

СТАНДАРТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

УДК 616-73.75:611.81

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛЬТА
И ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПОМОЩЬЮ МРТ
С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ГАДОВИСТОМ**^{1,2,3}*Т. Н. Трофимова, ³Н. Л. Шимановский*¹Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия²Клиника «Скандинавия», ООО «Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия**NEW OPPORTUNITIES TO IMPROVE THE DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF STROKE AND BRAIN TUMORS BY MRI WITH
CONTRAST ENHANCEMENT WITH GADOVIST**^{1,2,3}*T. N. Trofimova, ³N. L. Shimanovskii*¹N. P. Bechtereva Institute of the human brain of Russian academy of sciences, St. Petersburg, Russia²«Scandinavia» clinic, «AVA-PETER», St. Petersburg, Russia³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

© Н. Л. Шимановский, 2016 г.

Описаны новые диагностические возможности применения МРТ с контрастным усилением для получения морфологических и физиологических данных, помогающих проводить дифференциальную диагностику различных патологий головного мозга. Приведены протоколы использования препарата нового поколения гадобутрола (Гадовиста) при проведении перфузионных и динамических исследований, позволяющие значительно улучшить диагностику инсульта и опухолевых заболеваний головного мозга.

Ключевые слова: гадобутрол, МРТ диагностика, инсульт, опухоли, головной мозг.

It has been described the new diagnostic capabilities of MRI with contrast enhancement application to obtain morphological and physiological data that help to carry out differential diagnostics of various pathologies of the brain. The protocols of new drug generation gadobutrol (Gadovist) using for perfusion and dynamic MR-examinations are given. They allows significantly improve the diagnosis of stroke and tumor diseases of the brain.

Key words: gadobutrol, MRI diagnostics, stroke, tumor, brain.

Введение. После внедрения в клиническую практику МРТ с контрастным усилением этот метод, благодаря более высокой чувствительности, стал наиболее востребованным среди других способов визуализации для постановки диагноза, дифференциальной диагностики заболеваний ЦНС и принятия правильных терапевтических или хирургических решений. Кроме того, МРТ-визуализация необходима для мониторинга эффективности лечения и выявления возможных побочных эффектов.

Современная МРТ включает ряд различных технологий, таких как T2-взвешенная визуализация, FLAIR (инверсия-восстановление с подавлением сигнала от воды) и T1-взвешенная визуализация с использованием последовательностей быстрое спин-эхо (БСЭ)

или градиент-восстановленное эхо (ГВЭ) без контрастирования и T1-взвешенная 3D-ГВЭ или 2D-турбо спин-эхо (ТСЭ) или БСЭ с контрастированием. Увеличивая T1-сигнал ткани, магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС) на основе гадолиния улучшают чувствительность и специфичность МР-визуализации, с возможностью определения патологических очагов, невидимых на снимках МРТ без контрастирования и получения дополнительной информации о морфологии, форме, физиологических и биологических характеристиках патологического очага [1, 2].

Контрастные средства на основе гадолиния, разрешенные к применению для МР-визуализации, включают 0,5-молярные препараты (Магневист и др.) и препарат второго поколения, выпускаемый

в высокой концентрации 1 моль (Гадовист). Согласно данным наблюдательных исследований, все МРКС на основе гадолиния имеют низкую частоту (<2%) качественно схожих нежелательных реакций [3] при отсутствии видимой связи между дозой гадолиния и частотой нежелательных реакций [4].

Кроме значительной помощи в выявлении патологических очагов, МРКС могут оказать значительную помощь в постановке дифференциального диагноза. Однако для этого нужно использовать новые технологии МР-визуализации с контрастированием, которые и стали предметом настоящего обзора, посвященного анализу новых возможностей МР-визуализации с контрастным усилением, имеющих не только более высокую специфичность, но и позволяющих получить больше информации о патофизиологических характеристиках патологических очагов головного мозга. Эти технологии дополняют морфологические характеристики традиционных МР-визуализационных исследований и включают целый ряд применений, например, оценку ответа на лечение (табл. 1) [5].

шенная визуализация, представляет собой технологию, при которой первое прохождение болюса гадолинийсодержащего контрастного вещества через ткани мозга отслеживается с помощью серии Т2- или Т2*-взвешенных МР-снимков. Эффект восприимчивости парамагнитного контрастного вещества приводит к снижению сигнала на кривой зависимости интенсивности сигнала от времени. На основании принципов теории разбавления индикатора информация о сигнале может быть преобразована в кривую зависимости концентрации контрастного вещества от времени для каждого пикселя. На этих данных могут быть построены параметрические карты объема церебрального кровотока (ОЦК) и скорости церебрального кровотока (СЦК). Региональные значения СЦК и ОЦК могут быть получены при анализе участка, представляющего интерес.

Поскольку метод основан на быстром эхопланарном получении изображения, сканер должен быть оборудован возможностью эхопланарной визуализации. Изменение магнитной восприимчивости после инъекции экзогенной метки (гадолинийсодержащее

Таблица 1

Применение современных технологий МРТ-визуализации ЦНС с контрастным усилением

Технология	Применение
Перфузионно-взвешенная визуализация с контрастным усилением (ПВВКУ)	Дифференциальный диагноз опухолевых и неопухолевых поражений, первичных и метастатических очагов, определение степени злокачественности опухоли, осложнений опухоли, ответа на лечение, оценка псевдопрогрессирования
Динамическое контрастное усиление (ДКУ)	Дифференциальная диагностика опухолевых и неопухолевых поражений, определение степени злокачественности опухоли, осложнений опухоли, ответа на лечение, оценка псевдопрогрессирования

На физиологическом уровне перфузия определяется как доставка крови к элементу ткани. Термин «перфузия» отражает уровень капиллярного кровотока. Величина перфузии зависит от объема крови и скорости кровотока.

За последние несколько лет описано несколько методов неинвазивного измерения перфузии при помощи МРТ. Наибольшие усилия в данном контексте были сконцентрированы на МР-визуализации перфузии головного мозга [6].

Основной подход к измерению церебральной перфузии при помощи МРТ состоит в применении экзогенного внеклеточного МРКС. При этом либо используют способность гадолинийсодержащего контрастного вещества влиять на Т2*-эхо-сигнал (получение визуализации МР-перфузии взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением при первом прохождении), либо оценивают изменение Т1-эхо-сигнала от времени после введения гадолинийсодержащего контрастного средства [7].

Визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением. ПВВКУ, также известная как МРТ с болюсным отслеживанием или перфузионно-взве-

контрастное средство) не является тесно связанным с полем. Следовательно, измерение перфузии может быть выполнено на 1.5 Тл и 3 Тл, и даже на системе 1 Тл, если она оборудована эхопланарным визуализатором. Для импульсной последовательности максимальное временное разрешение должно составлять 1,5 секунды, при этом могут использоваться 2D- и 3D-эхопланарные последовательности градиент-восстановленного эха или спин-эха.

Болюсную инъекцию гадолинийсодержащего контрастного средства следует начинать приблизительно через 20 секунд (диапазон от 5 до 30 с) от начала последовательности перфузии. Для последовательного и компактного перемещения болюса в церебральные ткани требуется скорость введения гадолинийсодержащего контрастного средства минимум 3 мл/с (3–5 мл/с). За этим должно следовать промывание солевым раствором объемом 25 мл (10–30 мл) при той же скорости. Несмотря на то, что в начале применения МР-перфузии была рекомендована доза до 0,3 ммоль/кг массы тела, теперь большинство исследований МР-перфузии проводятся в дозе 0,1 ммоль/кг. Более высокие дозы рекомендованы только в том случае, если используется более старая технология МРТ или если перфузию сочетают с други-

ми технологиями контрастного усиления, например, контрастной МР-ангиографией (МРА) или ДКУ.

ППВКУ МР-перфузия позволяет проводить визуализацию и количественную оценку всего головного мозга за время исследования менее одной минуты. Определение относительного ОЦК с помощью ППВКУ является наиболее распространенным и надежным методом диагностики опухолей головного мозга. Некоторые недостатки данной технологии включают трудность при определении абсолютных величин ОЦК, чувствительность к артефактам (например, элементы крови, кальцификация, металл, воздух и кости) и зависимость от оператора.

Динамическое контрастное усиление. ДКУ, также называемая МРТ «проницаемости», основана на получении серии Т1-взвешенных снимков до, во время и после введения внеклеточных низкомолекулярных МРКС, обычно гадолинийсодержащих препаратов. Получаемая в результате кривая зависимости интенсивности сигнала от времени отражает такие параметры, как проницаемость сосудов и объем внесосудистого-внеклеточного пространства [8, 9].

В отличие от традиционных (Т1-взвешенных изображений с контрастным усилением в равновесном состоянии, просто показывающих контрастное усиление в одной точке времени), ДКУ позволяет определить кинетические параметры накопления, плато и вымывания контрастного вещества из ткани, тем самым давая информацию о свойствах ткани на микрососудистом уровне.

Чаще всего ДКУ описывают с помощью двухкомпарментной (на уровне плазмы и внесосудистого-внеклеточного пространства) фармакокинетической модели. Общие этапы проведения ДКУ следующие: исходное Т1-картирование, получение серии МР-снимков, преобразование данных об интенсивности сигнала в концентрацию гадолиния, определение функции сосудистого накопления и проведение фармакокинетического моделирования. При проведении фармакокинетического моделирования данных ДКУ чаще всего используют несколько параметров: коэффициент переноса (K^{trans}), объем внеклеточного-внесосудистого пространства (v_e), константа скорости (k_{ep} , где $k_{ep} = k^{trans}/v_e$) и объем плазмы крови (v_p) [10, 11].

Самым часто используемым параметром ДКУ является k^{trans} . При крайне высокой степени проницаемости накопление гадолинийсодержащего контрастного вещества определяется только скоростью кровотока, а следовательно, значение k^{trans} в этом случае отражает скорость кровотока. В ситуациях, когда имеет место низкая проницаемость, скорость проникновения гадолинийсодержащего контрастного вещества во внесосудистое-внеклеточное пространство, значение k^{trans} обычно отражает проницаемость [12]. Например, у пациентов с глиомой, определяя k^{trans} , можно воспроизводимо измерять проницаемость [13].

