

ДИФФУЗИОННЫЕ ДАННЫЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ И ИНСТРУМЕНТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Уразова К.А. ^{1,3}, Горлачёв Г.Е. ², Черняев А.П. ³, Голанов А.В. ¹

¹ ФГАУ "НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения России, отделение радиохирургии и радиотерапии; Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16, info@nsi.ru.

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, info@gonc.ru.

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины; Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, info@rector.msu.ru.

Сведения об авторах:

Уразова Ксения Александровна – инженер-физик отделения радиохирургии и радиотерапии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России (г. Москва, Россия), аспирант кафедры физики ускорителей и радиационной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия), e-mail: kurazova@nsi.ru. ORCID iD 0000-0002-7725-5090.

Горлачёв Геннадий Ефимович – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник группы клинической дозиметрии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия), e-mail: ggorlachev@outlook.com. ORCID iD 0000-0003-4386-4223.

Черняев Александр Петрович – д-р. физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой физики ускорителей и радиационной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия), e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-5250-046X.

Голанов Андрей Владимирович – д-р. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России (г. Москва, Россия), e-mail: Golanov@nsi.ru. ORCID iD 0000-0002-0976-4547.

Автор, ответственный за ведение переписки:

Уразова Ксения Александровна, e-mail: kurazova@nsi.ru, моб тел. 8-916-959-4079.

РЕЗЮМЕ

Использование различных карт количественных характеристик диффузии несёт в себе большой потенциал для медицинской диагностики и терапии патологии головного мозга, так как потенциально позволяет классифицировать опухоли, определять степень их

злокачественности, дифференцировать различные морфологические структуры опухолевых и неопухолевых патологических процессов (таких как строма опухоли, зоны некроза, кисты, различные виды отека и т.д.), прогнозировать течение и исход заболеваний, в частности клинический ответ на проведённое лечение. На основе диффузионно-взвешенной томографии возможна реализация трехмерной реконструкции волокон белого вещества головного мозга, называемая трактографией. Помимо уникальной возможности визуализировать расположение трактов относительно интракраниальных патологических изменений, данная технология позволяет строить и анализировать комплексные карты сложных сетей связей в головном мозге («коннектомика»).

Обзор посвящён обсуждению физико-технической концепции диффузионно-взвешенной томографии, ключевых направлений применения в случае опухолевых и неопухолевых процессов, а также проблем, затрудняющих процесс корректной интерпретации результатов. Так как на данный момент остаётся актуальной задача разработки программного обеспечения для работы с диффузионными данными МРТ, то в данном обзоре представлен собственный опыт разработки приложения в рамках проекта по созданию эффективных методик обработки диффузионных данных и построению трактов белого вещества головного мозга.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенная томография, трактография, головной мозг, нейронауки.

АНГЛОЯЗЫЧНЫЙ БЛОК

DIFFUSION DATA OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY: DEVELOPMENT OF METHODOLOGY AND INSTRUMENTS OF USING IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BRAIN DISEASES

Urazova K.A.^{1,3}, Gorlachev G.E.², Chernyaev A.P.³, Golanov A.V.¹

¹ «N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, department of Radiosurgery and Radiotherapy, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya Str., Moscow, 125047, Russian Federation, info@nsi.ru.

² «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation, info@ronc.ru.

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, department of accelerator's physics and radiation medicine, 1, Leninskie gory, Moscow, 119991, c, info@rector.msu.ru.

ABSTRACT

The using of various maps of diffusion's quantitative characteristics carries great potential for medical diagnostics and therapy of brain diseases. It potentially allows one to classify tumors, to

determine their degree of malignancy, to differentiate various morphological structures of tumor and non-tumor pathological processes (such as tumor stroma, necrosis zones, cysts, various types of edema, etc.), to predict the dynamics and outcome of diseases, in particular, the clinical response to the treatment. On the base of diffusion-weighted tomography, it is possible to implement a 3D-reconstruction of the white matter fiber pathways of the brain, named tractography. In addition to the unique ability to visualize the location of tracts in relation to intracranial pathological changes, this technology allows to build and analyze complex maps of brain's communication networks ("connectomics").

The review highlights the discussion of the physical and technical concept of diffusion-weighted tomography, key ways of application in the cases of tumor and non-tumor processes, problems that complicate the process of correct interpretation of the results. Since the problem of developing software for working with diffusion MRI remains relevant, this review presents our own experience in developing an application as part of a project to create effective methods for processing diffusion data and white matter's tracts reconstructing.

Key words: magnetic resonance imaging, diffusion-weighted tomography, tractography, brain, neuroscience.

Author information

Urazova Ksenia A. - Engineer-Physicist of the Department of Radiosurgery and Radiotherapy, N.N. Burdenko Neurosurgery Institute; PhD student of the Department of Physics of Accelerators and Radiation Medicine, Moscow State University. M.V. Lomonosov; Moscow, Russian Federation, e-mail: kurazova@nsi.ru. ORCID iD 0000-0002-7725-5090.

Gorlachev Gennady E. - Cand. Physico-Mathematical Sciences, Senior Researcher, Clinical Dosimetry Group, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Moscow, Russian Federation, e-mail: ggorlachev@outlook.com. ORCID iD 0000-0003-4386-4223.

Chernyaev Alexander P. - Doctor of Physico-Mathematical Sciences, Professor, Head of the Department of Accelerator Physics and Radiation Medicine, Moscow State University M.V. Lomonosov; Moscow, Russian Federation, e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-5250-046X.

Golanov Andrey V. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Radiosurgery and Radiotherapy, N.N. Burdenko Neurosurgery Institute; Moscow, Russian Federation, e-mail: Golanov@nsi.ru. ORCID iD 0000-0002-0976-4547.

