

CT灌注成像技术对晚期宫颈癌同步放化疗疗效的预测

徐凯芸, 郭君武*

郑州大学第二附属医院放射科, 河南 郑州

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月12日; 发布日期: 2024年9月19日

摘要

目的: 分析多层螺旋CT灌注成像对中晚期宫颈癌放化疗治疗疗效的预测价值。方法: 本研究选取2021年1月至2022年6月于郑州大学第二附属医院就诊, 病理分期为IIB~IV期的120例宫颈癌作为研究对象, 且患者具有完整的临床及影像资料。所有患者均接受完整的同步放化疗治疗方案, 治疗前后行MRI检查并对肿瘤病灶感兴趣区(ROI)勾画, 根据肿瘤消退率(RS)将患者分为治疗有效组83例、无效组37例。分析两组宫颈癌患者治疗前、后CT病灶不同灌注参数(BV, BF, PS, MTT)差异性, 并采用受试者工作特征ROI曲线分析各参数对宫颈癌同步放化疗疗效的预测价值。结果: 随着放化疗的有效进展, 有效组宫颈癌病灶同步放化疗后BV、BF灌注参数水平明显低于治疗前。与治疗前有明显差异性, 且同步放化疗有效组BV、BF值明显高于无效组宫颈癌患者CT灌注参数水平, 差距具有统计学意义。BV、BF值越高, 放化疗疗效越好。结论: 基于CT灌注成像BV、BF等参数对中晚期宫颈癌同步放化疗疗效有一定的预测价值。

关键词

CT灌注成像, 中晚期宫颈癌, 同步放化疗, 疗效预测

To Predict the Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Cervical Cancer by CT Perfusion Imaging

Kaiyun Xu, Junwu Guo*

Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Sep. 12th, 2024; published: Sep. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 徐凯芸, 郭君武. CT 灌注成像技术对晚期宫颈癌同步放化疗疗效的预测[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1199-1206. DOI: 10.12677/acm.2024.1492586

Abstract

Objective: To analyze the predictive value of multi-slice spiral CT perfusion imaging for the efficacy of chemoradiotherapy for advanced cervical cancer. **Methods:** A total of 120 patients with cervical cancer at stage IIB~IV who were treated in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2021 to June 2022 were selected as the research subjects. The patients had complete clinical and imaging data. All patients underwent complete concurrent chemoradiotherapy. MRI examinations were carried out before and after the treatment, and the region of interest (ROI) of the tumor was delineated. The differences in various perfusion parameters (BV, BF, PS, MTT) of CT lesions before and after the treatment in the two groups of patients with cervical cancer were analyzed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to analyze the predictive value of each parameter for the efficacy of concurrent chemoradiotherapy. **Results:** With the effective advancement of chemoradiotherapy, the BV and BF perfusion parameters of cervical cancer lesions in the effective group after concurrent chemoradiotherapy were notably lower than those before treatment. The BV and BF values in the effective group were significantly higher than those in the ineffective group, and the difference was statistically significant. The higher the BV and BF values, the more effective the chemoradiotherapy. **Conclusion:** BV, BF and other parameters based on CT perfusion imaging have certain predictive value for the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer.

Keywords

CT Perfusion Imaging, Advanced Cervical Cancer, Concurrent Chemoradiotherapy, Curative Effect Prediction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子宫颈癌(cervical cancer)是仅次于乳腺癌和直肠癌, 第三大女性最常见的恶性肿瘤[1], 国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2018 版分期不同分期的宫颈癌患者, 治疗方式也不尽相同[2], IIB-IVA 期宫颈癌患者多推荐采用同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)治疗方式。较单纯放疗或者化疗相比, CCRT 对提升宫颈癌患者治疗疗效作用明显。同时, 仍会产生少量胃肠道、肾脏等毒副作用, 其中腹泻、恶心、呕吐发生率可达 36.8%、血尿发生率为 5.9% [3]。严重者甚至会中断 CCRT 治疗过程, 可影响患者的预后[4]。且由于肿瘤内异质性, 不同宫颈癌患者细胞基因表型不同、个体之间病理类型以及肿瘤微环境也存在差异, 对 CCRT 的敏感性不同[5]。因此, 分析肿瘤异质性、肿瘤病灶微环境和治疗疗效的早期预测对制定个性化治疗方案并及时调整具有重要作用。如何利用 CT 灌注成像技术更好地预测肿瘤治疗疗效, 近年来也逐渐成为国内外医学领域研究的热点话题。CT 灌注成像(CT perfusion imaging, CTP), 是一种通过结合病灶微循环功能信息和影像图片空间细节来提高疾病诊断的新方法。通过注射造影剂后动态采集成像, 通过 CT 灌注参数, 对组织血管化进行量化。CTP 具有作为肿瘤学中肿瘤血管生成的生物标志物的潜力, 其灌注参数可用于预测肿瘤分级和评估治疗反应[6]。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