Технологии ДКУ позволяют изучить микрососудистую систему головного мозга и, по сравнению с ППВКУ, провести количественную оценку проницаемости гематоэнцефалического барьера и микрососудистой системы. Это может обеспечить более полную оценку ангиогенеза опухоли головного мозга. К некоторым недостаткам ДКУ можно отнести сложность при получении изображения, необходимость построения фармакокинетической модели, зависимость от оператора и отсутствие широкодоступного простого в применении программного обеспечения для последующей обработки полученных данных.

Для ДКУ следует использовать быструю Т1-взвешенную импульсную последовательность градиентного эха с очищением, например, 2D- или 3D-FLASH («Сименс Хелскэр») либо турбо-FLASH. Градиент-восстановленное эхо с очищением (SPGR) предпочтительнее стандартных последовательностей градиент-восстановленного эха, поскольку в последнем случае наблюдается высокая Т2-чувствительность, что не оптимально, поскольку Т2-опосредованное снижение сигнала контрастным гадолинийсодержащим веществом будет препятствовать желаемому Т1-опосредованному нарастанию сигнала [14]. Несмотря на то, что 2D-последовательности не требуют специфического оборудования, а следовательно, более широко распространены, 3D-последовательности, такие как SPGR («ДжиИ Хэлскеа»), Т1-взвешенное быстрое полевое эхо (T1FFE, («Филипс Хэлскэр»), волюметрическая интерполированная задержка дыхания (VIBE, «Сименс Хелскэр»), 3D-быстрое градиент-восстановленное эхо («ДжиИ Хэлскеа»), турбо-полевое эхо («Филипс Хэлскэр») и быстрое градиентное эхо с подготовкой намагниченности (MP RAGE, «Сименс Хелскэр»), технически более трудны, но позволяют уменьшить артефакты потока крови в тканях, обеспечивая более высокое отношение сигнал/шум (ОСШ). Однако для 3D-последовательностей временное разрешение может быть ниже при одинаковом количестве пространственного охвата, при этом данные последовательности требуют также более совершенной системы градиента сканера.

Время выполнения сканирования зависит от различных параметров, которые должны быть получены, и от суммы 3-минутного сканирования только для оценки k^{trans} до приблизительно 6- и 7-минутных сканирований для оценки объема плазмы и внесосудистого-внеклеточного пространства. Временное разрешение единичного Т1-взвешенного сканирования должно быть от 3,5 до 6 секунд, в зависимости от специфики сканера и от напряженности магнитного поля. Инъекция МРКС должна начинаться через 20 секунд после начала импульсной последовательности ДКУ при скорости введения приблизительно 2–4 мл/с при использовании модели Tofts и через 30 секунд при использовании модели Брикс. За инъекцией контрастного средства должна следовать инъек-

ция солевого раствора объемом минимум 10 мл при аналогичной скорости введения [7].

Толщина срезов зависит от пространственного охвата и составляет от 2 до 10 мм. Хорошего компромисса между временным и пространственным разрешением можно достичь при размере матрицы 128×128. Взаимосвязь между интенсивностью сигнала и концентрацией гадолинийсодержащего контрастного вещества не всегда носит линейный характер. На нее влияют нативные T1-значения тканей. В результате при проведении ДКУ рекомендовано исходное T1-сканирование перед введением гадолинийсодержащего контрастного средства, чаще всего с использованием различных углов отклонения [10, 15]. Проведение T1-измерений до и после динамической визуализации может повысить точность преобразования зависимости интенсивности сигнала от времени в зависимость концентрации гадолинийсодержащего контрастного вещества от времени [16–18].

В целом ДКУ даже в большей степени, чем ППВКУ, позволяет достичь существенно более высокого ОСШ, что способствует проведению визуализации при более высоком временном и пространственном разрешении.

МР-параметры, определяемые при динамических МР-исследованиях. Для проведения динамических МР-исследований существуют технические требования к получению изображения и к последующей его обработке. Для получения данных

с контрастным усилением после перфузии, должна проводиться минимум через 3 мин после введения контрастного средства [19].

Выбор контрастного средства. Гадолинийсодержащие контрастные средства в целом считаются безопасными, частота острых нежелательных реакций, по результатам ретроспективных анализов, составляет менее 1%, при этом отсутствуют нефротоксические реакции, которые связаны с введением йодсодержащих контрастных средств [20, 21].

Легкие нежелательные эффекты возникают редко и включают тошноту, изменение вкуса и крапивницу.

Несмотря на доказанную безопасность МРКС, для которых характерны легкие нежелательные эффекты, в недавно проведенных исследованиях имеются указания на различия по частоте легких и тяжелых побочных реакций.

Abujudeh и соавт. [22] по данным, полученным у 32 659 пациентов, сделали заключение о том, что частота острых нежелательных реакций на гадопентат димеглумина и гадобенат димеглумина составила 0,14% и 0,28% соответственно. Они описали случаи анафилаксии, связанной только с применением гадобената димеглумина, что может быть связано с его повышенным сродством к белкам плазмы.

В сообщении Prince и соавт. [23], проводя сравнительную оценку побочных эффектов гадолинийсодержащих контрастных средств, отметил, что

Таблица 2

Типичные МР-параметры при проведении динамических МР-исследований с контрастным усилением [7]

Параметр	T1-взвешенная визуализация (ДКУ)	T2*-взвешенная визуализация (ПВВУ)
Последовательность	SPGR/MP RAGE / FLASH /FFE (обычно 3D)	GRE эхопланарная визуализация (2D-много- лобный метод)
Временное разрешение	~3–6 с	~1–2 с
Общее время экспозиции	3–5 мин	2 мин
Пространственное разрешение	1 мм в плоскости × 5 мм срезы	2 мм в плоскости × 5 мм срезы
Геометрические артефакты	Низкое воздействие	Могут появиться проблемы при визуализации основания черепа
Параметры модели	K^{trans} , v_p , v_e , IAUC	ОЦК, СЦК, СВП

Примечания: ДКУ — динамическое контрастное усиление, МВДКУ — магнитная восприимчивость с динамическим контрастным усилением, SPGR — градиент-восстановленное эхо с очищением, MP RAGE — быстрое градиентное эхо с подготовкой намагниченности, FFE — быстрое полевое эхо, GRE — градиент-восстановленное эхо, k^{trans} — коэффициент переноса, v_p — парциальный объем плазмы крови, v_e — парциальный объем внесосудистого-внеклеточного пространства, IAUC — начальная площадь под кривой зависимости концентрации контрастного вещества от времени, ОЦК — объем церебрального кровотока, СЦК — скорость церебрального кровотока, СВП — среднее время прохождения.

о визуализации, которые могут быть использованы для анализа перфузии, требования к сканеру обычно являются не очень специфичными. Для получения исходных данных по разным методикам необходимо учитывать некоторые технические условия (табл. 2), при этом существуют определенные преимущества у систем с высокой напряженностью магнитного поля. Как правило, доза контрастного средства составляет 0,1 ммоль/кг массы тела. Визуализация

неионные линейные гадолинийсодержащие контрастные средства и гадопентат димеглумина могут характеризоваться меньшим количеством тяжелых нежелательных явлений немедленного типа по сравнению с гадобенатом димеглумина.

Помимо способности вызывать острые реакции, гадолинийсодержащие контрастные средства также отличаются с точки зрения стабильности хелатов, так как отклонения от нормы клинических лабора-

торных анализов выявлены при использовании менее стабильных веществ [24].

Стабильность хелата. Контрастные средства на основе гадолиния можно разбить на классы в зависимости от молекулярной структуры, выделив линейную и макроциклическую группы. В отличие от препаратов, отнесенных к линейной группе, вещества с макроциклической структурой (гадобутрол, гадотерата димеглумин и гадотеридол) показали более высокую стабильность и сниженную способность к высвобождению ионов гадолиния в доклинических экспериментах, включавших условия, имитирующие нарушение функции почек [25, 26].

Высвобождение ионов гадолиния из некоторых контрастных средств ассоциировалось с редким заболеванием — нефрогенным системным фиброзом (НСФ) у пациентов с тяжелой степенью поражения почек [27]. Основываясь на данных о частоте НСФ при использовании МРКС и результатах модельных исследований, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и Комитет по медицинским препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам издали рекомендации по риску НСФ, связанного с каждым контрастным средством на основе гадолиния, что позволяет отнести макроциклические средства к группе самого низкого риска [28, 29].

Комитет Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) на основании физико-химических свойств, исследований на животных и количества случаев развития НСФ, зарегистрированных по всему миру, определил, что риск развития НСФ при применении Омнискана и Оптимарка выше, чем при применении Магневиста.

В последние годы появились новые свидетельства возможности высвобождения гадолиния из комплексов хелаторов, особенно при использовании неионных линейных МРКС. Errante и соавт. [48] выявили зависимость увеличения интенсивности сигнала в зубчатом ядре головного мозга пациентов от кумулятивного эффекта повторные доз гадолинийсодержащих линейных контрастных средств у пациентов с рассеянным склерозом или опухолями головного мозга. Авторы сделали обоснованное предположение о сходных механизмах этого эффекта и развития НСФ при использовании МРКС с низкой стабильностью, таких как гадодамины.

Kanda и соавт. [49] сообщили о сходных эффектах при ретроспективном анализе использования гадомида и гадопентетата. Ими показано, что только линейные, но не макроциклические МРКС вызывают отсроченное (через несколько месяцев) увеличение сигнала в зубчатом ядре на T1-взвешенных МР-изображениях.

Растущее осознание риска развития НСФ, принимаемые меры предосторожности (контролирование дозы, переход на большее использование макроцик-

лических МРКС) у больных с почечной недостаточностью в последние годы сопровождается снижением числа зарегистрированных случаев НСФ. Для детей, в частности, случаи развития НСФ появляются очень редко [48, 49].

Контрастное усиление. Физико-химические характеристики контрастных средств, связанные со степенью усиления при МРТ, включают концентрацию гадолиния и T1-релаксивность. Из существующих контрастных средств гадобутрол имеет наибольшую концентрацию гадолиния (1 моль/л) и высокую релаксивность. Данные характеристики в сочетании приводят к наиболее высокому эффекту укорочения T1 на миллилитр и наиболее высокой интенсивности сигнала при использовании гадобутрола (Гадовиста) [30–32].

В многочисленных внутрииндивидуальных исследованиях проводилось прямое сравнение характеристик визуализации контрастных веществ у пациентов с первичными образованиями ЦНС и метастазами [31, 33–37]. Гадобутрол показал более высокую диагностическую эффективность с точки зрения определения патологических очагов и четкости изображения по сравнению с гадопентетатом, гадобенатом и гадотератом с концентрацией 0,5 моль/л, введенными в той же дозе, и при использовании аналогичной напряженности магнитного поля, отражающей высокий эффект T1-укорочения гадобутрола.

