



Возможности МР-динамического контрастирования в дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга

Нечипай Э.А.¹, Долгушин М.Б.¹, Пронин И.Н.²,
Бекашев А.Х.¹, Кобякова Е.А.¹, Фадеева Л.М.², Шульц Е.И.²

¹ НИИ КО ФГБНУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина", Москва, Россия

² ФБГНУ "НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко", Москва, Россия

DCE MRI in Differential Diagnosis of Primary and Secondary Brain Tumors

Nechipay E.A.¹, Dolgushin M.B.¹, Pronin I.N.²,
Bekyashev A.Kh.¹, Kobyakova E.A.¹, Fadeeva L.M.², Shultc E.I.²

¹ N.N. Blokhin Russian cancer research center, Moscow, Russia

² N.N. Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

Цель исследования: оценка возможностей методики МР-динамического контрастирования (МР-ДК) в дифференциальной диагностике первичных и вторичных новообразований головного мозга.

Материал и методы. В исследование включены результаты МР-исследований с использованием МР-ДК, которые были проведены у 74 пациентов с впервые выявленным поражением вещества головного мозга, не получавших предшествующего противоопухолевого лечения. Гистологическое исследование: глиальные опухоли – у 24 (32,4%) пациентов (из них глиобластомы – 17, астроцитомы – 5, олигодендроглиомы – 2), менингиомы – у 23 (31,1%), метастазы в веществе головного мозга – у 27 (36,5%) (метастазы меланомы – у 8, рака молочной железы – у 7, рака легкого – у 12). МР-исследования выполняли на томографе с напряженностью поля 3,0 Тл при использовании 20-канальной головной катушки (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany). Каждое исследование включало в себя: а) стандартные последовательности в аксиальной проекции до внутривенного (в/в) введения контрастного вещества – T1-SE, T2-SE, T2-FLAIR, DWI, б) две последовательности T1-VIBE с разными углами отклонения и МР-ДК последовательности с отсроченным болюсным в/в введением контрастного вещества, в) в завершение T1-VIBE после внутривенного контрастирования с последующей 3D-реконструкцией.

Результаты. Наиболее высокие средние показатели K^{trans} и V_e были выявлены в менингиомах ($0,097 \pm 0,019 \text{ мин}^{-1}$ и $0,151 \pm 0,017$ соответственно), самые низкие – в глиальных опухолях низкой степени злокачест-

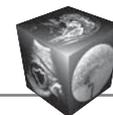
венности ($0,022 \pm 0,001 \text{ мин}^{-1}$ и $0,029 \pm 0,003$ соответственно). Наиболее высокие средние показатели K_{ep} выявлены в метастазах меланомы ($1,14 \pm 0,331 \text{ мин}^{-1}$), наиболее низкие – в метастазах рака молочной железы ($0,063 \pm 0,193 \text{ мин}^{-1}$).

Заключение. МР-ДК – потенциально перспективный и требующий дальнейшего изучения метод, позволяющий предполагать возможность проведения эффективной дифференциальной диагностики различных новообразований головного мозга путем совокупной оценки фармакокинетических параметров, предоставляющих ценную информацию о гемодинамических и пролиферативных свойствах опухолевой ткани.

Ключевые слова: T1-динамическое контрастирование, магнитно-резонансная томография, перфузионная магнитно-резонансная томография, гемодинамические показатели.

Aim: the article is devoted to determine the capabilities of T1-dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in differentiation diagnosis primary and secondary brain tumors.

Materials and methods. The analysis was based on data generated from MRI examinations using a T1-DCE protocol of 74 patients with intracerebral tumors: gliomas – 24 (32.4%) cases (glioblastoma – 17, astrocytoma – 5 and oligodendroglioma – 2), meningioma – 23 (31.1%) and metastases – 27 (36.5%) cases (melanoma – 8, breast cancer – 7 and lung cancer – 12). MRI was performed on 3,0-T scanner (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany) and



included following sequences: a) routine sequences in axial direction before contrast agent injection (T1-SE, T2-SE, T2-FLAIR, DWI), b) T1-Vibe with two different flip angles and DCE-protocol, c) T1-VIBE in axial direction after contrast injection with 3D-reconstruction.

Results. The highest average K^{trans} and V_e were observed in meningiomas ($0.097 \pm 0.019 \text{ мин}^{-1}$ и 0.151 ± 0.017), the lowest in gliomas Grade I-II ($0.022 \pm 0.001 \text{ мин}^{-1}$ и 0.029 ± 0.003). The highest average were in melanoma mts ($1.14 \pm 0.331 \text{ мин}^{-1}$) and lowest – in breast cancer mts ($0.063 \pm 0.193 \text{ мин}^{-1}$).

Conclusion. DCE MRI – potentially perspective and demanding further studying method allowing to assume possibility of carrying out effective differential diagnostics of various brain tumors by a cumulative assessment of the pharmacokinetic parameters providing valuable information on hemodynamic and proliferative properties of tumor tissue.

Key words: T1-dynamic contrast enhanced, magnetic resonance imaging, hemodynamic parameters, vascularity.

Введение

На долю первичных опухолей вещества головного мозга приходится 65–80% от общего количества новообразований центральной нервной системы (ЦНС). Глиомы – наиболее часто встречающиеся первичные новообразования, которые включают в себя множество гистологических видов. Так, глиобластомы составляют до 45–50%, а анапластические астроцитомы – от 10 до 30% от числа всех глиальных опухолей [1]. Менингиомы составляют 20% всех новообразований интракраниальной локализации [2, 3]. На фоне увеличения жизни больных злокачественными опухолями отчетливо прослеживается [4] тенденция к увеличению количества случаев метастазирования последних в головной мозг, на долю которых приходится до 50% от общего числа всех выявленных интракраниаль-

ных новообразований [5–7]. По признаку убывания частоты метастазирования в головной мозг злокачественных опухолей различной первичной локализации большинство исследователей распределяют их в следующем порядке: рак легкого, рак молочной железы, меланома, рак почки; опухоли других локализаций метастазируют в головной мозг значительно реже [8–14].

Одним из наиболее информативных методов лучевой диагностики очаговых поражений головного мозга является МРТ. Первичные и вторичные (метастатические) опухоли головного мозга при МР-исследованиях часто имеют схожие МР-признаки [15, 16]. Метастазы в веществе головного мозга на стандартных последовательностях представляют собой хорошо отграниченные от окружающей неповрежденной мозговой ткани, активно накапливающие контрастное вещество (КВ), окруженные в разной степени выраженной зоной отека образования, чаще множественные [15, 16]. Глиальные же опухоли, как правило, без четких контуров (что затрудняет определение их истинной границы), с умеренно выраженной зоной перифокального отека, неравномерно накапливают КВ или без явных признаков его накопления. Менингиомы – медленно растущие, доброкачественные опухоли – возникают из арахноидэндотелиальных отщеплений твердой мозговой оболочки, обычно представлены единичными (изредка множественными) богато васкуляризованными солидными образованиями, широким основанием прилежащими к твердой мозговой оболочке, с гомогенным интенсивным характером накопления КВ, редко окруженные зоной перифокального отека, иногда с петрифицированными включениями.