УДК: 53.06, 616-71

ВВЕДЕНИЕ

Интроскопия является ключевой дисциплиной в медицинской диагностике. Технические достижения, как в конструкции томографов, так и в программном обеспечении для них, позволили решить существующие проблемы, и открыть новые научные направления, которые ранее не могли быть инвазивно изучены на живых людях. В этом контексте диффузионно-взвешенная томография (ДВТ) стала широко используемой методикой исследования структуры и функций мозга, поскольку она позволяет проводить измерения ориентации волокон белого вещества в режиме *in vivo*. Это особенно актуально в областях стереотаксической радиохирургии и нейрохирургии, где важно оценивать степень вовлечения функционально значимых зон в патологический процесс, при этом в определенных случаях стандартного набора изображений (T1w, T1w с контрастом, T2w, FLAIR и т.д.) может быть недостаточно для того, чтобы дифференцировать различные морфологические структуры при опухолевых и неопухолевых патологических процессах.

ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФФУЗИОННЫХ ДАННЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

ДВТ представляет собой технику магнитно-резонансной томографии (МРТ), дающую информацию о микроскопических смещениях молекул воды, которые происходят в биологических тканях за счёт физической диффузии.

Пусть вектор \mathbf{r}_0 - начальное положение частицы в момент времени $t=0$, а вектор \mathbf{r} - её последующее положение в момент времени $t=\tau$. Обобщая уравнение Эйнштейна [1] на случай анизотропной среды, получаем:

$$D = \frac{1}{6\tau} \langle \mathbf{R}^T \cdot \mathbf{R} \rangle = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}, \quad (1)$$

где D - тензор диффузии, вектор $\mathbf{R} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$ показывает перемещение частицы. Можно показать, что этот тензор второго ранга является симметричным и положительно определенным, а также то, что его собственные значения вещественны.

Для вычисления тензора диффузии $D(\mathbf{r})$ необходимо получить несколько ДВТ в различных неколлинеарных направлениях градиента g_k ($k = 1, \dots, N$) [2]. В общем виде тензор диффузии может быть рассчитан путем решения следующей системы уравнений:

$$S_k(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) e^{-b \hat{g}_k^T \cdot D(\mathbf{r}) \cdot \hat{g}_k}, \quad \text{где } \hat{g}_k = \frac{g_k}{\|g_k\|}, \quad (2)$$

где $S_0(\mathbf{r})$ - сигнал в отсутствии диффузионных градиентов (т.е. $\|g\| = 0$).

Коэффициент b – это так называемый b -фактор, введенный в работе [3] и определенный как:

$$b_k = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \|g\|^2, \quad (3)$$

где γ - гиромагнитное отношение водорода (42,58 МГц/Тл), δ – длительность сигнала, Δ - время между приложением этих импульсов.

Плотность распределения $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ для анизотропной среды:

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3|D|}} e^{-\frac{(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^T \cdot D^{-1} \cdot (\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)}{4\tau}}. \quad (4)$$

Также, поскольку $\|g_k\|$ различны, то b -фактор можно выразить следующим образом:

$$b_k = \gamma^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3}) \|g_k\|^2. \quad (5)$$

Систему уравнений (2) удобнее переписать в виде:

$$\underbrace{\begin{bmatrix} (\hat{g}_{1x})^2 & 2\hat{g}_{1x}\hat{g}_{1y} & 2\hat{g}_{1x}\hat{g}_{1z} & (\hat{g}_{1y})^2 & 2\hat{g}_{1y}\hat{g}_{1z} & (\hat{g}_{1z})^2 \\ (\hat{g}_{2x})^2 & 2\hat{g}_{2x}\hat{g}_{2y} & 2\hat{g}_{2x}\hat{g}_{2z} & (\hat{g}_{2y})^2 & 2\hat{g}_{2y}\hat{g}_{2z} & (\hat{g}_{2z})^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ (\hat{g}_{Nx})^2 & 2\hat{g}_{Nx}\hat{g}_{Ny} & 2\hat{g}_{Nx}\hat{g}_{Nz} & (\hat{g}_{Ny})^2 & 2\hat{g}_{Ny}\hat{g}_{Nz} & (\hat{g}_{Nz})^2 \end{bmatrix}}_G \underbrace{\begin{bmatrix} D_{xx}(\mathbf{r}) \\ D_{xy}(\mathbf{r}) \\ D_{xz}(\mathbf{r}) \\ D_{yy}(\mathbf{r}) \\ D_{yz}(\mathbf{r}) \\ D_{zz}(\mathbf{r}) \end{bmatrix}}_{\widetilde{D}(\mathbf{r})} = \underbrace{\begin{bmatrix} \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_1(\mathbf{r})} \\ \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_2(\mathbf{r})} \\ \vdots \\ \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_N(\mathbf{r})} \end{bmatrix}}_{B(\mathbf{r})} \quad (6)$$

Если получено больше 6 направлений, то систему уравнений (6) можно решить, используя приближение наименьших квадратов. К примеру, если использовать линейное невзвешенное приближение наименьших квадратов, то:

$$\widetilde{D}(\mathbf{r}) = (G^T \cdot G)^{-1} \cdot G^T \cdot B(\mathbf{r}). \quad (7)$$

В диффузионно-тензорной томографии (ДТТ) предполагается [4], что распределение молекул, подверженных диффузии характеризуется Гауссовой условной плотностью вероятности $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$, даваемой выражением (4). Таким образом, D может быть связан с эллипсоидом, который является изоповерхностью плотности вероятности диффузии молекулы. Ввиду того, что D симметричный положительно определенный тензор второго ранга, он может быть разложен на собственные вектора (которые образуют ортогональный базис) и на вещественные собственные значения [5]:

$$D = E \cdot \Lambda \cdot E^{-1}, \quad (8)$$

$$E = [e_1 \ e_2 \ e_3] \text{ и } \Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}. \quad (9)$$

РАБОТА С ДИФФУЗИОННЫМИ ДАННЫМИ

Разработка методологии и инструментов работы с диффузионными данными МРТ предполагает всестороннее рассмотрение нескольких аспектов.

