## ТРАКТОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ ДИФФУЗИОННЫХ ДАННЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

К.А. Уразова<sup>1</sup>, Г.Е. Горлачев<sup>2</sup>, А.П. Черняев<sup>3</sup> <sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Москва <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва <sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Трактография обладает большим потенциалом для клинического применения благодаря способности неинвазивно определять пути волокон белого вещества головного мозга и передавать информацию об их взаимном расположении относительно внутримозговых патологических изменений. Это особенно актуально для задач нейрохирургии и стереотаксической радиотерапии, где важно оценивать расстояние и степень вовлечения белого вещества головного мозга, а именно функционально значимых зон, в патологический процесс, а также объём повреждения самого тракта. Трактография также претендует на центральную роль в области "коннектомики", т.е. методики, которая строит и изучает комплексные карты сложной сети связей в мозге. Но несмотря на свои уникальные возможности и постоянное техническое совершенствование, данная технология обладает рядом проблем, что затрудняет процесс корректной интерпретации результатов. Данная статья предоставляет обзор ключевых концепций трактографии, различных типов алгоритмов, общих заблуждений, ошибок и проблем, которые их окружают.

Ключевые слова: головной мозг, магнитно-резонансная томография, диффузионная визуализация, трактография

## 1. Введение

Технические достижения как в конструкции MP-томографов, так и в программном обеспечении для них, позволили решить проблемы и открыть новые направления медицинской визуализации, которые никогда ранее не могли быть изучены на живых людях. В этом контексте диффузионная тензорная томография (ДТТ) стала широко используемой методикой исследования структуры и функций мозга, поскольку она позволяет проводить измерения ориентации волокон белого вещества в режиме *in vivo* [1]. ДТТ представляет собой технику магнитнорезонансной томографии (МРТ), способную создавать количественные карты микроскопических смещений молекул воды, которые происходят в биологических тканях за счёт физической диффузии. Применительно к тканям головного мозга данная методика позволяет предоставить информацию, необходимую для создания карт проводящих путей белого вещества. Анизотропия диффузии указывает на наличие внутри ткани каких-либо упорядоченных в пространстве микроструктур, ограничивающих движение воды, и тем самым задающих направление диффузии. Уникальная способность трактографии на основе диффузионных данных МРТ отображать *in vivo* структуру путей белого вещества вызывает большой интерес в клинических исследованиях. Её приложения включают улучшенную оценку ряда неврологических и психических расстройств [2] и характеристику анатомических связей [3]. Потенциал трактографии, позволяющий составить карту анатомических связей, сыграл важную роль в запуске амбициозного проекта по картированию человеческого "коннектома".

Несмотря на растущую доступность различных диффузионных моделей и алгоритмов трактографии, остается неясным, как выбирать оптимальный метод реконструкции изображений волокон с учетом определенных параметров изображения. Примечательно, что одной из целей этих методов является моделирование и отслеживание сложных конфигураций волокон, таких как пересечения или соприкосновения ("kissing").

## 2. Ключевая концепция

В данном разделе будет описана основная концепция и базовая терминология трактографии. При этом также будет установлена общая номенклатура, относящаяся к нервным волокнам белого вещества, которая будет использоваться на протяжении всего обзора.

#### 2.1. Волокна белого вещества

Несмотря на то, что трактографию можно проводить для волокнистых тканей различных типов, таких как сердечная мышца [4], скелетные мышечные ткани [5], связки [6], периферические нервы [7], её основным применением является центральная нервная система (ЦНС) и, в частности, белое вещество головного мозга. В данном обзоре мы сосредоточимся на ДТТ именно мозговых волокон.

ЦНС имеет достаточное сложную структуру, однако для задачи понимания процессов самой диффузии важно знать, из каких именно элементов она состоит.

Основой ЦНС являются нейроны (суммарно их количество более 10<sup>10</sup>). Их основной функцией является передача информации в виде электрических импульсов от одной части тела к другой. Нейрон, как и любая другая клетка, обладает оболочкой и ядром, однако главным отличием является наличие отростков, на-



**Рис. 1.** Структура нейрона. Типичный нейрон имеет длинный аксон и короткие сильно разветвлённые отростки – дендриты

зываемых дендритами, и длинного цилиндрического отростка аксона. Дендриты представляют собой место образования влияющих на нейрон возбуждающих и тормозных синапсов, которые передают возбуждение к телу нейрона.

Каждый нейрон имеет один длинный отросток, называемый аксоном, который служит для проведения возбуждения от тела нейрона или от нейрона к исполнительному органу (см. рис. 1, 2). Аксоны обычно покрыты миелиновыми оболочками (также называемыми клетками Шванна), выполняющими роль электроизоляции. Участки, находящиеся между шванновскими клетками, лишенные миелиновой оболочки, называются перехватами Ранвье. Концевая часть аксона, или терминаль, контактирует с другими нервными, мышечными или какими-либо другими клетками.



