dobrynina L. A., Hajieva Z. S., Morozova S. N., Kremneva E. I., Krotchenkova M. V., Kashina E. M., Poddubskaya A. A. Control functions of the brain: functional magnetic resonance imaging using the Scab test and the serial counting test in healthy volunteers. *The journal of neurology. and a psychiatrist. they.* S. S. Korsakov. 2018; 11: 35-42. <https://doi.org/10.17116/jneuro201811811135>. (in Russian)

2. Luria A. R. Higher cortical functions of man. Second amended edition. Moscow, Moscow University Press, 1969. 223 p. (in Russian)

3. Luria A. R. Basis of neuropsychology. Moscow, Moscow University Press, 1973. 107-120 p. (in Russian)

4. Pronin I. N., Fadeeva L. M., Podoprigora A. E., Zakharova N. E., Serkov S. Vrodionov., P. V., Shultz E. I., Korshunov A. E., Usachev D. Yu., Lukshin V. A., Celik A., Potapov A. A., Kornienko V. N. Spin marking of arterial blood (ASL) is a method of visualization and evaluation of cerebral blood flow. *Radiation diagnosis and therapy.* 2012; 3 (3): 64-78. (in Russian)

5. Sergeeva A. N., Konovalov R. N., Sergeev D. V., Suslin, A. S., Skrylev S. I., Krotchenkova M. V., Piradov M. A. Transformation of cerebral perfusion in the internal carotid artery stenosis after surgical revascularization. *Anne. clinic. and expert. neuralgic.* 2008; 3: 30-37. (in Russian)

6. Alsop D.C., Detre J.A., Golay X., Günther M., Hendrikse J., Hernandez-Garcia L. et al. Recommended implementation of

arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med.* 2015; 73(1): 102-16. doi: 10.1002/mrm.25197

7. Barbier E.L., Lamalle L. et al. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn. Reson. Imaging.* 2001; 13: 496-520.

8. Berman K.F., Ellmore T. et al. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med.* 2000; 44: 450-456.

9. Blair G.W., Doubal F.N., Thrippleton M.J., Marshall I., Wardlaw J.M. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: A systematic review. *J Cerebr Blood Flow Metab.* 2016; 36 (5): 833-41. doi: 10.1177/0271678X16631756.

10. Bressler S.L., Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14 (6): 277.

11. Catchlove S.J., Parrish T.B., Chen Y., Macpherson H., Hughes M.E., Pipingas A. Regional Cerebrovascular Reactivity and Cognitive Performance in Healthy Aging. *Journal of Experimental Neuroscience.* 2018; 12: 1-11.

12. Chen J.J., Rosas H.D., Salat D.H. The relationship between cortical blood flow and sub-cortical white-matter health across the adult age span. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56733. doi: 10.1371/journal.pone.0056733.