На примере моделей глиомы у животных удалось подтвердить клинические наблюдения превосходного контрастного усиления повреждений при применении гадобутрола по сравнению с препаратами, применявшимися в концентрации 0,5 моль/л [38].

Прямое сравнение гадобутрола в двух концентрациях (при одинаковой общей дозе) у добровольцев показало преимущества концентрации гадолиния 1 моль/л перед концентрацией 0,5 моль/л при визуализации перфузии в ЦНС, что можно отнести на счет более резкого болюсного пика и увеличенной концентрации гадолиния при первом прохождении при более низком объеме инъекции [39].

На основе традиционных МР-последовательностей невозможно отличить нарушение гематоэнцефалического барьера, связанное с терапией, от связанного с малигнизацией опухоли, но это становится возможным после определения параметров перфузии (рис. 1).

Рекомендации по дозировке. Стандартная доза гадолиния в контрастном средстве, применяемом для МРТ ЦНС, составляет 0,1 ммоль/г массы тела. Однократное введение рекомендовано во многих центрах визуализации глиом, при этом существует возможность введения дополнительных доз в случае сомнений в диагнозе (рис. 2).

Однократная доза (0,1 ммоль/кг массы тела) контрастного средства на основе гадолиния рекомендована при подозрении на первичную опухоль, а в случае сомнений в диагнозе рекомендовано введение второй дозы.

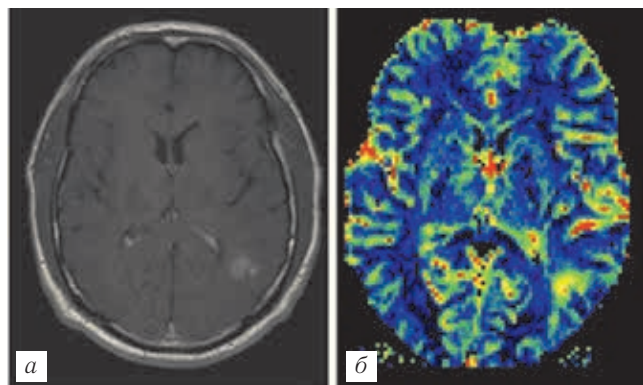


Рис. 1. T1-взвешенное изображение МРТ после контрастного усиления у пациента с вновь появившимся образованием при контрастном усилении при фибриллярной астроцитоме после лучевой терапии (а); снимок параметра перфузии оОЦК, указывающий на очаг с высокой перфузией с подозрением и последующим гистологическим подтверждением опухолевого узла с высокой степенью злокачественности в астроцитоме низкой степени злокачественности (б) [40].

идентифицировать дополнительные повреждения, они широко используются при начальной оценке [4, 42]. Двойная доза также позволяет улучшить качество визуализации и обеспечить количественное определение данных в исследованиях МР-перфузии [35].

Как правило, как и при использовании любых других фармацевтических препаратов, следует использовать минимально возможную дозу. Это особенно важно в контексте риска развития НСФ, и особенно у пациентов с тяжелым поражением функции почек (СКФ ниже 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) [43].

Таким образом, в соответствии с современными данными о наибольшей контрастирующей способности и безопасности, препаратом выбора для МР-нейровизуализации с контрастным усилением следует считать гадобутрол (Гадовист).

Болюсную инъекцию гадолинийсодержащего контрастного средства следует начинать приблизительно через 20 секунд (диапазон от 5 до 30 секунд) от начала последовательности ПВВКУ. Для последо-

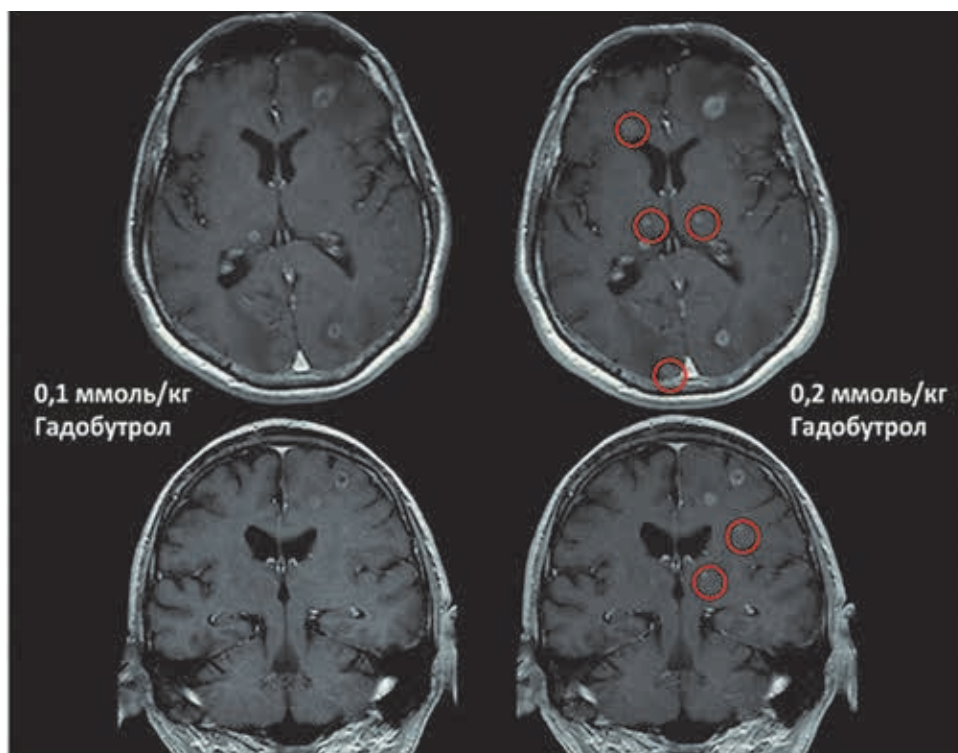


Рис. 2. Сравнение снимков МРТ при применении гадобутрола в дозе 0,1 и 0,2 ммоль/кг. Снимки МРТ при использовании однократной дозы (слева) и двойной дозы (справа) контрастного средства у пациента с метастазами в головной мозг. При применении двойной дозы гадобутрола можно обнаружить существенно больше очагов (кружки) (см. также [41]), улучшить контрастность и определить границы ранее выявленных очагов [40].

У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ рекомендована только однократная доза (предпочтение отдается макроциклическим препаратам). При СКФ 30–60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ также может использоваться однократная или двукратная доза (предпочтение отдается макроциклическим препаратам).

Для выявления множественных очагов, включая метастазы, более высокие дозы препарата (0,2–0,3 ммоль/кг массы тела) дают возможность

вательного и компактного перемещения болюса в церебральные ткани требуется скорость введения гадолинийсодержащего контрастного средств минимум 3 мл/с (3–5 мл/с). За этим должно следовать промывание 25 мл (10–30 мл) солевым раствором при той же скорости, чтобы болюс достиг сердца.

Устройство для инъекции. Поскольку оба динамических контрастных метода (ПВВКУ и ДКУ) основаны на динамическом получении данных визуализации по мере прохождения болюса с конт-

растным веществом через интересующую ткань, использование автоматического шприца для болюсных инъекций является обязательным условием. Автоматический инъектор, такой как Medrad Spectris Soliaris, используется для обеспечения быстрого введения, необходимого для ПВВКУ, и для достижения стандартизированного и воспроизводимого темпа введения гадолинийсодержащего контрастного средства в соответствии с рекомендациями для ПВВКУ [44, 45]. Внутривенная инъекция в правую руку может снизить риск обратного заброса контрастного вещества в яремную вену [46].

Использование автоматического инъектора способно обеспечить введение второго болюса солевого раствора при той же скорости сразу после введения контрастного средства. В идеале промывание солевым раствором должно проводиться в объеме 25 мл (от 10 до 30 мл) с той же скоростью для продвижения болюса гадолинийсодержащего контрастного вещества к сердцу.

Применение МРТ-визуализации с контрастным усилением при опухолевых повреждениях ЦНС.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика опухолевых и псевдоопухолевых (главным образом, воспалительного характера) повреждений представляет собой важнейший этап диагностики, который определяет последующую лечебную тактику. За идентификацией очага опухоли при визуализации следует стереотаксическая биопсия или хирургическая резекция для гистологического подтверждения. Нередко воспалительные повреждения бывают представлены в виде одного или нескольких очагов, которые могут быть клинически и/или радиологически неотличимы от опухоли головного мозга. Они представляют собой диагностическую проблему, которая может потребовать проведения биопсии для постановки более определенного диагноза, что сопряжено с высоким риском осложнений. При этом биопсия может оказаться неинформативной.

Традиционная МРТ-визуализация, включая T1-взвешенные, T2-взвешенные и T1-взвешенные снимки с контрастированием, часто позволяет получить снимки, обеспечивающие постановку точного дифференциального диагноза между опухолевыми и псевдоопухолевыми повреждениями более чем в 50% случаев. Выделяют следующие основные характеристики изображений.

Количество, топографические и морфологические характеристики повреждений. Наличие дополнительного непсевдотуморального очага, связанного с опухолеподобным повреждением с вовлечением перивентрикулярного белого вещества (в некоторых случаях яйцевидной формы с основной осью, расположенной перпендикулярно по отношению к стенке желудочка), мозолистого тела или дорсолатерального участка спинного мозга, — это важная характеристика, которая может помочь при постановке диагноза воспалительно-демиелинизирующего заболевания

неопухолевого происхождения, особенно в соответствующих клинических ситуациях (пациенты молодого и среднего возраста без онкологических заболеваний в анамнезе).

Острые воспалительные псевдоопухолевые поражения иногда характеризуются контрастным усилением незамкнутого кольца на T1-взвешенных снимках с контрастным усилением. Подобный характер визуализации, который может быть обусловлен неравномерной клеточной инфильтрацией и нарушением гематоэнцефалического барьера этих очагов с вовлечением серого вещества, позволяет отличить воспалительные-демиелинизирующие повреждения от очаговых повреждений, таких как глиомы высокой степени злокачественности или метастазы, в которых накопление контрастного вещества происходит вокруг центральной области некроза, независимо от взаимосвязи с серым веществом мозга.

Исследования ПВВКУ могут помочь дифференцировать псевдоопухолевые воспалительные повреждения от злокачественных глиом, поскольку лишь в последних наблюдается существенное увеличение ОЦК (рис. 3).