Рис. 2. Подробная схема строения нейрона



**Рис. 3.** На МРТ-изображении головного мозга в коронарной проекции показаны векторное поле локальной преобладающей ориентации волокон и две его линии тока. Синяя линия тока является частью кортикального отдела позвоночника, а красная – частью мозолистого тела. При этом касательная к каждой линии тока параллельна локальному векторному полю на всем ее пути

Пучок нервных волокон представляет собой маленький группу аксонов, завернутую в так называемый периневрий, который обеспечивает защиту и эластичность нервных волокон. Стоит отметить, что сами аксоны, в свою очередь, покрыты слоем эндоневрия, который, как и периневрий, представляет собой соединительную ткань.

## 2.2. Трактография волокон белого вещества головного мозга

В своей наиболее простой форме трактография предполагает, что каждый воксел ДТТизображения характеризуется одной преобладающей ориентацией волокна и объединяет эти локальные ориентации, чтобы вывести глобальные траектории (см. рис. 3). Математически множество локальных ориентаций волокон можно рассматривать как трехмерное (3D) векторное поле, а глобальные траектории – как его линии тока [8–10]. Линия тока – это любая кривая, которая касается векторного поля вдоль траектории и может быть представлена в виде трехмерной пространственной кривой 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:

$$\frac{d\boldsymbol{r}(s)}{ds} = \boldsymbol{v}[\boldsymbol{r}(s)], \tag{1}$$

где r(s) обозначает положение вектора вдоль линии тока, а v – трехмерное векторное поле. Стоит обратить внимание, что приведенное выше уравнение является дифференциальным, которое может быть решено следующим образом:

$$r(s) = \int_{s_0} \boldsymbol{v} [\boldsymbol{r}(s)] ds, \qquad (2)$$

где  $r(s_0)=r_0$  представляет начальную точку линии тока. Вышеуказанный процесс ориентации по линии тока обычно называется реконструкцией линий тока или трактографией, а получающиеся траектории часто называют трактами или путями. Ансамбль трактов, созданных с помощью трактографии, называется трактограммой.

## 2.3. Виртуальная природа отслеживания волокон

Важно осознавать, что, хотя волокна белого вещества в нашем мозге являются физиче-

скими объектами, линии тока, полученные с помощью трактографии, являются виртуальными объектами, которые не охватывают физического объема и которые лишь косвенно связаны с нервными волокнами. По этой причине и по причинам, изложенным в этом обзоре, термины "коннектом" и "трактограмма" не должны свободно взаимозаменяться без надлежащего контекста. В то время как конечной целью трактографии является отображение человеческого коннектома, различные подходы к визуализации будут давать абсолютно разные трактограммы при одном и том же коннектоме, и даже самые передовые алгоритмы трекинга могут давать только очень грубые приближения к реальной картине.

## 3. Технические аспекты трактографии

В этом разделе рассматриваются основные технические аспекты, касающиеся разработки подходов к отслеживанию (визуализации) волокон.

## 3.1. Оценка локальной ориентации волокон

Одним из наиболее определяющих и сложных аспектов разработки алгоритма отслеживания является выбор базовой модели, которая связывает необработанные диффузионные изображения с локальными ориентациями волокон. Все эти модели основаны на одном фундаментальном допущении: находясь внутри пучка, молекула воды с большей вероятностью будет двигаться в направлении параллельном данной микроструктуре, нежели чем в перпендикулярном [11]. Важно понимать, что в отличие от других методов визуализации, таких как (поляризованная) световая [12] и электронная микроскопия [13], где отдельные волокна можно визуализировать напрямую, диффузионная МРТ (дМРТ) может определять ориентацию волокон белого вещества только косвенно, наблюдая за соответствующей средней диффузионной картиной молекул воды.

Учитывая, что один воксел изображения белого вещества может содержать сотни тысяч волокон, а также и другие составляющие микроструктурных тканей, преобразование диффузионного сигнала в ориентации волокон не всегда корректно. Совершенно разные конфигурации волокон, такие как изгибание, разветвление, пересечение и соприкосновение, могут привести к одним и тем же данным дМРТ, что делает невозможным различение между этими случаями на локальном уровне вокселов [14]. Следовательно, должно быть ясно, что трактография позволяет получить только обоснованное предположение о местной ориентации(-ях) сетей волокон.

Таким образом, результаты трактографии всегда следует интерпретировать с особой осторожностью. В дальнейшем мы кратко обсудим основное различие между моделью с несколькими волокнами и моделью с одним волокном в контексте трактографии.

На сегодняшний день одной из наиболее широко используемых моделей для характеристики ориентации волокон по измеренному диффузионному сигналу является модель тензора диффузии. Диффузионное тензорное изображение (ДТИ) требует ограниченного числа необработанных диффузионно-взвешенных изображений, а оценка тензора диффузии обычно требует скромных вычислительных ресурсов. Однако по тензору диффузии можно различать только одну популяцию волокон на воксел (см. рис. 4, слева). В вокселах со сложной архитектурой волокон тензор диффузии

**Рис. 4.** Локальные ориентации волокон (вверху) и соответствующие трактограммы от части мозолистого тела (внизу), полученные с использованием модели низкого порядка (слева) и модели высокого порядка (справа) для локальной оценки ориентации волокон



часто является плохим средством визуализации [15–17], поскольку обусловливает возникновение ложноотрицательных результатов, при которых реконструкция может завершаться преждевременно [18, 19], или ложноположительных, при которых отслеживание может переключаться на несвязанный соседний тракт [19, 20].

