

## ПРИЛАДОБУДУВАННЯ ТА ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНА ТЕХНІКА

УДК 004.932:616-073.756.8

С.М. Алхімова

### ЗАСТОСУВАННЯ КОМПАРТМЕНТНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ РОЗРАХУНКУ ТКАНИННОЇ ПЕРФУЗІЇ

#### Вступ

Неінвазивні дослідження васкулярної системи тканин за допомогою перфузійної КТ все більше й більше привертають увагу клініцистів – насамперед через можливості надання додаткової корисної інформації у сфері онкології для діагностики, визначення стадій пухлин, оцінки біології пухлин та моніторингу лікування онкохворих [1, 2].

В Україні впровадження в клінічну практику перфузійної комп'ютерної томографії (КТ) тільки розпочинається, тоді як у країнах Європи або в США це дослідження широко використовується і посідає провідне місце серед інших методів розрахунку тканинної перфузії. У вітчизняній літературі нема відомостей не тільки про технічні аспекти цього методу, але й про сам метод взагалі. Щоправда, є кілька статей, присвячених розгляду можливостей використання перфузійної КТ в клінічній практиці. Що ж стосується детальних оглядів математичного апарату цього методу, то, на жаль, вони в нашій літературі чи в країнах ближнього зарубіжжя майже відсутні. Тим часом для перфузійної КТ вже розроблено багато комерційних рішень, в яких пропонуються різні протоколи і алгоритми обробки отримуваних при цьому дослідженні даних, а можливості нової методики продовжують інтенсивно вивчатися.

Метами, які використовуються для визначення перфузійних характеристик сьогодні, є метод моментів (moments method), компартментний аналіз (compartmental analysis) і метод деконволюції (deconvolution method) [3]. У даній статті розглядається математичний апарат одного з цих методів – компартментного аналізу.

#### Постановка задачі

Метою даної статті є висвітлення теорії компартментного аналізу – одного з провідних методів перфузійної КТ, який зараз широко використовується в томографах від таких потужних виробників техніки візуалізації, як, на-

приклад, “Siemens”. Об'єкт дослідження – методи розрахунку перфузійних характеристик тканин за даними перфузійної КТ. Предмет дослідження – моделі компартментного аналізу, які використовуються для розрахунку перфузійних характеристик тканин.

#### Компартментний аналіз і перфузійна КТ

Під поняттям “компартмент” розуміється певний гіпотетичний об'єм (орган, ділянка тіла людини), в якому відповідно до єдиних кількісних характеристик “накопичується” речовина (індикатор), що надійшла всередину організму. Залежно від необхідності діагностики організм людини можна зобразити у вигляді одного, двох або кількох компартментів і на основі цього провести розрахунок необхідних показників. Таким чином, компартментний аналіз часто розглядається як системний аналіз з використанням концепції “чорного” ящика для вивчення руху (потоків) індикатора крізь систему [4]. Рух індикатора (у випадку комп'ютерної томографії – контрастна речовина) моделюється як введення індикатора в ділянку досліджуваного об'єму тканини через артерію та рівномірне швидке поширення всередині кровоносних судин досліджуваного об'єму тканини. Далі через короткий проміжок часу індикатор починає покидати досліджуваний об'єм тканини через дренажувальну вену.

#### Однокомпартментна модель дослідження тканинної перфузії

У найпростішому випадку для дослідження тканинної перфузії використовується однокомпартментна модель, в якій внутрішньосудинний і позасудинний простори розглядаються як один компартмент. Ця модель заснована на принципі Фіка, згідно з яким кількість введеної речовини  $m$ , яка надійшла до місця дослідження з кровотоком, дорівнює добутку об'ємної швидкості кровотоку  $BF$  (Blood Flow) на різницю концентрацій речовини в дистальній  $c_1$  і проксимальній  $c_2$  ділянках місця дослідження [5]:

$$m = BF(c_1 - c_2), \quad (1)$$

де  $m$  – кількість введеної речовини;  $BF$  – об'ємна швидкість кровотоку;  $c_1$  і  $c_2$  – концентрації речовини дистальніше та проксимальніше від місця дослідження.