选取本院 2021 年 1 月至 2022 年 6 月期间, 妇产科收治就诊 60 例中晚期宫颈癌(病理学证实均为鳞癌)患者作为研究对象, 平均年龄 63 ± 10 岁, FIGO 分期 IIA 宫颈鳞癌患者 35 例、IIB 宫颈鳞癌患者 41 例、IIIB 宫颈鳞癌患者 44 例; 其中 92 例患者已发生淋巴结转移。尚有 28 例宫颈癌患者未发生淋巴结转移。经同步放化疗治疗后, 有效组患者 83 例, 无效组患者 37 例。所有患者在同步放化疗前及治疗过程中均接受相关影像学检查。

纳入标准: (1) 首次确诊的中晚期宫颈癌(IIB~IV 期)患者; (2) 在本院接受完整 MRI 及 CT 灌注成像检; (3) 初诊患者, 未经手术等相关抗肿瘤治疗; (4) 临床资料及 CT 灌注、磁共振等影像资料完整; (5) 无相关造影剂使用禁忌证; (6) 全身状况良好, 对放化疗及影像学检查具有一定耐受性。排除标准: (1) 碘对比剂等造影剂过敏者; (2) 相关临床、影像资料不全及质量欠佳者; (3) 同步放化疗治疗过程中中断或不完整者。

2.2. 方法

2.2.1. 治疗方法

放射疗法: 患者接受盆腔外放射(intensity modulated radiation therapy, IMRT) 1.5~2.0 Gy/次, 每周 5 次, 近距离后装放疗(intracavitary brachytherapy, ICR), 6 Gy/次/周, 后装置疗法连续治疗 4 周, 具体照射剂量依据病灶体积、淋巴结转移情况而定。放疗同时进行化疗治疗, 临床常用方案为紫杉醇(135 mg/m^2) + 顺铂(50 mg/m^2): 第 1、8 日静脉滴注紫杉醇, 第 1~3 天静脉滴注顺铂, 连续治疗 8 周。

2.2.2. 设备及检查方法

检查仪器: 选择德国西门子(Siemens) 256 双源螺旋 CT 扫描仪。检查方法: 嘱患者于检查前一小时饮用适量清水, 充盈消化道及膀胱, 协助患者取仰卧位行盆腔定位扫描, 范围覆盖髂前上嵴连线(小骨盆入口处)至耻骨联合下缘的影像。灌注扫描前通过高压注射器经肘静脉注射 50 ml 碘克沙醇 + 35 ml 氯化钠, 注射速率 5.0 mL/s , 5 S 后行灌注扫描, 电压及电流标准为 $120 \text{ kV} + 50 \text{ mAs}$ 、层厚及间距均为 5 mm, 范围 16 cm, 90 s 内共完成共 32 次扫描。

