



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1064>

## Магнитно-резонансная трактография: возможности и ограничения метода, современный подход к обработке данных

© Никогосова А.К. \*, Ростовцева Т.М., Берегов М.М., Губский И.Л., Лелюк В.Г.

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии; 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10, Российская Федерация

**Цель исследования.** Систематизация знаний о диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии; анализ литературы, касающейся существующих на сегодняшний момент ограничений метода и возможностей их преодоления.

**Материал и методы.** Проанализировано 74 публикации (6 отечественных, 68 зарубежных), вышедших в свет в период с 1986 по 2021 год. Более половины работ было опубликовано в последнее десятилетие, 19 работ – в период с 2016 по 2021 год.

**Результаты.** В статье изложены физические основы диффузионных методик магнитно-резонансной томографии, принципы получения диффузионно-взвешенных изображений и диффузионного тензора, отражены особенности вероятностного и детерминистского подходов к обработке данных диффузионной тензорной МРТ, а также методы оценки диффузионных характеристик тканей в клинической практике. Подробно рассмотрены причины имеющихся ограничений диффузионной тензорной МРТ, а также систематизированы основные разработанные приемы преодоления этих ограничений, таких как мультитензорная модель, диффузионная визуализация высокого углового разрешения, диффузионная спектральная визуализация, диффузионная куртозисная визуализация. Последовательно рассмотрены этапы обработки данных диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии (препроцессинг, процессинг и постпроцессинг). Отражены особенности основных подходов к количественному анализу данных диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии (таких как анализ области интереса, анализ всего объема данных, количественная трактография).

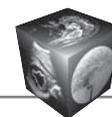
**Заключение.** Магнитно-резонансная трактография – уникальная методика неинвазивной прижизненной визуализации проводящих путей головного мозга и оценки структурной целостности составляющих их аксонов, нашедшая применение при многих заболеваниях центральной нервной системы. В то же время эта методика имеет ряд существенных ограничений, основными из которых являются невозможность адекватной визуализации перекрещивающихся волокон и относительно низкая воспроизводимость результатов. Стандартизация алгоритмов постпроцессинга данных, дальнейшее совершенствование магнитно-резонансных томографов и внедрение альтернативных методов трактографии потенциально способны частично нивелировать имеющиеся в настоящее время недостатки.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная трактография, диффузионная тензорная визуализация, диффузионная тензорная трактография, трактография, фракционная анизотропия

**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Никогосова А.К., Ростовцева Т.М., Берегов М.М., Губский И.Л., Лелюк В.Г. Магнитно-резонансная трактография: возможности и ограничения метода, современный подход к обработке данных. *Медицинская визуализация*. 2022; 26 (3): 132–148. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1064>

**Поступила в редакцию:** 16.09.2021. **Принята к печати:** 23.11.2021. **Опубликована online:** 15.06.2022.



# Magnetic resonance tractography: possibilities and limitations, modern approach to data processing

© Anait K. Nikogosova\*, Tatiana M. Rostovtseva, Mikhail M. Beregov, Ilya L. Gubskiy, Vladimir G. Lelyuk

Federal State Budgetary Institution "Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies" of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA), Scientific and research center of radiology and clinical physiology; 1-10, Ostrivtynova str., Moscow 117513, Russian Federation

**Purpose:** systematization of the knowledge about diffusion tensor magnetic resonance tomography; analysis of literature related to current limitations of this method and possibilities of overcoming these limitations.

**Materials and methods.** We have analyzed 74 publications (6 Проанализировано 74 публикации (6 Russian, 68 foreign), published in the time period from 1986 to 2021 years. More, than half of these articles were published in the last ten years, 19 studies-in the time period from 2016 to 2021 years.

**Results.** In this article we represent the physical basis of diffusion weighted techniques of magnetic resonance tomography, principles of obtaining diffusion weighted images and diffusion tensor, cover the specific features of the probabilistic and deterministic approaches of the diffusion tensor MRI data processing, describe methods of evaluation of the diffusion characteristics of tissues in clinical practice. Article provides a thorough introduction to the reasons of existing limitations of diffusion tensor MRI and systematization the main developed approaches of overcoming these limitations, such as multi-tensor model, high angular resolution diffusion imaging, diffusion kurtosis visualization. The article consistently reviews the stages of data processing of diffusion tensor magnetic resonance tomography (preprocessing, processing and post processing). We also describe the special aspects of the main approaches to the quantitative data analysis of diffusion tensor magnetic resonance tomography (such as analysis of the region of interest, analysis of the total data amount, quantitative tractography).

**Conclusion.** Magnetic resonance tractography is a unique technique for noninvasive in vivo visualization of brain white matter tracts and assessment of the structural integrity of their constituent axons. In the meantime this technique, which has found applications in numerous pathologies of central nervous system, has a number of significant limitations, and the main of them are the inability to adequately visualize the crossing fibers and the relatively low reproducibility of the results. Standardization of the data postprocessing algorithms, further upgrading of the magnetic resonance scanners and implementation of the alternative tractography methods have the potential of partially reducing of the current limitations.

**Keywords:** magnetic resonance tractography, diffusion tensor imaging, diffusion tensor tractography, tractography, fractional anisotropy

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

**For citation:** Nikogosova A.K., Rostovtseva T.M., Beregov M.M., Gubsky I.L., Lelyuk V.G. Magnetic resonance tractography: possibilities and limitations, modern approach to data processing. *Medical Visualization*. 2022; 26 (3): 132–148. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1064>

**Received:** 16.09.2021.

**Accepted for publication:** 23.11.2021.

**Published online:** 15.06.2022.

## Введение

Магнитно-резонансная трактография (МР-трактография) – уникальная неинвазивная методика, позволяющая прижизненно визуализировать проводящие пути белого вещества головного мозга и рассчитать количественные показатели, отражающие целостность составляющих их длинных нейрональных отростков – аксонов [1]. Метод нашел применение при многих заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС): опухолях головного мозга, рассеянном склерозе, инсульте,

нейродегенеративных заболеваниях [2–11]. Несмотря на это, МР-трактография имеет ряд существенных ограничений, основным из которых является невозможность адекватной визуализации перекрещивающихся волокон [12]. Помимо этого, МР-трактография характеризуется относительно низкой воспроизводимостью [13]. Для преодоления означенных ограничений разработано множество дополнительных приемов, модифицирующих как получение, так и обработку данных [14].



## Основы диффузионных методик магнитно-резонансной томографии

**Понятие диффузии.** Под диффузией понимают взаимное проникновение веществ, являющееся следствием броуновского движения. Такие процессы непрерывно протекают во всех живых организмах. При магнитно-резонансной томографии под диффузией имеют в виду лишь движение молекул воды относительно самих себя (так называемая *self-diffusion*), а показатель, соответствующий среднеквадратичному отклонению молекул воды от начальной точки при заданной температуре, обозначают как коэффициент диффузии [15]. Очевидно, что в живых тканях диффузия неотделима от подвижности молекул воды, вызванной другими причинами: активным транспортом, перемещением под воздействием градиента осмотического или онкотического давления, изменения проницаемости мембран и т.д. [16].

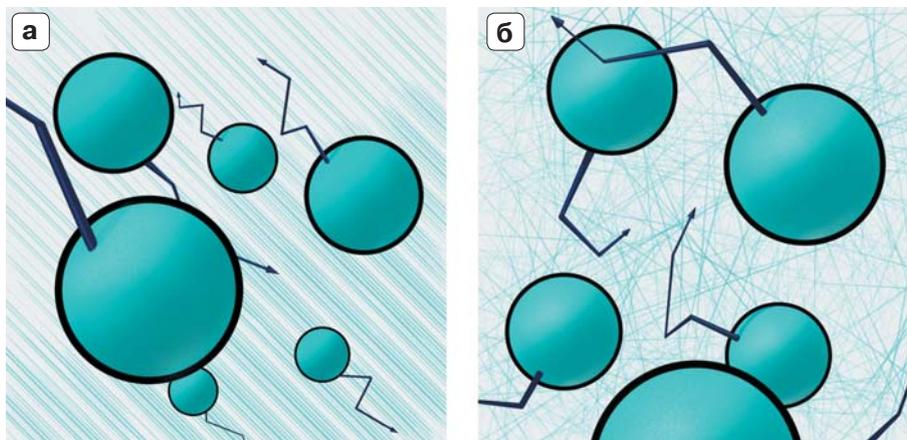
Коэффициент диффузии описывает степень подвижности молекул воды, их способность к беспрепятственному перемещению. Различные структуры, затрудняющие их свободное движение, например мембраны клеток или крупные белковые молекулы, могут обуславливать снижение коэффициента диффузии, т.е. *ограничение диффузии*. В случае, когда значение коэффициента диффузии неодинаково в различных направлениях, говорят об *анизотропии диффузии* (рис. 1а). Анизотропная диффузия имеет место, например, в белом веществе головного мозга, где движение молекул воды происходит преимущественно вдоль аксонов, в то время как диффузия в плоскости, поперечной направлению волокон, существенно затруднена. В противоположность этому *изотропная диффузия* характеризуется одинаковым коэффициентом диффузии во всех направлениях (рис. 1б) [17].

**Принципы получения диффузионно-взвешенных изображений и диффузионного тензора.** Основным принцип диффузионных магнитно-резонансных (МР) исследований заключается в использовании диффузионных характеристик ткани в качестве определяющих контрастность МР-изображений факторов [15].