Для корреспонденции: Нечипай Эмилия Андреевна – 115478 Москва, Каширское шоссе, д.23, отдел лучевой диагностики и интервенционной радиологии отделения рентгенодиагностического НИИ КО ФГБНУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. Тел.: +7-967-121-80-50. E-mail: nechipay@hotmail.com

Нечипай Эмилия Андреевна – аспирант отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии отделения рентгенодиагностического НИИ КО ФГБНУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”; **Долгушин Михаил Борисович** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КО ФГБНУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”; **Пронин Игорь Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФБГНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Бекяшев Али Хасьянович** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением нейрохирургическим (онкологическим) НИИ КО ФГБНУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”; **Кобякова Екатерина Алексеевна** – младший научный сотрудник отделения рентгенодиагностического отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КО ФГБНУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”; **Фадеева Людмила Михайловна** – инженер отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФБГНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Шульц Евгений Игоревич** – аспирант отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФБГНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”.

Contact: Nechipay Emiliya Andreyevna – 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23, Division of diagnostic Radiology and Interventional Radiology, N.N. Blokhin RCRC. Phone: 8-967-121-80-50. E-mail: nechipay@hotmail.com

Nechipay Emiliya Andreyevna – PhD-student, Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology, N.N. Blokhin RCRC; **Dolgushin Mikhail Borisovich** – doct. of med. sci., head of PET department of N.N. Blokhin RCRC; **Pronin Igor Nikolaevich** – doct. of med. sci., prof, Deputy Director for Science of N.N. Burdenko Neurosurgery Institute; **Bekyashov Ali Khasyanovich** – doct. of med. sci., head of the Neurosurgical Department of N.N. Blokhin RCRC; **Kobyakova Ekaterina Alekseevna** – medical doctor of Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology of N.N. Blokhin RCRC; **Fadeeva Ludmila Mikhailovna** – engineer of Neuroradiology Department of N.N. Burdenko Neurosurgery Institute; **Shultz Evgeniy Igorevich** – PhD-student of Neuroradiology Department of N.N. Burdenko Neurosurgery Institute.



Использование стандартных МР-последовательностей в некоторых случаях позволяет провести дифференциальную диагностику между глиальной опухолью, менингиомой и метастатическим поражением вещества головного мозга. Вместе с тем внутримозговые метастазы, как и высокозлокачественные глиальные образования, могут быть солитарными, иметь участки центрального некроза, прилежать к оболочкам мозга, сопровождаться слабовыраженным перифокальным отеком [15], а глиальные опухоли, так же как и метастазы, могут манифестировать множественно очаги, быть окруженными зоной выраженного отека мозгового вещества (например, мультифокальная глиобластома). Сложности диагностики при стандартном МР-исследовании с контрастным усилением чаще всего возникают в случаях одиночного (солитарного) поражения, когда прежде всего следует дифференцировать первичную опухоль головного мозга от метастаза [17]. В случаях метастатического поражения оболочек мозга солитарный метастаз может имитировать менингиому с типичным контрастированием основной массы опухоли и стелющимся по оболочкам “хвостом” [18].

Известно, что злокачественные новообразования характеризуются активным ростом и испытывают высокую потребность в интенсивном кровоснабжении, что происходит уже при достижении опухолью 2–4 мм³ в объеме [19, 20]. Это условие может быть обеспечено лишь активным формированием хорошо развитой сосудистой сети опухоли (неоангиогенез). Быстрый рост опухоли, вызывающий гипогликемию и гипоксию, стимулирует эндогенный синтез ангиогенных цитокинов, основным из которых является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Ряд исследователей доказали, что новообразованные сосуды отличаются от сосудов нормальной мозговой ткани [21]: для первых характерны крайняя степень гетерогенности, наличие множества капилляров, имеющих не прямой, изогнутый ход и хрупкую стенку, а также наличие артериовенозных шунтов и тесное расположение сосудов, чередование зон гипоксии мозговой ткани и активного неоангиогенеза. Стенки новообразованных капилляров характеризуются высокой проницаемостью вследствие наличия расширенных промежутков между эндотелиоцитами, частичного отсутствия базальной мембраны и др. [22]. Комплекс данных факторов приводит к деструкции и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Обозначенные выше морфологические различия нормальных и опухолевых сосудов определяют различия их перфузионных (гемодинамиче-

ских) свойств. Для оценки гемодинамических показателей существуют разные методы: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁵O, H₂¹⁵O и C¹⁵O, однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc-НМРАО и ¹³³Xe, КТ с Xe и йодсодержащим КВ (так называемая КТ-перфузия) и МРТ (МР-перфузия). Известны три основные технологии, оценивающие гемодинамические изменения в тканях методом МРТ: спиновое маркирование артериальной крови (ASL, arterial spin labeling), T2*-перфузия (DSC, dynamic susceptibility contrast) и T1-перфузия (МР-ДК, DCE, dynamic contrast enhanced).

Методики оценки гемодинамических изменений в веществе головного мозга при болюсном введении КВ при КТ и МРТ позволяют оценить архитектуру сосудистой сети опухоли, предположить вероятную гистологическую структуру последней [8]. Ожидания, связанные с широким внедрением методик динамического контрастирования (ДК) в диагностический алгоритм у больных с опухолевыми поражениями вещества головного мозга, обусловлены предварительной оценкой этих методик как перспективных и позволяющих повысить точность дифференциальной диагностики между первичными и метастатическими опухолями.

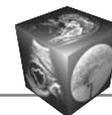
Цель исследования

Оценка возможностей МР-ДК в дифференциальной диагностике первичных и вторичных новообразований вещества головного мозга.

Материал и методы

В исследование включены 74 наблюдения пациентов с очаговыми поражениями головного мозга (мужчин – 34 (46%), женщин – 40 (54%), средний возраст 56 лет). Гистологический анализ образцов ткани, полученных после удаления новообразований или выполнения стереотаксической биопсии, выявил глиальную природу опухолей у 24 (32,4%) пациентов (из них глиобластомы – 17, астроцитомы – 5, олигодендроглиомы – 2), менингиомы – у 23 (31,1%), метастазы в веществе головного мозга – у 27 (36,5%) (в том числе: метастазы меланомы – у 8, рака молочной железы – у 7, рака легкого – у 12).

МР-исследования выполняли на томографе с напряженностью поля 3,0 Тл (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany). Каждое исследование включало в себя: а) стандартные последовательности в аксиальной проекции до внутривенного (в/в) введения КВ – T1-SE (TR/TE = 6600/100), T2-SE (2000/9), T2-FLAIR (9000/81), DWI (7700/98, b-values = 50 и 800), б) две последовательности



T1-VIBE с разными углами отклонения (4,37/1,67; flip angle 2° и 15°) для получения “нативных” карт T1-релаксации тканей и МР-ДК последовательно с отсроченным болюсным в/в введением КВ, в) в завершение T1-VIBE после в/в контрастирования (20/1,20) с последующей 3D-реконструкцией. Параметры МР-ДК: TR 3,12 мс; TE 1,18 мс; flip angle 25°; длительность динамики 3,2 с; размер пикселя 0,8 × 0,8 мм; FOV = 260; 36 срезов с толщиной среза 2,5 мм; время сканирования 2 мин 57 с.

ДК проводили с болюсным внутривенным введением стандартного количества КВ (Gd-DTPA-BMA; Omniscan, GE Healthcare, Oslo, Norway) из расчета 0,1 ммоль/кг массы тела со скоростью введения 5 мл/с с последующим болюсным введением 20 мл физиологического раствора со скоростью 5 мл/с.