Хорошо известно наличие сильной корреляции между степенью злокачественности глиомы и оОЦК по данным ПВВКУ [46–49]. Константа переноса (K^{trans}) также коррелирует со степенью злокачественности глиомы, но для оОЦК корреляция выше [50].

Bisdas и соавт. [51] обнаружили, что оОЦК_{макс} выше 4,2 является прогностическим фактором рецидива, а оОЦК_{макс} 3,8 и ниже — прогностическим признаком 1-летней выживаемости при астроцитоме, за исключением опухолей с олигодендроглиальным компонентом. Эти значения были выше, чем ранее полученные Lev и соавт. [52] (1,5) и Law и соавт. [53] (1,75), что, возможно, вызвано различиями в технологии визуализации, типе опухоли и методах. Law и соавт. обнаружили, что пороговое значение оОЦК 1,75 являлось предиктором медианы времени до наступления прогрессирования, независимо от гистопатологических результатов. У пациентов с высоким изначальным относительным оОЦК отмечалось более быстрое прогрессирование по сравнению с пациентами с низким оОЦК. Также было обнаружено, что относительный ОЦК возрастал в период до 12 мес, прежде чем в результате контрастного усиления при проведении традиционной МРТ удавалось визуализировать глиому низкой степени злокачественности, подвергшуюся злокачественной трансформации [53].

Глиомы низкой и высокой степени злокачественности можно дифференцировать при помощи традиционной МРТ по характерным различиям степени контрастного усиления и по степени масс-эффекта и образования кист, повышающейся при более высокой степени злокачественности [54]. Однако глиомы низкой и высокой степени злокачественно-

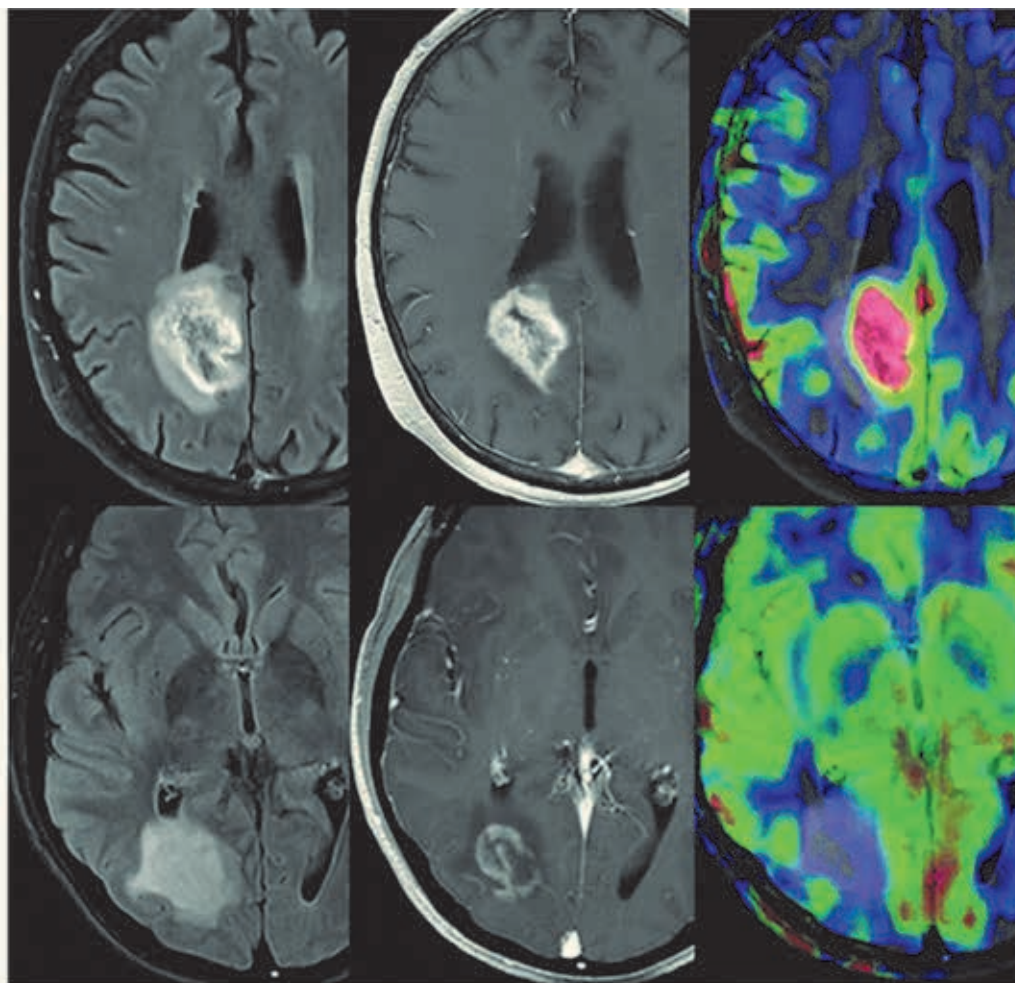


Рис. 3. МРТ (T1-взвешенная FLAIR визуализация с контрастированием и карты церебрального кровотока, полученные с помощью спин-меченной артериальной перфузии) у пациентов с некротической глиомой высокой степени злокачественности (верхний ряд) и острыми воспалительно-демиелинизирующими образованиями (нижний ряд). На рисунках видно, что, несмотря на сходные контуры повреждения на T2- и T1- с контрастным усилением взвешенных изображениях, только глиома высокой степени злокачественности показывает четкий рост церебрального кровотока [40].

сти могут иметь атипичные характеристики при традиционной МРТ, поэтому возникла необходимость в изучении передовых технологий МРТ для определения степени гистологической аплазии [55].

Измерение оОЦК (rCBV), позволяет не только дифференцировать глиомы низкой степени злокачественности от глиом высокой степени злокачественности, но и давать прогноз прогрессирования и выживаемости. Диагноз по пороговому значению оОЦК равному 1,75, определенному с помощью ПВВКУ, характеризуется чувствительностью и специфичностью 95% и 57,5% соответственно для глиом низкой и высокой степени злокачественности, позволяя прогнозировать длительность жизни без прогрессирования заболевания (рис. 4).

Благодаря дальнейшей оптимизации методов получения и последующей обработки изображений, данная технология имеет потенциал стать важным биомаркером злокачественности глиомы и клинического исхода [56]. Количественное определение эндотелиальной (сосудистой) проницаемости с помощью ДКУ (чаще всего при помощи Ктранс) является дополнительной технологией, полезной

для определения степени злокачественности новообразования в сочетании с ПВВКУ [57].

Роль контрастирования для контроля биопсии. Гистологический состав поражений может в значительной степени различаться даже внутри одного образования. Биопсия под контролем визуализации с контрастированием до или во время процедуры повышает вероятность получения наиболее злокачественного участка ткани для гистологического диагноза, что необходимо для правильного последующего решения в отношении терапии. Использование контрастного средства в высокой концентрации и передовых технологий МРТ обеспечивает получение надежных изображений новообразований для взятия биопсии [58].

Протокол визуализации при опухоли головного мозга (Essig и соавт. [76])

- Локализатор, предварительное сканирование.
- T1-взвешенная визуализация (спин-эхо или градиент-восстановленное эхо) без контрастирования.
- T2-взвешенная визуализация в аксиальной плоскости (быстрое спин-эхо).

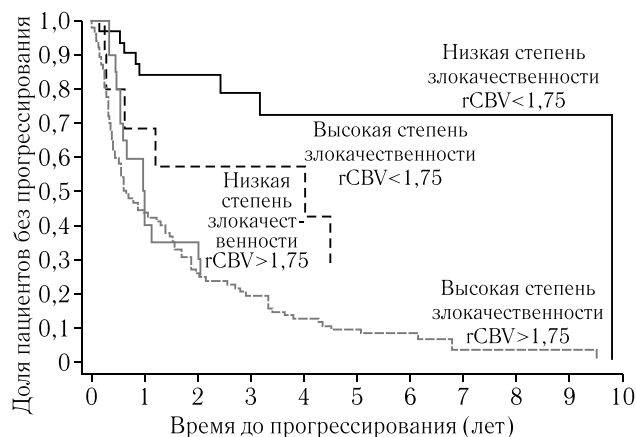


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана—Мейера для выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с глиомой низкой степени злокачественности с низким и высоким уровнем оОЦК ($<1,75$ и $>1,75$ соответственно, сплошные линии), показывающие существенные различия по времени до прогрессирования при глиомах низкой степени злокачественности, стратифицированных по оОЦК отдельно ($p < 0,0001$). Аналогичным образом, при сравнении глиом высокой степени злокачественности (пунктирные линии) видны значительные различия в степени прогрессирования при высоких и низких уровнях оОЦК ($<1,75$ и $>1,75$) ($p < 0,0001$). Среди пациентов с низким оОЦК ($<1,75$) отмечались значительные различия между глиомами низкой и высокой степени злокачественности с точки зрения выживаемости без прогрессирования ($p = 0,047$). Однако у пациентов с высоким оОЦК ($>1,75$) выживаемость без прогрессирования существенно отличалась в случае глиом низкой и высокой степени злокачественности ($p = 0,266$) [40].

— FLAIR (после введения контрастного средства).

— Диффузионно-взвешенная или диффузионно-тензорная визуализация (для вычленения диффузионно-взвешенных данных и определения кажущегося коэффициента диффузии при диффузионно-взвешенной визуализации).

— T1-взвешенное картирование (количественный анализ) для динамической МРТ с контрастным усилением: 3D-градиентное эхо T1-взвешенная визуализация или 2D-турбо спин-эхо, быстрое спин-эхо. T1-взвешенная визуализация.

— T2*-взвешенная по магнитной восприимчивости визуализация с контрастным усилением (после предварительно насыщенной динамической последовательности с контрастным усилением).

— T1-взвешенная визуализация с контрастным усилением (спин-эхо или градиент-восстановленное эхо).

Примечания:

— FLAIR может проводиться до МРТ, взвешенной по магнитной восприимчивости с контрастным усилением;

— визуализация, взвешенная по магнитной восприимчивости, и градиент-восстановленное эхо являются дополнительными опциональными режимами.

Общие рекомендации по параметрам:

— минимальная толщина среза 5 мм;

— целевая продолжительность ≤ 30 мин (максимум 1,5–2,0 ч).