2.3. 观察指标

CT 灌注成像检查及图像分析由 2 名以上经验丰富的放射科主治医师完成, 对盆腔 MRI 病灶放化疗前后最大径进行测量, 计算肿瘤经同步放化疗后体积变化情况, 根据 RECIST1.1 (response evaluation criteria in solid tumor)版标准, 将患者分为治疗有效组(肿瘤完全缓解 CR + 肿瘤部分缓解 PR)及治疗无效组(疾病进展 PD 和疾病稳定 SD), 进而评估肿瘤治疗疗效。对选定感兴趣层面(ROI)进行连续 CT 灌注成像扫描, 通过模型分析获得宫颈癌患者肿瘤病灶治疗前后血流量(blood flow, BF)、肿瘤组织血容量(blood volume, BV)、肿瘤组织平均时间(Mean transit time, MTT)、肿瘤组织表面渗透率(permeability Surface, PS)等 CT 灌注参数。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组比较采用独立样本 t 检验; 计数资料采用卡方检验。各参数诊断准确性采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及曲线下面积(area under curve, AUC)进行评价, 并计算相应诊断界值的敏感度和特异性; 诊断标准为: $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 有效组与无效组患者之间一般临床资料分析

本研究共纳入 60 例宫颈癌患者, 平均年龄 63 ± 10 岁, FIGO 分期 IIA 35 例、IIB 41 例、IIIB 44 例, 其中组织学分化中 17 例高分化宫颈鳞癌患者、74 例中分化宫颈鳞癌患者、28 例低分化宫颈鳞癌患者; 且已有 92 例患者发生淋巴结转移, 28 例患者尚未发生淋巴结转移情况。治疗有效组与无效组之间临床特征未见明显统计学差异。如表 1 所示。

Table 1. Clinical data of cervical cancer and comparison of clinical characteristics between the effective group and the ineffective group

表 1. 宫颈癌临床资料及有效组与无效组临床特征比较

肿瘤特征	病例数(n = 120)	有效组(n = 83)	无效组(n = 37)	t 值	p 值
年龄(岁)	64 ± 11.5	63.58 ± 12.16	66.18 ± 11.83	0.196	0.721
肿瘤最大径(mm)	39 ± 18	41 ± 19	39 ± 15	0.063	0.693
FIGO 分期				0.058	0.762
IIA	35 (29%)	27	8		
IIB	41 (34%)	31	10		
IIIB	44 (37%)	25	19		
组织学分化				1.13	0.857
高分化	17 (14%)	11	6		
中分化	74 (61.7%)	40	34		
低分化	28 (23.3%)	32	16		

3.2. 宫颈癌患者同步放化疗过程中 CT 灌注参数相关性分析

不同放化疗治疗阶段宫颈癌肿瘤 CT 灌注参数均发生明显改变。治疗 1 周后病灶体积稍缩小, 微循环增加, BV、BF 等 CT 灌注参数略高于治疗前; 8 周后, 病灶体积缩小较之前明显, CT 灌注参数 BV、BF 值明显低于治疗前。经统计学分析, 均 $P < 0.05$, BV、BF 灌注参数差异均具有统计学意义。如表 2 所示。

Table 2. Comparison of CT perfusion parameters before and 1 week and 8 weeks after chemoradiotherapy for cervical cancer

表 2. 宫颈癌放化疗前与放化疗 1 周、8 周后 CT 灌注参数对比

灌注参数	放化疗前	放化疗后	t 值	p 值
BF 值(ml/100 mg/min)	82.15 ± 4.36			
1 周后		98.59 ± 10.45	7.250	0.034
8 周后		69.96 ± 8.15	-6.83	0
BV 值(ml/100 mg)	23.47 ± 6.19			
1 周后		29.57 ± 7.86	8.116	0.007
8 周后		12.43 ± 3.31	-17.957	0
MTT 值(0.1 s)	14.05 ± 3.84			
1 周后		15.75 ± 1.73	-0.074	0.830
8 周后		9.78 ± 2.35	-0.185	0.759
PS 值(ml/min/100 g)	22.48 ± 3.69			
1 周后		25.37 ± 2.18	-0.073	0.583
8 周后		18.06 ± 1.54	1.716	0.694

3.3. 放化疗前后有效组及无效组 CT 灌注参数对比

治疗有效组灌注参数 BF、BV 在治疗前明显高于治疗无效组, 治疗后明显低于无效组病灶灌注参数; 分别对治疗前、治疗后有效组与无效组之间 BV、BF 参数进行统计学分析, $P < 0.05$, 二者差距均具有统计学意义。治疗前灌注参数 BV、BF 可作为预测宫颈癌放化疗疗效的有效指标。如表 3 所示。