Таким чином, об'ємна швидкість кровотоку  $BF$  (або перфузія) в однокомпартментній моделі може бути розрахована як відношення концентрації контрастної речовини в тканині (тобто всередині кровеносних судин досліджуваного об'єму тканини) до різниці між загальною кількістю контрастної речовини, яка потрапляє до тканини, та загальною кількістю контрастної речовини, яка зникає з тканини [3]:

$$BF = \frac{c_t(t')}{\int_0^{t'} c_a(t) dt - \int_0^{t'} c_v(t) dt}, \quad (2)$$

де  $c_t(t')$  — концентрація контрастної речовини в досліджуваному об'ємі тканини в момент часу  $t'$  при проведенні КТ з контрастним посиленням; інтеграли за часом в знаменнику можуть бути обраховані як площі криволінійних трапецій, обмежених зверху кривими графіків залежностей артеріального  $c_a(t)$  і венозного  $c_v(t)$  посилення від часу, відповідно.

Очевидно, що названа модель не є практичною через необхідність визначення даних залежності артеріального, тканинного та венозного посилення від часу на серії КТ-зрізів в одному й тому ж місці в міру проходження контрастної речовини крізь досліджуваній об'єм тканини [3]. Альтернативою є способи, які виключають необхідність венозного вимірювання шляхом вивчення артеріальної і тканинної концентрацій індикатора на часовому проміжку до моменту потрапляння контрастної речовини в дренажувачу вену, тобто до моменту, коли індикатор починає зникати з досліджуваного об'єму тканини.

Перший спосіб має назву "формула одного компартмента" або "Mullani-Gould-формула" [3]. Якщо час обмежити моментом, коли індикатор починає зникати з досліджуваного об'єму тканини, то інтеграл за часом від концентрації індикатора в дренажувачій вені  $c_v(t)$  у формулі (2) дорівнюватиме нулю. В такому випадку отримуємо формулу для визначення перфузії

$$BF = \frac{c_t(t')|_{\max}}{\int_0^{t'} c_a^*(t) dt}. \quad (3)$$

За цією формулою перфузія розраховується на момент часу  $t'$ , коли значення концентрації індикатора в досліджуваному об'ємі тка-

нини  $c_t(t')$  є максимальним, а крива  $c_a^*(t)$  — скоректованою за допомогою використання гамма-розподілення кривою залежності артеріального посилення від часу таким чином, щоб досягти видалення ефекту рециркуляції. Цей метод має схильність до заниження реальних значень перфузії, оскільки припущення, що нема венозного "вимивання" індикатора, втрачає свою силу в реальних умовах через відносно велику швидкість кровотоку. Відсутність коригування з поправкою на рециркуляцію для кривої залежності артеріального посилення від часу може призвести до завищеної оцінки площі під цією кривою, що, в свою чергу, призведе до зниження реальних значень перфузії [3].

Другий спосіб розрахунку перфузії методом максимального нахилу (maximum slope method) заснований на спостереженні, що крива залежності тканинного посилення від часу матиме тим крутіший нахил зростання, чим більшим буде значення кровотоку в досліджуваному об'ємі тканини [4]. Для проведення розрахунків визначається максимальний нахил відрізку кривої залежності тканинного посилення від часу, на якому відбувається зростання значень КТ-інтенсивності, та максимальне значення артеріального посилення [5]. Таким чином, подібно до формули (3), перфузія методом максимального нахилу визначається за формулою

$$BF = \frac{\left. \frac{d}{dt} [c_t(t)] \right|_{\max}}{c_a(t)|_{\max}}. \quad (4)$$

Основною перевагою методу максимального нахилу є те, що він дає можливість розраховувати значення перфузії ще до того, як крива залежності тканинного посилення від часу досягне свого максимального значення. Це зменшує ймовірність, що припущення про відсутність венозного "вимивання" індикатора втратить свою силу [3]. Зважаючи на те, що моменти, коли досягається максимальне значення артеріального посилення і коли крива залежності тканинного посилення від часу проходить точку свого максимального нахилу, для більшості тканин відбуваються до початку рециркуляції, можна уникнути необхідності гамма-модельовання досліджуваних кривих. Також через те, що дослідження перфузії методом максимального нахилу відбувається швидше, до переваг методу належать зниження ймовірності одержання артефактів від рухів пацієнта

та можливість отримання даних для дослідження за одну затримку дихання хворим [6, 7]. Однак методу максимального нахилу властива чутливість до шуму: оскільки цим методом значення перфузії ефективно обчислюється тільки за даними чотирьох зображень (базове зображення, зображення з максимальним значенням артеріального посилення і два послідовних зображення, що відображують найбільший приріст тканинного посилення), то наявність шуму в будь-якому з цих зображень безосередньо впливає на значення перфузії [3, 5].