За последнее десятилетие был предложен ряд методов моделирования волокон более высокого порядка, с возможностью оценки ориентаций и относительного вклада множества популяций волокон в каждом вокселе, без какихлибо явных предположений относительно их количества [21, 22]. Большинство из них основаны на диффузионных изображениях с высоким угловым разрешением (HARDI) [23], в которых используется от нескольких десятков до нескольких сотен ДТИ. Неполный список включает в себя модель Q-ball [24], составную модель диффузии с препятствиями и ограничениями (CHARMED) [25], преобразование ориентации диффузии (DOT) [26], мульти-тензорную модель [23, 27], модель функции распределения ориентации (ODF) [24], сферическую деконволюцию с использованием ODF волокон (SD) [27, 28]. Эти методы часто представляют ориентации волокон как непрерывную функцию сферы, известную как функция распределения ориентаций волокон (англ. аббревиатура fODF более используемая в профессиональном сообществе, чем русский аналог) [29] (см. рис. 2, справа). Используя fODF в качестве пропагатора, реконструкцию можно выполнять даже в областях белого вещества со сложной архитектурой [19, 28]. Хотя первоначально принятие моделей высшего порядка было затруднено из-за недопустимо длительного времени сканирования и ограниченной доступности программного обеспечения, в настоящее время такие методы отслеживания были интегрированы во множество пакетов программного обеспечения и могут быть легко использованы для получения клинических наборов данных.

В профессиональном сообществе растет понимание того, что трактографию на базе ДТИ следует считать устаревшей [30, 31], однако это, по-видимому, не полностью транслировано в клиническую практику. Farquharson et al. обнаружили, что на сегодняшний день примерно 98 % из 160 исследований, опубликованных по использованию трактографии в нейрохирургии, основывались именно на ДТИ [31]. Было показано, что трактография на основе ДТИ может приводить к систематически недостоверной и вводящей в заблуждение клинической информации, в то время как подходы более высокого порядка, использующие те же данные дМРТ, демонстрируют биологически более правдоподобные траектории [19, 30]. Следует отметить, что даже самые передовые модели высокого порядка всё еще являются только моделями, то есть упрощенными приближениями физической реальности, и что некоторые из предположений, лежащих в основе этих моделей, не всегда верны.

## 3.2. Методы интеграции

Как только получена ориентация волокон для каждого воксела в мозге, далее необходимо связать их между собой в единое длинное волокно. Наиболее интуитивно понятный способ численного интегрирования уравнения (2): начать с заданной начальной точки  $\mathbf{r}_0$ , получить соответствующую локальную ориентацию волокна  $\mathbf{v}(\mathbf{r}_0)$ , а затем сдвигаться в этом направлении на короткое расстояние  $\Delta$ , называемое размером шага, чтобы получить следующую точку  $\mathbf{r}_1 = \mathbf{r}_0 + \mathbf{v}(\mathbf{r}_0)\Delta$  на линии тока [8]. Этот метод, известный как метод Эйлера, позволяет реконструировать весь путь с помощью итеративного выполнения этой процедуры:

$$\boldsymbol{r}_{i+1} = \boldsymbol{r}_i + \boldsymbol{v}(\boldsymbol{r}_i)\Delta. \tag{3}$$

Следует отметить, что метод Эйлера является методом интегрирования первого порядка и предполагает, что ориентация  $\boldsymbol{v}(\boldsymbol{r}_i)$  постоянна в масштабе длины шага  $\Delta$ , что делает его очень чувствительным к выбросам в сильно изогнутых областях, особенно для больших размеров шага. Схемы численного интегрирования высокого порядка, такие как метод Рунге-Кутты, учитывают изменения  $\boldsymbol{v}$  между  $\boldsymbol{r}_i$  и  $\boldsymbol{r}_{i+1}$  и меньше подвержены погрешностям интегрирования.

При использовании методов интеграции более высокого порядка поэтапный характер такой процедуры делает упорядоченное отслеживание волокон чрезвычайно чувствительным к ошибкам: действительно, даже небольшие локальные погрешности могут вдоль пути накапливаться, заставляя треки отклоняться от траектории и переходить на несвязанные смежные участки или преждевременно останавливаться.