В данном разделе ключевыми вопросами являются: «Для чего использовать диффузионные изображения? Какими возможностями они обладают? Какую информацию можно получить с их помощью наряду с другими модальностями МРТ?».

ДВТ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

Благодаря обработке диффузионных исследований и анализу их параметров (измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), фракционной анизотропии (ФА), среднего коэффициента диффузии и т.д.) совместно с другими доступными для конкретного пациента модальностями МРТ имеется возможность неинвазивно:

1. Классифицировать новообразование или процесс.

Лимфома центральной нервной системы (ЦНС) часто демонстрирует более низкий ИКД [6-9], чем другие, потенциально похожие по сигналу на анатомических МРТ, образования, такие как глиальные опухоли, метастазы или инфекционные поражения.

Некоторые из наиболее распространенных опухолей головного мозга у детей существенно различаются по своим диффузионным свойствам, что может быть полезно при дифференциальной диагностике. В частности, медуллобластомы, как правило, имеют значительно более низкий ИКД [10], чем эпендимомы или пилоидные астроцитомы.

В большинстве случаев ДВТ позволяет отличить абсцесс от некроза опухоли (на анатомических МРТ сигналы от них часто имитируют друг друга), поскольку ИКД для гнойного экссудата обычно намного ниже, чем для некроза [11].

2. Определять степень злокачественности опухоли.

В исследовании [12] была доказана статистически значимая корреляция между клеточностью опухоли и минимальным значением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), которая не была выявлена по отношению к T2w изображениям. Отмечается, что значение ИКД для глиальных опухолей высокой степени злокачественности ($(0,82 - 2,46) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, среднее значение ИКД = $(1,26 \pm 0,40) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) значительно превышало значение для низкой степени злокачественности ($(1,94 - 3,31) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, среднее значение ИКД = $(2,7 \pm 0,7) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$).

3. Прогнозировать течение, исход заболеваний и клинический ответ на проведённое лечение.

Поскольку не все опухоли головного мозга одинаково реагируют на определенный терапевтический режим, то своевременное обнаружение неудач лечения позволит быстрее реализовывать альтернативные схемы. Было показано, что ДВТ обладает чувствительностью к клеточности тканей, и, следовательно, потенциально может быть использована как терапевтический биомаркер [13]. Так, например, в работе [14] был предложен метод функциональных диффузионных карт, рассчитываемых путём вычитания одной из другой карт ИКД, выполненных на момент поступления пациента на лечение (базовая) и в текущий момент. Каждый воксел картируется одним из 3 цветов: синие воксели - уменьшение ИКД, указывающее на увеличение плотности клеток в опухоли;

красные воксели - увеличение ИКД, указывающее на снижение плотности клеток; зеленые воксели – без значительных изменений в ИКД. Таким образом, данный метод позволяет количественно оценивать ответ опухоли на лечение в динамике при условии, что анатомические МРТ не всегда могут достоверно продемонстрировать рентгенологический ответ.

4. Реализовывать трактографию.

В самом простом виде трактографию можно интерпретировать следующим образом [15-17]: каждый воксел визуализации характеризуется одной преобладающей ориентацией волокна и объединяет эти локальные ориентации, чтобы вывести глобальные траектории. Математически множество локальных ориентаций волокон можно рассматривать как трехмерное (3D) векторное поле, а глобальные траектории - как его линии тока [18-20]. Линия тока - это любая кривая, которая касается векторного поля вдоль траектории и может быть представлена в виде трехмерной пространственной кривой $\mathbf{r}(s)$, параметризованной длиной ее дуги s . Для выравнивания линии тока с векторным полем тангенс на длине дуги s должен быть равен вектору в соответствующем отношении:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{v}[\mathbf{r}(s)], \quad (10)$$

где $\mathbf{r}(s)$ обозначает положение вдоль линии тока, а \mathbf{v} - трехмерное векторное поле.

Приведенное выше уравнение является дифференциальным и может быть решено следующим образом:

$$\mathbf{r}(s) = \int_{s_0} \mathbf{v}[\mathbf{r}(s)] ds, \quad (11)$$

где $\mathbf{r}(s_0) = \mathbf{r}_0$ представляет начальную точку линии тока.

Вышеуказанный процесс ориентации на линии тока обычно называется реконструкцией линий тока или трактографией, а получающиеся траектории - трактами или путями. Трактограмма представляет собой множество трактов, восстановленных с использованием ресурсов трактографии.

В трактографии имеются два разных подхода – детерминированный и вероятностный (существует также глобальный [21-23], но его подробное рассмотрение остается вне данной статьи), с помощью которых можно визуализировать различную информацию [24,25] – тракты головного мозга и карты связей соответственно. Отсутствие информации об ошибке в процедуре отслеживания волокон является существенным ограничением методов детерминированной трактографии. С целью оценки этой неопределенности алгоритмы вероятностной трактографии создают большой набор трактов (или распределение возможных траекторий путей из каждой начальной точки). Результаты вероятностной трактографии часто представляют в виде количественных карт числа

прохода трактов через воксел, так как предполагается, что области мозга, которые отображаются более высокими плотностями результирующих траекторий, имеют более высокую вероятность «связи» с начальной точкой [26,27].

ДВТ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

Параметры диффузионных исследований могут быть предикторами патологии задолго до того, как она проявится морфологически. Например, ДТТ позволяет выявить специфичные изменения в количественных значениях параметров ДВТ у пациентов с функциональными изменениями при таких видах патологии, как эпилепсия, рассеянный склероз (РС), болезнь Паркинсона, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и т.д.