Применение методов динамического контрастирования у пациентов с инсультом. Обычная последовательность при проведении МРТ у пациентов с острым инсультом включает перфузионно взвешенную визуализацию, диффузионно-взвешенную визуализацию (ДВВ), T2-взвешенную томографию FLAIR, T2*-взвешенную визуализацию градиент-эхо, визуализацией, взвешенной по магнитной восприимчивости и МР-ангиографию (рис. 5) [59]. ДВВ — чувствительный метод определения острой ишемии [60]. Однако нормализация диффузионного ограничения может произойти при ранней фазе ишемии, поэтому изначально аномальная диффузия не обязательно соответствует инфарктной ткани [61]. Перфузионная МРТ может использоваться для оценки степени и расположения гипоперфузии паренхимы головного мозга. При ПВВКУ обычно строят карты ОЦК, СЦК, среднего времени прохождения (СВП) и времени до достижения пика. Также часто используется время до достижения пика реакции на импульс. Оно представляет собой время до достижения пика остаточной функции. В связи с технической сложностью проведения количественной визуализации относительные значения характеристик перфузии часто используют вместо количественных значений [62], но это замещение обычно приводит к появлению крупных ошибок. СВП и время до достижения пиковой реакции на импульс являются характеристиками перфузии, часто используемыми в клинической практике, хотя в настоящее время всеобщие признанные стандартные методы перфузионной визуализации при остром инсульте отсутствуют [63].

Перфузионная МРТ в сочетании с ДВВ позволяет оценить размер ишемической пенумбры у пациентов с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой. Наличие ишемической пенумбры определяет те ткани головного мозга, которые входят в группу риска инфаркта и которые могут быть восстановлены посредством ранней реперфузии. Несоответствие между перфузией и диффузией указывает на целесообразность терапии тканевым активатором плазминогена (tPA), в том числе за рамками 3-часового окна после возникновения инсульта [64].

Участки ограниченной диффузии протонов воды в области цитотоксического отека обычно указывают на необратимое повреждение ткани вследствие инфаркта, но могут наблюдаться и в области пенумбры в тех редких ситуациях, когда была проведена реканализация с внутриартериальной терапией [65]. Пенумбру определяют по отклонению от нормы параметров перфузии, например, времени до достижения пика, СВП или времени до пика реакции на импульс, отражающего задержку достижения болюса контрастного вещества ишемизированной области. Время до достижения пиковой реакции на импульс более 6 секунд и соотношение объема

пенумбры/повреждения коры головного мозга более 1,2 используют в клинике для выбора пациентов, у которых может быть эффективной тромбэктомия более чем через 3 ч после развития инсульта.

Вначале считалось, что диффузионно-взвешенные нарушения соответствовали инфарктной ткани, в то время как нарушение перфузии отражало состояние гипоперфузионной ткани [68]. Предполагалось, что

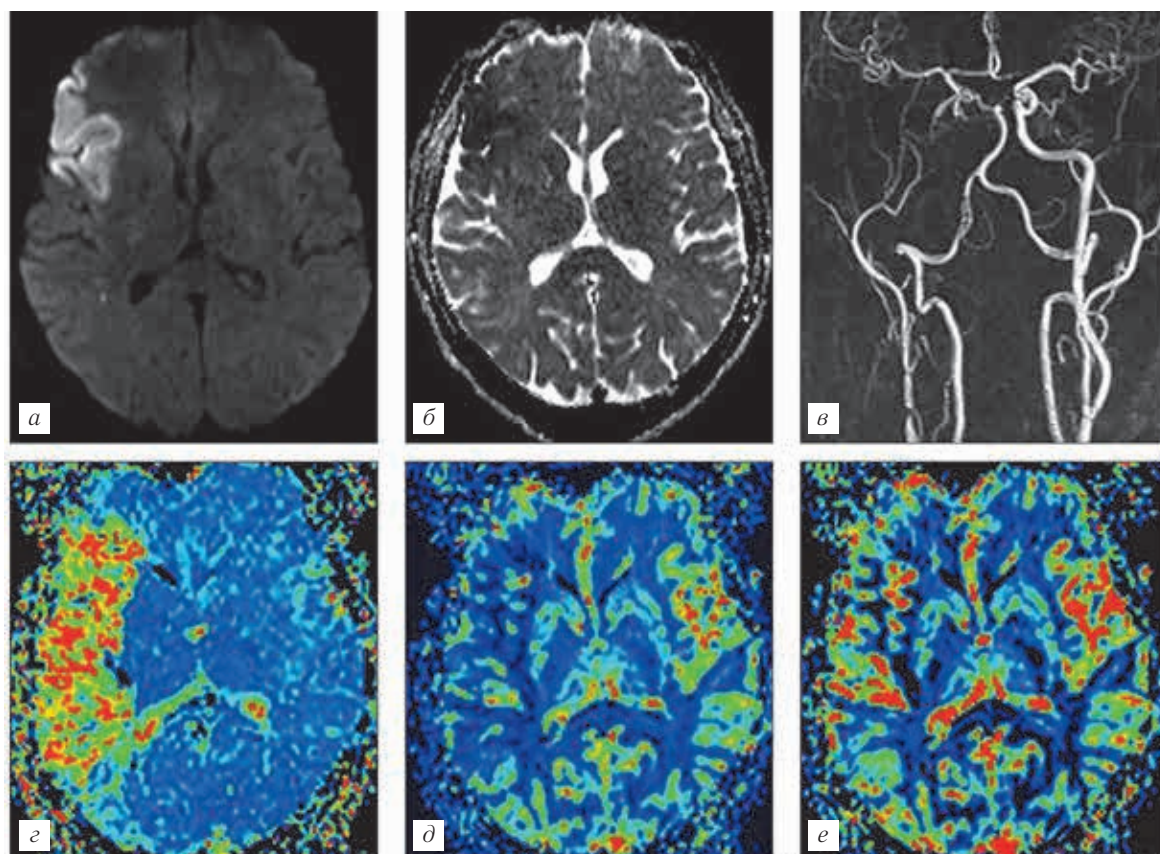


Рис. 5. 66-летний мужчина с окклюзией правой внутренней сонной артерии с острым инфарктом средней мозговой артерии и четким несоответствием между диффузией и перфузией [64]. Мультимодальный протокол оценки инсульта состоит из ДВВ (а), карты кажущегося коэффициента диффузии (б), контрастной МР-ангиографии (в) и ПВВКУ (г-е). Протокол двойной инъекции с двумя дозами по 0,05 ммоль/кг гадобутола со скоростью 3 мл/с для МРА и 5 мл/с для ПВВКУ с проталкиванием болюса солевым раствором. МРА проводили до ПВВКУ во избежание перекрытия с циркулирующим контрастным веществом. При ПВВКУ изменения наиболее выражены на картах среднего времени прохождения (г) и церебрального кровотока (д), в то время как на карте объема церебрального кровотока (е) присутствуют минимальные изменения.

У больных с неизвестным временем начала инсульта перфузионно-взвешенные изображения могут использоваться для выбора тех пациентов, которые по-прежнему находятся внутри терапевтического окна. Время до достижения пика свыше 3 секунд и отсутствие диффузионных изменений позволяет точно выявлять наличие пенумбры при начале острого инсульта (0–6 ч) и его развитии (7–12 ч) [66]. ОЦК, СЦК и СВП, три основных параметра перфузии, имеют значение при визуализации острой ишемии головного мозга. Карты ОЦК лучше всего коррелируют с конечным объемом инфарктной ткани, что подразумевает, что карты оОЦК включают параметры кровотока через коллатеральные сосуды, обеспечивая возможность оценки цереброваскулярного резерва.

Идентификация ткани, подверженной риску, или ишемической пенумбры, — важное условие определения того, для каких пациентов данная терапия, сопряженная с риском, может быть полезной [67].

Ишемическая пенумбра — это ткань, равная по объему разнице между областями с нарушенной диффузией и перфузией, часто обозначаемой как несоответствие между диффузией и перфузией [69]. Однако последующие данные заставили пересмотреть данную концепцию, поскольку не все нарушения диффузии в обязательном порядке ведут к инфаркту. Также существует вероятность того, что нарушение перфузии может быть связано с доброкачественной олигоемией [61, 65]. Кроме того, существование множества методов постобработки пороговых значений для определения размеров ишемической пенумбры и области инфаркта [70].

По мере увеличения промежутка времени между инсультом и началом лечения снижается клинический эффект тромболизиса. Визуализация несоответствия между диффузией и перфузией использовалась во многих клинических исследованиях, сконцентрированных на выборе пациентов для проведе-

ния тромболитической терапии за пределами 3-часового временного окна с момента начала инсульта. Примерами могут послужить следующие исследования: десмотеплаза (фибринолитик) при остром ишемическом инсульте (DIAS), повышенные дозы десмотеплазы при остром инсульте (DEDAS), DEFUSE и EPITHET [71–74]. В целом, результаты этих исследований подтвердили целесообразность визуализации несоответствия для выбора пациентов, у которых можно ожидать наиболее выраженного эффекта тромболитической терапии.

Мета-анализ этих исследований показал, что, несмотря на то что отсроченный тромболизис (свыше 3 ч после инсульта) на основании ошибок в визуализации, связан с более высокой реперфузией-реканализацией и, возможной клинической пользой, имеется высокий риск внутричерепных кровоизлияний и, как следствие, повышение смертности [75]. Отсутствие технической стандартизации пенумбральной визуализации остается существенной проблемой.

Протокол МРТ-визуализации при инсульте:

- Диффузионно-взвешенная визуализация.
- Градиент-восстановленное эхо или взвешенные по магнитной восприимчивости изображения.
- T2-взвешенная визуализация FLAIR.
- МР-ангиография (первая инъекция) с контрастным усилением.
- Перфузионная МРТ, взвешенная по магнитной восприимчивости, с контрастным усилением (вторая инъекция).
- T1-взвешенная визуализация с контрастным усилением.

Общие рекомендации по параметрам:

- Минимальная толщина среза 5 мм.
- Инъекция при контрастной МР-ангиографии: 0,05 ммоль гадоутрола/кг со скоростью 2 мл/с.
- Инъекция при перфузионно-взвешенной визуализации: 0,5 ммоль гадоутрола/кг со скоростью 5 мл/с.

Для быстрого получения перфузионно-взвешенной визуализации и МРА предпочтительно введение контрастного средства с помощью автоматического инжектора.

Комбинированные протоколы МР-перфузии с контрастным усилением и T1-взвешенной визуализации с динамическим контрастным усилением.