В наиболее простом случае для получения *диффузионно-взвешенных изображений* (ДВИ) используют эхопланарную импульсную последовательность на основе спинового эха (SE-EPI) с добавочной парой диффузионных градиентов (ДГ), имеющих идентичную амплитуду, длительность и ориентацию в пространстве, но противоположных по направлению нарастания магнитного поля (рис. 2). Включение градиентов приводит к появлению частотных различий прецессирования спинов и, как следствие, к фазовому сдвигу. В силу симметричности ДГ спины неподвижных протонов по завершении импульсной последовательности имеют одинаковые фазы, в результате чего итоговый МР-сигнал обладает большой величиной. Спины протонов, изменивших свое положение, не испытывают компенсации фазового сдвига, поэтому к моменту формирования эхосигнала они оказываются в состоянии расфазировки, что обуславливает снижение амплитуды МР-сигнала [15, 16]. Таким образом, на ДВИ области с ограниченной диффузией оказываются более яркими (см. рис. 2).

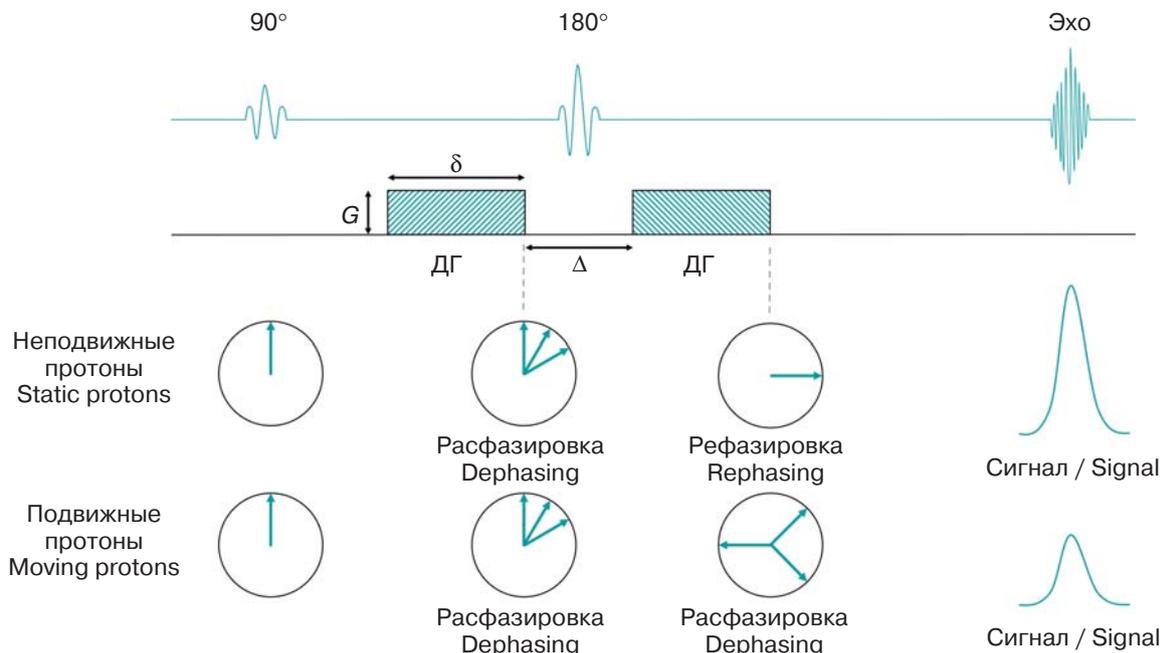
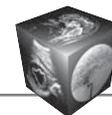
Однако в действительности формирование конечного МР-сигнала представляет собой более сложный процесс, который происходит под влиянием сразу нескольких факторов, среди которых выделяют коэффициент диффузии и время T2-релаксации (зависят от тканевых характеристик), а также b-фактор (задается аппаратно) [15].

Задаваемое значение b-фактора представляет собой степень взвешенности изображения по



**Рис. 1.** Виды диффузии молекул воды: анизотропная диффузия (а) и изотропная диффузия (б).

**Fig. 1.** Types of diffusion of water molecules: anisotropic (a) and isotropic (b).



**Рис. 2.** Упрощенное представление импульсной последовательности спин-эхо, дополненной парой диффузионных градиентов для получения диффузионно-взвешенных изображений. ДГ – диффузионный градиент, 90° – возбуждающий 90° импульс, 180° – рефокусирующий 180° импульс, Эхо – результирующий эхосигнал (пояснения в тексте).

**Fig. 2.** Simplified diagram of a spin-echo pulse sequence, supplemented by pair of diffusion gradients for obtaining diffusion weighted images. ДГ – diffusion gradient, 90° – excitation 90° pulse, 180° – refocusing 180° pulse, Эхо – resulting echo-signal (explanations in text).

диффузии (“фактор диффузии”) [15] и отражает характеристики ДГ:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right), \quad (1)$$

где  $\gamma$  – гиромагнитное отношение,  $G$  – амплитуда ДГ,  $\delta$  – длительность каждого ДГ,  $\Delta$  – временной интервал между двумя ДГ.

Чем больше  $b$ -фактор, тем выше взвешенность изображения по диффузии. В клинической практике, как правило, для получения ДВИ головного мозга используют значения  $b$ -фактора в пределах 800–1500 с/мм<sup>2</sup> (рис. 3а). Чем меньше  $b$ -фактор, тем более значителен вклад времени T2-релаксации в формирование итогового сигнала. Когда  $b = 0$ , изображения являются, по сути, T2-взвешенными (рис. 3б) [18].

Смешанная взвешенность ДВИ в ряде случаев может затруднять интерпретацию изображений, поскольку гиперинтенсивность на ДВИ может соответствовать как ограничению диффузии, так и увеличению времени T2-релаксации. Для того чтобы устранить влияние фактора T2-релаксации, рассчитывают карты *измеряемого коэффициента диффузии* (ИКД), на которых интенсивности каждого пикселя соответствует значение ИКД (рис. 3в)

[18]. Расчет ИКД требует предварительного получения ДВИ как минимум с двумя различными факторами  $b$  и производится по следующей формуле [15]:

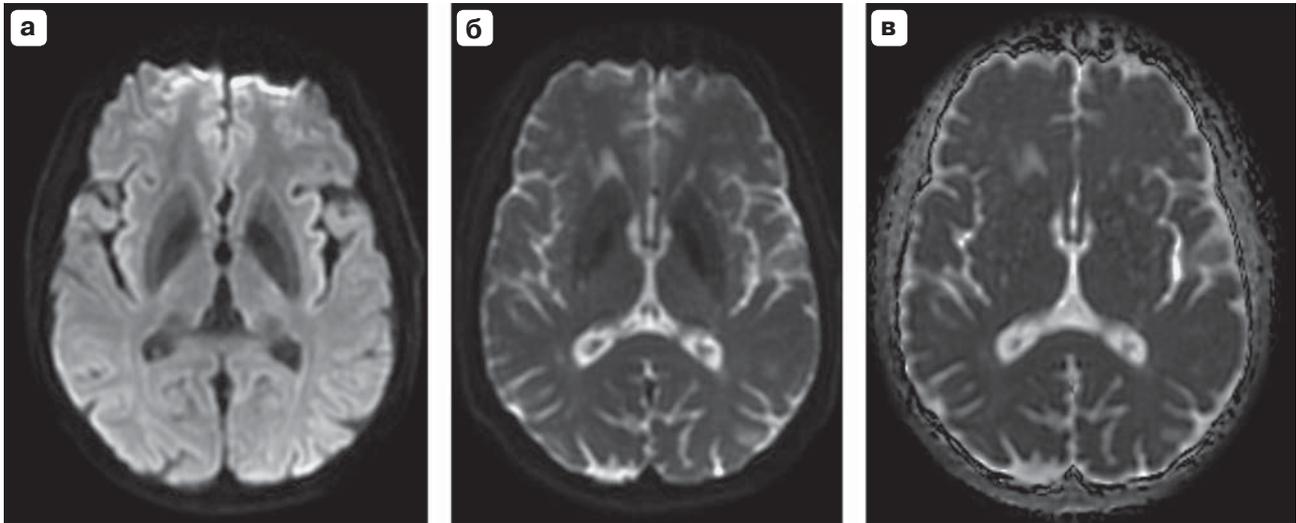
$$\text{ИКД} = \frac{-\ln\left(\frac{S}{S_0}\right)}{b}, \quad (2)$$

где  $S$  – интенсивность сигнала при  $b \neq 0$ ,  $S_0$  – интенсивность сигнала при  $b = 0$ .

Таким образом, интерпретация ДВИ в обязательном порядке должна учитывать более специфичные ИКД-карты, позволяющие дифференцировать изменения диффузионных характеристик ткани от изменений времени T2-релаксации [19].

ДВИ позволяют получить общее представление о степени подвижности молекул воды в ткани, не учитывающее возможной анизотропии диффузии. В диффузионно-взвешенной визуализации конечный объем изображений представляет результат усреднения диффузионных характеристик ткани вдоль различных направлений ДГ (как правило, трех взаимно перпендикулярных) [20].

При диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ МРТ) изображение формируется иначе. ДТ МРТ позволяет описать

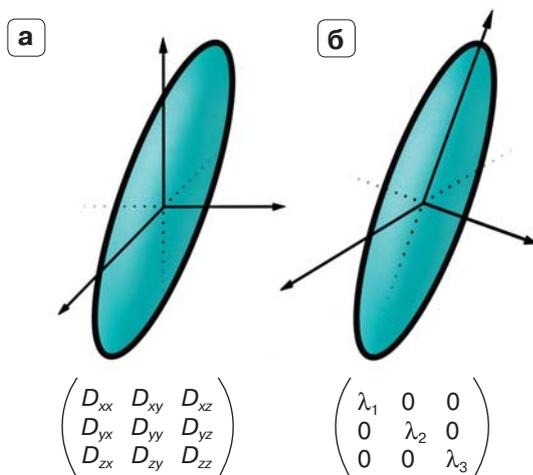


**Рис. 3.** Диффузионно-взвешенное изображение при  $b = 1000$  с/мм<sup>2</sup> (а) и при  $b = 0$  (б); карты измеряемого коэффициента диффузии (в).