Согласно данным патологоанатомических исследований наблюдается широкое вовлечение серого вещества в демиелинизирующий процесс при РС. При этом некоторые кортикальные очаги остаются невидимыми на анатомических МРТ (даже при использовании 3.0 Тл сканеров [28]). В исследовании [29] с использованием ДТТ было показано, что значения ФА для внутрикортикальных очагов РС выше, чем для очагов в сером веществе. Это «парадоксальное» открытие фактически может отражать потерю дендритов внутри очага поражения и активацию микроглиальных клеток. В другой работе [30] была исследована связь между временем T2-релаксации и количественными данными ДТТ: очаги РС, характеризующиеся более длинными временами, демонстрировали наиболее выраженные аномалии диффузии, которые сильно коррелировали с пониженным содержанием миелиновой воды. При совместном рассмотрении эти результаты подтверждают представление о том, что ДТТ способна выявлять на ранних стадиях и оценивать тяжесть функционально значимого повреждения ткани при РС.

Было показано, что в предполагаемых эпилептогенных областях [31] наблюдается уменьшение ФА и увеличение среднего коэффициента диффузии. При этом трактография фиксирует изменения в нервных волокнах мозга, отвечающих за память и речь у пациентов с височной эпилепсией.

Цингулярный пучок (ЦП) волокон, как уже давно доказано, участвует в патогенезе ОКР, однако результаты его исследования неоднозначны. При изучении левого ЦП обнаружены как более высокие [32], так и более низкие значения ФА по сравнению с контролем [33]. Другие работы [33;34] продемонстрировали более низкие величины ФА в правой части ЦП у пациентов с ОКР. В дополнение к данным по ЦП, отмечается высокий уровень ФА во внутренней капсуле, мозолистом теле [34;35] и полуовальном центре [36], а также низкий уровень ФА в теменной доли, надкраевой извилине и левой язычной извилине в затылочной доле [33]. Описываемые выше данные успешно используются для проведения функциональной стереотаксической радиохирургии [37] (рис. 1).

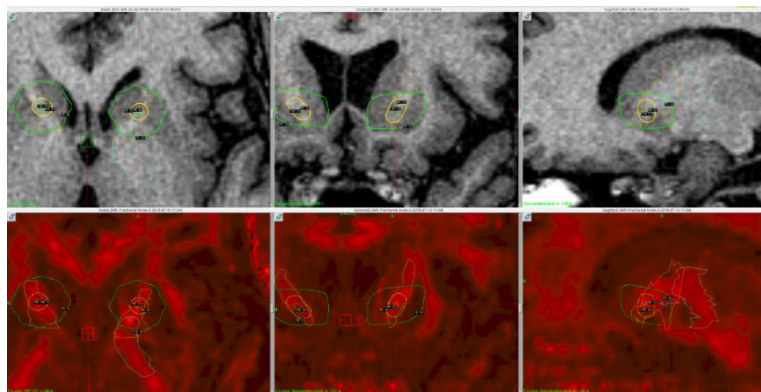


Рис. 1. План облучения пациента с обсессивно-компульсивным расстройством на Гамма-Ноже. В качестве мишени выбирается внутренняя капсула (оранжевый контур), к которой подводится доза в 80 Гр по 50% изодозе.

Примечание. Внутренняя зелёная линия – 140 Гр, желтая линия – 80 Гр, внешняя зелёная линия – 15 Гр.

Fig. 1. Gamma Knife treatment plan for a patient with obsessive-compulsive disorder. The target is an inner capsule (orange outline), prescription dose of 80 Gy (50% prescription isodose line).

Note. Inner green line - 140 Gy, yellow line - 80 Gy, outer green line - 15 Gy.

РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТРАКТОВ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Другой путь использования диффузионных изображений относится к визуализации критических структур и оптимизации дозы, получаемой ими при проведении стереотаксической лучевой терапии. В современной клинической практике нам доступны ограниченные рекомендации по дозам толерантности критических структур. Если поднимать вопрос о нагрузках на мозг, то не существует дифференциации ограничений по дозе для белого вещества, коры головного мозга и различных структур серого вещества. А нужна ли она на самом деле? Нужно ли визуализировать и выделять тракты, прилежащие к опухоли или вовлеченные в неё, и эффективно снижать дозу облучения на них?

В рамках работы [38] было показано, что с увеличением дозы, приходящейся на область интереса, и времени после проведения курса лучевой терапии, значения коэффициентов средней, осевой ($\lambda_{||}$) и радиальной (λ_{\perp}) диффузии значительно увеличились с соответствующим уменьшением ФА, что свидетельствует о явных изменениях в волокнах и их радиочувствительности к терапевтическим дозам облучения. Изменения были значимыми через 4–6 месяцев и более ($p < 0,001$). Отсюда можно сделать вывод, что при планировании облучения мишеней, располагающихся в

окрестности функциональных зон, непринятие во внимание близлежащих трактов белого вещества, вероятно, может привести к нейрокогнитивным нарушениям.

ИНСТРУМЕНТЫ РАБОТЫ С ДИФФУЗИОННЫМИ ДАННЫМИ МРТ

Ключевые вопросы: «Как разрабатывать сами инструменты для работы с диффузионными данными МРТ, а именно с какими проблемами и ограничениями придётся столкнуться и как их решить? Какое программное обеспечение существует в данный момент?».

При работе с диффузионными данными МРТ возникают проблемы, касающиеся:

1. Обработки неоднозначных локальных геометрий

При использовании тензорной модели для работы с диффузионными данными невозможно различить на уровне вокселей такие конфигурации волокон, как пересечение, соприкосновение («kissing»), изгиб и «веер» [39]. В таком случае может потребоваться использование моделей диффузии «высокого порядка» [40-47].

2. Реконструкции вблизи коры

Отслеживание волокон вблизи коры и извилинах является сложной задачей [48, 49], так как обусловлено большими ошибками моделирования в локальной оценке ориентации волокон при приближении к серому веществу. Алгоритмы «высокого порядка» обеспечивают высококачественную оценку ориентации волокон в вокселях белого вещества. Но, наряду с этим, могут давать ненадежные результаты в вокселях, частично содержащих серое вещество. Для решения этой проблемы необходимо использовать локальные модели, учитывающие присутствие других типов тканей или микроструктурных компарментов.