13. Cole M. W., Repovš G., Anticevic A. The frontoparietal control system: a central role in mental health. *The Neuroscientist*. 2014; 20 (6): 652.
14. Detre J.A., Wang J., Wang Z., Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 (4): 348-55. doi: 0.1097/WCO.0b013e32832d9505.
15. Detre J.A., Wang J., Wang Z., Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22: 348-355.
16. Fan A.P., Jahanian H., Holdsworth S.J., Zaharchuk G. Comparison of cerebral blood flow measurement with [15O]-water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging: A systematic review *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (5): 842-61. doi: 10.1177/0271678X16636393.
17. Foster G.E., Davies-Thompson J., Dominelli P.B., Heran M.K., Donnelly J., duManoir G. Changes in cerebral vascular reactivity and structure following prolonged exposure to high altitude in humans. *Physiol Rep*. 2015; 3 (12): e12647. doi: 10.14814/phy2.12647.
18. Heijtel D.F., Mutsaerts H.J., Bakker E. et al. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: a head-to-head comparison with (1)(5)O H(2)O positron emission tomography. *NeuroImage*. 2014; 92: 182-192.
19. Henriksen O.M., Larsson H.B., Hansen A.E. et al. Estimation of intersubject variability of cerebral blood flow measurements using MRI and positron emission tomography. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35: 1290-1299.
20. Isoda M., Hikosaka O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature neuroscience*. 2007; 10 (2): 240.
21. Kamano H., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with (15)O-PET. *Acta Radiol* 2013; 54: 99-106.
22. Kastrup A., Krüger G., Neumann-Haefelin T., Moseley M.E. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO (2) and breath holding. *Magn Reson Imaging*. 2001; 19 (1): 13-20.
23. Kastrup A., Krüger G., Neumann-Haefelin T., Moseley M.E. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO2 and breath holding. *Magn Reson Imaging*. 2001; 19(1): 13-20.
24. Kim J., Whyte J., Wang J. et al. Continuous ASL perfusion fMRI investigation of higher cognition: quantification of tonic CBF changes during sustained attention and working memory tasks. *Neuroimage*. 2006; 31: 376-385.
25. Krainik A., Villienb, I. Troprès, A. Attyéa, L. Lamallec, J. Bouvier Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(12): 1259-78. doi: 10.1016/j.diii.2013.08.004.
26. Li Q., Yang Y., Reis C., Tao T., Li W., Li X., Zhang J.H. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018; 963689718795148. doi: 10.1177/0963689718795148.
27. Liu T.T., Brown G.G. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 1. Methods. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007; 13: 517-525.
28. Liu Y., Zhu X., Feinberg D., Guenther M., Gregori J., Weiner M.W., Schuff N. Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magn Reson Med*. 2012; 68: 912-922. doi: 10.1002/mrm.23286.
29. Olson I.R., Rao H., Moore K.S. et al. Using perfusion fMRI to measure continuous changes in neural activity with learning. *Brain Cogn*. 2006; 60: 262-271.
30. Leoni R.F., Oliveira I.A.F., Pontes-Neto O.M., Santos A.C., Leite J.P. Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study. *Braz J Med Biol Res*. 2017; 50 (4): e5670. doi: 10.1590/1414-431X20175670
31. Rao H., Wang J., Tang K. et al. Imaging brain activity during natural vision using CASL perfusion fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2007; 28: 593-601.
32. Roberts R. E., Husain M. A dissociation between stopping and switching actions following a lesion of the pre-supplementary motor area. *Cortex*. 2015; 63: 184.
33. Sierra-Marcos A. Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *Int J Alzheimers Dis*. 2017; 2017: 5479597. doi: 10.1155/2017/5479597.
34. Smeeing D.P., Hendrikse J., Petersen E.T., Donahue M.J., de Vis J.B. Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent MRI Cerebrovascular Reactivity in Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 42 (3-4): 288-307. doi: 10.1159/000446081.
35. Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31 (1): 36-43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000513.
36. Tanji J., Shima K. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371. 1994; (6496): 413-6. DOI:10.1038/371413.
37. Tian B., Liu Q., Wang X., Chen S., Xu B., Zhu C., Lu J. Chronic intracranial artery stenosis: Comparison of whole-brain arterial spin labeling with CT perfusion. *Clin Imaging*. 2018; 52: 252-259. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.08.005.
38. Van Gelderen P., de Zwart J.A., Duyn J.H. Pitfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2008; 59: 788-795.
39. Van Golen L.W., Kuijper J.P., 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 [(15)O]H2O positron emission tomography (PET). *J Magn Reson Imaging*. 2014; 40: 1300-1309.
40. Vik-Mo A.O., Bencze J., Ballard C., Hortobágyi T., Aarsland D. Advanced cerebral amyloid angiopathy and small vessel disease are associated with psychosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; jnnp-2018-318445. doi: 10.1136/jnnp-2018-318445.
41. Villien, M., P. Bouzat, T. Rupp, P. Robach, L. Lamalle, I. Troprès, et al. 2013. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO2 measured by arterial spin labeling after 6 days at 4350 m. *Neuro Image*. 72: 272-279.
42. Wang R., Yu S., Alger J.R., Zuo Z., Chen J., Wang R. et al. Multi-delay arterial spin labeling perfusion MRI in moyamoya disease—comparison with CT perfusion imaging. *Eur Radiol*. 2014; 24 (5): 1135-44. doi: 10.1007/s00330-014-3098-9.
43. Weber M.A., Gunther M., Lichy M. et al. Comparison of arterial-spin labeling techniques and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI in perfusion imaging of normal brain tissue. *Invest. Radiol*. 2003; 38: 712-218.

44. Whittaker J.R., Driver I.D., Bright M.G., Murphy K. The absolute CBF response to activation is preserved during elevated perfusion: Implications for neurovascular coupling measures. *Neuroimage*. 2016; 125: 198-207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.023.
45. Ye F.Q., Berman K.F., Ellmore T., Esposito G., van Horn J.D., Yang Y., Duyn J., Smith A.M., Frank J.A., Weinberger D.R., McLaughlin A.C. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med*. 2000; 44 (3): 450-456.
46. Zhang K., Herzog H., Mauler J. et al. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous [15O] water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *J Cerebr Blood Flow Metab*. 2014; 34: 1373-1380.
47. Zhang N., Gordon M.L., Goldberg T.E. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 72: 168-175. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.023.
48. Zhou Y., Rodgers Z.B., Kuo A.H. Cerebrovascular reactivity measured with arterial spin labeling and blood oxygen level dependent techniques. *Magn Reson Imaging*. 2015; 33 (5): 566-76. doi: 10.1016/j.mri.2015.02.018.