**Fig. 3.** Diffusion weighted image with a  $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup> (a) and  $b = 0$  (б); apparent diffusion coefficient maps (в).

свойства диффузии, изменяющиеся со сменой направления, при помощи математики тензоров. Геометрически диффузионное движение в биологических тканях можно представить областью, внутри которой происходит перемещение молекул.

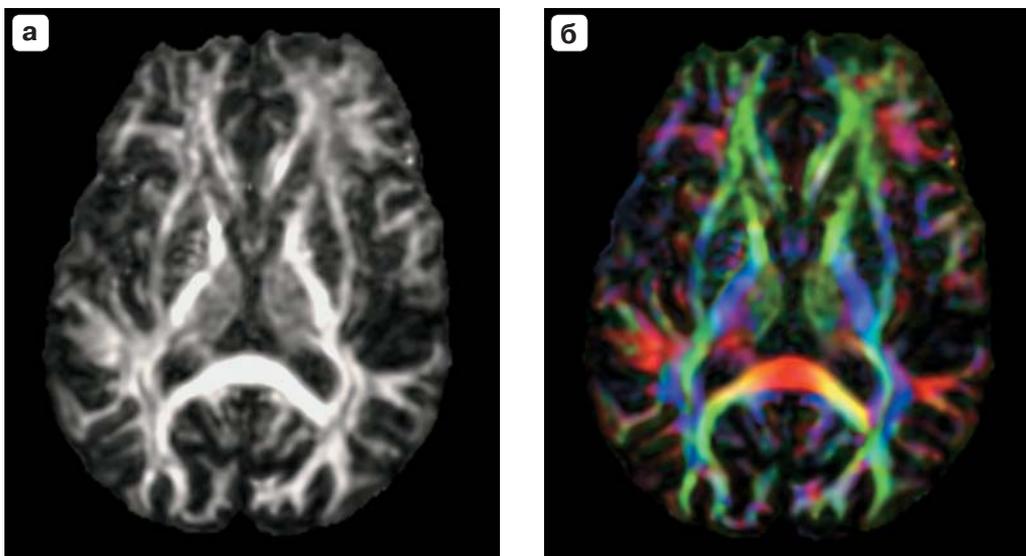
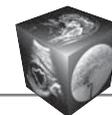
В простейшем случае свободного движения такая зона имеет форму шара, а при перемещении молекул в узком канале – ограничена длинным эллипсоидом [14]. Математически форма и направление такого эллипсоида задаются матрицей размером  $3 \times 3$  (тензором второго порядка), в которой каждый из 9 элементов представляет собой коэффициент диффузии, измеренный в определенном направлении. В силу симметрии эллипсоида минимальное количество направлений, вдоль которых должно происходить измерение коэффициента диффузии, составляет не 9, а 6. Для повышения точности вычислений компонентов диффузионного тензора количество направлений измерений коэффициентов диффузии может быть увеличено [20].



**Рис. 4.** Матрица, задающая форму и направление диффузионного эллипсоида (а), и результат диагонализации этой матрицы (б).  $D$  – элементы матрицы, представляющие собой измеренные в различных направлениях коэффициенты диффузии;  $\lambda$  – собственные числа диффузионного тензора, соответствующие длинам полуосей эллипсоида диффузии.

**Fig. 4.** Matrix specifying form and direction of diffusion ellipsoid (a), and result of this matrix diagonalization (б).  $D$  – elements of matrix constituting diffusion coefficients measured in different directions;  $\lambda$  – eigenvalues of the diffusion tensor corresponding to the lengths of semiaxes of diffusion ellipsoid.

В дальнейшем полученная матрица подвергается процессу диагонализации, т.е. обнулению недиагональных элементов. Геометрически этот процесс можно представить как поворот эллипса – совмещения осей эллипсоида с координатными осями. В результате в матрице остаются только три диагональных элемента, каждый из которых представляет собой длину полуоси эллипсоида (рис. 4). Эти три элемента обозначаются  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  и носят название главных диффузионных коэффициентов или собственных чисел диффузионного тензора. Для ЦНС  $\lambda_1$  (аксиальная или продольная диффузионность) соответствует диффузии вдоль аксона, а  $\lambda_2$  и  $\lambda_3$  обычно усредняют, а полученную величину обозначают радиальной (поперечной) диффузионностью [1, 11, 21].



**Рис. 5.** Карты фракционной анизотропии: черно-белая (а) и цветная (б) – пояснения в тексте.  
**Fig. 5.** Fractional anisotropy maps: grayscale (a) and coloured (b) – explanations in text.

Собственные числа тензора диффузии могут быть использованы для получения ряда показателей, основным из которых является *фракционная анизотропия* (fractional anisotropy, FA), описываемая следующим выражением [20]:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, \quad (3)$$

где FA – фракционная анизотропия,  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  – главные диффузионные коэффициенты (собственные числа диффузионного тензора).

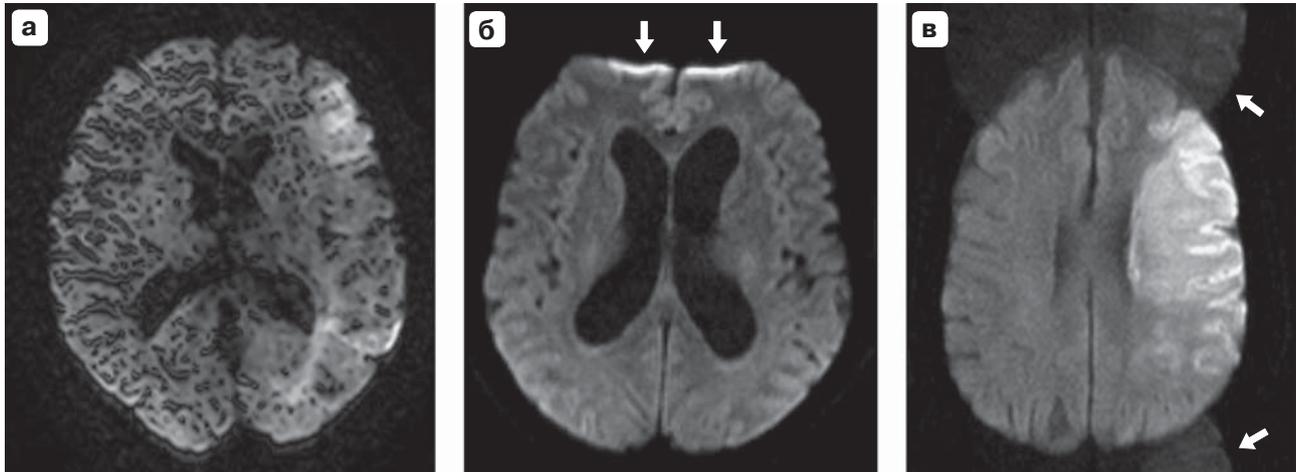
Значения фракционной анизотропии колеблются в пределах от 0 до 1: при FA = 0 эллипсоид диффузии имеет форму шара, что отражает изотропность диффузии во всех направлениях; при FA = 1 эллипсоид диффузии приобретает вытянутую форму, что соответствует ситуации, при которой движение молекул воды возможно только в одном направлении и ограничено в остальных [20, 21].

Значения FA могут быть использованы для построения карт фракционной анизотропии: на них интенсивности каждого пикселя соответствует значение FA (рис. 5а). Кроме того, имеющиеся данные о наклоне эллипсоида относительно координатных осей позволяют получить цветные карты фракционной анизотропии, на которых цветом обозначена ориентация эллипсоида в каждом вокселе (рис. 5б) [22].

**Артефакты.** Эхопланарные импульсные последовательности, лежащие в основе диффузионных методик МРТ, характеризуются высокой чувст-

вительностью к воздействию ряда внешних и внутренних факторов, что обуславливает появление на изображениях различных артефактов: двигательных, химического сдвига, вихревых токов, по типу “N/2 ghosting” и магнитной восприимчивости [19]. Визуальные проявления некоторых из перечисленных артефактов представлены на рис. 6; коррекция их является неотъемлемой частью подготовки данных к дальнейшей обработке [23].

**Фантомное моделирование.** Актуальной представляется проблема фантомного моделирования анизотропных сред, необходимого для осуществления контроля качества диффузионно-тензорных изображений, анализа технологий получения данных, а также для реализации возможности сравнения результатов ДТ МРТ при мультицентровых исследованиях. Фантомы, традиционно используемые для контроля качества МРТ-исследований, для этих целей не подходят, так как обычно они наполнены водным парамагнитным раствором (состоящим из  $CuSO_4$ ,  $NiCl_2$ ,  $MnCl_2$  или  $GdCl_3$ ), который в отличие от биологических тканей обладает слишком высокой и однородной диффузионной способностью. Разными научными группами в свое время были предложены различные типы специализированных фантомов, таких как пучки полиэтиленовых филаментов [24], биологические фантомы (например, зеленая спаржа [25] или аксоны мышей [26]), а также гели для исследования изотропной и анизотропной диффузии с магнитными характеристиками, приближающимися к биологическим средам [27, 28]. Тем не менее единого стандартизированного



**Рис. 6.** Некоторые артефакты, характерные для МР-изображений, получаемых с использованием эхопланарных импульсных последовательностей: артефакты вихревых токов (а), артефакты магнитной восприимчивости (б), артефакты по типу “N/2 ghosting” (в).

**Fig. 6.** Some artifacts, characteristic of MR-images obtained with the use of echo-planar pulse sequences: eddy current artifacts (a), magnetic susceptibility artifacts (б), “N/2 ghosting” artifacts (в).

протокола контроля качества диффузионно-тензорных изображений, выполненных на различных МР-томографах, до настоящего времени не создано.