Table 3. Differences in perfusion parameters between the effective group and the ineffective group before and 8 weeks after chemoradiotherapy for cervical cancer

表 3. 宫颈癌放化疗前及放化疗 8 周后有效组与无效组之间灌注参数差异

灌注参数	有效组 (n = 83)	无效组 (n = 37)	t 值	p 值
BF 值(ml/100 mg/min)				
治疗前	87.94 ± 8.18	82.33 ± 7.64	-2.19	0.002
治疗后	69.57 ± 7.26	78.57 ± 9.37	1.48	0.009
BV 值(ml/100 g)				
治疗前	27.92 ± 6.80	23.69 ± 7.94	-2.03	0.015
治疗后	11.74 ± 3.01	13.12 ± 1.56	2.375	0.012
MTT 值(0.1 s)				
治疗前	14.17 ± 2.95	13.45 ± 2.47	0.071	0.590
治疗后	10.85 ± 3.35	10.01 ± 2.12	-0.745	0.613
PS 值(ml/min/100 g)				
治疗前	23.76 ± 3.69	24.56 ± 4.78	-2.135	0.874
治疗后	22.74 ± 4.16	22.06 ± 4.59	-0.127	0.725

3.4. 放化疗前灌注参数 BV、BF 对宫颈癌同步放化疗有效的预测价值

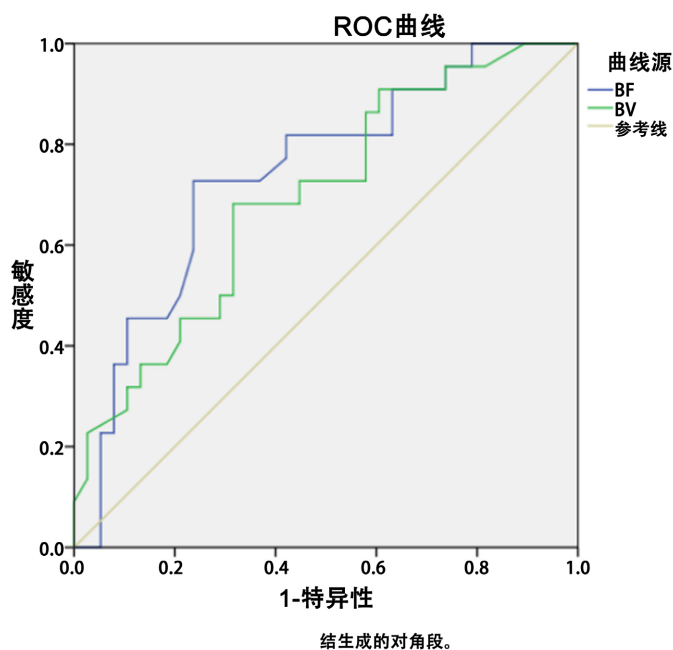


Figure 1. ROC curves for BF and BV values of cervical cancer to predict the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer

图 1. 宫颈癌 BF、BV 值预测宫颈癌同步放化疗有效的 ROC 曲线

宫颈癌同步放化疗前 CT 灌注参数 BV、BF 敏感度、特异度及 ROC 曲线分析见表 4、图 1。放化疗前灌注参数对宫颈癌同步放化疗疗效预测, 其有效的 ROC 曲线下面积分别为 BV: 0.705 ($P < 0.05$)、BF: 0.685 ($P < 0.05$), ROC 曲线(图 1)分析结果显示宫颈癌 CT 灌注参数 BF、BV 值在预测同步放化疗疗效达到有效组的曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为 0.685、0.705, 敏感度分别为 73.8%、67.8%, 特异性分别为 75.8%和 67.4%。

Table 4. Sensitivity, specificity, and AUC of BF and BV for predicting response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer

表 4. BF、BV 预测宫颈癌同步放化疗有效的敏感度、特异性及 AUC

检测指标	敏感度(%)	特异性(%)	AUC	p 值	95%CI
BV	67.8	67.4	0.705	0.018	0.563~0.829
BF	73.8	75.8	0.685	0.001	0.647~0.794