Обе последовательности могут быть реализованы в рамках единого протокола МРТ, при этом ДКУ-визуализация предшествует ПВВКУ-визуализации. Поскольку рекомендовано соблюдать примерно 5–8-минутный интервал между двумя инъекциями МРКС, между этими сканированиями можно рекомендовать проведение диффузионно-взвешенной визуализации. При проведении комбинированной МРТ рекомендовано разделять одну дозу на две равные инъекции с последующим промыванием солевым раствором в объеме минимум 10 мл для каждой.

Одну дозу (0,1 ммоль/кг массы тела) можно разделить на две только при использовании гадолинийсодержащего контрастного средства нового поколения (гадобутрол, контрастное средство с высокой релаксивностью и содержанием гадолиния в высокой концентрации) и современного сканера или сканера с высокой напряженностью магнитного поля. При использовании стандартного оборудования или стандартного гадолинийсодержащего контрастного средства следует рассмотреть вопрос о введении более высокой общей дозы при использовании двух инъекций.

Рекомендованная схема инъекции для отдельного или комбинированного использования ПВВКУ и ДКУ выглядит следующим образом: для ДКУ следует вводить гадобутрол (0,05 ммоль/кг) со скоростью скорости 2 мл/с. Допустимо введение препарата вручную или с более низкой скоростью, но предпочтительным вариантом является инъекция с помощью автоматического инжектора, которая обеспечивает надежность и плотность болюса. Для ПВВКУ гадобутрол (0,05 ммоль/кг) вводят со скоростью 5 мл/с для при минимальной скорости инъекции 3 мл/с. Необходимо использовать автоматический инжектор. Используемый внутривенный катетер должен быть рассчитан на указанную скорость введения.

Для визуализации опухоли предлагается использование комбинации ДКУ и ПВВКУ, а для визуализации инсульта — комбинации МРА и ПВВКУ-перфузии. При использовании современных технологий, таких как визуализация с использованием контрастного средства с высокой релаксивностью и высокой концентрацией (Гадовист) в комбинации с высокотехнологичным оборудованием МРТ, можно разделять одну дозу контрастного средства на две инъекции [7]. При использовании более старых МР-технологий или традиционных полумолярных контрастных средств этого может быть недостаточно, поскольку может привести к необходимости введения более высокой дозы контрастного средства. В целом, предпочтительно осуществлять ПВВКУ после второй инъекции Гадовиста, поскольку это позволяет предварительно насыщать контрастным веществом ткани опухоли головного мозга, при этом предварительное накопление контрастного вещества не влияет на результаты МРА при инсульте.

Выводы. МРТ в сочетании с технологией ПВВКУ или ДКУ может существенно улучшить диагностику инсульта и опухолей головного мозга. Дополнительные показания, при которых может применяться перфузионная МРТ, включают нейродегенеративные и психические нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессивные расстройства и инфекционные заболевания ЦНС [77–79].

До настоящего времени изменение перфузии при болезни Альцгеймера обычно оценивали с помощью методов ядерной медицины [78]. Однако перфузионная МРТ более доступна, имеет более высокое про-

странственное разрешение и экономически более эффективна, чем технологии ядерной медицины.

Стандартизация описанных протоколов проведения МР-перфузии и интерпретации получаемых

данных в будущем сделает еще более очевидными преимущества МРТ с контрастным усилением как универсального метода дифференциальной диагностики различных заболеваний головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Runge V. M., Muroff L. R., Wells J. W. Principles of contrast enhancement in the evaluation of brain diseases: an overview // J. Magn. Reson. Imaging. — 1997. — Vol. 7. — P. 5–13.
2. Runge V. M., Muroff L. R., Jenkins J. R. Central nervous system: review of clinical use of contrast media // Top Magn. Reson. Imaging. — 2001. — Vol. 12. — P. 231–263.
3. Forsting M., Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol: a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate — review of 14,299 patients from observational trials // Eur. J. Radiol. — 2010. — Vol. 74. — P. e186–e192.
4. Engelhorn T., Doerfler A. High-molar contrast agents for CNS application // Imaging Decisions MRI. — 2008. — Vol. 11. — P. 26–32.
5. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology // AJNR. — 2006. — Vol. 27. — P. 475–487.
6. Sorensen A. G. Perfusion MR imaging: moving forward // Radiology. — 2008. — Vol. 249. — P. 416–417.
7. Essig M., Shiroishi M. S., Nguyen T. B. et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. // Am. J. Roentgenol. — 2013. — Vol. 200. — P. 24–34.
8. Brix G., Semmler W., Port R. et al. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging // J. Comput Assist Tomogr. — 1991. — Vol. 15. — P. 621–628.
9. Tofts P. S., Kermode A. G. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage B space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts // Magn. Reson. Med. — 1991. — Vol. 17. — P. 357–367.
10. Paldino M. J., Barboriak D. P. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. — 2009. — Vol. 17. — P. 277–289.
11. Tofts P. S., Brix G., Buckley D. L. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols // J. Magn. Reson. Imaging. — 1999. — Vol. 10. — P. 223–232.
12. Miller J. C., Pien H. H., Sahani D. et al. Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 172–187.
13. Jackson A., Jayson G. C., Li K. L. et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma // Br. J. Radiol. — 2003. — Vol. 76. — P. 153–162.
14. Haase A. Snapshot FLASH MRI: applications to T1, T2, and chemical-shift imaging // Magn. Reson. Med. — 1990. — Vol. 13. — P. 77–89.
15. Buckley D., Parker G. Measuring contrast agent concentration in T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI // Jackson A., Buckley D., Parker G, eds. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. — Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2005. — P. 69–79.
16. Cron G. O., Santyr G., Kelcz F. Accurate and rapid quantitative dynamic contrast-enhanced breast MR imaging using spoiled gradient-recalled echoes and bookend T(1) measurements // Magn. Reson. Med. — 1999. — Vol. 42. — P. 746–753.
17. Cron G. O., Kelcz F., Santyr G. E. Improvement in breast lesion characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using pharmacokinetic modeling and bookend T(1) measurements // Magn. Reson. Med. — 2004. — Vol. 51. — P. 1066–1070.
18. Nguyen T. B., Cron G. O., Mercier J. F. et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced MR imaging using a phase-derived vascular input function in the preoperative grading of gliomas // AJNR. — 2012. — Vol. 33. — P. 1539–1545.
19. Essig M., Dinkel J., Gutierrez J. E. Use of contrast media in neuroimaging // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. — 2012. — Vol. 20. — P. 633–648.
20. Li A., Wong C. S., Wong M. K. et al. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media. — P. gadolinium chelates // Br. J. Radiol. — 2006. — Vol. 79. — P. 368–371.
21. Dillman J. R., Ellis J. H., Cohan R. H. et al. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults // AJR. — 2007. — Vol. 189. — P. 1533–1538.
22. Abujudeh H. H., Kosaraju V. K., Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections // AJR. — 2010. — Vol. 194. — P. 430–434.
23. Prince M. R., Zhang H., Zou Z. et al. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions // AJR. — 2011. — Vol. 196. — P. 402. — Vol. [web]W138–W143.
24. Frenzel T., Lengersfeld P., Schirmer H. et al. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C // Invest Radiol. — 2008. — Vol. 43. — P. 817–828.
25. Sieber M. A., Lengersfeld P., Walter J. et al. Gadolinium-based contrast agents and their potential role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis: the role of excess ligand // J. Magn. Reson. Imaging. 2008. — Vol. 27. — P. 955–962.
26. Sieber M. A., Lengersfeld P., Frenzel T. et al. Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18. — P. 2164–2173.
27. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? // Nephrol. Dial Transplant. — 2006. — Vol. 21. — P. 1104–1108.
28. European Medicines Agency. European Medicines Agency makes recommendations to minimise risk of nephrogenic systemic fibrosis with gadolinium-containing contrast agents. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl_pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_phadetail_000013.jsp&murl_menus/medicines/medicines.jsp&mid_&jsenabaled_true. Accessed January 14, 2011.