Стандартные последовательности (T1ВИ, T2ВИ, T2-FLAIR, DWI) были применены для определения количества и формы образований, наличия или отсутствия зоны перифокального отека, участков некроза и кровоизлияний, оценки характера накопления контрастного препарата. Качественный и количественный анализы изображений МР-ДК, полученных в режиме TWIST с выбором зон интереса (ROI) в солидной части опухолей (которая соответствует области гомогенного накопления КВ в режиме T1-VIBE), проводили offline на рабочей станции SyngoMR при помощи программ Mean Curve и Tissue 4D (Siemens Healthcare) с построением кривых “интенсивность сигнала/время”, вычислением показателей сосудистой проницаемости (K^{trans} , V_e , K_{ep}) и построением соответствующих параметрических карт с использованием двухкомпонентной модели Tofts & Kermode. Кистозные, некротические компоненты, зона геморрагических изменений и проходящие в толще сосуды были исключены из зоны интереса.

Данные, полученные методикой МР-ДК, могут быть оценены как качественно, так и количественно. Методика позволяет оценивать биологические процессы, протекающие в веществе головного мозга, и предоставляет информацию о структуре и функции его микроциркуляторного русла. Качественная визуальная оценка осуществляется путем анализа кривой “интенсивность сигнала/время”, полуколичественная оценка – путем вычисления одной или более составляющих кривой “интенсивность сигнала/время”, количественная оценка – путем составления параметрических карт с последующим анализом средних значений основных показателей сосудистой проницаемости в зонах интереса. Необходимо помнить, что качественный и полуколичественный методы не полностью отображают особенности физиологи-

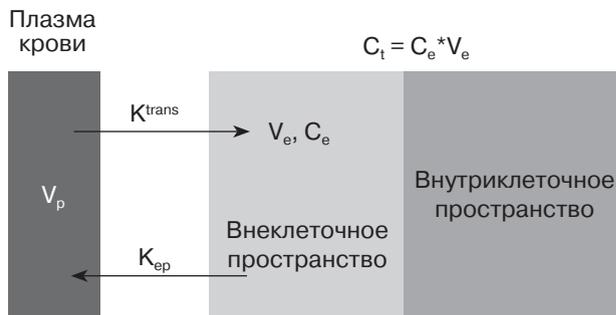


Рис. 1. Двухкомпонентная фармакокинетическая модель (Tofts & Kermode).

ческих процессов, происходящих в исследуемой ткани.

Количественная методика позволяет дифференцированно выделять субстраты и функции, которые сопряжены с распределением и кинетикой вводимого КВ [23]. На основе фармакокинетических моделей при использовании количественного анализа происходит вычисление различных коэффициентов, которые отображают распределение КВ в опухоли. Двухкомпонентная модель (Tofts & Kermode) фармакокинетического обчета данных включает несколько составляющих, каждая из которых представлена совокупностью тканей с их характеристиками: внутрисосудистое русло, внеклеточное и внесосудистое (EES – extravascular extracellular space), а также внутриклеточное пространство [23, 24]. МР-ДК характеризует их в совокупности. Обмен КВ происходит только между внутрисосудистым и межклеточным пространствами (константа K^{trans}). Примененная в нашем исследовании двухкомпонентная модель предоставляет возможность изучать следующие фармакокинетические параметры (рис. 1):

- K^{trans} (the transfer constant) – константа диффузии КВ между плазмой крови и внеклеточным внесосудистым пространством. Значение K^{trans} зависит от общей площади поверхности и проницаемости стенок капилляров на единицу объема ткани, а также от скорости кровотока. Поскольку распределение КВ в тканях в фазе “перфузии” зависит от скорости кровотока, проницаемости капилляров, состава и объема межклеточного пространства, данные показатели в опухоли выше, чем в окружающих ее тканях [25];

- K_{ep} (the rate constant) – константа рефлюкса из внеклеточного внесосудистого пространства в плазму крови ($K_{ep} = K^{trans}/V_e$);

- V_e (EES) – объемная доля интерстициального пространства.

Этот ряд терминов был рекомендован в 1999 г. группой исследователей, разрабатывающих методологию ДК [24].

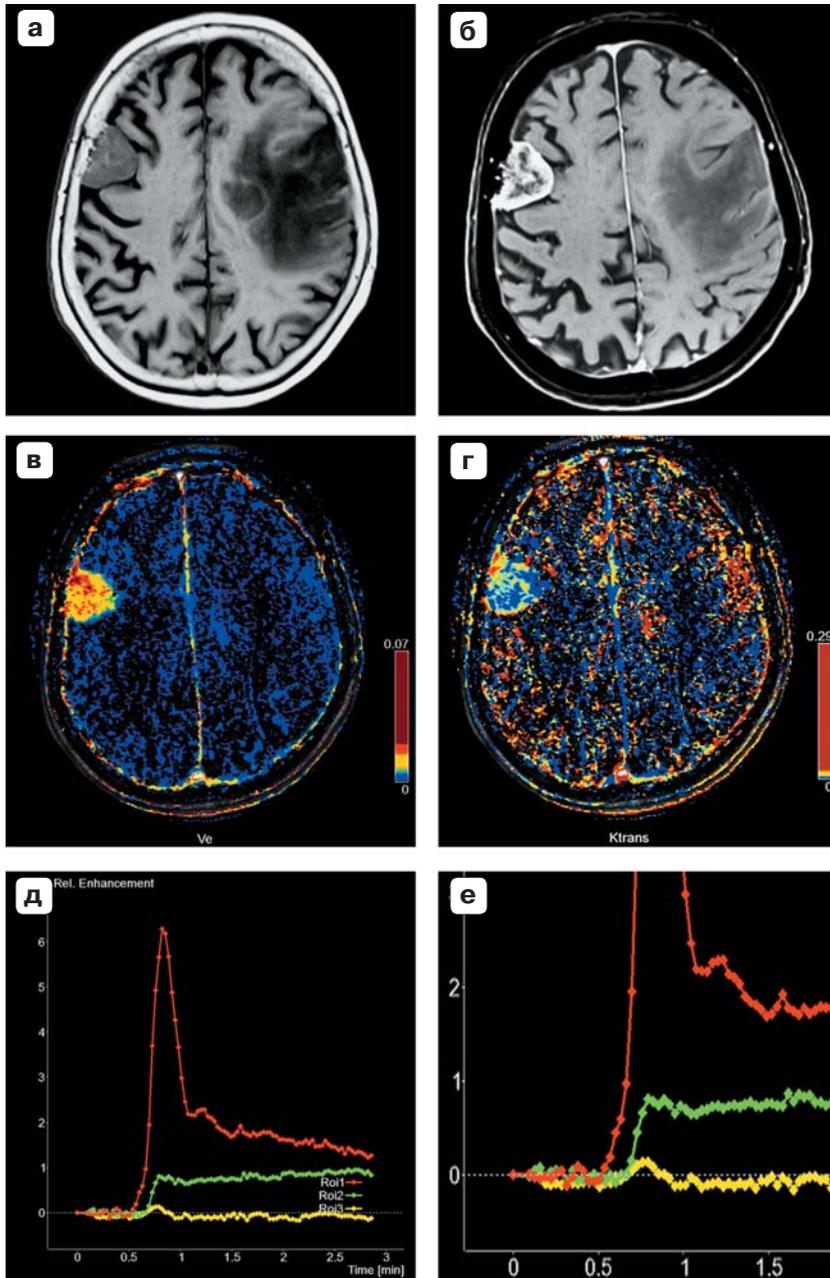


Рис. 2. Менингиома правой лобной доли и астроцитомы (Grade II) левой лобно-теменной доли. а – МРТ в режиме Т2ВИ: в правой лобной области визуализируется опухоль, широким основанием прилежащая к твердой мозговой оболочке; в контралатеральной (левой) лобно-теменной доле определяется объемное образование без четких контуров и признаков накопления КВ; б – МРТ в режиме Т1-VIBE после в/в введения контрастного вещества; в – параметрические карты K^{trans} ; г – параметрические карты V_e ; д – кривая “концентрация/время” (красный – артерия, зеленый – менингиома, желтый – астроцитомы); е – фрагмент кривой “концентрация/время” с увеличением в течение 1,5 с прохождения КВ. Отмечается быстрое достижение пика и формирование “плато” в менингиоме, отсутствие повышения концентрации в астроцитоме.