4. 讨论

就发病率和死亡率而言, 宫颈癌是世界上最常见的癌症之一, 通常早期宫颈癌发病隐匿, 临床症状多具有不典型性, 常导致患者在确诊时已为中晚期[7]。宫颈癌肿瘤病灶血供丰富, 同步放化疗是中晚期宫颈癌的主要治疗方法, 化疗药物可通过血液内细胞毒作用增加放射疗法对肿瘤病灶的敏感性, 放射疗法经电离辐射消除肿瘤细胞, 同时, 放射线可增加肿瘤细胞对化疗药物的摄取, 二者共同作用极大改善了宫颈癌患者的预后[8]。因此, 在放疗的基础上加用化疗可显著改善生存期, 化疗可改善转移性疾病患者的生存期和生活质量, 并已显示出改善生存的效果[9]。不同病理类型及病理分期的患者即便行同步放化疗治疗, 所取得的治疗效果仍存在一定差异。有研究结果显示, 鳞癌型宫颈癌患者预后较腺癌患者好, 是因为宫颈癌中的腺癌发生在宫颈管内, 相对于鳞癌更易侵犯宫颈间质的淋巴管, 早期出现转移, 故而预后较差, 且角化型鳞癌患者的 5 年生存率约为 63.4%, 略低于非角化型鳞癌 65.3%的生存率[10]。肿瘤期别越晚, 分化程度越低, 越容易出现局部复发及远处转移, 导致治疗失败, 病死率上升[11]。而对于接受放化疗的癌症患者, 肿瘤组织微循环及功能变化往往早于肿瘤宏观形态学改变, 对肿瘤放化疗疗效的评估具有一定的敏感性和预见性[12]。基于不同患者治疗疗效的差异性和现有疗法的副作用[13], 对宫颈癌放化疗期间的疗效进行监测尤为重要[14]。

随着医学影像技术的发展, CT 灌注成像技术在肿瘤、血管性疾病的诊断及疗效评估中的应用越来越广泛, 其可从形态学及功能学上对血流动力学提供影像学评估依据, 进而准确判定病灶灌注状态[15][16]。CT 灌注成像可反映病灶微血管情况, V Goh [17]等对胰腺癌及结直肠癌放化疗前后病灶灌注参数的研究结果中显示, CCRT 肿瘤灌注参数 BV、BF、PS 等参数明显低于治疗前, 对病灶治疗后血管微循环改变具有很好的显示作用。本研究结果显示, 120 例宫颈癌患者, 83 例为治疗有效组, 与放化疗前相比, 宫颈癌患者接受 CCRT 治疗 1 周后, 治疗有效组肿瘤灌注参数 BF、BV、PS 均略高于治疗前。这是由于在接受同步放化疗早期, 肿瘤组织微循环血供发生改变, 组织水肿。间隙模糊, 导致血流量增多所致; 随着治疗周期的延长, 有效组灌注参数 BV、BF 呈下降趋势, 8 周后低于治疗前, 且有效组 BV、BF 值明显低于放化疗无效组, 差异均具有统计学意义。Davide Prezzi [18]等研究分析结果显示, 肿瘤 BV 值可反映病灶微循环总血容量, BV 值较高者, 病灶具有维持较多化疗药物所需血容量, 可增加其对化疗的敏感性。这也与本研究结果一致, 治疗有效组 BV 值越高, 治疗效果越好。同 BV 值相似, Jaime Grutzendler [19]等研究结果显示, BF 值反映肿瘤微循环血流量变化情况。治疗前高 BF 值病灶具有较高血流量, 提示肿瘤病灶组织内具有较高细胞氧合状态, 提示病灶对放射疗法具有较高敏感性。这也与本研究结果相

一致, 放化疗前 BF 值越高, 宫颈癌肿瘤病灶对放化疗具有较高敏感性。因此, 治疗前 CT 灌注参数 BF、BV 值均可作为对同步放化疗的敏感性的预测指标。

5. 结论

综上所述, CT 灌注成像可良好地显示宫颈癌患者病灶微循环改变, 灌注参数 BF、BV 等对宫颈癌患者同步放化疗疗效具有一定的预测价值, 为患者提供无创性检查, 减轻患者痛苦, 能够为患者临床治疗疗效预测提供影像学依据。