29. US Food and Drug Administration. FDA News Release. New warnings required on use of gadolinium-based contrast agents: enhanced screening recommended to detect kidney dysfunction. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225286.htm>. Accessed January 14, 2011.
30. Port M., Corot C., Violas X. *et al.* How to compare the efficiency of albumin-bound and nonalbumin-bound contrast agents in vivo: the concept of dynamic relaxivity. *Invest Radiol* 2005. — Vol. 40. — P. 565–573.
31. Giesel F. L., Mehndiratta A., Risse F. *et al.* Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla // *Acta Radiol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 521–530.
32. Rohrer M., Bauer H., Mintonovitch J. *et al.* Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths // *Invest Radiol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 715–724.
33. Akeson P., Jonsson E., Haugen I. *et al.* Contrast-enhanced MRI of the central nervous system: comparison between gadodiamide injection and gadolinium-DTPA // *Neuroradiology.* — 1995. — Vol. 37. — P. 229–233.
34. Anzalone N., Gerevini S., Scotti R. *et al.* Detection of cerebral metastases on magnetic resonance imaging. — P. intraindividual comparison of gadobutrol with gadopentetate dimeglumine // *Acta Radiol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 933–940.
35. Essig M., Lodemann K. P., Le Huu M. *et al.* Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1,5 T // *Invest Radiol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 256–263.
36. Kuhn M. J., Picozzi P., Maldjian J. A. *et al.* Evaluation of intraaxial enhancing brain tumors on magnetic resonance imaging: intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for visualization and assessment, and implications for surgical intervention // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 106. — P. 557–566.
37. Kramer J. H., Arnoldi E., François C. J. *et al.* Dynamic and Static Magnetic Resonance Angiography of the Supra-aortic Vessels at 3.0 T. Intraindividual Comparison of Gadobutrol, Gadobenate Dimeglumine, and Gadoterate Meglumine at Equimolar Dose // *Invest Radiol.* — 2013. — Vol. 48. — P. 121–128.
38. Attenberger U. I., Runge V. M., Jackson C. B. *et al.* Comparative evaluation of lesion enhancement using 1 M gadobutrol vs. 2 conventional gadolinium chelates, all at a dose of 0,1 mmol/kg, in a rat brain tumor model at 3 T // *Invest Radiol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 251–256.
39. Tombach B., Benner T., Reimer P. *et al.* Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0,5 versus 1,0 mol/L gadobutrol // *Radiology.* — 2003. — Vol. 226. — P. 880–888.
40. Essig M., Anzalone N., Combs S. E. *et al.* MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *Am. J. Neuroradiol.* 2012. — Vol. 33. — P. 803–817.
41. Kim E. S., Chang J. H., Choi H. S. *et al.* Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: intraindividual comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine // *Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1055–1058.
42. Van der Molen A. J., Bellin M. F. Extracellular gadolinium-based contrast media: differences in diagnostic efficacy // *Eur. J. Radiol.* — 2008. — Vol. 66. — P. 168–174.
43. Anzalone N. Comparative studies of different gadolinium agents in brain tumors: differences between gadolinium chelates and their possible influence on imaging features // *Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 981–982.
44. Bleeker E. J., van Buchem M. A., van Osch M. J. Optimal location for arterial input function measurements near the middle cerebral artery in first-pass perfusion MRI // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2009. — Vol. 29. — P. 840–852.
45. Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2005. — Vol. 22. — P. 710–717.
46. Martin A. J., Cha S., Higashida R. T. *et al.* Assessment of vascularity of meningiomas and the effects of embolization with intra-arterial MR perfusion imaging: a feasibility study // *AJNR.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1771–1777.
47. Aronen H. J., Gazit I. E., Louis D. N. *et al.* Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings // *Radiology.* — 1994. — Vol. 191. — P. 41–51.
48. Law M., Yang S., Wang H. *et al.* Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging // *AJNR.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1989–1998.
49. Shin J. H., Lee H. K., Kwon B. D. *et al.* Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results // *AJR.* — 2002. — Vol. 179. — P. 783–789.
50. Law M., Yang S., Babb J. S. *et al.* Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade // *AJNR.* — 2004. — Vol. 25. — P. 746–755.
51. Bisdas S., Kirkpatrick M., Giglio P., Welsh C., Spampinato M. V., Rumboldt Z. Cerebral blood volume measurements by perfusion-weighted MR imaging in gliomas: ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease? // *AJNR.* — 2009. — Vol. 30. — P. 681–688.
52. Lev M. H., Rosen B. R. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging // *Neuroimaging Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 9. — P. 309–331.
53. Danchaivijitr N., Waldman A. D., Tozer D. J. *et al.* Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008. — Vol. 247. — P. 170–178.
54. Arai M., Kashiwara K., Kaizaki Y. Enhancing gliotic cyst wall with microvascular proliferation adjacent to a meningioma // *J. Clin. Neurosci.* — 2006. — Vol. 13. — P. 136–139.
55. Cha S., Yang L., Johnson G. *et al.* Comparison of microvascular permeability measurements, K(trans), determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas // *AJNR.* — 2006. — Vol. 27. — P. 409–417.
56. Law M., Young R. J., Babb J. S. *et al.* Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging // *Radiology.* — 2008. — Vol. 247. — P. 490–498.
57. Lacerda S., Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors // *Neuroimaging Clin N Am.* — 2009. — Vol. 19. — P. 527–557.
58. Weber M. A., Henze M., Tüttenberg J. *et al.* Biopsy targeting gliomas: do functional imaging techniques identify similar target areas? // *Invest. Radiol.* 2010. — Vol. 45. — P. 755–768.

59. Wintermark M., Albers G. W., Alexandrov A. V. et al. Acute stroke imaging research roadmap // *AJNR*.— 2008.— Vol. 29.— P. e23–e30.
60. Saur D., Kucinski T., Grzyska U. et al. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusionweighted MR imaging in hyperacute stroke // *AJNR*.— 2003.— Vol. 24.— P. 878–885.
61. Fiehler J., Knudsen K., Kucinski T. et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients // *Stroke*.— 2004.— Vol. 35.— P. 514–519.
62. Thijs V. N., Somford D. M., Bammer R., Robberecht W., Moseley M. E., Albers G. W. Influence of arterial input function on hypoperfusion volumes measured with perfusion-weighted imaging // *Stroke*.— 2004.— Vol. 35.— P. 94–98.
63. Leiva-Salinas C., Wintermark M., Kidwell C. S. Neuroimaging of cerebral ischemia and infarction // *Neurotherapeutics*.— 2011.— Vol. 8.— P. 19–27.
64. Essig M., Nguyen T. B., Shiroishi M. S. et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked clinical questions // *Am. J. Roentgenol.*— 2013.— Vol. 20.— P. W495–510.
65. Kidwell C. S., Alger J. R., Saver J. L. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34.— P. 2729–2735.
66. Roldan-Valadez E., Gonzalez-Gutierrez O., Martinez-Lopez M. Diagnostic performance of PWI/ DWI MRI parameters in discriminating hyperacute versus // *Clin. Radiol.*— 2012.— Vol. 67 (3).— P. 250–257.
67. Schlaug G., Benfield A., Baird A. E. et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI // *Neurology*.— 1999.— Vol. 53.— P. 1528–1537.
68. Warach S., Dashe J. F., Edelman R. R. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1996.— Vol. 16.— P. 53–59.
69. Jansen O., Schellinger P., Fiebach J., Hacke W., Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI // *Lancet*.— 1999.— Vol. 353.— P. 2036–2037.
70. Kane I., Carpenter T., Chappell F. et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes // *Stroke*.— 2007.— Vol. 38.— P. 3158–3164.
71. Albers G. W., Thijs V. N., Wechsler L. et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study // *Ann. Neurol.*— 2006.— Vol. 60.— P. 508–517.
72. Furlan A. J., Eyding D., Albers G. W. et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset // *Stroke*.— 2006.— Vol. 37.— P. 1227–1231.
73. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase // *Stroke*.— 2005.— Vol. 36.— P. 66–73.
74. Hacke W., Furlan A. J., Al-Rawi Y. et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebocontrolled study // *Lancet Neurol.*— 2009.— Vol. 8.— P. 141–150.
75. Mishra N. K., Albers G. W., Davis S. M. et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis // *Stroke*.— 2010.— Vol. 41.— P. e25–e33.
76. Zamecnik P., Essig M. Perspectives of 3 T magnetic resonance imaging in radiosurgical treatment planning // *Acta Neurochir. Suppl.*— 2013.— Vol. 116.— P. 187–191.
77. Dai W., Lopez O. L., Carmichael O. T., Becker J. T., Kuller L. H., Gach H. M. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging // *Radiology*.— 2009.— Vol. 250.— P. 856–866.
78. Chen W., Song X., Beyea S., D'Arcy R., Zhang Y., Rockwood K. Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.*— 2011.— Vol. 7.— P. 185–196.
79. Théberge J. Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry // *Top Magn. Reson. Imaging*.— 2008.— Vol. 19.— P. 111–130.

REFERENCES

1. Runge V. M., Muroff L. R., Wells J. W. Principles of contrast enhancement in the evaluation of brain diseases: an overview, *J. Magn. Reson. Imaging*, 1997, vol. 7, pp. 5–13.
2. Runge V. M., Muroff L. R., Jenkins J. R. Central nervous system: review of clinical use of contrast media, *Top Magn. Reson. Imaging*, 2001, vol. 12, pp. 231–263.
3. Forsting M., Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol: a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate — review of 14,299 patients from observational trials, *Eur. J. Radiol.*, 2010, vol. 74, pp. e186–e192.
4. Engelhorn T., Doerfler A. High-molar contrast agents for CNS application, *Imaging Decisions MRI*, 2008, vol. 11, pp. 26–32.
5. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology, *AJNR*, 2006, vol. 27, pp. 475–487.
6. Sorensen A. G. Perfusion MR imaging: moving forward, *Radiology*, 2008, vol. 249, pp. 416–417.
7. Essig M., Shiroishi M. S., Nguyen T. B. et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions, *Am. J. Roentgenol.*, 2013, vol. 200, pp. 24–34.
8. Brix G., Semmler W., Port R., et al. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging, *J. Comput Assist Tomogr.*, 1991, vol. 15, pp. 621–628.
9. Tofts P. S., Kermode A. G. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage B space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts, *Magn. Reson. Med.*, 1991, vol. 17, pp. 357–367.
10. Paldino M. J., Barboriak D. P. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging, *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, 2009, vol. 17, pp. 277–289.
11. Tofts P. S., Brix G., Buckley D. L. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols, *J. Magn. Reson. Imaging*, 1999, vol. 10, pp. 223–232.