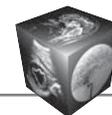
**Оценка диффузионных характеристик тканей в клинической практике.** Данные, полученные с использованием диффузионных методик МРТ, играют важную роль в диагностике ряда заболеваний. Получение ДВИ в настоящее время является неотъемлемой и рутинной частью МРТ-исследования как ЦНС, так и других органов и систем, например миокарда и связочного аппарата [19, 29–31]. Использование ДТ МРТ в клинической практике ограничивают ее длительность и необходимость применения специализированного программного обеспечения для обработки изображений; в то же время неослабевающий интерес к методике и продолжающиеся публикации результатов работ с ДТ МРТ свидетельствуют об имеющемся потенциале клинического внедрения рассматриваемого вида тестирования [32–34].

Оценка результатов диффузионно-взвешенной и диффузионной тензорной МРТ может быть качественной и количественной.

Качественный анализ ДВИ заключается в визуальной оценке изображений и выявлении зон с ограниченной или, напротив, повышенной диффузией молекул воды, что обосновывает суждение о типе отека, *cell density* (“клеточности” ткани) или вязкости субстрата. Так, диагностика острых инфарктов головного мозга, опухолевых образований и абсцессов в настоящее время неразрывно связана с визуальной оценкой ДВИ и ИКД-карт [19].

В ряде работ была продемонстрирована возможность количественного анализа ИКД для определения степени злокачественности новообразований как головного мозга, так и других органов [35–38]. При этом крайне важно, что значения ИКД не являются “абсолютными” и зависят от величины b-фактора, а также некоторых других параметров. В качестве возможного выхода из этой ситуации является использование относительных значений ИКД (нормированных к ИКД в неизменных областях) [39].

В отличие от диффузионно-взвешенной визуализации, давно получившей широкое распространение при МРТ различных органов, кроме головного мозга, основным объектом исследований для ДТ МРТ остается ЦНС. Фракционная анизотропия, являясь основным показателем ДТ МРТ, отражает степень целостности волокон белого вещества головного мозга, а цветовое картирование эллипсоидов диффузии – направление этих волокон. Визуальная оценка FA-карт имеет целью выявление областей дезорганизации белого вещества и снижения FA, в то время как количественные показатели характеризуют степень снижения FA и, следовательно, выраженность повреждения нервных волокон. Во многих случаях изменения, фиксируемые на FA-картах, опережают таковые на прочих типах МР-изображений, что придает ДТ МРТ особую значимость в таком важном с клинической точки зрения вопросе, как определение реабилитационного потенциала и прогноза при некоторых неврологических заболеваниях [3–6, 34].



### Диффузионная тензорная трактография

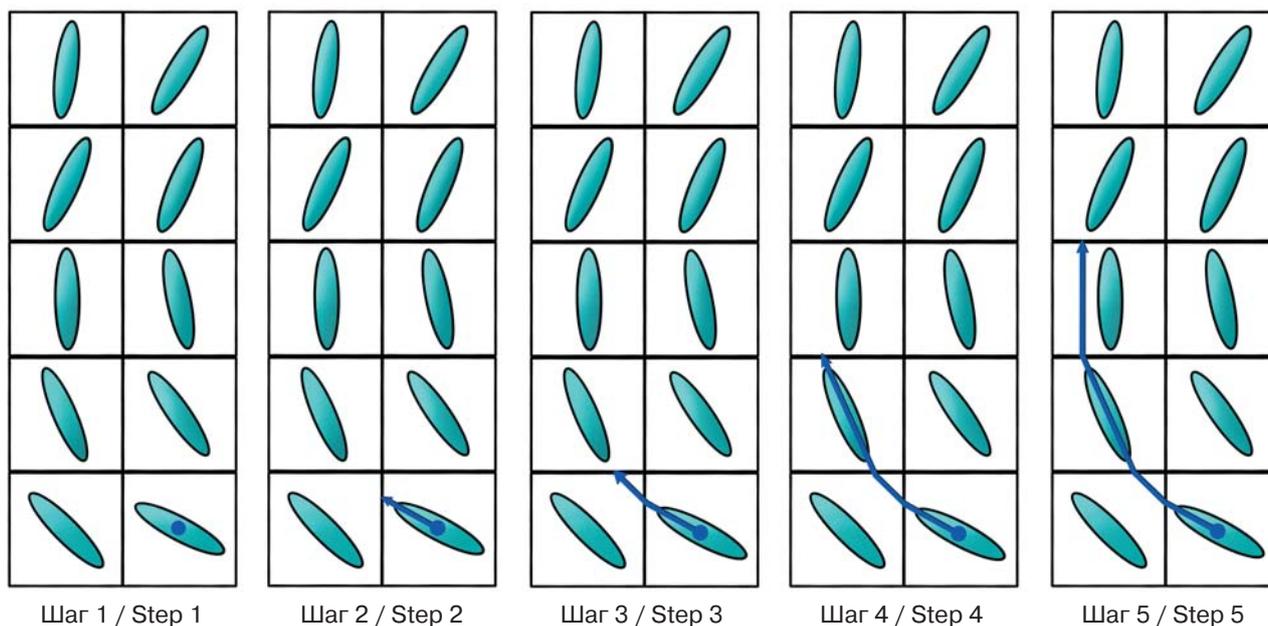
Под диффузионной тензорной трактографией (ДТТ) понимают способ обработки данных ДТ МРТ, заключающийся в трехмерной реконструкции волокон биологических тканей, главным образом, белого вещества головного мозга. Поскольку в белом веществе движение молекул воды происходит преимущественно вдоль аксонов, то ход нервного волокна можно косвенно определять по ориентации длинной оси эллипсоида диффузии в вокселе. Существует два принципиально различных подхода к ДТТ: детерминистский и вероятностный [40].

Более ранним и распространенным в клинической практике подходом является детерминистский. При использовании этого подхода из каждой заданной исходной точки происходит реконструкция одного волокна. Одним из самых простых видов детерминистских алгоритмов построения изображений проводящих путей является алгоритм FACT (fiber assignment by continuous tracking), предложенный S. Mori и соавт. (рис. 7) [41]. Формирование визуальной картины нервного волокна посредством обработки FACT начинается с указания стартовой точки в трехмерном пространстве. Далее осуществляется прорисовка в направлении длинной оси эллипсоида до границы воксела, после чего направление меняется в соответствии с ориентацией эллипсоида соседнего воксела. Процесс продолжается до тех пор,

пока не будет достигнуто достаточно низкое значение фракционной анизотропии или заранее определенная пороговая величина угла отклонения эллипсоида (последние также называют стоп-критериями) [41].

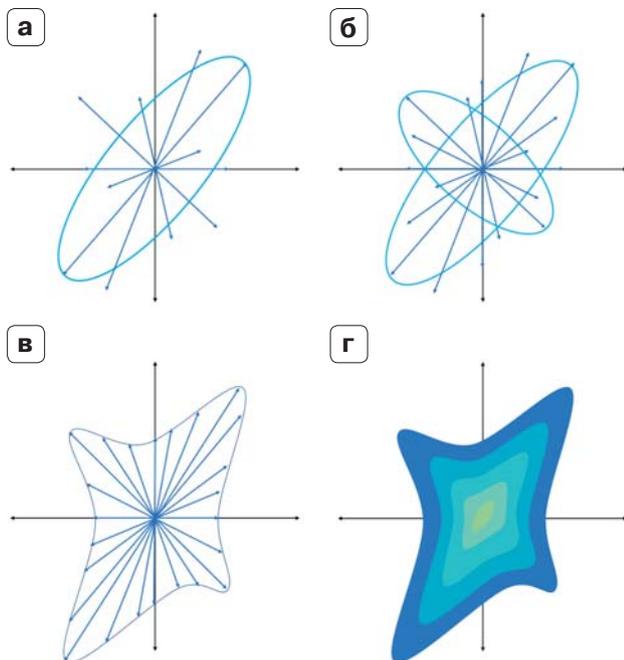
При реализации вероятностного подхода для каждой исходной точки и для каждой точки реконструируемого волокна строится сразу несколько возможных траекторий [42]. Результатом при этом является карта распределения вероятности обнаружения волокон искомого тракта в том или ином вокселе. Реконструкция волокон методами вероятностной трактографии занимает значительно больше времени, чем детерминистская. Кроме того, интерпретация данных вероятностной трактографии требует наличия надежных сведений о строении проводящих путей головного мозга, что в условиях патологии не всегда возможно. Данный подход одновременно обладает рядом преимуществ, в числе которых значительно более высокая устойчивость к шуму и достоверность реконструкции перекрещивающихся волокон [43].

Проблема пересекающихся волокон является центральной в трактографии. Средний размер одной грани воксела в ДТ МРТ составляет 2–3 мм, в то время как биологические препятствия, вызывающие анизотропию диффузии, имеют значительно меньшие размеры (несколько микрометров). Из этого следует, что информация о микроскопическом строении волокон белого вещества



**Рис. 7.** Схематическое представление FACT-алгоритма построения изображения нервного волокна (пояснения в тексте).

**Fig. 7.** Schematic representation of the FACT-algorithm for reconstruction of the neural pathway (explanations in text).



**Рис. 8.** Схемы традиционной однотензорной модели (а), мультитензорной модели (б), диффузионной визуализации высокого углового разрешения (в), диффузионной спектральной визуализации (г). Пояснения в тексте.

**Fig. 8.** Schemat of traditional uni-tensor model (а), multi-tensor (б) model, high angular resolution diffusion imaging (в), diffusion spectrum imaging (г). Explanations in text.

усредняется в достаточно крупном вокселе, в котором может располагаться сразу несколько пучков аксонов неодинаковой направленности. Следовательно, единый эллипсоид диффузии для такого вокселя не отражает анатомическую микроструктуру – он принимает форму шара, а значение FA оказывается ниже порогового [12]. Таким образом, построение волокна заканчивается, как только алгоритм достигает вокселя, содержащего в себе разнонаправленные пучки аксонов. Аналогичные проблемы, связанные с низкими значениями FA в белом веществе на границе белого вещества и коры больших полушарий головного мозга, возникают при попытке визуализировать субкортикальные отрезки проводящих путей [44]. К сожалению, эта проблема до сих пор не решена [14].