#### 3.3. Методы интерполяции

Из правых частей уравнений (2) и (3) ясно, что процесс интеграции требует того, чтобы локальные ориентации волокон были доступны в произвольных позициях пространства, которые не обязательно должны совпадать с регулярной сеткой полученных положений вокселов. Простейшим способом получения оценки локальной ориентации волокон в произвольном месте является использование интерполяции методом "ближайшего соседа" [9, 32]. Этот метод основан на аппроксимации желаемой ориентации волокна с помощью ближайшего воксела. Однако этот подход приводит к большим погрешностям интерполяции, чем подходы, где выполняется гладкая интерполяция между точками сетки [33]. Методы гладкой интерполяции предполагают, что ориентации волокон между точками сетки содержат вклады от каждой соседней точки. В большинстве алгоритмов используется трилинейная интерполяция, где локальные ориентации волокон вычисляются как взвешенная сумма из восьми вокселов, ближайших к точке интереса, причем вес каждого соседнего воксела определяется его расстоянием от точки интереса [8]. Некоторые методы основаны на трилинейной интерполяции необработанных диффузионно-взвешенных данных и пересчете локальной ориентации волокон по интерполированным данным [8, 19]. Другой подход заключается в прямой интерполяции данных по локальной ориентации волокон [10, 30]. Хотя последний подход может сэкономить много вычислительного времени, особое внимание следует уделить тому, является ли связь между диффузионными данными и информацией о локальной ориентации волокон линейной [34-36].

### 3.4. Схемы выбора исходной точки

Процедура интеграции выполняется, начиная с нескольких исходных точек, которые определяют конкретную область интереса (ROI). Как правило, эти ROI выбираются пользователем. Данная задача требует анатомических знаний и может варьироваться в зависимости от оператора. Чтобы уменьшить эту зависимость, ROI также могут быть выбраны из атласа, или они могут быть получены из карт активации коры, измеренных с помощью функциональной MPT.

Альтернативой трактографии на основе ROI является использование трактографии



**Рис. 5.** Трактография всего мозга может быть реализована для белого вещества (слева) или из интерфейса белого вещества с серым веществом, откуда волокна происходят (справа)

всего мозга (whole-brain tractography), где отслеживание начинается с исходных точек, расположенных по всему мозгу.

Отметим, что реконструкция волокон в рамках трактографии всего мозга может быть достигнута либо путем отбора из всех вокселов белого вещества, либо путем отбора исключительно из тех вокселов, которые находятся близко к границе раздела серого и белого вещества, поскольку именно оттуда, как известно, происходят волокна (см. рис. 5). Преимущество прежней стратегии состоит в том, что алгоритм гарантированно позволяет исследовать все белое вещество. Тем не менее, этот подход обычно приводит к многократному определению длинных пучков белого вещества, поскольку они проверяются для разных начальных точек [37-39]. Эта ситуация может быть изменена путем выбора начальных точек из места сопряжения серого и белого вещества.

## 3.5. Регулировка работы алгоритма трактографии

Последний аспект трактографии - выбор момента остановки процесса отслеживания. Наиболее часто используемыми критериями остановки алгоритма являются фракционная анизотропия (ФА, FA) и кривизна или угол поворота.

Первый критерий представляет собой порог фракционной анизотропии. Очевидно, что более высокое значение анизотропии свидетельствует о наличии ярко выраженного направления диффузии, а, значит, о расположении там упорядоченной микроструктуры – тракта. Повышение этого порога серьёзно повышает достоверность построения трактов, однако резко сокращает количество наблюдаемых трактов и делает невозможным работу алгоритма в случае пересекающихся трактов, наличие которых в реальных условиях нередко. Завышение порога фракционной анизотропии также приводит к сложности визуализации проводящих путей в области отека мозгового вещества и проводящих путей в субкортикальных отделах мозга.

Второй критерий – порог угла поворота тракта, он же порог угла между новым и прежним главным направлением диффузии. Как правило, тракты не изгибаются под прямым или тупым углом буквально через один воксел. Поэтому данный параметр позволяет избежать ошибок, связанных с артефактами, шумом или несовершенствами модели.

Помимо критериев завершения, в алгоритмах трактографии часто также используют критерии приемлемости или, наоборот, отклонения. Обычно под такими параметрами подразумеваются величина шага  $\Delta$  и минимальная длина тракта.

Уменышение величины шага Δ ведёт к повышению точности пересечения тракта с вокселом, а значит, к своевременному изменению направления движения тракта, однако это приводит к существенным вычислительным нагрузкам. В действительности, это также приводит к уменьшению числа трактов. Истинный (настоящий) тракт может проходить довольно близко к границе воксела, но вносить крайне малый вклад в суммарный сигнал от всего объема. Из-за этого, оказавшись на границе вокселя, тракт, вместо того чтобы пропустить не содержащий сигнала воксел, отклонится от траектории и может совершенно сбиться с верного курса.

Очевидно, что коротких трактов будет намного больше, чем длинных. Поэтому значение минимальной длины напрямую влияет на количество отображаемых трактов. Этот параметр довольно сильно связан с ФА, поскольку вся цепочка должна удовлетворять порогу анизотропии, и потому будет зарегистрировано мало длинных трактов с высоким значением ФА.

Более продвинутые критерии основаны на анатомически уже известных трактах и отбрасывают те, которые заканчиваются в спинномозговой жидкости или в белом веществе и принимают только те, которые соединяют различные области серого вещества [34, 36].