3. Пространственного разрешения

В настоящее время получение ДВТ всего головного мозга для рутинного использования в течение разумного времени сканирования ограничено до 2 мм³. При этом, очевидно, что для того, чтобы охарактеризовать тонкие структуры белого вещества и, в частности, замысловатые структуры извилин коры головного мозга или небольшие структуры вблизи серого вещества (ядра, ствол мозга), требуется более высокое пространственное разрешение. Его увеличение является нетривиальной задачей, поскольку обычно оно сопровождается либо значительным снижением отношения сигнал/шум, либо значительным увеличением времени сбора данных.

4. Углового разрешения

Модели локальных ориентаций не в состоянии различить две популяции волокон, когда угол между ними падает ниже определенного порога. Такие эффекты могут потенциально сгенерировать полностью искусственные волокна. Несмотря на

существование такого термина, как «диффузионная визуализация с высоким угловым разрешением», угловое разрешение ДВТ довольно ограничено. Как следствие, даже при использовании самых современных методов диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением и передовых методов оценки ориентации волокон углы ниже 30° между волокнами редко разрешаются.

5. Ложных срабатываний

Как показано в работах [50-52], ввиду того, что разные конфигурации волокон могут привести к одному и тому же сигналу МРТ в вокселе, генерируется большое количество ложноположительных трактов и связей. Для 96 трактограмм, показанных на ISMRM 2015 Tractography Challenge 21-й международной группой, в среднем на одно действительное волокно приходилось четыре ложноположительных.

6. Артефактов

ДВТ, как и любая эхо-планарная последовательность, подвержена ряду артефактов: аппаратно-физические (магнитной восприимчивости, вихревых токов, артефакт градиентов и т.д.) и артефакты, связанные с объектом исследования (артефакты движения, пульсации крови, химического сдвига, жироподавления и т.д.).

КОРРЕКЦИЯ ИСКАЖЕНИЙ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Перед работой с ДВТ, в первую очередь, необходимо обработать изображение, а именно, скорректировать искажения, вызванные вышеперечисленными артефактами. При этом уже есть и постоянно разрабатываются новые методы борьбы с ними, как аппаратного, так и программного характера.

Наиболее интересен метод коррекции, реализованный в FSL (FMRIB, Англия). Он основан на выборе ковариационной функции, которая позволяет прогнозировать сигнал от вокселей даже со сложной конфигурацией волокон.

Данные диффузии (в каждом вокселе) получают путем измерения сигнала после применения диффузионного взвешивания (характеризуемого b -фактором и вектором \mathbf{g} единичной длины, задающим направление). Полный протокол диффузии состоит из нескольких измерений в разных направлениях градиента. Следовательно, данные могут рассматриваться как переменная отклика (сигнала), полученная на поверхности сферы.

Из этого следует два важных аспекта: 1) сигнал изменяется плавно при изменении угла направления взвешивания диффузии; 2) сигнал является аксиально симметричным, то есть сигнал вдоль \mathbf{g} идентичен сигналу вдоль $-\mathbf{g}$.

Поскольку диффузионный сигнал распределён по сфере, то для работы с ним могут быть использованы методы, применяемые в геостатистике, где особым случаем Гауссова

процесса, наблюдаемого на сфере, является так называемый «Кригинг». Для этих методов ковариация часто определяется как функция угла θ между двумя векторами от центра сферы до x (наблюдаемые точки) и x' (прогнозируемые в отсутствие искажений точки). Эти векторы легко представляются как \mathbf{g} -векторы, описанные выше. Двумя популярными ковариационными функциями, определяющими взаимосвязь между наблюдаемыми точками и прогнозируемыми (искомыми), в геостатистике являются:

1) «экспоненциальная модель»:

$$C(\theta) = e^{-\theta/a} \text{ для } 0 \leq \theta \leq \pi, \quad (12)$$

где a – положительный параметр шкалы;

2) «сферическая модель»

$$C(\theta) = \begin{cases} 1 - \frac{3\theta}{2a} + \frac{\theta^3}{2a^3} & \text{для } \theta \leq a \\ 0 & \text{для } \theta \geq a \end{cases}, \quad (13)$$

где a – снова положительный параметр шкалы, который здесь определяет «расстояние», на котором ковариация θ стремится к нулю.

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ РАБОТЫ С ДВТ

Процесс работы с диффузионными изображениями разбивается на следующие этапы: пре-процессинг, включающий коррекцию артефактов и вычленение маски головного мозга, непосредственная работа с изображением и визуализация, а именно извлечение тензоров диффузии, построение карт параметров диффузии, трактов, кластеризация и затем количественный анализ. Если рассматривать всё многообразие программного обеспечения (ПО), работающего с ДВТ, и опираясь на этапы работы с ним, то можно выделить несколько программ – AFNI (NIMH, США), FSL (FMRIB, Англия), MRTrix (коллаборация большого числа институтов из разных стран мира), 3D Slicer (НИН, США), Camino (University College London, Англия), TrackVis (MGH GCRC и NIMH, США) и т.д. Однако ни одна из них не охватывает весь спектр задач. Помимо этого, многие программные продукты, разработанные для обработки диффузионных изображений, подразумевают написание и/или понимание скриптов, что предполагает большой объём ручной работы, малопрозрачной для непрограммистов. На данный момент в планировании лучевой терапии функционал по обработке диффузионных данных не доступен в рамках коммерческого специализированного программного обеспечения.

С учетом всего ранее сказанного, остаётся актуальной задача разработки ПО, наиболее полноценно охватывающего задачи работы с диффузией.

РАЗРАБОТКА СОБСТВЕННОГО ПО

Нами разрабатывается приложение MRDiffusion на стандартном языке C++. Предметная часть вынесена в отдельные библиотеки классов и может использоваться на различных платформах. В настоящее время в качестве пользовательского интерфейса выбрана платформа Windows 10. Формы создаются на языке XAML. Графика формируется с помощью среды DirectX. Для ряда вычислительных задач используются математические библиотеки с открытыми кодами.