12. Miller J. C., Pien H. H., Sahani D. et al. Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, vol. 97, pp. 172–187.
13. Jackson A., Jayson G. C., Li K. L. et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma, *Br. J. Radiol.*, 2003, vol. 76, pp. 153–162.
14. Haase A. Snapshot FLASH MRI: applications to T1, T2, and chemical-shift imaging, *Magn. Reson. Med.*, 1990, vol. 13, pp. 77–89.
15. Buckley D., Parker G. Measuring contrast agent concentration in T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI, Jackson A., Buckley D., Parker G., eds. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*, Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2005, pp. 69–79.
16. Cron G. O., Santyr G., Kelcz F. Accurate and rapid quantitative dynamic contrast-enhanced breast MR imaging using spoiled gradient-recalled echoes and bookend T(1) measurements, *Magn. Reson. Med.*, 1999, vol. 42, pp. 746–753.
17. Cron G. O., Kelcz F., Santyr G. E. Improvement in breast lesion characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using pharmacokinetic modeling and bookend T(1) measurements, *Magn. Reson. Med.*, 2004, vol. 51, pp. 1066–1070.
18. Nguyen T. B., Cron G. O., Mercier J. F. et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced MR imaging using a phase-derived vascular input function in the preoperative grading of gliomas, *AJNR*, 2012, vol. 33, pp. 1539–1545.
19. Essig M., Dinkel J., Gutierrez J. E. Use of contrast media in neuroimaging, *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, 2012, vol. 20, pp. 633–648.
20. Li A., Wong C.S., Wong M.K. et al. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media, pp. gadolinium chelates, *Br. J. Radiol.*, 2006, vol. 79, pp. 368–371.
21. Dillman J. R., Ellis J. H., Cohan R. H. et al. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults, *AJR*, 2007, vol. 189, pp. 1533–1538.
22. Abujudeh H. H., Kosaraju V. K., Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections, *AJR*, 2010, vol. 194, pp. 430–434.
23. Prince M. R., Zhang H., Zou Z. et al. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions, *AJR*, 2011, vol. 196, pp. 402, [web]W138–W143.
24. Frenzel T., Lengsfeld P., Schirmer H. et al. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C, *Invest Radiol.*, 2008, vol. 43, pp. 817–828.
25. Sieber M. A., Lengsfeld P., Walter J. et al. Gadolinium-based contrast agents and their potential role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis, pp. the role of excess ligand. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2008, vol. 27, pp. 955–962.
26. Sieber M. A., Lengsfeld P., Frenzel T. et al. Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions, *Eur. Radiol.*, 2008, vol. 18, pp. 2164–2173.
27. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006, vol. 21, pp. 1104–1108.
28. European Medicines Agency. *European Medicines Agency makes recommendations to minimise risk of nephrogenic systemic fibrosis with gadolinium-containing contrast agents*. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl_pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human Pha_detail_000013.jsp&murl_menus/medicines/medicines.jsp&mid_&jsenabled_true. Accessed January 14, 2011.
29. US Food and Drug Administration. FDA News Release. *New warnings required on use of gadolinium-based contrast agents: enhanced screening recommended to detect kidney dysfunction*. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225286.htm>. Accessed January 14, 2011.
30. Port M., Corot C., Violas X. et al. How to compare the efficiency of albumin-bound and nonalbumin-bound contrast agents in vivo: the concept of dynamic relaxivity. *Invest Radiol.*, 2005, vol. 40, pp. 565–573.
31. Giesel FL, Mehndiratta A., Risse F., et al. Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla, *Acta Radiol.*, 2009, vol. 50, pp. 521–530.
32. Rohrer M., Bauer H, Mintonovitch J. et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths, *Invest Radiol.*, 2005, vol. 40, pp. 715–724.
33. Akesson P., Jonsson E., Haugen I. et al. Contrast-enhanced MRI of the central nervous system: comparison between gadodiamide injection and gadolinium-DTPA, *Neuroradiology*, 1995, vol. 37, pp. 229–233.
34. Anzalone N, Gerevini S., Scotti R. et al. Detection of cerebral metastases on magnetic resonance imaging, pp. intraindividual comparison of gadobutrol with gadopentetate dimeglumine, *Acta Radiol.*, 2009, vol. 50, pp. 933–940.
35. Essig M., Lodemann K. P., Le Huu M. et al. Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1,5 T. *Invest Radiol.*, 2006, vol. 41, pp. 256–263.
36. Kuhn M. J., Picozzi P., Maldjian J. A. et al. Evaluation of intraaxial enhancing brain tumors on magnetic resonance imaging: intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for visualization and assessment, and implications for surgical intervention, *J. Neurosurg*, 2007, vol. 106, pp. 557–566.
37. Kramer J. H., Arnoldi E., François C. J. et al. Dynamic and Static Magnetic Resonance Angiography of the Supra-aortic Vessels at 3.0 T. Intraindividual Comparison of Gadobutrol, Gadobenate Dimeglumine, and Gadoterate Meglumine at Equimolar Dose, *Invest Radiol.*, 2013, vol. 48, pp. 121–128.
38. Attenberger U. I., Runge V. M., Jackson C. B. et al. Comparative evaluation of lesion enhancement using 1 M gadobutrol vs. 2 conventional gadolinium chelates, all at a dose of 0.1 mmol/kg, in a rat brain tumor model at 3 T, *Invest Radiol.*, 2009, vol. 44, pp. 251–256.
39. Tombach B., Benner T., Reimer P. et al. Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0,5 versus 1,0 mol/L gadobutrol, *Radiology*, 2003, vol. 226, pp. 880–888.
40. Essig M., Anzalone N., Combs S.E. et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions, pp. review and recommendations for current practice. *Am. J. Neuroradiol.* 2012, vol. 33, pp. 803–817.
41. Kim E.S., Chang J. H., Choi H.S. et al. Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: intra-

- individual comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine, *Am. J. Neuroradiol.*, 2010, vol. 31, pp. 1055–1058.
42. Van der Molen A. J., Bellin M. F. Extracellular gadolinium-based contrast media: differences in diagnostic efficacy, *Eur. J. Radiol.*, 2008, vol. 66, pp. 168–174.
 43. Anzalone N. Comparative studies of different gadolinium agents in brain tumors: differences between gadolinium chelates and their possible influence on imaging features, *Am. J. Neuroradiol.*, 2010, vol. 31, pp. 981–982.
 44. Bleeker E. J., van Buchem M. A., van Osch M. J. Optimal location for arterial input function measurements near the middle cerebral artery in first-pass perfusion MRI, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009, vol. 29, pp. 840–852.
 45. Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking, *J. Magn. Reson. Imaging*, 2005, vol. 22, pp. 710–717.
 46. Martin A. J., Cha S., Higashida RT et al. Assessment of vasculature of meningiomas and the effects of embolization with intra-arterial MR perfusion imaging: a feasibility study, *AJNR*, 2007, vol. 28, pp. 1771–1777.
 47. Aronen H. J., Gazit I. E., Louis D. N. et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings, *Radiology*, 1994, vol. 191, pp. 41–51.
 48. Law M., Yang S., Wang H. et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging, *AJNR*, 2003, vol. 24, pp. 1989–1998.
 49. Shin J. H., Lee H. K., Kwun B. D. et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results, *AJR*, 2002, vol. 179, pp. 783–789.
 50. Law M., Yang S., Babb J. S. et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade, *AJNR*, 2004, vol. 25, pp. 746–755.
 51. Bisdas S., Kirkpatrick M., Giglio P., Welsh C., Spampinato M. V., Rumboldt Z. Cerebral blood volume measurements by perfusion-weighted MR imaging in gliomas: ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease?, *AJNR*, 2009, vol. 30, pp. 681–688.
 52. Lev M. H., Rosen B. R. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging, *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 1999, vol. 9, pp. 309–331.
 53. Danchaivijitr N., Waldman A. D., Tozer DJ et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology*, 2008, vol. 247, pp. 170–178.
 54. Arai M., Kashiwara K., Kaizaki Y. Enhancing gliotic cyst wall with microvascular proliferation adjacent to a meningioma, *J. Clin. Neurosci.*, 2006, vol. 13, pp. 136–139.
 55. Cha S., Yang L., Johnson G. et al. Comparison of microvascular permeability measurements, K(trans), determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas, *AJNR*, 2006, vol. 27, pp. 409–417.
 56. Law M., Young R. J., Babb J. S. et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging, *Radiology*, 2008, vol. 247, pp. 490–498.
 57. Lacerda S., Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors, *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 2009, vol. 19, pp. 527–557.
 58. Weber M. A., Henze M., Tüttenberg J. et al. Biopsy targeting gliomas: do functional imaging techniques identify similar target areas?, *Invest. Radiol.*, 2010, vol. 45, pp. 755–768.
 59. Wintermark M., Albers G. W., Alexandrov A. V. et al. Acute stroke imaging research roadmap, *AJNR*, 2008, vol. 29, pp. e23–e30.
 60. Saur D., Kucinski T., Grzyska U. et al. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusionweighted MR imaging in hyperacute stroke, *AJNR*, 2003, vol. 24, pp. 878–885.
 61. Fiehler J., Knudsen K., Kucinski T. et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients, *Stroke*, 2004, vol. 35, pp. 514–519.
 62. Thijs V. N., Somford D. M., Bammer R., Robberecht W., Moseley M. E., Albers G. W. Influence of arterial input function on hypoperfusion volumes measured with perfusion-weighted imaging, *Stroke*, 2004, vol. 35, pp. 94–98.
 63. Leiva-Salinas C., Wintermark M., Kidwell C. S. Neuroimaging of cerebral ischemia and infarction, *Neurotherapeutics*, 2011, vol. 8, pp. 19–27.
 64. Essig M., Nguyen T. B., Shiroishi M. S. et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked clinical questions, *Am. J. Roentgenol.*, 2013, vol. 20, pp. W495–510.
 65. Kidwell C. S., Alger J. R., Saver J. L. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging, *Stroke*, 2003, vol. 34, pp. 2729–2735.
 66. Roldan-Valadez E., Gonzalez-Gutierrez O., Martinez-Lopez M. Diagnostic performance of PWI/ DWI MRI parameters in discriminating hyperacute versus, *Clin. Radiol.*, 2012, Vol. 67 (3), pp. 250–257.
 67. Schlaug G., Benfield A., Baird AE et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI, *Neurology*, 1999, vol. 53, pp. 1528–1537.
 68. Warach S., Dashe J. F., Edelman R. R. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1996, vol. 16, pp. 53–59.
 69. Jansen O., Schellinger P., Fiebach J., Hacke W., Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI, *Lancet*, 1999, vol. 353, pp. 2036–2037.
 70. Kane I., Carpenter T., Chappell F. et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes, *Stroke*, 2007, vol. 38, pp. 3158–3164.
 71. Albers G. W., Thijs V. N., Wechsler L. et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study, *Ann. Neurol.*, 2006, vol. 60, pp. 508–517.
 72. Furlan A. J., Eyding D., Albers G. W. et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset, *Stroke*, 2006, vol. 37, pp. 1227–1231.
 73. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase, *Stroke*, 2005, vol. 36, pp. 66–73.
 74. Hacke W., Furlan A. J., Al-Rawi Y. et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebocontrolled study, *Lancet Neurol.*, 2009, vol. 8, pp. 141–150.

75. Mishra N. K., Albers G. W., Davis S. M. et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis, *Stroke*, 2010, vol. 41, pp. e25–e33.
76. Zamecnik P., Essig M. Perspectives of 3 T magnetic resonance imaging in radiosurgical treatment planning, *Acta Neurochir. Suppl.*, 2013, vol. 116, pp. 187–191.
77. Dai W., Lopez O. L., Carmichael O. T., Becker J. T., Kuller L. H., Gach H. M. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging, *Radiology*, 2009, vol. 250, pp. 856–866.
78. Chen W., Song X., Beyea S., D'Arcy R., Zhang Y., Rockwood K. Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement.*, 2011, vol. 7, pp. 185–196.
79. Théberge J. Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry, *Top Magn. Reson. Imaging*, 2008, vol. 19, pp. 111–130.

Поступила в редакцию: 13.05.2016 г.

Контакт: Шимановский Николай Львович, shimannn@yandex.ru

Сведения об авторе:

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, и. о. главного научного сотрудника ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, главный врач сети клиник «АВА-Петер и Скандинавия». Санкт-Петербург, e-mail: trofimova-tn@avaclinic.ru;

Шимановский Николай Львович — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ. 119071, Москва, Б. Пироговская, д. 9а, тел.: +7 916 650-31-49; e-mail: shimannn@yandex.ru.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2016 года.

Подписные индексы:

Агентство «Роспечать» 57991

ООО «Агентство „Книга-Сервис”» 42177