#### 3.6. Виртуальная диссекция

С помощью метода выбора тракта [20, 40, 41] из трактограммы всего мозга могут быть выделены конкретные волокна. На практике выбор тракта выполняется путем определения областей интереса, через которые проходит интересующий участок (также называемый включенный ROI). Тракты, которые входят в эти области, считаются анатомически правдоподобными, а все остальные отбрасываются. Также возможно определить области, для которых известно, что тракт через них не проходит, и отбросить любые пути, которые входят в эти области (также называемые исключительный ROI). Этот метод был успешно использован для выделения множества различных волокон и поэтому иногда его называют виртуальной диссекцией [40] (см. рис. 6). Хотя эта техника очень мощная, она в значительной степени опирается на предварительные анатомические знания, что естественно, не всегда удобно.

Виртуальная диссекция особенно полезна для изучения формы тракта [42] или для целей трактометрии – набора методов, в которых для определенных волокон формируются количественные метрики (из дМРТ или других методов визуализации) [43].

## 4. Алгоритмы трактографии

Начиная с 1998 года, года появления трактографии [44, 45], было опубликовано множество статей, представляющих всё более новые алгоритмы построения проводящих путей. В данном обзоре мы не будем останавливаться на каждом из этих алгоритмов, но при этом дадим краткое описание их семейств, основанное на рассмотрении их наиболее отличительных особенностях.

#### 4.1. Детерминированные и вероятностные подходы

Детерминированные алгоритмы трактографии предполагают единственную оценку ориентации волокон в каждом вокселе и, тем самым, формируя один тракт, исходящий из выбранной начальной точки. Однако оценки локальной ориентации волокон подвержены погрешностям вследствие шума и артефактов, а также неточностей локальной модели и оши-



Рис. 6. Выделенные пучки волокон (справа) из трактов всего мозга (слева)

бок интеграции. Всё это в конечном итоге вносит неопределённость в результат [33, 46–48].

Чтобы охарактеризовать эту неопределенность, алгоритмы вероятностной трактографии генерируют большой набор трактов или распределение возможных траекторий путей из каждой начальной точки (см. рис. 7). Считается, что области мозга, которые содержат более высокие плотности результирующих траекторий, имеют более высокую вероятность связи с начальной точкой [49, 50]. Поэтому результаты вероятностной трактографии часто количественно представляют в виде карт числа прохода трактов через воксел.

Как правило, алгоритмы вероятностной трактографии основаны на детерминированном подходе, описанном ранее, и, соответственно, имеют те же ограничения. Принципиальное отличие состоит в том, что направления для распространения трактов выбираются случайным образом из локальной функции распределения ориентации (ODF).

Следует отметить, что точное определение вероятностного алгоритма несколько оспаривается. Некоторые авторы предпочитают ограничивать использование термина «вероятностная трактография» случаями, когда распределение трактов, исходящих из заданной начальной точки, продиктовано исключительно статистической неопределенностью оценок локальной ориентации волокон. Как правило, такой подход предполагает дискретные ориентации, которые подвержены шуму и модельным погрешностям, что приводит к распреде-



**Рис. 7.** Вероятностные линии тока, исходящие из одной начальной точки (белая сфера на рисунке). Траектории окрашены в соответствии с локальной плотностью траекторий (красный цвет – минимальная плотность, желтый цвет – максимальная плотность). Считается, что места, характеризуемые более высокой плотностью, имеют более высокую вероятность связи с начальной точкой

лению возможных ориентаций волокон. Другие авторы предполагают, что каждый воксел содержит непрерывное распределение ориентаций волокна (также известное как ODF или fODF волокна), обычно игнорируя шум и неопределенность модели.

### 4.2. Локальные и глобальные подходы

Упрощенный подход, описанный в предыдущем разделе, является ярким примером методики локальной трактографии. Реконструкция волокна выполняется небольшими последовательными этапами интеграции согласно локальным ориентациям волокон, которые ранее были извлечены независимо друг от друга с использованием соответствующей модели. Предыдущие шаги или другие тракты, проходящие в той же области, не влияют на отдельный шаг интеграции. Локальные методы обладают быстродействием и поэтому широко используются, но имеют важные недостатки. Наиболее очевидным является то, что незначительные ошибки в локальной ориентации волокон могут накапливаться и существенно влиять на конечный результат. Другой, менее интуитивный недостаток, заключается в том, что трактограммы, как правило, являются очень плохим представлением фактически измеренных данных дМРТ. Это приводит к тому, что тракты почти или совсем перестают нести количественный или биологический смысл (этот вопрос более подробно обсуждается в разделе 5.4).

При использовании глобальных методов пытаются восстановить все волокна одновременно, находя такую конфигурацию, которая наилучшим образом описывает измеренные данные дМРТ [51–55]. В общем, эта задача имеет много решений, и выбор оптимального требует предварительных знаний об ожидаемых свойствах траекторий, таких как локальная гладкость. Глобальное отслеживание обеспечивает лучшую стабильность в отношении шума и артефактов визуализации и лучшее согласие с фактическими данными дМРТ. Основная проблема глобальных методов заключается в том, что они основаны на стохастических оптимизационных процедурах и, следовательно, не гарантируют сходимости к глобально оптимальному решению [56].