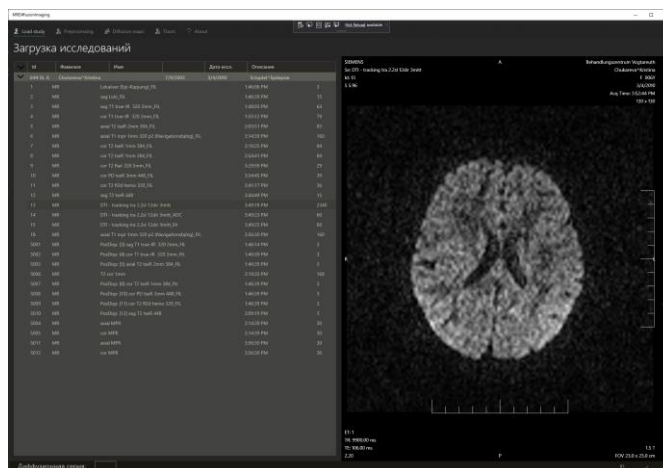


Рис. 2. Загрузка изображений в MRDiffusion.

Fig. 2. Loading images into MRDiffusion.

При помощи интерфейса можно подгрузить (рис. 2) полученные в ходе МРТ-обследования файлы в формате DICOM с обязательной серией ДТТ, которые будут отображены с возможностью выбора конкретной серии, что, безусловно, удобно с точки зрения навигации по изображениям и эффективно в рабочих условиях.

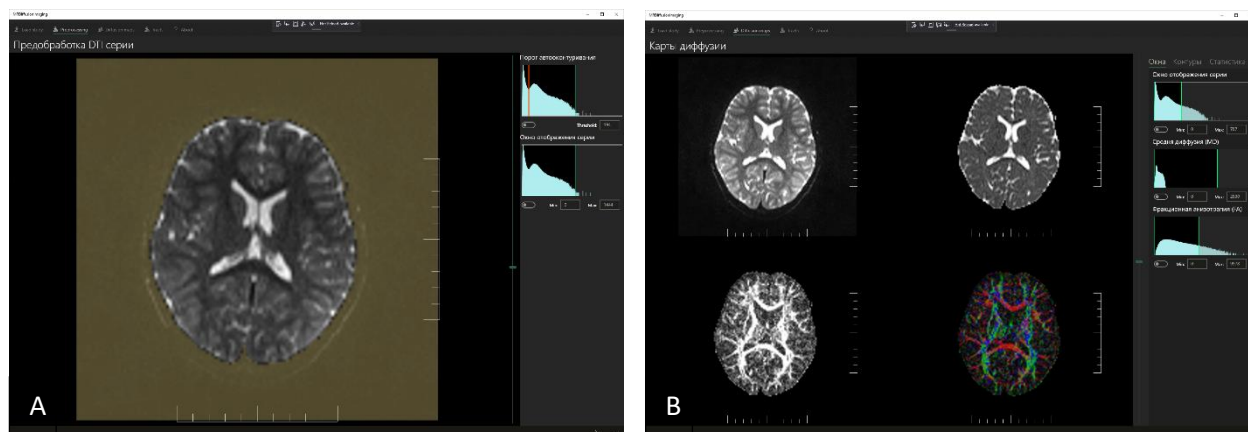


Рис. 3. А - Выделение маски головного мозга. В - Количественные карты диффузии.

Fig. 3. A- Extraction of brain mask. B – Quantitative maps of diffusion.

Для дальнейшей обработки изображений, необходимо извлечь маску головного мозга, что выполняется по изображениям с нулевым градиентом, то есть по T2w (рис. 3А).

В рамках приложения возможен расчёт таких количественных параметров, как средней диффузии и ФА, представленной в двух вариантах – обычной и с кодированием направлений цветом (рис. 3В).

На данный момент трактография реализована простым детерминированным методом - Fiber Assignment by Continuous Tracking (ФАКТ, выделение трактов непрерывным отслеживанием). Суть его заключается в следующем.

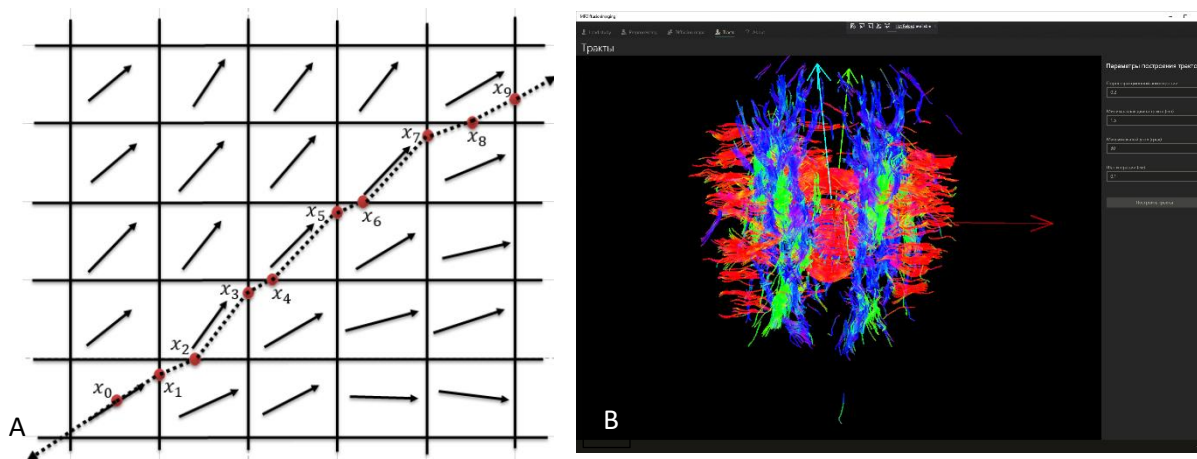


Рис. 4. А – Схема работы алгоритма ФАКТ. В – Пример трактографии на основе метода ФАКТ.

Fig. 4. A- Scheme of FACT algorithm. B – An example of FACT tractography.