### Двокомпаратментна модель дослідження тканинної перфузії

Кількісні дані про проникність капілярів тканин, у тому числі й через гематоенцефалічний бар'єр, можна отримати, використовуючи для аналізу двокомпаратментну модель.

Оскільки використовувані в КТ-дослідженнях контрастні речовини гідрофільні, то вони мало схильні до внутрішньоклітинного поглинання як в крові, так і в паренхіматозних тканинах. Крім того, оскільки контрастні речовини, як правило, інертні, тобто не вступають у процеси метаболізму, то їх фармакокінетика може бути легко зведена до моделі з двома компартментами: компартмента внутрішньосудинного простору і компартмента інтерстиціального простору [4]. Після введення контрастної речовини в судинне русло хворого контрастна речовина переходить в інтерстиціальний простір із швидкістю, що може бути визначена константою швидкості  $k_{12}$ . Також відбувається зворотний перехід з інтерстиціального до внутрішньосудинного простору з константою швидкості  $k_{21}$ . Але при використанні двокомпаратментної моделі припускається, що зворотний потік з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний у перші одну-дві хвилини дослідження є незначним [8, 9].

Двокомпаратментний аналіз був описаний Патлаком і Бласбергом [10] і отримав назву Patlak-аналізу, а графічне зображення даних цього аналізу – Patlak-графік. Patlak-аналіз базується на трьох основних припущеннях [9, 11]. По-перше, фармакокінетичні властивості введеної контрастної речовини мають відповідати концепції двокомпаратментної моделі. По-друге, аналіз передбачає рівномірне розподілення контрастної речовини в крові і добру циркуляцію речовини між компартментами.

По-третє, гематокрит крові у великих судинах і капілярах вважається однаковим.

У будь-який момент часу кожний елемент об'єму томограми (або воксель) буде відображати контрастну речовину, яка міститься в досліджуваному об'ємі тканини  $V$  як у внутрішньосудинному, так і в інтерстиціальному просторах. Таким чином, кількість контрастної речовини на момент часу  $t'$  визначатиметься за формулою

$$m(t') = m_1(t') + m_2(t'), \quad (5)$$

де  $m_1(t')$ ,  $m_2(t')$  – кількості контрастної речовини відповідно у внутрішньосудинному просторі та в інтерстиціальному просторі, розраховані на момент часу  $t'$ .

Розділивши рівняння (5) на значення досліджуваного об'єму тканини  $V$ , отримаємо формулу для розрахунку концентрації контрастної речовини  $c(t')$  на момент часу  $t'$ :

$$c(t') = \frac{m(t')}{V} = \frac{m_1(t')}{V} + \frac{m_2(t')}{V}. \quad (6)$$

Кількість контрастної речовини  $m_1(t')$ , яка міститься в межах внутрішньосудинного простору на момент часу  $t'$ , буде визначатися об'ємом  $V_{vasc}$ , що займає судини, та внутрішньосудинною концентрацією контрастної речовини  $c_{BV}(t')$  на момент часу  $t'$ . Таким чином, матимемо

$$\frac{m_1(t')}{V} = \frac{V_{vasc} c_{BV}(t')}{V} = BV c_{BV}(t'), \quad (7)$$

де  $BV$  – відносна судинна частка об'єму в тканині, тобто частина об'єму тканини, яку займає кров всередині судин досліджуваної тканини.

Швидкість, з якою контрастна речовина накопичується в інтерстиціальному просторі, визначається константою швидкості  $k_{12}$  і внутрішньосудинною концентрацією контрастної речовини  $c_{BV}(t')$  таким чином:

$$\frac{dm_2/dt}{V} = \frac{k_{12}}{V} c_{BV}(t'). \quad (8)$$

Отже, після певного періоду часу  $t'$  загальна кількість контрастної речовини, яка перейшла з внутрішньосудинного в інтерстиціальний простір, може бути виражена як

$$\frac{m_2(t')}{V} = \frac{k_{12}}{V} \int_0^{t'} c_{BV}(t) dt = Pm \int_0^{t'} c_{BV}(t) dt, \quad (9)$$

де  $Pm$  – проникність капілярних мембран, що еквівалентно кліренсу крові на одиницю об'єму, де кліренс – швидкість переходу контрастної речовини з судин до інтерстиціального простору [9].