С глобальным отслеживанием тесно связана концепция фильтрации трактограммы мозга [56–59]. В то время как в глобальных алгоритмах реконструкции волокон используется восходящий подход, когда трактограмма напрямую строится в одной глобальной процедуре оптимизации, при фильтрации трактограмм применяется нисходящий подход, когда сначала с использованием техники локального отслеживания получают плотностную трактограмму всего мозга, затем из неё удаляют или повторно взвешивают тракты, чтобы сопоставить локальные плотности с измеренными данными дМРТ. Между чисто локальными и чисто глобальными методами находится категория методов "кратчайшего пути", включая эволюцию фронтов, моделирование диффузии, геодезические и основанные на графах подходы [60]. Эти методы позволяют создавать глобально оптимальные пути из заданной начальной точки, которые не всегда совпадают с местной оценкой ориентации волокон. Хотя эти методы часто математически элегантны, они не получили широкого распространения в программных пакетах, и их использование в практических исследованиях было ограничено.

## 5. Общие ошибки и заблуждения

Существует много заблуждений, связанных с отслеживанием волокон, и, если не учитывать эти многочисленные технологические моменты, в конечном итоге можно прийти к ошибочным результатам. В этом разделе будут освящены распространенные заблуждения и ошибки, а также "подводные камни", связанные с количественной оценкой результатов реконструкции волокон.

## 5.1. Путь наименьшего сопротивления

Отслеживание волокон иногда называют процессом следования по пути наименьшего диффузионного сопротивления" [61]. Это означает, что степень диффузии в определенном направлении прямо пропорциональна количеству волокон белого вещества вдоль этого направления. Однако из-за характера диффузии её показатель в виде функции ориентации (функция распределения диффузионной ориентации, dODF) не обязательно отражает основную величину fODF. Несмотря на то, что молекулы воды наиболее вероятно диффундируют вдоль ориентации структуры, диффузия вдоль других направлений также имеет место. Как следствие, диффузия от близко расположенных ориентированных соосно волокон будет смешанной, что будет распознано как одна популяция трактов. Эти проблемы могут быть надлежащим образом решены только путем введения подходящей модели диффузии в белом веществе [62].

Тем не менее, метод dODF считается независимым от модели и, следовательно, является беспристрастной оценкой для ориентации волокон внутри воксела, что делает его предпочтительным для отслеживания [63, 64]. Хотя dODF, действительно, не зависима от модели в том смысле, что в её определении не заложена информация о выборе модели диффузии, неоднократно демонстрировалось, что она смещает оценку ориентации волокон [65]. В последнее время ощутимому превосходству dODF способствовало его использование в работе [66] и введение термина "отслеживание волокон высокой четкости" [63]. Однако единственным аспектом высокой четкости многих подходов отслеживания dODF является то, что они основаны на длительном получении данных МРТ, включающее множество направлений диффузии. При этом они вряд ли превзойдут подходы отслеживания на основе fODF с использованием тех же данных [67].

### 5.2. Отличительные особенности вероятностного алгоритма трактографии

Исследователи, плохо знакомые с областью трактографии, часто не понимают, как им следует интерпретировать карты вероятностных связей. Это еще больше осложняется тем фактом, что существуют два принципиально разных подхода, разница между которыми часто недооценивается даже опытными исследователями.

В рамках первого подхода предполагается, что в каждом вокселе присутствует ограниченное количество доминирующих ориентаций волокон. Эти локальные ориентации волокон подвержены шуму и погрешностям модели, что приводит к распределению возможных ориентаций волокон, также известному как uODF. Извлекая случайные выборки из uODF, можно сгенерировать распределение траекторий трактов, отражающее эту неопределенность. Данный подход хорошо реализован в инструменте FSL Probtrackx [18]. На этом этапе следует отметить, что, хотя вероятностное отслеживание uODF дает представление о точности результата отслеживания, оно ничего не говорит о правильности.

Второй подход основан на предположении, что каждый воксел содержит непрерывное распределение ориентаций волокон, также известное как fODF, причем игнорируется влияние шума и погрешностей модели. Этот подход позволяет оценить дисперсию волокон в вокселе микроструктуры путем отбора случайных образцов из fODF. Примером реализации данного подхода является вероятностное отслеживание fODF в MRtrix [30]. Ввиду того, что метод обусловлен анатомической дисперсией, а не характеристиками шума и неточностями модели, его результаты можно рассматривать как более значимые.

# 5.3. Практические последствия ошибок интеграции и распространения

Следует заметить, что результаты трактографии существенно различаются в зависимости от размещения начальной точки. С этой проблемой связан тот факт, что отслеживание обычно некоммутативно: при отслеживании от начальной точки к цели невозможно гарантировать, что его можно осуществить по обратному пути [68]. Этот момент не только имеет практическое значение при попытке качественно реконструировать конкретный участок, но и также является мешающим фактором, когда дело доходит до количественной оценки связей мозга.