#### Подходы к преодолению ограничений диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии

Наиболее очевидным решением проблемы несоответствия размеров вокселя и изучаемых микроскопических структур является повышение пространственного разрешения изображений. Естественно, при этом увеличивается размер ма-

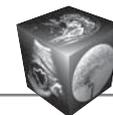
трицы, что приводит к значительному возрастанию времени сканирования, снижению отношения сигнал/шум и ограничению использования в клинике. Методика становится осуществимой только *ex vivo* [45].

Другой подход заключается в поиске более современных алгоритмов обработки данных. Попытки преодоления ограничений ДТ МРТ привели к появлению большого количества дополнительных моделей и алгоритмов, позволяющих отразить сложную организацию волокон белого вещества в пределах одного вокселя. В основе таких методик – использование альтернативных математических моделей для оценки паттерна диффузии [46]. В частности, речь идет о мультитензорной модели, диффузионной визуализации высокого разрешения, диффузионной спектральной визуализации и диффузионной куртозисной визуализации.

**Мультитензорная модель.** Мультитензорная (или мультиэллипсоидная модель) предполагает подбор для каждого вокселя не одного, а нескольких эллипсоидов диффузии, что позволяет учесть наличие в одном вокселе нескольких пучков волокон, следующих в различных направлениях (рис. 8б) [47].

Подобный подход может рассматриваться как решение проблемы перекрещивающихся волокон, но с увеличением количества используемых тензоров значительно возрастает и количество измеряемых параметров (например, для двухэллипсоидной модели требуется уже как минимум 12 независимых измерений) [48]. Это, в свою очередь, усложняет количественные определения и требует дополнительных ограничивающих условий. Кроме того, точность методики снижается в случае, если число разнонаправленных пучков волокон в одном вокселе отличается от количества тензоров используемой модели. Даже в случае правильного выбора количества тензоров на точность методики (и качество результатов) оказывает влияние тот факт, что простое наложение различных серий гауссовской модели диффузии не в полной мере отражает сложные процессы диффузии в биологических тканях [49].

**Диффузионная визуализация высокого углового разрешения.** Дальнейшее развитие диффузионных методик МРТ привело к отказу от тензорной модели. Диффузионная визуализация высокого углового разрешения (high angular resolution diffusion imaging, HARDI) основывается на получении большого числа измерений коэффициента диффузии с постоянным b-фактором, распределенных в пределах сферической формы (рис. 8в) [49]. Для моделирования распределения



диффузионных характеристик используется функция распределения по ориентациям (orientation distribution function, ODF). Визуально ODF можно представить как некую светящуюся сферу, каждая точка поверхности которой имеет яркость, степень которой зависит от диффузионных характеристик среды в направлении этой точки. Однако чаще ODF изображают в виде трехмерной фигуры, у которой расстояние от каждой точки поверхности до центра пропорционально диффузионным характеристикам среды в направлении этой точки [50] (рис. 8г).

Для реализации HARDI измерения диффузионных характеристик производят минимум в 60 направлениях (обычно не более 200), значения используемого b-фактора варьируют в пределах 1000–4500 с/мм<sup>2</sup>. Время сканирования, как правило, составляет от 5 до 20 мин [51].

При этом отказ от тензорной модели делает невозможным использование FA в целях описания анизотропии диффузии. Для HARDI был предложен ряд отличных показателей, характеризующих анизотропию диффузии, в числе которых генерализованная фракционная анизотропия (generalized fractional anisotropy, GFA) и помехомодулированная ориентационная анизотропия (hindrance-modulated orientational anisotropy, HMOA) [50].

HARDI значительно превосходит классическую тензорную модель при реконструкции пересекающихся волокон, тем не менее методика имеет ограничения, связанные со сложностью дискриминирования волокон, проходящих по отношению друг к другу под небольшими углами [50].

**Диффузионная спектральная визуализация.** Диффузионная спектральная визуализация (diffusion spectrum imaging, DSI) представляет собой еще одну возможность преодолеть ограничения ДТ МРТ. Как и в случае с HARDI, измерения диффузионных характеристик при DSI производятся в множестве направлений без привязки к тензорной модели, однако особенность этой методики заключается в том, что измерения повторяются многократно при различных значениях b-фактора [49]. В результате для каждого вокселя получают трехмерную функцию, описывающую особенности диффузии в каждой точке пространства (см. рис. 8г). Таким образом, DSI позволяет учитывать не только неоднородность диффузии в различных направлениях, но и неравномерность диффузионных свойств в одном направлении, что значительно повышает чувствительность этой методики к микроструктурным особенностям тканей [50].

Значения b-фактора при проведении DSI находятся в пределах от 0 до 20 000 с/мм<sup>2</sup>, что предъявляет более жесткие требования к техническим

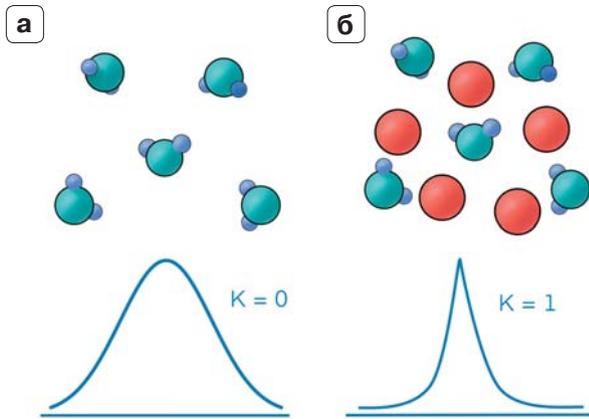
характеристикам томографа. При этом суммарное число измерений исчисляется сотнями, а время сканирования – десятками минут [52–54]. Длительное время сканирования и высокие технические требования ограничивают применение DSI в клинической практике, превращая его, в большей степени, в метод для научных исследований.

**Диффузионная куртозисная визуализация.** Гауссовская модель диффузии, используемая в ДТ МРТ, подразумевает однообразную диффузию молекул воды в определенном направлении и моноэкспоненциальное затухание диффузионного сигнала по мере увеличения времени наблюдения [1]. Однако в тканях со сложными клеточными структурами молекулы диффундируют в среде, которая является выражено неоднородной в различных направлениях, что приводит к отклонениям от гауссовской модели диффузии [55].

Термин “куртозис”, являющийся понятием теории вероятности, характеризует отклонение распределения некоторой функции от стандартного. В основе диффузионной куртозисной визуализации (diffusion kurtosis imaging, DKI) лежит попытка подсчета этого отклонения для формирования более точной модели диффузии и использование негауссовской диффузии в качестве маркера неоднородности ткани. Более высокие значения куртозиса отражают наличие большего количества препятствий для свободной диффузии молекул и, соответственно, более сложную организацию ткани [56].

Как и диффузия, куртозис отличается в зависимости от направления. К наиболее часто используемым количественным параметрам диффузионного куртозиса относят средний куртозис (усредненный по всем направлениям), продольный куртозис (вдоль длинной оси диффузионного эллипсоида) и поперечный куртозис (рассчитанный в плоскости, перпендикулярной длинной оси диффузионного эллипсоида) [55]. При идеальной гауссовской модели диффузии куртозис равен нулю. В белом веществе головного мозга продольный куртозис обычно имеет низкие значения, так как диффузия вдоль направления аксонов является относительно свободной, и, следовательно, отклонение от гауссовской модели оказывается незначительным. В то же время поперечный куртозис в белом веществе мозга достигает высоких величин: клеточные мембраны и миелиновая оболочка значительно ограничивают диффузию в направлении, перпендикулярном длинной оси аксонов, что обуславливает негауссовское распределение молекул (рис. 9) [56].

Применительно к трактографии диффузионный куртозис позволяет улучшить визуализацию двух или трех разнонаправленных волокон в од-



**Рис. 9.** Гауссовская (а) и негауссовская (б) модели диффузии.  $K$  – куртозис.

**Fig. 9.** Gaussian (a) and non-Gaussian (b) diffusion models.  $K$  – kurtosis.

ном вокселе. По сравнению с ранее рассмотренными альтернативными диффузионной тензорной визуализации методиками при DKI используются меньшие значения  $b$ -фактора ( $<2500$  с/мм<sup>2</sup>), что позволяет сохранить соотношение сигнал/шум на приемлемом уровне [57]. Кроме того, минимальное количество разнонаправленных измерений в DKI составляет 15, что, конечно же, удлиняет время сканирования в сравнении с классической ДТ МРТ, но сокращает его в сравнении с HARDI и DSI [58].

#### Этапы обработки данных диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии

Результатом ДТ МРТ сразу после окончания импульсной последовательности является множество наборов ДВИ, число которых соответствует выбранному количеству разнонаправленных измерений. Обработка данных ДТ МРТ начинается с препроцессинга, т.е. с подготовки изображений к дальнейшим расчетам. Следующим этапом является процессинг данных, заключающийся в построении диффузионного тензора и его дальнейших преобразованиях. Далее осуществляется постпроцессинг данных, суть которого состоит в применении алгоритмов трактографии с целью получения трехмерных изображений проводящих путей головного мозга [23].

**Препроцессинг.** Препроцессинг данных в общем случае включает в себя удаление с изображений окружающих головной мозг структур черепа и мягких тканей, устранение артефактов, коррекцию дисторсии, снижение уровня шума и интерполяцию с целью достижения изотропного вокселя.

В некоторых случаях может потребоваться конвертирование файлов из формата DICOM в формат, совместимый с конкретным выбранным для дальнейшей обработки программным инструментом [23].