Підставивши рівняння (7) і (9) в рівняння (6), отримаємо

$$c(t') = BVc_{BV}(t') + Pm \int_0^{t'} c_{BV}(t) dt. \quad (10)$$

Розділивши праву і ліву частини рівняння (10) на  $c_{BV}(t')$ , отримаємо рівняння

$$\frac{c(t')}{c_{BV}(t')} = BV + Pm \frac{\int_0^{t'} c_{BV}(t) dt}{c_{BV}(t')}, \quad (11)$$

яке має форму  $y = kx + b$  і називається Патлак-графіком. Отже, Патлак-графік відображає значення  $c(t')/c_{BV}(t')$  на осі  $Oy$ , значення  $\int_0^{t'} c_{BV}(t) dt / c_{BV}(t')$  на осі  $Ox$ , утворюючи криву з кутовим коефіцієнтом  $Pm$  та з ординатою  $BV$  точки перетину цієї кривої з віссю  $Oy$  [1, 9].

Двокомпаратментний аналіз перфузії обмежений своїм же основним припущенням про те, що болюс контрастної речовини має зберігатися в досліджуваному об'ємі під час вимірювання [10]. При використанні великого об'єму болюсу або при дослідженні органів із швидким судинним обміном це припущення може

бути порушене в результаті недооцінки значення перфузії [8, 12, 13]. Цим методом значення перфузії ефективно обчислюється лише за трьома зображеннями (базовим зображенням і двома зображеннями максимального тканинного посилення, одне з яких отримане безпосередньо перед досягненням максимального значення тканинного посилення, а друге – після) [8]. Наявність шуму в будь-якому з цих зображень безпосередньо вплине на значення перфузії, як і в інших методах компартментного аналізу.

### Порівняння протоколів перфузійної КТ для моделей компартментного аналізу

При проведенні дослідження васкулярної системи тканин за допомогою перфузійної КТ отримане контрастне посилення і його інтерпретація залежать не тільки від вибраного методу для визначення перфузійних характеристик, але й від протоколу перфузійної КТ. Сучасні протоколи різняться багатьма параметрами: такими, як технологія сканування, напруга і сила струму в рентгенівській трубці, колімація зрізу, довжина області сканування, обрання контрастної речовини тощо [8]. Порівняння протоколів перфузійної КТ для моделей компартментного аналізу наведено в табл. 1.

Основною причиною артефактів при проведенні торакальної або абдомінальної комп'ютерної томографії є дихальні рухи. На сьогодні в протоколах перфузійної КТ отримання даних може виконуватися або при затримці дихання хворим, або при повільному диханні. Отримання даних при повільному диханні пацієнта під час проведення томографічного сканування добре застосовувати у тяжкохворих або в дітей [1].

Таблиця 1. Порівняння протоколів перфузійної КТ для моделей компартментного аналізу

Параметри візуалізації	Однокомпаратментна модель	Двокомпаратментна модель
Час проведення дослідження, с	50	90
Кількість отримуваних зображень	25×2	9×6
Частота отримання зображень	Кожні 2 с	Кожні 10 с
Ширина колімування (кількість зрізів, помножена на колімацію зрізу), мм	2×10	6×10
Напруга, кВ	80	80
Струм трубки, мАс	100–200	100–200
Контрастна речовина		
Концентрація, мг/мл	370	300
Об'єм, мл	40	100
Швидкість введення, мл/с	7–10	Зменшення швидкості: 4–2–1

### Сфера застосування і порівняння компартментного аналізу з іншими методами обробки даних перфузійної КТ

Припущення про відсутність дифузії контрастної речовини крізь капіляри, яке покладене в основу однокомпартментної моделі, характерне тканинам мозку, але це не стосується тканин інших органів або у випадку порушення гематоенцефалічного бар'єру при онкологічних процесах. Отримання кількісних даних про проникність капілярів тканин можливе при використанні двокомпартментної моделі. Таким чином, двокомпартментна модель дослідження тканинної перфузії надає додаткові можливості для дослідження перфузійних характеристик тканин при онкологічних процесах (недоліком двокомпартментної моделі є збільшення дози радіаційного опромінення під час отримання даних). В онкохворих добре візуалізується різниця в кровонаповненні пухлини і нормальної тканини, межі пухлини, її структура, метастази й уражені лімфатичні вузли [14]. Використання методу перфузійної КТ уточнює