Результаты и их обсуждение

K^{trans} – константа диффузии КВ между плазмой крови и EES

Среднее значение K^{trans} в менингиомах ($0,097 \text{ мин}^{-1}$, диапазон $0,041\text{--}0,148 \text{ мин}^{-1}$) (рис. 2) было выше показателей K^{trans} в структуре глиальных опухолей как высокой ($0,058 \text{ мин}^{-1}$, диапазон $0,031\text{--}0,078 \text{ мин}^{-1}$), так и низкой степени злокачественности ($0,022 \text{ мин}^{-1}$, диапазон $0,011\text{--}0,04 \text{ мин}^{-1}$),

а также бóльшим по сравнению со значением K^{trans} в очагах метастатической природы.

Среднее значение K^{trans} в метастазах рака молочной железы ($0,06 \text{ мин}^{-1}$, диапазон $0,022\text{--}0,076 \text{ мин}^{-1}$) (рис. 3) было значительно ниже, чем в метастазах рака легкого ($0,079 \text{ мин}^{-1}$, диапазон $0,034\text{--}0,15 \text{ мин}^{-1}$) и метастазах меланомы ($0,079 \text{ мин}^{-1}$, диапазон $0,041\text{--}0,15 \text{ мин}^{-1}$). Обобщенные данные представлены в табл. 1.

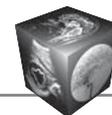


Рис. 3. Метастаз рака молочной железы в правой лобной доле. а – МРТ в режиме Т2ВИ: в правой лобной области – больших размеров солидно-кистозная опухоль с неравномерным накоплением контрастного препарата; б – МРТ в режиме Т1ВИ; в – МРТ в режиме Т1-VIBE после в/в введения КВ; г – фрагмент кривой “концентрация/время” с увеличением в течение 1,5 с прохождения. Отмечается быстрое достижение пика и формирование “плато”; д – параметрическая карта K^{trans} ; е – параметрическая карта V_e .

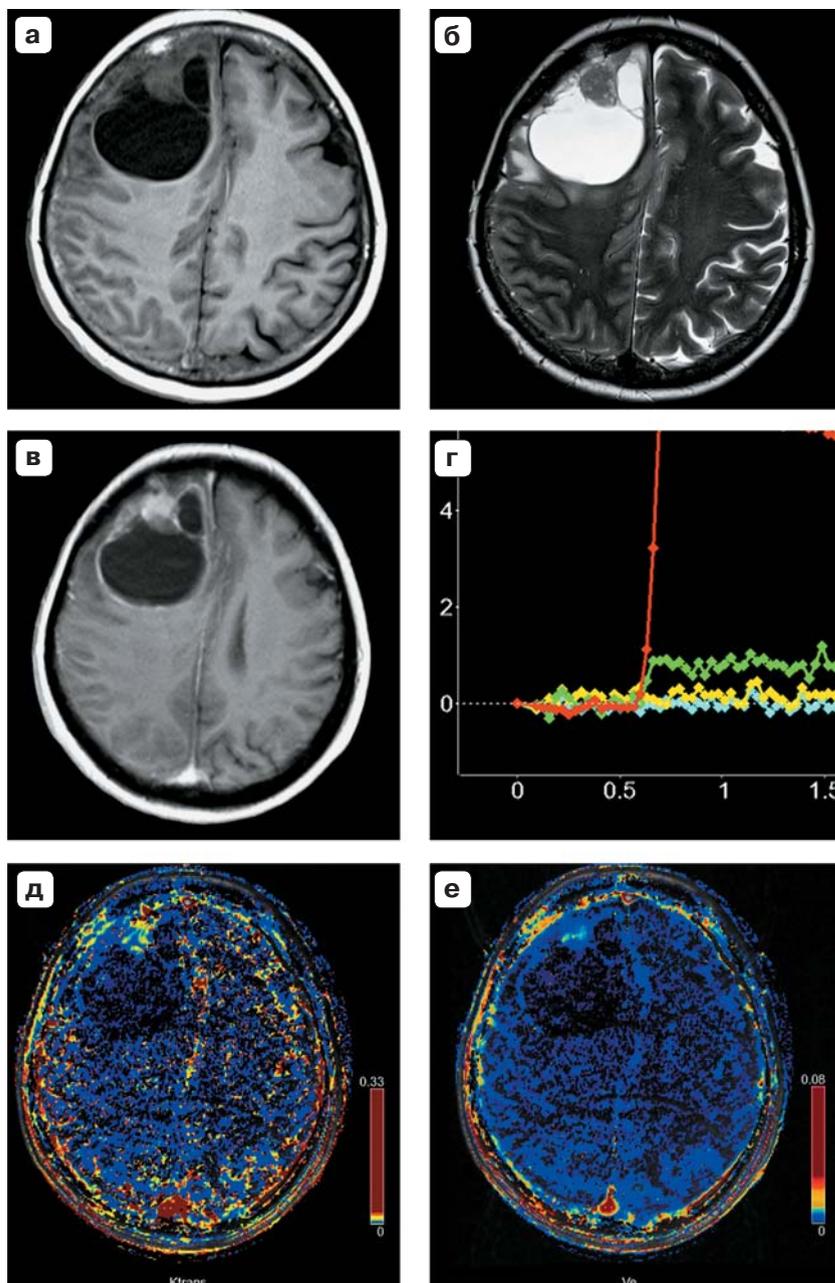


Таблица 1. K^{trans} в первичных и вторичных опухолях вещества головного мозга

	K^{trans}
Менингиомы	$0,097 \pm 0,019 \text{ мин}^{-1}$
Глиальные опухоли (Grade I–II)	$0,022 \pm 0,001 \text{ мин}^{-1}$
×Метастазы меланомы	$0,079 \pm 0,019 \text{ мин}^{-1\times}$
×Метастазы рака легкого	$0,079 \pm 0,01 \text{ мин}^{-1\times}$
××Глиальные опухоли (Grade III–IV)	$0,06 \pm 0,018 \text{ мин}^{-1\times\times}$
××Метастазы рака молочной железы	$0,06 \pm 0,009 \text{ мин}^{-1\times\times}$

Примечание. Отмечены схожие показатели K^{trans} в опухолях различной природы и морфологической структуры: а) метастазы меланомы против метастазов рака легкого; б) глиальных опухолей (Grade III–IV) vs mts рака молочной железы.



**V_e (EES) – объемная доля
интерстициального пространства**

Средние значения V_e в менингиомах оказались наибольшими (0,151, диапазон 0,041–0,721). Наименьшие показатели V_e отмечены в глиальных опухолях низкой степени злокачественности (0,029, диапазон 0,011–0,074). Средние значения параметра в метастатических очагах различной структуры уменьшаются в следующей последовательности: метастазы рака легкого (0,132, диапазон 0,03–0,321), рака молочной железы (0,109, диапазон 0,033–0,237) и меланомы (0,079, диапазон 0,04–0,108). Обобщенные данные представлены в табл. 2.