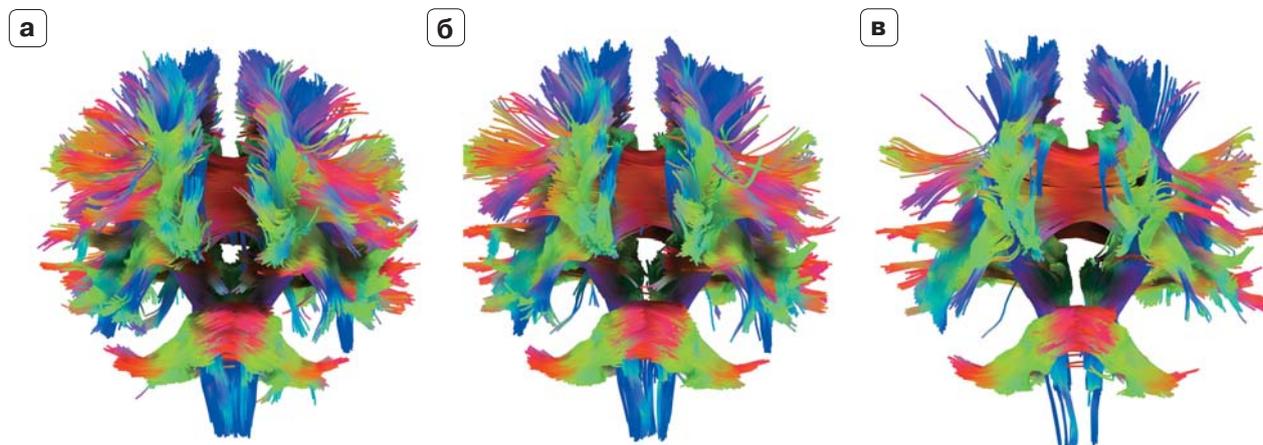
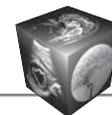
Для конвертирования и сегментации изображений могут использоваться инструменты, находящиеся в свободном доступе, – MRICro, AFNI, FreeSurfer, FSL, SPM, ImageJ и ряд других. Некоторые из перечисленных программных продуктов имеют удобный для пользователя графический интерфейс, облегчающий работу оператора, другие доступны для осуществления операций только в режиме командной строки, что позволяет производить пакетную обработку большого массива данных [59].

Корегистрация полученного объема ДВИ с референсным объемом изображений ( $b = 0$ ) [60], пространственная нормализация, коррекция дисторсии [61] могут реализовываться посредством программных пакетов AIR, ART, FSL и SPM. Существуют также подходы к повышению соотношения сигнал/шум (медианная или анизотропная фильтрация с сохранением контуров) и интерполяции для достижения необходимых размеров вокселя [62].

**Процессинг.** Подготовленные наборы ДВИ, содержащие информацию о величине диффузионной способности в различных направлениях, используются для расчета диффузионного тензора и построения эллипсоида диффузии для каждого вокселя. Диагонализация этого тензора, как уже описывалось ранее, геометрически соответствует повороту эллипсоида диффузии с целью совмещения его осей с координатными осями (см. раздел “Принципы получения диффузионно-взвешенных изображений и диффузионного тензора”). Диагонализированный тензор уже не содержит информации о направленности эллипсоида в пространстве, однако его диагональные элементы, называемые собственными числами диффузионного тензора, могут использоваться для расчета ряда численных показателей, в том числе фракционной анизотропии. Итогом данного этапа обработки данных ДТ МРТ являются черно-белые и цветные карты фракционной анизотропии [49].

Процессинг данных ДТ МРТ осуществляется большинством программных пакетов, разработанных для построения трехмерных моделей белого вещества.

**Постпроцессинг.** Постпроцессинг данных ДТ МРТ предполагает реализацию обсужденных ранее алгоритмов трактографии. Некоторые из программ, используемых для постпроцессинга и упоминающихся в научных публикациях, нахо-



**Рис. 10.** Результат постпроцессинга данных в зависимости от порогового значения фракционной анизотропии. **а** – пороговое значение FA = 0,2; **б** – пороговое значение FA = 0,25; **в** – пороговое значение FA = 0,3. Обработка произведена при помощи программы DSI Studio.

**Fig. 10.** Result of data postprocessing depending on fraction anisotropy threshold value. **a** – FA threshold value = 0.2; **б** – FA threshold value = 0.25; **в** – FA threshold value = 0.3. Processing was performed using DSI Studio software.

дятся в свободном доступе, в частности DSIStudio, DTIStudio, ExploreDTI, MedINRIA, TrackVis [63,64]. Процессинг и постпроцессинг данных ДТ МРТ также может осуществляться посредством проприетарного вендор-специфичного программного обеспечения, поставляемого производителями МР-сканеров, однако невозможность предварительного проведения препроцессинга данных ограничивает внедрение этого подхода в научных исследованиях [23].

Результат постпроцессинга данных в значительной степени зависит от выбранных параметров реконструкции волокон – пороговых значений FA, угла отклонения эллипсоида, а также минимальной и максимальной длины волокна, размера и положения стартовой и конечной точек трекинга волокон (рис. 10) [65, 66]. При этом ограничения, делающие стандартизацию подхода к проведению трекинга волокон для получения воспроизводимых результатов трактографии, до сих пор остаются нерешенной проблемой ДТ МРТ.

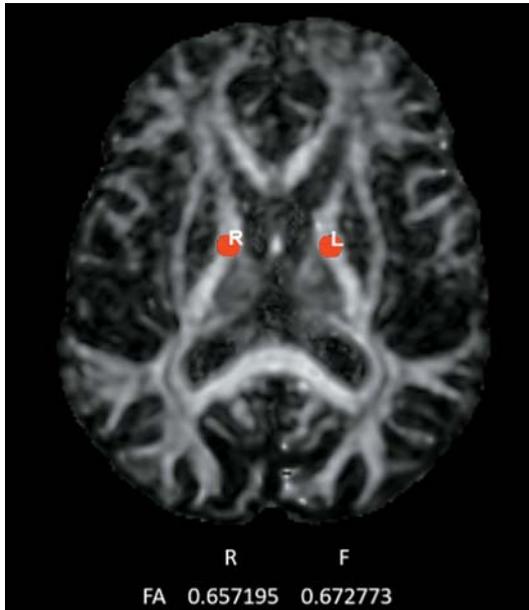
#### **Подходы к количественному анализу данных диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии**

Наиболее часто используемые в исследованиях подходы к количественному анализу данных ДТ МРТ включают анализ области интереса (region of interest, ROI), повоксельный анализ, пространственную статистику на основе трактов (tract-based spatial statistics, TBSS) и количественную трактографию [23, 67]. Как уже отмечалось, в большинстве исследований в качестве искомого количественного показателя ДТ МРТ, подлежащего оценке,

выступает фракционная анизотропия, отражающая целостность волокон белого вещества мозга.

**Анализ области интереса.** ROI-анализ заключается в ручном выделении области на FA-картах, в которой происходит подсчет среднего значения фракционной анизотропии (рис. 11). Помимо операторозависимости и трудоемкости, недостатком этого метода является возможность появления эффекта частичного объема, приводящего к ложному повышению или понижению среднего значения FA. Тем не менее реализация означенного подхода не требует наличия специального программного обеспечения и характеризуется быстротой получения конечного результата, если речь не идет об анализе большого массива данных [67].

**Анализ всего объема данных.** Альтернативный подход к количественному анализу карт фракционной анизотропии заключается в повоксельном анализе всего объема изображений, что делает возможным при сравнении различных групп выявлять зоны, имеющие отличия значений FA [68–70]. Такой алгоритм оправдан в случаях, когда у исследователей нет исходной гипотезы относительно локализации изменений диффузионных показателей. Для осуществления повоксельного анализа ДВИ необходимо нормализовать относительно стандартного пространства. Несовершенство процессов нормализации обуславливает низкую чувствительность повоксельного анализа в сравнении с другими методами количественной оценки данных ДТ МРТ [69]. Эта проблема была решена с разработкой метода TBSS, который предполагает использование “усредненного каркаса FA”, образованного общи-

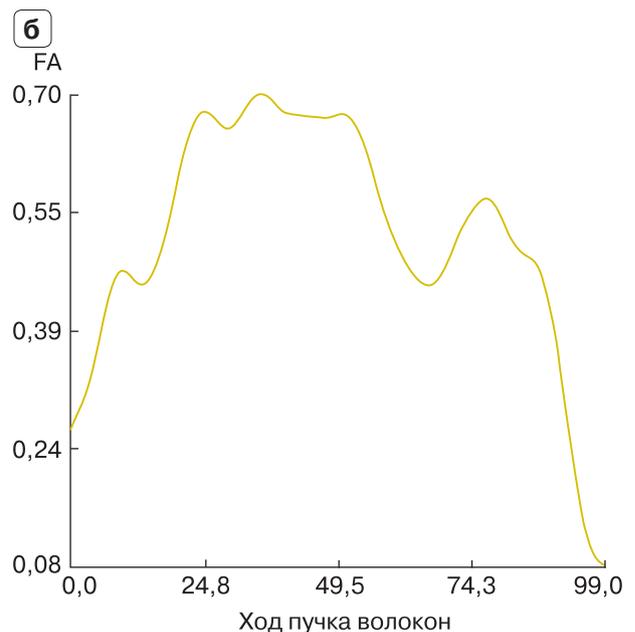
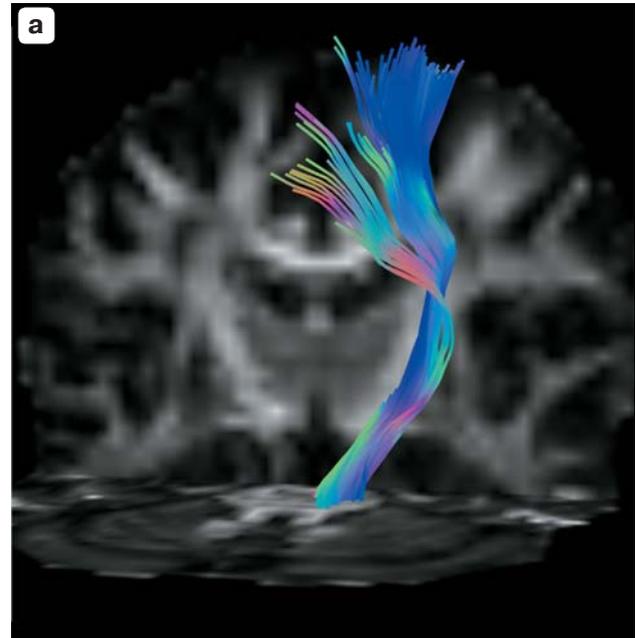


**Рис. 11.** Пример анализа области интереса. Измерение показателей фракционной анизотропии в симметричных участках передней трети заднего бедра внутренней капсулы с обеих сторон при помощи программы DSI Studio.