локалізацію і поширеність одиничного або множинних патологічних осередків ураження [15]. Отримана інформація дає можливість найвигідніше для пацієнта планувати подальшу тактику лікування, особливо останнім часом, при тенденції до органозбережувальних операцій. Загалом визнано, що метод перфузійної КТ може використовуватися для оцінювання результатів лікування онкозахворювань. Злоякісні пухлини, незалежно, чи це первинні пухлини, чи метастази, зазвичай характеризуються неоваскуляризацією і збільшенням ангиогенної активності. Такі пухлини мають більш високу частку недорозвинених судин, а отже, й судин із гіперпроникністю [16]. Таким чином, як для початкової оцінки злоякісності пухлини, так і для моніторингу пухлини протягом лікування та далі, для визначення ангиогенної активності пухлини використовується перфузійна КТ, що дає змогу характеризувати мікроциркуляторну частину васкулярної системи пухлин. Крім того, іншим можливим застосуванням мікро-васкулярного оцінювання, якщо використовувати перфузійну КТ, може бути диференціація

Таблиця 2. Порівняння методів обробки даних перфузійної КТ

Дані перфузійної КТ	Метод моментів	Компартментний аналіз	Метод деконволюції
Необхідні для розрахунків перфузійних характеристик дані	Криві залежності артеріального і тканинного посилення від часу	Базовий метод: криві залежності артеріального, тканинного і венозного посилення від часу Покращені методи: криві залежності артеріального і тканинного посилення від часу	Криві залежності артеріального і тканинного посилення від часу
Дифузія контрастної речовини крізь капіляри тканини	Припускається відсутність дифузії	Двокомпартментна модель враховує дифузю	Припускається відсутність дифузії
Чутливість до шуму та рухів пацієнта	Відносно низька	Висока	Висока
Складність реалізації	Метод простий з математичної точки зору і швидкий з точки зору обчислень	Метод простий з математичної точки зору і швидкий з точки зору обчислень	Операція оберненої згортки, що лежить в основі методу, потребує значного об'єму розрахунків
Використання	Менш поширений метод, ніж компартментний аналіз, і метод деконволюції, але він надає можливість більш точного визначення відносного судинного об'єму досліджуваної тканини	Використовується при дослідженні тканин широкого кола органів	Найчастіше використовується при дослідженнях тканин мозку

найбільш злякисного регіону пухлини перед проведенням стереотаксичної біопсії [17], диференціація некрозу після опромінення і післяопераційних рубців від рецидивів пухлини [18] і оцінювання ефекту емболізації судин та подібних до цього методів для зменшення кровопостачання гіперваскулярних пухлин [19].

Компартментний аналіз поряд з методом моментів і методом деконволюції є найбільш широко використовуваними математичними алгоритмами обробки даних перфузійної КТ. Для цих методів існує різниця як в теоретичних припущеннях, так і в їх чутливості до шуму зображення і рухів хворого, що можна побачити з табл. 2.

Якщо говорити про переваги й недоліки компартментного аналізу, то можна зазначити, що головним недоліком базового методу компартментного аналізу, який обмежує його практичне застосування, є те, що він потребує інформації від кривої залежності венозного посилення від часу. Щоб обминути це, було розроблено покращені методи компартментного аналізу, засновані на розрахунках від перших фаз дослідження перфузії, що, в свою чергу, дає можливість зменшити дози опромінення при проведенні дослідження. Та незважаючи на те, що покращені методи компартментного

аналізу є простими з математичної точки зору і швидкими з точки зору обчислень, цим методам властива чутливість до шуму, а отже, вони потребують максимально точної реєстрації зображень.

### Висновки

Проведений порівняльний аналіз двох моделей компартментного аналізу дослідження тканинної перфузії показав, що двокомпартментна модель дослідження тканинної перфузії надає додаткові можливості порівняно з однокомпартментною моделлю для дослідження перфузійних характеристик тканин при онкологічних процесах. У статті показано переваги й недоліки компартментного аналізу серед інших методів розрахунку тканинної перфузії. Отримані результати є узагальненням класичних досліджень розрахунку перфузійних характеристик тканин і можуть бути використані для системного аналізу васкулярної системи пухлин залежно від вікових, топологічних та агресивних властивостей пухлини. Результати даного дослідження становлять як теоретичний, так і практичний інтерес для науковців у галузі медичної інженерії.

С.Н. Алхимова

#### ПРИМЕНЕНИЕ КОМПАРТМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ РАСЧЕТА ТКАНЕВОЙ ПЕРФУЗИИ

На сегодняшний день были разработаны несколько математических методов расчета тканевой перфузии, среди которых компартментный анализ занимает ведущее место. В статье описана теория компартментного анализа, приведены основные формулы и определения.