**K_{ep} – константа рефлюкса
из EES в плазму крови**

Среднее значение K_{ep} в структуре метастазов меланомы (1,14 мин⁻¹, диапазон 0,599–2,544 мин⁻¹) значительно превышало средние значения K_{ep} во всех других исследованных образованиях. Не было выявлено достоверных отличий между показателями в менингиомах (0,82 мин⁻¹, диапазон 0,33–0,721 мин⁻¹), глиальных опухолях низкой (0,86 мин⁻¹, диапазон 0,29–0,901 мин⁻¹ соответственно) и высокой степени злокачественности (0,92 мин⁻¹, диапазон 0,29–1,934 мин⁻¹) (рис. 4). K_{ep} в метастазах рака легкого (0,75 мин⁻¹, диапазон 0,269–0,9 мин⁻¹) оказался близок к показателю обратной диффузии K_B из внеклеточного внесосудистого пространства в сосудистое русло в метастазах рака молочной железы (0,63 мин⁻¹, диапазон 0,26–1,0 мин⁻¹). Обобщенные данные представлены в табл. 3.

Неограниченный инвазивный рост и метастазирование являются основными проявлениями прогрессирования злокачественной опухоли, а главным патогенетическим звеном, обеспечивающим этот процесс, – неоангиогенез. Головной мозг – один из наиболее кровоснабжаемых органов; в свою очередь отдельные опухоли головного

мозга также относятся к одним из наиболее васкуляризированных новообразований. Всем видам опухолей головного мозга необходимо достаточное кровоснабжение для поддержания жизнедеятельности и роста [12]. Доказанная зависимость опухолевого роста и метастазирования от способности к образованию новых сосудов предоставила возможность использования этого явления в целях диагностики новообразований головного мозга и в применении антиангиогенных лекарственных препаратов для лечения пациентов [26].

Кровеносные сосуды головного мозга значительно отличаются по своей структуре от сосудов других органов. Неизмененные кровеносные сосуды головного мозга состоят из клеток трех типов, образующих и поддерживающих ГЭБ: эндотелиальных клеток, пери- и астроцитов. Отличительной особенностью сосудов головного мозга является отсутствие фенестраций и межклеточных щелей между эндотелиальными клетками, делая тем самым эндотелиальную выстилку сплошной [27]. Эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу и образуют плотные контакты, предназначенные для предотвращения проникновения путем пассивной диффузии различных посторонних веществ в паренхиму головного мозга через ГЭБ клеток и даже мелких молекул более 500 кД [28]. Таким образом, эндотелиальная выстилка является механическим барьером для инородных веществ и крупных молекул. Пассивный транспорт через клеточные мембраны ГЭБ происходит так же, как и пассивная диффузия в других эндотелиальных клетках [29]. Уровень покрытия перicyтами эндотелиального слоя капилляра коррелирует с проницаемостью сосудистой стенки. Перicyты синтезируют ряд вазоактивных веществ и играют важную роль в ангиогенезе [30, 31].

Опухолевые сосуды имеют значительно больший диаметр и более толстую базальную мембрану по сравнению с неизмененными сосудами. Расширенные и пролиферирующие кровеносные

Таблица 2. V_e в первичных и вторичных опухолях вещества головного мозга

	V_e
Менингиомы	0,151 ± 0,017
Глиальные опухоли (Grade I–II)	0,029 ± 0,003
Метастазы меланомы	0,079 ± 0,027
Глиальные опухоли (Grade III–IV)	0,07 ± 0,028
Метастазы рака легкого	0,132 ± 0,02
Метастазы рака молочной железы	0,109 ± 0,005

Примечание. Отмечены схожие показатели V_e в опухолях различной природы и морфологической структуры: mts меланомы vs глиальных опухолей (Grade III–IV).



Рис. 4. Глиобластома левой височной области. а – МРТ в режиме T2ВИ: опухолевое поражение левой височной области с активным накоплением контрастного препарата в новообразовании; б – МРТ в режиме T1ВИ; в – МРТ в режиме T1-VIBE после в/в введения КВ; г – фрагмент кривой “концентрация/время” с увеличением в течение 1,5 с прохождения КВ. Отмечается быстрое достижение пика и формирование “плато”; д – параметрическая карта K^{trans} ; е – параметрическая карта V_e .

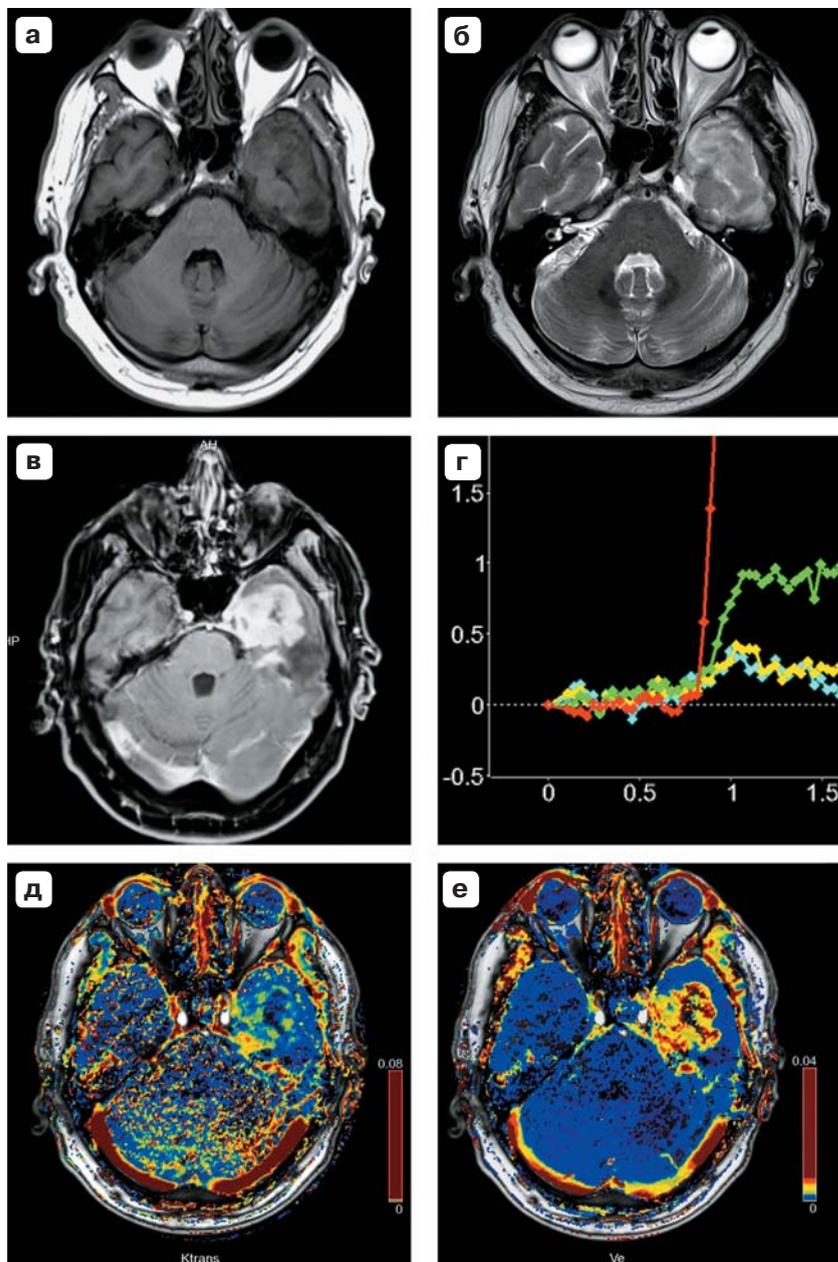


Таблица 3. K_{ep} в первичных и вторичных опухолях вещества головного мозга

	K_{ep}
Метастазы меланомы	$1,14 \pm 0,331 \text{ мин}^{-1}$
Менингиомы	$0,82 \pm 0,4 \text{ мин}^{-1}$
Глиальные опухоли (Grade I–II)	$0,86 \pm 0,119 \text{ мин}^{-1}$
Глиальные опухоли (Grade III–IV)	$0,92 \pm 0,26 \text{ мин}^{-1}$
Метастазы рака легкого	$0,075 \pm 0,1 \text{ мин}^{-1}$
Метастазы рака молочной железы	$0,063 \pm 0,193 \text{ мин}^{-1}$

Примечание. Отмечены схожие показатели K_{ep} в опухолях различной природы и морфологической структуры. а – менингиома vs глиальных опухолей (Grade III–IV) и глиальных опухолей (Grade I–II); б – mts рака легкого vs mts рака молочной железы.