基金项目

伦琴影像科研基金(HN-20201017-010)。

参考文献

- [1] Johnson, C.A., James, D., Marzan, A. and Armaos, M. (2019) Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Seminars in Oncology Nursing*, **35**, 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>
- [2] 王宇, 赵宝英. 低剂量容积 CT 灌注成像 CTA 对宫颈癌供血血管的显示效果分析[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(4): 652-655.
- [3] 苏嘉怡. 中晚期宫颈癌新辅助化疗联合同步放化疗与同步放化疗的临床疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [4] 刘静雯, 任洪荣, 周冲, 等. 盆腔活性骨髓与宫颈癌放疗血液学毒性的关系[J]. 中国辐射卫生, 2020, 29(6): 696-699.
- [5] 李晶晶, 胡莉钧, 黎玉莹, 等. CT 影像组学在预测宫颈癌同步放化疗临床转归中的价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2024, 43(3): 416-422.
- [6] Perik, T.H., van Genugten, E.A.J., Aarntzen, E.H.J.G., Smit, E.J., Huisman, H.J. and Hermans, J.J. (2021) Quantitative CT Perfusion Imaging in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Abdominal Radiology*, **47**, 3101-3117. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03190-w>
- [7] Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A. and Colombo, N. (2017) Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **28**, iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>
- [8] Ryu, H.K., Baek, J.S., Kang, W.D. and Kim, S.M. (2015) The Prognostic Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen for Predicting Tumor Recurrence in Cervical Squamous Cell Carcinoma Patients. *Obstetrics & Gynecology Science*, **58**, 368-376. <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.5.368>
- [9] Cyriac, S., Gopu, P., Antony, F., Karakasis, K. and Oza, A. (2021) Updates on Systemic Therapy for Cervical Cancer. *Indian Journal of Medical Research*, **154**, 293-302. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_4454_20
- [10] 杨凤玲, 林灿阳, 廖东霞, 等. 磁共振影像组学在预测局部晚期宫颈鳞癌患者病理分型、临床分期及行根治性同步放化疗后评价疗效的价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(22): 2430-2435.
- [11] 傅华, 李莎, 张超, 等. 同步放化疗中晚期宫颈癌预后因素分析[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(5): 352-355.
- [12] Li, X.S., Fan, H.X., Zhu, H.X., Song, Y.L. and Zhou, C.W. (2011) The Value of Perfusion CT in Predicting the Short-Term Response to Synchronous Radiochemotherapy for Cervical Squamous Cancer. *European Radiology*, **22**, 617-624. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2280-6>
- [13] Ferrall, L., Lin, K.Y., Roden, R.B.S., Hung, C. and Wu, T.-C. (2021) Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*, **27**, 4953-4973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2833>
- [14] 刘肖, 王雪芹. 动态增强磁共振成像预测宫颈癌同步放化疗治疗效果价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2024, 8(9): 28-30+33.
- [15] 袁巍, 徐秋贞, 王孝磊, 等. CT 灌注成像联合 CT 血管成像对急性缺血性脑卒中的诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(4): 554-557.
- [16] 孙浩东, 李星. CT 灌注成像低灌注强度比值对急性脑梗死预后预测价值[J]. 影像研究与医学应用, 2024, 8(14): 51-54.
- [17] Goh, V. and Glynne-Jones, R. (2014) Perfusion CT Imaging of Colorectal Cancer. *The British Journal of Radiology*, **87**,

Article 20130811. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130811>

- [18] Prezzi, D., Khan, A. and Goh, V. (2015) Perfusion CT Imaging of Treatment Response in Oncology. *European Journal of Radiology*, **84**, 2380-2385. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.022>
- [19] Grutzendler, J. and Nedergaard, M. (2019) Cellular Control of Brain Capillary Blood Flow: *In Vivo* Imaging Veritas. *Trends in Neurosciences*, **42**, 528-536. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.05.009>