S.M. Alkhimova

#### APPLICATION OF COMPARTMENTAL ANALYSIS FOR ESTIMATING TISSUE PERFUSION

Recently several mathematical methods have been developed for estimating tissue perfusion. Specifically, compartmental analysis is currently being in the forefront. Hence this paper focuses on the compartmental analysis theory, presents some basic formulas and provides definitions.

1. *Miles K.A., Cuenod Ch.A., Husband J.* Multi-Detector Computed Tomography in Oncology: CT Perfusion Imaging. – London, UK: Informa Healthcare, 2007. – 241 p.
2. *Miles K.A., Charnsangavej C., Lee F.T. et al.* Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology // *Academic radiology.* – 2000. – 7, N 10. – P. 840–850.
3. *Miles K.A., Griffiths M.R.* Perfusion CT: a worthwhile enhancement? // *British Journal of Radiology.* – 2003. – 76, N 904. – P. 220–231.
4. *Miles K.A., Eastwood J., Koenig M.* Multi-Detector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease: CT Perfusion Imaging. – Abingdon, UK: Informa Healthcare, 2007. – 192 p.

5. *Miles K.A.* Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography // *British Journal of Radiology*. – 1991. – **64**, N 761. – P. 409–412.
6. *Harrigan M.R., Leonardo J., Gibbons K.J. et al.* CT Perfusion Cerebral Blood Flow Imaging in Neurological Critical Care // *Neurocritical Care*. – 2005. – **2**, N 3. – P. 352–366.
7. *Bohner G.* Stroke Imaging: The Procedure in Practice // *Visions*. – 2006. – N 9. – P. 12–14.
8. *Miles K.A.* Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? // *British Journal of Radiology*. – 2003. – **76**, N 901. – P. 36–42.
9. *Miles K.A., Leggett D.A., Bennett G.A.* CT derived Patlak images of the human kidney // *Ibid.* – 1999. – **72**, N 854. – P. 153–158.
10. *Patlak C.S., Blasberg R.G., Fenstermacher J.D.* Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data // *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 1983. – **3**, N 1. – P. 4–7.
11. *Hackstein N., Kooijman H., Tomaselli S., Rau W.S.* Glomerular filtration rate measured using the Patlak plot technique and contrast-enhanced dynamic MRI with different amounts of gadolinium-DTPA // *J. of Magnetic Resonance Imaging*. – 2005. – **22**, N 3. – P. 406–414.
12. *Dankbaar J.W., Hom J., Schneider T. et al.* Dynamic Perfusion CT Assessment of the Blood-Brain Barrier Permeability: First Pass versus Delayed Acquisition // *American J. of Neuroradiology*. – 2008. – **29**, N 9. – P. 1671–1676.
13. *Hom J., Dankbaar J.W., Schneider T. et al.* Optimal Duration of Acquisition for Dynamic Perfusion CT Assessment of Blood-Brain Barrier Permeability Using the Patlak Model // *Ibid.* – 2009. – **30**, N 7. – P. 1366–1370.
14. *Goh V., Halligan S. and Bartram C.I.* Quantitative Tumor Perfusion Assessment with Multidetector CT: Are Measurements from Two Commercial Software Packages Interchangeable? // *Radiology*. – 2007. – **242**, N 3. – P. 777–782.
15. *Cenic A., Nabavi D.G., Craen R.A. et al.* A CT Method to Measure Hemodynamics in Brain Tumors: Validation and Application of Cerebral Blood Flow Maps // *AJNR American J. of Neuroradiology*. – 2000. – **21**, N 3. – P. 462–470.
16. *Sahani D.V., Kalva S.P., Hamberg L.M. et al.* Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observations // *Radiology*. – 2005. – **234**, N 3. – P. 785–792.
17. *Rumboldt Z., Al-Okailia R. and Deveikisa J.P.* Perfusion CT for Head and Neck Tumors: Pilot Study // *AJNR American J. of Neuroradiology*. – 2005. – **26**, N 5. – P. 1178–1185.
18. *Roberts H.C., Roberts T., Leeb T.-Y. and Dillon W.P.* Dynamic, Contrast-Enhanced CT of Human Brain Tumors: Quantitative Assessment of Blood Volume, Blood Flow and Microvascular Permeability: Report of Two Cases // *Ibid.* – 2002. – **23**, N 5. – P. 828–832.
19. *Kan Z., Kobayashi S., Phongkitkarun S. and Charnsanga-vej Ch.* Functional CT Quantification of Tumor Perfusion after Transhepatic Arterial Embolization in A Rat Model // *Radiology*. – 2005. – **237**, N 1. – P. 144–150.