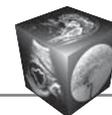
сосуды характеризуют высокозлокачественные первичные новообразования головного мозга и внутримозговые метастазы из различных по локализации первичных опухолей. Например, кровеносные сосуды в глиобластоме извилистые, дезорганизованные, высокопроницаемые и характеризуются патологическими изменениями в эндотелиальной стенке, перичитарном покрытии и базальной мембране [28, 32]. Изучены различные механизмы неоваскуляризации: рост опухолевых клеток вокруг уже имеющихся сосудов (сосудистая кооптация), образование сосудов (неоангиогенез) и васкулогенез. Все описанные механизмы могут осуществляться одновременно. По данным ряда авторов, в первичных и вторичных опухолях головного мозга в первую очередь происходит рост опухоли за счет кооптации внутримозговых сосудов, а присоединение неоангиогенеза начнется только при опухолевой прогрессии [33, 34]. По указанным причинам при достижении опухолю размеров $>1-2$ мм в диаметре происходит как структурное, так и функциональное нарушение ГЭБ. Отмечено, что отдельные функции ГЭБ сохраняются и в опухолевой микросреде, что свидетельствует о его временной и пространственной гетерогенности. Например, интракраниальная опухоль имеет менее интенсивный транссосудистый транспорт по сравнению с опухолью, расположенной вне ЦНС [21]. Известно, что хотя интракраниальные метастазы карциномы молочной железы обладают повышенной ангиогенной активностью по сравнению с первичной опухолью, сосуды этих метастазов менее проницаемы [35]. Гетерогенная проницаемость сосудов вызывает нарушение тока крови, что приводит к неравномерной доставке кислорода и переносимых кровью лекарственных средств.

Наиболее часто применяемыми для интерпретации тканевой диффузии параметрами, основанными на многокомпонентной модели биологической ткани, являются K^{trans} , V_e и K_{ep} . Преимуществами измерения K^{trans} является возможность количественной оценки степени накопления КВ как временной функции [36]. K^{trans} отображает проницаемость сосудов, если движение КВ в различных средах ткани не ограничено преимущественно регионарным кровотоком. Высокие значения K^{trans} будут получены там, где имеются повышенный ток крови, повышенная проницаемость сосудов, большая поверхность сосудов или большое количество внесосудистого контрастного препарата в вокселе. Значения K^{trans} зависят от объема и тока крови, проницаемости и площади поверхности эндотелия, размера и формы сосуда, а также объема внесосудистого внесосудистого пространства.

K^{trans} – математическая функция, описывающая взаимоотношение между входной артериальной функцией (AIF) и изменениями концентрации КВ в каждом вокселе. Применительно к опухолям головного мозга значение параметра K^{trans} может свидетельствовать о степени нарушения ГЭБ.

На практике фармакокинетический анализ достаточно сложен и выбор подходящей фармакокинетической модели обсчета данных зависит от подлежащих изучению параметров. Для определения входной артериальной функции (AIF) и кривой накопления КВ тканью каждый вариант обсчета фармакокинетических данных использует метод аппроксимации кривых. Данные функции используются для получения параметров, описывающих взаимоотношение AIF и содержания КВ в тканях. Количественный анализ данных должен включать в себя количественную математическую модель, описывающую фармакокинетику контрастного препарата. Модель должна включать описание каждого из указанных параметров и описывать их потенциальную взаимосвязь, которая может повлиять на распределение контрастного препарата между сосудистым и внесосудистым внесосудистым пространствами.

Выявлены значительные различия в характере раннего контрастирования среди различных опухолей головного мозга, что относится к степени васкуляризации опухоли и количеству поступления КВ во внесосудистое внесосудистое пространство. По данным К. Ohno и соавт., 1978 [37], О.В. Paulson и М.М. Hertz, 1983 [38], Н.В. Larsson и соавт., 1990 [39], P.S. Tofts и A.G. Kermode, 1991 [40], показатели K^{trans} в менингиомах значительно превосходят таковые в глиальных опухолях и метастазах различной первичной локализации (табл. 4). Н.С. Roberts и соавт., 2001 [41] и Н.А. Haroon и соавт., 2002a [42], 2002b [43] было установлено, что высокозлокачественные глиальные опухоли имеют более высокие значения K^{trans} по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности. Х.Р. Zhu и соавт. (2000) изучали различия между глиальными опухолями, невриномами и менингиомами и выявили наиболее высокие показатели K^{trans} в менингиомах по сравнению с глиальными опухолями и невриномами. При сравнении значений V_e была выявлена следующая последовательность (табл. 5): наиболее высокие – у невриноме, менингиоме и наименьшие – в опухолях глиального ряда [44]. Данное исследование подтвердило результаты предыдущих исследователей [45], которые продемонстрировали, что при флуоресцентной и электронной микроскопии наибольшее внесосудистое внесосудистое пространство наблюдается в невриномах, а K^{trans} – в менингиомах.

**Таблица 4.** Сравнение параметров K^{trans} по данным зарубежной литературы

Авторы	Глиальные опухоли			Менингиомы	Метастазы	Лимфома
	Grade II	Grade III/АГ	Grade IV/ГБ			
Andersen C., Jensen F.T., 1998 [46]	–	–	$0,039 \pm 0,026$ (n = 7)	$0,143 \pm 0,109$ (n = 6)	$0,072 \pm 0,042$ (n = 4)	–
Johnson G. и соавт., 2002 [47]	–	–	$0,084 \pm 0,096$ (n = 7)	$0,378 \pm 0,192$ (n = 7)	–	$0,036 \pm 0,012$ (n = 6)
Haroon H.A. и соавт., 2002 [42, 43]	$<0,01$ (n = 1)	$0,034 \pm 0,006$ (n = 2)	$0,044 \pm 0,02$ (n = 8)	–	–	–
Zhu X.P. и соавт., 2000 [44]	–	$0,085 \pm 0,021$ (n = 2)	$0,22 \pm 0,044$ (n = 3)	$0,278 \pm 0,195$ (n = 5)	–	–

Таблица 5. Сравнение параметров V_e по данным зарубежной литературы

Авторы	Глиальные опухоли		Менингиомы	Метастазы
	Grade III	Grade IV/ГБ		
Zhu X.P. и соавт., 2000 [44]	$25,0 \pm 1,4$ (n = 2)	$19,3 \pm 3,8$ (n = 3)	$33,8 \pm 8,5$ (n = 5)	–
Andersen C., Jensen F.T., 1998 [46]	–	$19,1 \pm 13,5$ (n = 7)	$29,5 \pm 17,4$ (n = 6)	$16,0 \pm 16,9$ (n = 4)

Необходимо с осторожностью относиться к сравнению значений параметра K^{trans} и V_e с данными, полученными другими авторами из-за применения различных способов сбора данных (пространственное и временное разрешение) и использования разных фармакокинетических моделей обьсчета. Это в свою очередь затрудняет определение номинальных значений данных параметров, которые можно было бы рассматривать в качестве дискриминантных [36]. Однако, несмотря на разные исследовательские подходы, даже при различающихся у разных авторов цифровых показателях обсуждаемых параметров, можно проследить одну тенденцию: высокозлокачественные глиальные опухоли имеют более высокие значения K^{trans} по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности; наиболее высокие показатели K^{trans} – в менингиомах (по сравнению с глиальными опухолями и невриномами) (см. табл. 4), наиболее высокие значения V_e – у невриноме, менингиоме и наименьшие – в опухолях глиального ряда (см. табл. 5).