**Fig. 11.** Example of region of interest (ROI) analysis. Measurement of values of fractional anisotropy bilaterally in symmetrical regions of anterior third of posterior limb of interior capsule using DSI Studio software.

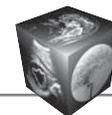
ми для всех индивидуумов центральными волокнами проводящих путей [71]. При наложении на этот “каркас” диффузионных показателей удается избежать эффектов сглаживания и наложения, характерных для повоксельного анализа, поскольку в расчет берутся диффузионные показатели только в центральной части искомого тракта [72].

**Количественная трактография.** Количественная трактография (рис. 12) предполагает измерение значений фракционной анизотропии вдоль предварительно построенной при помощи алгоритмов трактографии трехмерной модели пучка волокон [73]. Точность методики, однако, напрямую зависит от точности волоконной трактографии и сопутствующих ей ограничений в визуализации перекрещивающихся волокон и ложных соединений волокон. Воспроизводимость результатов количественной оценки также связана с таковой сегментации трактов, что сопряжено, как уже обсуждалось, с необходимостью соблюдения единого протокола реконструкции [74].



**Рис. 12.** Пример результатов количественной трактографии, полученных при помощи программы DSI Studio. Трехмерная модель левого кортико-спинального тракта (а) и график, отражающий средние значения фракционной анизотропии в нем вдоль направления волокон снизу вверх (б).

**Fig. 12.** Example of quantitative tractography results obtained using DSI Studio software. 3D model of the left cortico-spinal tract (a) and diagram representing mean values of fractional anisotropy in this tract along fibers direction from bottom to top (б).



## Заключение

Несмотря на существующие трудности, связанные с воспроизводимостью результатов трактографии и визуализацией перекрещивающихся волокон, ДТ МРТ позволяет получить ценную информацию о микроструктурных изменениях вещества головного мозга, что делает этот метод незаменимым в решении многих клинических задач. Стандартизация алгоритмов постпроцессинга данных, дальнейшее совершенствование магнитно-резонансных томографов и внедрение альтернативных методов трактографии (с использованием диффузионной визуализации высокого углового разрешения, диффузионной спектральной и диффузионной куртозистой визуализации) потенциально способны частично нивелировать имеющиеся в настоящее время недостатки.

### Источник финансирования и конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### Участие авторов

Никогосова А.К. – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка, создание опубликованной работы.

Ростовцева Т.М. – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка, создание опубликованной работы.

Берегов М.М. – участие в научном дизайне, подготовка, создание опубликованной работы.

Губский И.Л. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи.

Лелюк В.Г. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

### Authors' participation

Nikogosova A.K. – collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work.

Rostovtseva T.M. – collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work.

Beregov M.M. – participation in scientific design, preparation and creation of the published work.

Gubsky I.L. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Lelyuk V.G. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

## Список литературы [References]

- Alexander A.L., Lee J.E., Lazar M., Field A.S. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics: J. Am. Soc. Exp. NeuroTherapeutics*. 2007; 4 (3): 316–329. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011>
- Costabile J.D., Alaswad E., D'Souza S. et al. Current applications of diffusion tensor imaging and tractography in intracranial tumor resection. *Front. Oncol.* 2019; 9: 426. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00426>
- Alruwaili A.R., Pannek K., Henderson R.D. et al. Tract integrity in amyotrophic lateral sclerosis: 6-month evaluation using MR diffusion tensor imaging. *BMC Med. Imaging*. 2019; 19 (1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0319-3>
- Andersen O., Hildeman A., Longfils M. et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis at different final outcomes. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018; 137(2): 165–173. <https://doi.org/10.1111/ane.12797>
- Moura L.M., Luccas R., de Paiva J.P.Q. et al. Diffusion tensor imaging biomarkers to predict motor outcomes in stroke: a narrative review. *Front. Neurol.* 2019; 10: 445. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00445>
- Puig J., Blasco G., Schlaug G. et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*. 2017; 59 (4): 343–351. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1816-0>
- Туркин А.М., Погосбекян Э.Л., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пицхелаури Д.И., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация*. 2017; 4: 97–112. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112>
- Turkin A.M., Pogosebkyan E.L., Tonoyan A.C., Shults E.I., Maximov I.I., Dolgushin M.B., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Pitskhelauri D.I., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion Kurtosis Imaging in the Assessment of Peritumoral Brain Edema in Glioblastomas and Brain Metastases. *Medical Visualization*. 2017; 4: 97–112. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112> (In Russian)
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Лапаева Т.В., Деметьева О.В. Лобно-височная дегенерация: клиническое наблюдение и опыт применения диффузионно-тензорной магнитно-резонансной трактографии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (11). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511112-116>
- Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V., Lapaeva T.V., Dement'eva O.V. Frontotemporal degeneration: a clinical case and experience of using of diffusion tensor magnetic-resonance imaging tractography. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov Neurology and Psychiatry Journal*. 2015; 115 (11). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511112-116> (In Russian)
- Кадыров Ш.У., Коновалов А.Н., Пронин И.Н. МР-трактография в диагностике и выборе нейрохирургического доступа при опухолях подкорковых узлов. *Вопросы нейрохирургии им Н.Н. Бурденко*. 2018; 82 (1). <https://doi.org/10.17116/neiro201882178-85>
- Kadyrov S.U., Kononov A.N., Pronin I.N. MR tractography in diagnosis and choice of a neurosurgical approach to basal ganglia tumors. *Burdenko's Journal of*



- Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko.* 2018; 82 (1). <https://doi.org/10.17116/neiro201882178-85> (In Russian)
10. Гумин И.С., Губский И.Л., Миронов М.Б., Рублева Ю.В., Мойзыкевич Е.Р., Бурд С.Г. и др. Синдром Дайка-Давыдова-Массона: описание клинического случая, комплексная диагностика с применением видео-ЭЭГ-мониторинга, МРТ, МР-трактографии и фМРТ. *Нервно-мышечные болезни.* 2021; 11 (1). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-1-47-57>  
Gumin I.S., Gubskiy I.L., Mironov M.B., Rubleva Yu.V., Moizykevich E.R., Burd S.G. et al. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: description of clinical case with diagnostics by EEG, MRI, MR-tractography, fMRI. *Neuromuscular Diseases.* 2021; 11 (1): 47–57. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-1-47-57> (In Russian)
  11. Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Ефимцев А.Ю. Диффузионно-тензорная МРТ – современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2016; 11 (4): 39–54. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.404>  
Levashkina I.M., Serebryakova S.V., Efimtsev A.Yu. Diffusion-tensor MRI – the most up-to-date method to research microstructural changes in white matter (publications' review). *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Medicina = Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2016; 11 (4): 39–54. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.404> (In Russian)
  12. Hess C.P., Mukherjee P. Visualizing white matter pathways in the living human brain: diffusion tensor imaging and beyond. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2007; 17 (4): 407–426, vii. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.07.002>
  13. Maier-Hein K.H., Neher P.F., Houde J.C. et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature Communications.* 2017; 8 (1): 1349. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x>
  14. Tournier J.D. Diffusion MRI in the brain – theory and concepts. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 2019; 112–113: 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2019.03.001>
  15. Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1986; 161 (2): 401–407. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763909>
  16. Thomsen C., Henriksen O., Ring P. In vivo measurement of water self diffusion in the human brain by magnetic resonance imaging. *Acta Radiol. (Stockholm, Sweden: 1987).* 1987; 28 (3): 353–361.
  17. Chenevert T.L., Brunberg J.A., Pipe J.G. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology.* 1990; 177 (2): 401–405. <https://doi.org/10.1148/radiology.177.2.2217776>
  18. Huisman T.A.G.M. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging.* 2010; 10 (1A): S163–S171. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
  19. Moritani T., Ekholm S., Westesson P.L.A. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. Springer Science & Business Media; 2009.
  20. Mukherjee P., Berman J.I., Chung S.W. et al. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (4): 632–641. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1051>
  21. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Долгушин М.Б., Подопрigorа А.Е., Корниенко В.Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008; 2 (1): 32–40.  
Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zakharova N.E., Dolgushin M.B., Podoprigora A.E., Kornienko V.N. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2008; 2 (1): 32–40. (In Russian)
  22. Mori S., Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron.* 2006; 51 (5): 527–539. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.012>
  23. Hasan K.M., Walimuni I.S., Abid H., Hahn K.R. A review of diffusion tensor magnetic resonance imaging computational methods and software tools. *Comput. Biol. Med.* 2011; 41 (12): 1062–1072. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2010.10.008>
  24. Fieremans E., Deene Y.D., Delputte S. et al. Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom. *J. Magn. Reson.* 2008; 190 (2): 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2007.10.014>
  25. Lätt J., Nilsson M., Rydhög A. et al. Effects of restricted diffusion in a biological phantom: a q-space diffusion MRI study of asparagus stems at a 3T clinical scanner. *Magma.* 2007; 20 (4): 213–222. <https://doi.org/10.1007/s10334-007-0085-z>
  26. Chen H., Liu T., Zhao Y. et al. Optimization of large-scale mouse brain connectome via joint evaluation of DTI and neuron tracing data. *NeuroImage.* 2015; 115: 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.050>
  27. Kato H., Kuroda M., Yoshimura K. et al. Composition of MRI phantom equivalent to human tissues. *Med. Phys.* 2005; 32 (10): 3199–3208. <https://doi.org/10.1118/1.2047807>
  28. Hellerbach A., Schuster V., Jansen A., Sommer J. MRI phantoms – are there alternatives to agar? *PLOS ONE.* 2013; 8 (8): e70343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070343>
  29. Lewis S., Dyvorne H., Cui Y., Taouli B. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (3): 373–395. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2014.04.009>
  30. Wilhelm T., Stieltjes B., Schlemmer H.P. Whole-body-MR-diffusion weighted imaging in oncology. *RoFo.* 2013; 184 (10): 950–958. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335428>
  31. Sheth R.A., Bittencourt L.K., Guimaraes A.R. Diffusion-weighted imaging of the male pelvis. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (2): 145–163, v. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2014.01.003>
  32. Huston J.M., Field A.S. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2013; 21 (2): 279–298. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2012.12.003>
  33. Lerner A., Mogensen M.A., Kim P.E. et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *Wld Neurosurg.* 2014; 82 (1–2): 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.07.083>
  34. Tae W.S., Ham B.J., Pyun S.B. et al. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. *J. Clin. Neurol. (Seoul, Korea).* 2018; 14 (2): 129–140. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.129>
  35. Domínguez-Pinilla N., Martínez de Aragón A., Diéguez Tapias S. et al. Evaluating the apparent diffusion coefficient