### 5.4. Проблемы количественной оценки

Jones et al. [68] продемонстрировали, что как детерминированные, так и вероятностные алгоритмы трактографии с большей вероятностью позволяют достоверно реконструировать короткие и прямые тракты, а также те, что не находятся в сложной конфигурации (пересечение, разветвление и т.д.). Действительно, легко увидеть, что с увеличением длины трактов увеличивается вероятность появления и степень накопления погрешностей локальной трактографии, что повышает вероятность преждевременного завершения волокон. В изгибающихся пучках неточности интеграции могут накапливаться до точки несвоевременной остановки, что делает их установление менее возможным, чем для их прямых аналогов. Также легко увидеть, что сложная архитектура волокон увеличивает локальную неопределенность их ориентации, в результате чего будет меньше трактов, простроенных от начала до конца. Эти проблемы затрудняют прямую количественную оценку результатов использования как детерминированных, так и вероятностных алгоритмов отслеживания волокон.

## 6. Злободневные проблемы трактографии

## 6.1. Обработка неоднозначных локальных геометрий

Такие конфигурации волокон, как пересечение, соприкосновение ("kissing"), изгиб и "веер" невозможно различить на уровне вокселов. Для того, что разрешить между собой эти геометрии, могут потребоваться разные решения. Например, при работе в области со сложной геометрией волокон алгоритму отслеживания может потребоваться выбрать совокупность вероятных волокон, по которым будет распространяться рассматриваемый тракт. Этот подход имеет смысл только в случае пересечения волокон, в случае соприкосновения или резкого изгиба он потенциально может привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным траекториям [69]. Для разветвления волокон всё становится ещё сложнее, при этом стоит принимать во внимание полярность этого разветвления. Например, при движении к коре волокна обычно расходятся. Несоблюдение этой асимметрии может привести к разветвлению траекторий в обоих направлениях, что может дать ложные результаты при удалении волокна от коры.

Хотя в вокселах нет информации для устранения неоднозначности этих локальных геометрий, необходимо проверить их окрестности [14]. При этом стоит учитывать микроструктурные особенности, лежащие в основе рассматриваемого тракта [70, 71]. Например, с помощью предположения о постоянстве плотности волокон и/или диаметров аксонов вдоль траектории, потенциально можно различить скрещивающиеся и соприкасающиеся волокна (при условии, что каждый из взаимодействующих пучков волокон имеет существенно различающуюся микроструктуру). Но несмотря на многообещающие результаты in silico, еще неизвестно, обладают ли in vivo в действительности волокна неоднозначных конфигураций достаточным микроструктурным контрастом.

### 6.2. Реконструкция вблизи коры

В связи с растущим интересом к коннектомике, где изучаются дальнодействующие связи между различными областями коры, точное отображение происхождения пучков волокон внутри стало более важным, чем когда-либо. Однако отслеживание вблизи коры и извилинах является особо сложной задачей [61], что обусловлено большими неточностями моделирования в локальной оценке ориентации волокон при приближении к серому веществу.

Алгоритмы высокого порядка, обеспечивающие высококачественные оценки ориентации волокон в вокселах белого вещества, могут давать ненадежные результаты в вокселах, частично содержащих серое вещество. Чтобы решить эту проблему, нужно использовать локальные модели, в которых пытаются учесть присутствие других типов тканей или микроструктурных компартментов. Это усовершенствование стало возможным благодаря использованию данных, полученных с множеством значений диффузионного взвешивания или bфакторов (так называемая схема "с несколькими оболочками"), и использованием уникальных зависимостей b-фактора от тканей или микроструктур различных типов, которые сейчас могут быть получены в течение клинически реального времени сканирования на современных томографах.

### 6.3. Пространственное разрешение

Вышеуказанные проблемы локальных погрешностей моделирования и неоднозначных локальных геометрий тесно связаны с пространственным разрешением дМРТ. Для сравнения: типичный срез 96×96 дМРТ содержит в себе всего 0,009 мегапикселов, что незначительно по сравнению с обычным 2-мегапикселным Full-HD экраном компьютера. По мере того, как вокселы становятся больше, их тканевое или микроструктурное содержимое становится более неоднородным, что требует более сложных моделей для извлечения информации об ориентации волокон. Кроме того, большие вокселы также вызовут разрывы в оценке локальных ориентаций, что усложнит процесс разрешения сложных геометрий. В настоящее время получение диффузионно-взвешенных изображений всего головного мозга в течение разумного времени сканирования для рутинного использования ограничено размером воксела до 2 мм<sup>3</sup>. 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 сложной задачей, поскольку обычно оно сопровождается либо

значительным снижением SNR, либо значительным увеличением времени сбора данных. Однако непрерывное аппаратно-техническое совершенствование (например, увеличение силы градиента [72, 73]), такое как разработка специализированных импульсных последовательностей и методы согласования реконструкций (например, одновременная многослойная [73–75] и реконструкция с высоким разрешением [76–79]) привело к диффузионной визуализации с ограниченной потерей SNR и соответственно с гораздо более высоким разрешением.