Выделение тракта начинается в центре каждого вокселя со значением ФА выше заранее заданного порога и продолжается параллельно главному направлению диффузии. Черными стрелками (рис. 4А) обозначены собственные вектора тензора диффузии с наибольшим собственным значением. В точке, где тракт пересекает воксель, направление меняется согласно новому главному направлению. Итеративно продолжая подобные действия, восстановление тракта будет прерываться при наступлении условий остановки алгоритма: если ФА в вокселе меньше пороговой или в случае, если угол между новым и старым главным направлением диффузии окажется выше заранее заданного порога по углу. Восстановление тракта происходит в обоих направлениях из начальной точки – по направлению главного вектора и против него. При этом каждый кусочек тракта имеет цвет, получаемый смешением красного, зеленого и синего, которые, в свою очередь, обозначают главное направление диффузии в том или ином направлении (рис. 4В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента своего появления в середине 1990-х годов диффузионно-взвешенная томография стала широко использоваться в области медицинской визуализации с точки зрения обработки и анализа данных, и особенно, в исследованиях головного мозга. Это обусловлено уникальными возможностями по сравнению с другими модальностями, а

именно, способностью количественно и качественно исследовать структуру ткани и функцию на клеточном уровне без использования контрастных веществ или ионизирующего излучения. Наиболее перспективным направлением данной методики, помимо рутинных медицинских исследований, является использование в планировании лучевой терапии и нейрохирургических операций, изучении эпилепсии, болезней Альцгеймера и Паркинсона, рассеянного склероза и других расстройств. Применение данной технологии в других областях сильно ограничивается умением правильно интерпретировать полученные результаты.

Диффузионно-взвешенная томография головного мозга, безусловно, является многообещающей неизвзивной технологией, однако работа с ней сопряжена с рядом проблем: 1) высокая вероятность появления ложноположительных волокон; 2) невозможность нахождения различия и, как следствие, достоверного отображения пересекающихся, соприкасающихся и сливающихся волокон; 3) отсутствие воспроизводимости результата, зависимость от пользователя; 4) невозможность отображения трактов небольшой длины; 5) неустойчивость алгоритмов при работе с патологией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-32-90198.

Список литературы:

1. Einstein A. Über die von der molecular-kinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *An-nalen der Physik*. 1905; 322, N 8: 549–560.
2. Leemans A. Modeling and Processing of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Images for Improved Analysis of Brain Connectivity. PhD thesis. University of Antwerp, Antwerpen, 2006.
3. Hashemi R., Bradley W., Lisanti C. MRI. The Basics. Lippincott Williams & Wilkins. Ph., 2003.
4. Laun F, Fritzsche K., Kuder T, Stieltjes B. Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging. *Radiology*. 2011; 51:170–179. DOI: 10.1007/s00117-010-2057-y.
5. Basser P., Mattiello J., Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*. 1994; 66, N 1: 259–267. DOI:10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
6. Kitis O., Altay H., Calli C., Yuntun N., Akalin T., Yurtseven T. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol*. 2005; 55:393-400
7. Yamasaki F., Kurisu K., Satoh K., Arita K., Sugiyama K., Ohtaki M. et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005; 235: 985–991. DOI: 10.1148/RADIOL.2353031338.
8. Al-Okaili R., Krejza J., Woo JH., Wolf R., O'Rourke D., Judy K. et al. Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy —initial experience. *Radiology*. 2007; 243: 539–550. DOI: 10.1148/radiol.2432060493.
9. Toh C., Castillo M., Wong A., Wei K., Wong H., Ng S. et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 471–475. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0872>.
10. Wilke M., Eidenschink A., Muller-Wehrich S., Auer D. MR diffusion imaging and 1H spectroscopy in a child with medulloblastoma. A case report. *Acta Radiol*. 2001; 42: 39–42. DOI: 10.1034/j.1600-0455.2001.042001039.x.
11. Guzman R., Barth A., Lovblad K., El-Koussy M., Weis J., Schroth G. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Diffusion Imaging in Brain Tumors differentiating purulent brain processes from cystic brain tumors. *J Neurosurg*. 2002; 97: 1101–1107. DOI: 10.3171/jns.2002.97.5.1101.
12. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ikushima I., Shigematu Y., Hirai T., Okuda T., Liang L., Ge Y., Komohara Y. et. al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique

- in the evaluation of cellularity in gliomas. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999; 9: 53–60. DOI:10.1002/(SICI)1522-2586(199901)9:1<53::AID-JMRI7>3.0.CO;2-2.
13. Schmainda K. Diffusion-weighted MRI as a biomarker for treatment response in glioma. *CNS Oncology*. 2012; 1:169–180. DOI: 10.2217/cns.12.25.
 14. Ellingson B., Malkin M., Rand S. et al. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 31: 31:538–548. DOI: 10.1002/jmri.22068.
 15. Mori S., Zijl P. Fiber Tracking: Principles and Strategies - A technical Review. *NMR in Biomedicine*. 2002; 15: 468–480. DOI: 10.1002/nbm.781.
 16. Lazar M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR Biomed*. 2010; 23: 821–35. DOI: 10.1002/nbm.1579.
 17. Wasserthal J., Neher P., Maier-Hein K. Tract Orientation Mapping for Bundle-Specific Tractography. *Springer*. 2018. DOI: 10.1007/978-3-030-00931-1_5.
 18. Conturo T., Lori N., Cull T. et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci*. 1999; 96: 10422–10427. DOI: 10.1073/pnas.96.18.10422.
 19. Mori S., Crain B.J., Chacko V.P., van Zijl P.C. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999; 45: 265–269. DOI: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::aid-ana21>3.0.co;2-3.
 20. Basser P., Pajevic S., Pierpaoli C. et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn. Reson. Med*. 2000; 44: 625–632. DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrm17>3.0.co;2-o.
 21. Reisert M., Mader I., Anastasopoulos C. et al. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage*. 2011; 54: 955–962. DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.09.016.
 22. Mangin J-F., Fillard P., Cointepas Y. et al. Toward global tractography. *Neuroimage*. 2013; 80: 290–296. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.009. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.008.
 23. Christiaens D., Reisert M., Dhollander T. et al. Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-issue model. *Neuroimage*. 2015; 123: 89–101. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.008.
 24. Behrens T., Woolrich M., Jenkinson M. et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn. Reson. Med*. 2003; 50: 1077–1088. DOI:10.1002/MRM.10609.
 25. Behrens T., Berg H., Jbabdi S., Rushworth M., Woolrich M. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage*. 2007; 34: 144–155. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.018.