Отсутствие отличий в значениях K^{trans} и V_e в разных опухолях вещества головного мозга может быть обусловлено в одинаковой степени выраженным повышением проницаемости сосудов в сравниваемых новообразованиях.

Различия между показателями K^{trans} и V_e обусловлены в большей степени развитой сетью обладающих повышенной проницаемостью незрелых патологических сосудов: более злокачественные глиальные опухоли характеризуются более высокими показателями обозначенных параметров. Выявленные различия в показателях перфузии глиальных опухолей разной степени злокаче-

ственности могут быть объяснены массивной сосудистой пролиферацией в высокозлокачественных опухолях по сравнению с сосудами в опухолях низкой степени злокачественности, которые в свою очередь схожи с неизменными сосудами. Наиболее высокие значения параметров K^{trans} и V_e (превышают таковые во всех исследованных нами первичных и вторичных злокачественных новообразованиях вещества головного мозга) обнаружены также и в менингиомах, что, очевидно, связано с превосходящей степенью васкуляризации и с наиболее интенсивным внутриопухолевым кровотоком в структуре последних.

Полученные предварительные результаты позволяют констатировать существование различий в показателях тканевой перфузии в различных метастатических опухолях вещества головного мозга. По мере убывания значений исследованных параметров эти новообразования распределились следующим образом:

- по показателю K^{trans} : менингиомы, метастазы меланомы, метастазы рака легкого, метастазы рака молочной железы, высокозлокачественные глиальные опухоли (Grade III–IV), низкокзлокачественные глиальные опухоли (Grade I–II).

- по показателю V_e : менингиомы, метастазы рака легкого, метастазы рака молочной железы, метастазы меланомы, высокозлокачественные глиальные опухоли и низкокзлокачественные глиомы.

- по показателю K_{ep} : метастазы меланомы, менингиомы, высокозлокачественные глиальные опухоли, низкокзлокачественные глиальные опухоли, метастазы рака легкого и метастазы рака молочной железы.



Таблица 6. Количественные параметры, характеризующие тканевую перфузию в первичных и вторичных опухолях вещества головного мозга

	K^{trans}	V_e	K_{ep}
Менингиомы	$0,097 \pm 0,019 \text{ мин}^{-1}$	$0,151 \pm 0,017$	$0,82 \pm 0,4 \text{ мин}^{-1}$
Глиальные опухоли (Grade I–II)	$0,022 \pm 0,001 \text{ мин}^{-1}$	$0,029 \pm 0,003$	$0,086 \pm 0,119 \text{ мин}^{-1}$
Метастазы меланомы	$0,079 \pm 0,019 \text{ мин}^{-1}$	$0,079 \pm 0,027$	$1,14 \pm 0,331 \text{ мин}^{-1}$
Метастазы рака легкого	$0,079 \pm 0,01 \text{ мин}^{-1}$	$0,132 \pm 0,02$	$0,075 \pm 0,1 \text{ мин}^{-1}$
Глиальные опухоли (Grade III–IV)	$0,06 \pm 0,018 \text{ мин}^{-1}$	$0,07 \pm 0,028$	$0,92 \pm 0,26 \text{ мин}^{-1}$
Метастазы рака молочной железы	$0,06 \pm 0,009 \text{ мин}^{-1}$	$0,109 \pm 0,005$	$0,063 \pm 0,193 \text{ мин}^{-1}$

Характерными для разных опухолевых поражений головного мозга являются следующие сочетания средних показателей K^{trans} , V_e и K_{ep} (табл. 6).

Полученные результаты показали, что и количественный анализ показателей тканевой перфузии, проводимый как в отдельности для K^{trans} , V_e и K_{ep} , так и в комплексе, не позволяет однозначно высказаться в пользу принадлежности исследуемых патологических очагов в веществе головного мозга тому или иному виду внутримозговых новообразований. Мы полагаем, что наибольшие дифференциально-диагностические затруднения при интерпретации результатов МР-ДК будут вызывать высокзлокачественные глиальные опухоли (Grade III–IV), так как количественная характеристика каждого из применяемых для изучения особенностей тканевой перфузии в таких опухолях параметров (K^{trans} , V_e и K_{ep}) мало отличается от количественной характеристики соответствующих параметров в ряде других опухолей вещества головного мозга (менингиом, метастазов рака молочной железы, метастазов меланомы).

Заключение

Наиболее высокие показатели K^{trans} и V_e отмечали в тканях менингиом, а наименьшие – в глиальных опухолях низкой степени злокачественности (Grade I–II).

Незначительные различия, обнаруживаемые при количественной оценке каждого из изучаемых показателей тканевой перфузии (K^{trans} , V_e и K_{ep}) в отдельности, не позволяют достоверно различать между собой некоторые виды опухолевых поражений вещества головного мозга:

– для K^{trans} : а) метастазы рака легкого от метастазов меланомы, б) метастазы рака молочной железы от глиальных опухолей (Grade III–IV);

– для V_e : метастазы меланомы от глиальных опухолей (Grade III–IV);

– для K_{ep} : а) метастазы рака легкого от метастазов рака молочной железы, б) менингиомы от глиальных опухолей (Grade III–IV).

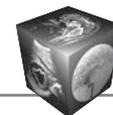
При возникновении неразрешимых по данным МР-ДК затруднений при проведении дифферен-

циальной диагностики глиальных опухолей (Grade III–IV) от менингиом, метастазов рака молочной железы и метастазов меланомы необходимо включение в диагностический алгоритм других способов медицинской визуализации и клинического обследования, направленных на поиск и идентификацию первичной злокачественной опухоли вне мозговой локализации (рак молочной железы, меланомы) либо на исключение ее существования (менингиома).

МР-ДК – потенциально перспективный и требующий дальнейшего изучения метод, позволяющий предполагать возможность проведения эффективной дифференциальной диагностики различных новообразований головного мозга путем совокупной оценки фармакокинетических параметров, предоставляющих ценную информацию о гемодинамических и пролиферативных свойствах опухолевой ткани. Обнаруженные в данной работе особенности тканевой перфузии при различных опухолевых поражениях вещества головного мозга диктуют необходимость дальнейшего накопления клинического материала с целью разработки дифференциально-диагностических критериев, основанных на данных МР-ДК.