- in MRI studies as a means of determining paediatric brain tumour stages. *Neurologia (English Edition)*. 2016; 31 (7): 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.12.013>
36. Al-Sharydah A.M., Al-Arfaj H.K., Saleh Al-Muhaish H. et al. Can apparent diffusion coefficient values help distinguish between different types of pediatric brain tumors? *Eur. J. Radiol. Open*. 2019; 6: 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2018.12.004>
  37. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 955. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6201-4>
  38. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Apparent diffusion coefficient for distinguishing between malignant and benign lesions in the head and neck region: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol*. 2020; 9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01362>
  39. Koh D.M., Thoeny H.C. Diffusion-Weighted MR Imaging: applications in the body. Springer Science & Business Media, 2010.
  40. Jbabdi S., Johansen-Berg H. Tractography: where do we go from here? *Brain Connect*. 2011; 1 (3): 169–183. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0033>
  41. 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 (2): 265–269. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199902\)45:2<265::aid-ana21>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::aid-ana21>3.0.co;2-3)
  42. Friman O., Farnebäck G., Westin C.F. A Bayesian approach for stochastic white matter tractography. *IEEE Transact. Med. Imaging*. 2006; 25 (8): 965–978. <https://doi.org/10.1109/tmi.2006.877093>
  43. Behrens T.E.J., Berg H.J., Jbabdi S. et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007; 34 (1): 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
  44. Lazar M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR Biomedicine*. 2010; 23 (7): 821–835. <https://doi.org/10.1002/nbm.1579>
  45. Wu D., Xu J., McMahon M.T. et al. In vivo high-resolution diffusion tensor imaging of the mouse brain. *NeuroImage*. 2013; 83: 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.012>
  46. Johansen-Berg H., Behrens T.E.J. Diffusion MRI: From quantitative measurement to in vivo neuroanatomy. Academic Press, 2013.
  47. Tuch D.S., Reese T.G., Wiegell M.R. et al. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn. Reson. Med*. 2002; 48 (4): 577–582. <https://doi.org/10.1002/mrm.10268>
  48. Pasternak O., Assaf Y., Intrator N., Sochen N. Variational multiple-tensor fitting of fiber-ambiguous diffusion-weighted magnetic resonance imaging voxels. *Magn. Reson. Imaging*. 2008; 26 (8): 1133–1144. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.006>
  49. Mori S. Introduction to Diffusion Tensor Imaging. Elsevier, 2007.
  50. Descoteaux M. High angular resolution diffusion imaging (HARDI), 2015. <https://doi.org/10.1002/047134608X.W8258>
  51. Tournier J.D., Mori S., Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn. Reson. Med*. 2011; 65 (6): 1532–1556. <https://doi.org/10.1002/mrm.22924>
  52. Wedeen V.J., Hagmann P., Tseng W.Y.I. et al. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med*. 2005; 54 (6): 1377–1386. <https://doi.org/10.1002/mrm.20642>
  53. Wedeen V.J., Wang R.P., Schmahmann J.D. et al. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *NeuroImage*. 2008; 41 (4): 1267–1277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.036>
  54. Granziera C., Schmahmann J.D., Hadjikhani N. et al. Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo. *PLoS ONE*. 2009; 4 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005101>
  55. Steven A.J., Zhuo J., Melhem E.R. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *Am. J. Roentgenol*. 2014; 202 (1): W26–33. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11365>
  56. Wu E.X., Cheung M.M. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. *NMR in Biomed*. 2010; 23 (7): 836–848. <https://doi.org/10.1002/nbm.1506>
  57. Lazar M., Jensen J.H., Xuan L., Helpert J.A. Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging. *Magn. Reson. Med*. 2008; 60 (4): 774–781. <https://doi.org/10.1002/mrm.21725>
  58. Jensen J.H., Helpert J.A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed*. 2010; 23 (7): 698–710. <https://doi.org/10.1002/nbm.1518>
  59. Karmonik C., York M., Grossman R. et al. An image analysis pipeline for the semi-automated analysis of clinical fMRI images based on freely available software. *Comput. Biol. Med*. 2010; 40 (3): 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2009.12.003>
  60. Leemans A., Jones D.K. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn. Reson. Med*. 2009; 61 (6): 1336–1349. <https://doi.org/10.1002/mrm.21890>
  61. Netsch T., van Muiswinkel A. Quantitative evaluation of image-based distortion correction in diffusion tensor imaging. *IEEE Transact. Med. Imaging*. 2004; 23 (7): 789–798. <https://doi.org/10.1109/TMI.2004.827479>
  62. Smith S.M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*. 2002; 17 (3): 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
  63. Jiang H., van Zijl P.C.M., Kim J. et al. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput. Methods Progr. Biomed*. 2006; 81 (2): 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2005.08.004>
  64. Yeh F.C., Vettel J.M., Singh A. et al. Quantifying differences and similarities in whole-brain white matter architecture using local connectome fingerprints. *PLoS Computational Biol*. 2016; 12 (11): e1005203. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005203>
  65. Maffei C., Sarubbo S., Jovicich J. Diffusion-based tractography atlas of the human acoustic radiation. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40666-8>
  66. Domin M., Langner S., Hosten N., Lotze M. Comparison of parameter threshold combinations for diffusion tensor tractography in chronic stroke patients and healthy subjects. *PLoS ONE*. 2014; 9 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098211>



67. Chanraud S., Zahr N., Sullivan E.V., Pfefferbaum A. MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychol. Rev.* 2010; 20 (2): 209–225. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9129-7>
68. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods. *NeuroImage.* 2000; 11 (6 Pt 1): 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
69. Snook L., Plewes C., Beaulieu C. Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *NeuroImage.* 2007; 34 (1): 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.021>
70. Arrigoni F., Peruzzo D., Gagliardi C. et al. Whole-brain DTI assessment of white matter damage in children with bilateral cerebral palsy: evidence of involvement beyond the primary target of the anoxic insult. *Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37 (7): 1347–1353. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4717>
71. Smith S.M., Jenkinson M., Johansen-Berg H. et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage.* 2006; 31 (4): 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
72. Douaud G., Smith S., Jenkinson M. et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain: J. Neurol.* 2007; 130 (Pt 9): 2375–2386. <https://doi.org/10.1093/brain/awm184>
73. Kanaan R.A., Shergill S.S., Barker G.J. et al. Tract-specific anisotropy measurements in diffusion tensor imaging. *Psychiatr. Res.* 2006; 146 (1): 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.002>
74. Besseling R.M.H., Jansen J.F.A., Overvliet G.M. et al. Tract specific reproducibility of tractography based morphology and diffusion metrics. *PLOS ONE.* 2012; 7 (4): e34125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034125>

**Для корреспонденции\*:** Никогосова Анаит Карэновна – 117342 Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10. Тел.: +7-926-538-16-80. E-mail: [gazanchyan.anait@gmail.com](mailto:gazanchyan.anait@gmail.com)

**Никогосова Анаит Карэновна** – научный сотрудник, врач-рентгенолог ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4517-1351>

**Ростовцева Татьяна Михайловна** – научный сотрудник, врач-рентгенолог ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6541-179X>

**Берегов Михаил Михайлович** – врач-рентгенолог ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

**Губский Илья Леонидович** – старший научный сотрудник, заведующий отделением общей рентгенологии, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1726-6801>

**Лелюк Владимир Геннадьевич** – доктор мед. наук, профессор, руководитель НИЦ радиологии и клинической физиологии ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

**Contact\*:** Anait K. Nikogosova – 1-10, Ostrivyanova str., Moscow 117513, Russian Federation. Phone: +7-926-538-16-80. E-mail: [gazanchyan.anait@gmail.com](mailto:gazanchyan.anait@gmail.com)

**Anait K. Nikogosova** – researcher, radiologist of Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA), Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4517-1351>

**Tatiana M. Rostovtseva** – researcher, radiologist of Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA), Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6541-179X>

**Mikhail M. Beregov** – radiologist of Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA), Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

**Ilya L. Gubskiy** – Senior researcher, Chief of the department of X-ray radiography, computed and magnetic resonance tomography of Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA), Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1726-6801>

**Vladimir G. Lelyuk** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Federal center for brain and neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>