26. Parker G., Alexander D. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360: 893–902. DOI:10.1098/rstb.2005.1639.
27. Parker G., Haroon H., Wheeler-Kingshott C. A Framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003; 18: 242–254. DOI:10.1002/jmri.10350.
28. Polman C., Reingold S., Banwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology.* 2011; 69: 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
29. Poonawalla A., Hasan K. , Gupta R. , Ahn C. , Nelson F., Wolinsky J., Narayana P. Diffusion-tensor MR imaging of cortical lesions in multiple sclerosis: initial findings. *Radiology.* 2008; 246: 880–886.
30. Kolind S., Laule C., Vavasour I., Li DK , Traboulsee A., Mädler B., Moore G., Mackay A. Complementary information from multi-exponential T2 relaxation and diffusion tensor imaging reveals differences between multiple sclerosis lesions. *Neuroimage.* 2008; 40: 77–85.
31. Hugg J, Butterworth E, Kuzniecky R. Diffusion mapping applied to mesial temporal lobe epilepsy: preliminary observations. *Neurology.* 1999; 53: 173 – 176. DOI: 10.1212/wnl.53.1.173.
32. Cannistraro P., Makris N., Howard J., Wedig M., Hodge S., Wilhelm S., Kennedy D., Rauch S. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2007; 24: 440–446.
33. Szeszko P., Ardekani B., Ashtari M., Malhotra A., Robinson D., Bilder R., Lim K. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 62: 782–790. DOI: 10.1503/jpn.100082.
34. Cannistraro P., Makris N., Howard J., Wedig M., Hodge S., Wilhelm S. et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2006; 24: 440–446. DOI: 10.1007/978-1-59745-495-7_3.
35. Yoo S., Jang J., Shin Y., Kim D., Park H., Moon W., Chung E., Lee J., Kim I., Kim S., Kwon J. White matter abnormalities in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: 211–219. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.04.004.
36. Nakamae T., Narumoto J., Shibata K., Matsumoto R., Kitabayashi Y., Yoshida T., Yamada K., Nishimura T., Fukui K. Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 1221 c 1226. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.09.016.

37. Gavin C., Ian Sabin H. Stereotactic diffusion tensor imaging tractography for Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurgery.* 2016; 125:139–146. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.050. Epub 2017 Jun 15.
38. Connor M., Karunamuni R., McDonald C., White N., Pettersson N., Moiseenko V., Seibert T., Marshall D., Cervino L., Bartsch H., Kuperman J., Murzin V., Krishnan A., et al. Dose-dependent white matter damage after brain radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2016; 121:209–216. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.10.003. Epub 2016 Oct 21.
39. Tournier J.-D., Calamante F., Connelly A. MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2012; 22: 53-66. DOI: 10.1002/IMA.22005.
40. Wedeen V., Hagmann P., Tseng W. Mapping Complex Tissue Architecture with Diffusion Spectrum Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2005; 54: 1377–1386. DOI: 10.1002/MRM.20642.
41. Campbell J., Siddiqi K., Rymar V. Flow- Based Fiber Tracking with Diffusion Tensor and q-Ball Data: Validation and Comparison to Principal Diffusion Direction Techniques. *Neuroimage.* 2005; 27: 725–736. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.014.
42. Tuch, D. Q-ball imaging. *Magn. Reson. Med.* 2004; 52: 1358–1372. DOI: 10.1002/mrm.20279.
43. Assaf, Y., Basser, P. Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *Neuroimage.* 2005; 27: 48–58. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.042.
44. Özarslan, E., Shepherd, T., Vemuri, B. et al. Resolution of complex tissue microarchitecture using the diffusion orientation transform (DOT). *Neuroimage* 2006; 31: 1086–1103. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.024. Epub 2006 Mar 20.
45. Liu C., Bammer R., Acar B., et al. Characterizing non-Gaussian diffusion by using generalized diffusion tensors. *Magn. Reson. Med.* 2004; 51: 924–937. DOI: 10.1002/mrm.20071
46. Tournier J.-D., Calamante F., Gadian D. et al. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage.* 2004; 23: 1176–1185. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037.
47. Tournier J.-D., Calamante F., Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super resolved spherical deconvolution. *Neuroimage.* 2007; 35: 1459–1472. DOI:10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.
48. Jbabdi S., Johansen-Berg H. Tractography: where do we go from here? *Brain Connect.* 2011; 1: 169–183. DOI: 10.1089/brain.2011.0033.

49. Thomas C., Ye F., Irfanoglu M. et al. Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 16574–16579. DOI:10.1073/pnas.1405672111.
50. Maier-Hein K., Neher P., Houde J.-C. et al. Tractography-based connectomes are dominated by false-positive connections. *bioRxiv*. 2016; 1: 84137. DOI: 10.1101/084137.
51. Fillard P., Descoteaux M., Goh A., Gouttard S., Jeurissen B., Malcolm J., Ramirez-Manzanares A., Reisert M., Sakaie K., Tensaouti F. et al. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *Neuroimage*. 2011; 56: 220–234. DOI: 10.1007/978-3-319-46720-7_24.
52. Maier-Hein K., Neher P., Houde J., Côté M., Garyfallidis E., Zhong J., Chamberland M., Yeh F., Lin Y., Descoteaux M. et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature Communications*. 2017; 8: 1349. DOI: 10.1038/s41467-017-01285-x.