Список литературы / References

1. Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 157 с.
Marchenko S.V. Combination therapy of high grade brain gliomas: Dis. PhD. SPb., 1997. 157 p. (In Russian)
2. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics and biology. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2004; 63: 275–286.
3. Dowd C.F., Halbach V.V., Higashida R.T. Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization. Neurosurg. Focus. 2003; 15 (1): E10.
4. Kim L.S., Huang S., Lu W. et al. Vascular endothelial growth factor expression promotes the growth of breast cancer brain metastases in nude mice. Clin. Exp. Metastasis. 2004; 21 (2): 107–118.
5. Siomin V., Vogelbaum M., Kanner A. et al. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. J. Neurooncol. 2004; 67 (1–2): 115–121.



6. Brem S., Panatelli J.G. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery (Suppl.)*. 2005; 57 (5): 5–9.
7. Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J. Neurooncol.* 2005; 75: 5–14.
8. Красовский Е.Б. Опухоли мозга и мозговых оболочек. В 2-х томах. Т. 2: Патологическая анатомия. М.: Московская правда, 1958. 720 с.
Krasovskiy E.B. Brain and arachnoid membrane tumors. In 2 vol. V. 2: Pathology anatomy. M.: Moscovskaya pravda, 1958. 720 p. (In Russian)
9. Мартынов Ю.С., Идрисова М.И. Поражение головного мозга при раке легких. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1981; 11: 1601–1606.
Martynov Yu.S., Idrisova M.I. Damage of a brain at lung cancer. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1981; 11: 1601–1606. (In Russian)
10. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 494–500.
11. Holash J., Maisonpierre P.C., Compton D. et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumor mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*. 1999; 284 (5422): 1994–1998.
12. Blouw B., Song H., Tihan T. et al. The hypoxic response of tumors is dependent on their microenvironment. *Cancer Cell*. 2003; 4: 133–146.
13. Baert A.L., Sartor K. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. Berlin etc.: Springer, 2005; 6: 81–92.
14. Долгушин М.Б. Нейровизуализация метастазов злокачественных опухолей в головном мозге и оценка эффективности их лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 24 с.
Dolgushin M.B. Neurovisualization and treatment response assessment of brain metastases: Autoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2012. 24 p. (In Russian)
15. Blaschuk O.W., Rowlands T.M. Cadherins as modulators of angiogenesis and the structural integrity of blood vessels. *Cancer Metastasis Rev.* 2000; 19 (1–2): 1–5.
16. 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; 76: 153–162.
17. Arnold S.M., Patchell R.A. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2001; 15: 1085–1107.
18. Roberts T.P. Physiologic measurements by contrast-enhanced MR imaging: expectations and limitations. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1997; 7: 82–90.
19. Hwang T., Close T., Grego J. et al. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer*. 1996; 77: 1551–1555.
20. Leenders W., Kusters B., Pikkemaat J. Vascular endothelial growth factor-A determines detectability of experimental melanoma brain metastasis in GD-DTPA-enhanced MRI. *Int. J. Cancer*. 2003; 105 (4): 437–443.
21. Byrne T., Cascino T., Posner J. Brain metastasis from melanoma. *J. Neurooncol.* 1983; 1: 313–317.
22. Nussbaum E., Djalilian H., Cho K. et al. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996; 78: 1781–1788.
23. Tofts P.S., Brix G., Buckley D.L. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999; 10: 223–232.
24. Weidner N. Tumoral vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow. *J. Pathol.* 1998; 184: 119–122.
25. Bisese J. MRI of cranial metastasis. *Sem. Ultrasound CT MR*. 1992; 13: 473–483.
26. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M. et al. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin echo echo-planar imaging techniques. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1306–1315.
27. Pavelka M., Roth J. Funktionelle Ultrastruktur. Wien: Springer-Verlag, 2009: 234–235.
28. Plate K.H., Mennel H.D. Vascular morphology and angiogenesis in glial tumors. *Exp. Toxicol. Pathol.* 1995; 47: 89–94.
29. Fagerholm U. The highly permeable blood-brain barrier: an evaluation of current opinions about brain uptake capacity. *Drug. Discov. Today*. 2007; 12: 1076–1082.
30. Sims D.E. Diversity within pericytes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27: 842–846.
31. Shepro D., Morel N.M. Pericyte physiology. *FASEB*. 1993; 7: 1031–1038.
32. Jain R.K., di Tomaso E., Duda D.G. et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat. Rev. Neurosci* 2007; 8 (8): 610–622.
33. Chao H., Hirschi K.K. Hemato-vascular origins of endothelial progenitor cells? *Microvasc. Res.* 2010; 79: 169–173.
34. Dome B., Dobos J., Tovari J. et al. Circulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells: Characterization, mobilization, and therapeutic considerations in malignant disease. *Cytometry A*. 2008; 73: 186–193.
35. Monsky W.L., Mouta Carreira C., Tsuzuki Y. et al. Role of host microenvironment in angiogenesis and microvascular functions in human breast cancer xenografts: mammary fat pad versus cranial tumors. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 1008–1013.
36. Kassner A., Thornhill R. Measurements the integrity of the human blood-brain barrier using magnetic resonance imaging. *Methods Mol. Biol.* 2011; 686: 229–245.
37. Ohno K., Pettigrew K.D., Rapoport S.I. Lower limits of cerebrovascular permeability to nonelectrolytes in the conscious rat. *Am. J. Physiol.* 1978; 235 (3): 299–307.
38. Paulson O.B., Hertz M.M. Tracer kinetics and physiologic modeling. In: Lambrecht R.M., Rescigno A (eds). *Theory to practice. Lecture notes in biomathematics*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1983: 429–444.
39. Larsson H.B., Stubgaard M., Frederiksen J.L. et al. Quantification of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn. Reson. Med.* 1990; 16: 117–131.
40. Tofts P.S., Kermode A.G. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn. Reson. Med.* 1991; 17: 357–367.
41. Roberts H.C., Roberts T.P., Bollen A.W. et al. Correlation of microvascular permeability derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic grade and tumor labeling index: a study in human brain tumors. *Acad. Radiol.* 2001; 8 (5): 384–391.
42. Haaron H.A., Buckley D.L. Patankar T.A. et al. A comparison of Ktrans measurements in gliomas obtained with convectional and first pass model. *Proc. 10th Intern. Magn. Reson. Med. Hawaii*. 2002a; 663.
43. Haaron H.A., Patankar T.A., Dow G. et al. Relationship between vascular endothelial permeability and histological



- grade in human gliomas using a novel first pass model. Proc 10th Intern. Magn. Reson. Med. Hawaii. 2002b; 2113.
44. Zhu X.P., Li K.L., Kamaly-Asl I.D. et al. Quantification of endothelial permeability, leakage space, and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2* contrast-enhanced dynamic MR imaging. J. Magn. Reson. Imaging. 2000; 11: 575–585.
45. Long D.M. Vascular ultrastructure in human meningiomas and schwannomas. J. Neurosurg. 1973; 38: 409–419.
46. Andersen C., Jensen F.T. Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. Acta Neurochir (Wien). 1998; 140: 919–924.
47. Johnson G., Wetzel S., Cha S. et al. Simultaneous measurement of blood volume and vascular transfer constant by first pass pharmacokinetic modeling. Proc 10th Intern Magn. Reson. Med. Hawaii. 2002; 2123.

ПОДПИСКА



на научно-практический журнал
“МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ”
на 2015 год **Выходит 6 раз в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати для частных лиц: на год – 1800 рублей (индекс 47934), на полгода – 900 рублей (индекс 71687); для организаций: на год – 3600 рублей (индекс 47935), на полгода – 1800 рублей (индекс 71688).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

**Контакты
по вопросам подписки
и приобретения**

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д. 25.
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.