#### 6.4. Угловое разрешение

Важно понимать, что точность отслеживания волокон определяется не только пространственным разрешением данных, но также угловым или, другими словами, способностью разрешать небольшие углы между волокнами. Когда угол между двумя популяциями волокон падает ниже определенного порога, модели локальных ориентаций больше не могут различать их, и траектории волокон будут стремиться к среднему из двух групп. Такие эффекты могут потенциально сгенерировать полностью ошибочные волоконные траектории.

Угловое разрешение определяется силой диффузионного взвешивания (значением bфактора) и числом уникальных ориентаций градиента диффузионного кодирования. Экспериментальные данные показывают, что частотно-угловая составляющая сигнала дМРТ устанавливается на определённом уровне при значении b приблизительно 3000 с/мм<sup>2</sup>, что позволяет предположить, что при таком значении b можно достигнуть самого высокого практически доступного углового разрешения.

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

## 6.5. Ложные срабатывания

Как упоминалось ранее, разные конфигурации волокон могут привести к одному и тому же сигналу дМРТ в вокселе. С другой стороны, это также означает, что различные конфигурации волокон могут хорошо описать сигнал.

Как показано в работах [79] и [80], это приводит к значительному количеству ложноположительных трактов и связей. Из 96 трактограмм, представленных 21 международной группой на ISMRM 2015 Tractography Challenge, в среднем на одно действительное волокно приходилось четыре ложноположительных.

#### Заключение

Трактография – это сложная технология, включающая множество этапов (моделирование локальной ориентации волокна, интерполяция, интеграция/распространение, выбор начальной точки, создание маски мозга, критерии остановки и т.д.), каждый из которых несет в себе потенциальные ошибки. Поскольку эти погрешности имеют тенденцию накапливаться, необходимо постоянно совершенствовать каждый из этих шагов. Даже с использованием новейших и самых лучших томографов, моделей диффузии и алгоритмов, отслеживание волокон все еще ограничено в плане количественной оценки и биологической интерпретации.

Трактография позволила визуализировать многие крупные структуры белого вещества, которые не могли быть получены никаким другим методом визуализации in vivo, и чья практическая необходимость очевидна в области нейрохирургии и стереотаксической радиохирургии. Однако когда дело доходит до количественной оценки связей головного мозга и реализации коннектомики, мы оказываемся в нетривиальной ситуации. При отсутствии надлежащей модели высокого порядка и анатомических ограничений, количественная оценка соединений с использованием трактографии является эквивалентом открытия ящика Пандоры: результирующие коннектомы будут пронизаны ложноположительными и ложноотрицательными срабатываниями, а прочность связей будет сильно искажена из-за размера, формы и сложности конфигурации пучка волокон до такой степени, что биологическая точность коннектомов становится очень сомнительной. Несмотря на то, что недавние сравнения созданных в результате трактографии кортикальных коннектомов с нейроанатомическими данными показали, что современная трактография работает достаточно достоверно,

MPT-отслеживание волокон все еще далеко от совершенства.

## Список литературы

- Stejskal E.O., Tanner J.E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient // J. Chem. Phys. 1965. Vol. 42. № 1. P. 288–292.
- Ciccarelli O., Catani M., Johansen-Berg H. et al. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. № 8. P. 715–727.
- Johansen-Berg H., Rushworth M. Using diffusion imaging to study human connectional anatomy // Lancet Neurol. 2009. Vol. 32. P. 75–94.
- Sosnovik D.E., Wang R., Dai G. et al. Diffusion MR tractography of the heart // J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2009. Vol. 11. P. 47.
- Damon B.M., Froeling M., Buck A.K.W. et al. Skeletal muscle diffusion tensor MRI fiber tracking: rationale, data acquisition and analysis methods, applications and future directions // NMR Biomed. 2017. Vol. 30. № 3. PMID 27257975.
- Van Dyck P., Froeling M., De Smet E. et al. Diffusion tensor imaging of the anterior cruciate ligament graft // J. Magn. Reson. Imaging. 2017. Vol. 46. № 5. P. 1423–1432.
- van der Jagt P.K.N., Dik P., Froeling M. et al. Architectural configuration and microstructural properties of the sacral plexus: a diffusion tensor MRI and fiber tractography study // Neuroimage. 2012. Vol. 62. № 3. P. 1792–1799.
- Conturo T.E., Lori N.F., Cull T.S. et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain // Proc Natl Acad Sci. 1999. Vol. 96. № 18. P. 10422–10427.
- 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. Vol. 45. № 2. P. 265–269.
- Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C. et al. In vivo fiber tractography using DT MRI data // Magn. Reson. Med. 2000. Vol. 44. № 4. P. 625–632.
- Dell'Acqua F, Tournier J.D. Reconstructing fiber orientations with diffusion MRI. NMR Biomed. 2019. Vol. 32. № 4. PMID 30113753

- 12. Axer H., Beck S., Axer M. et al. Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy // Front Neuroinformatics. 2011. Vol. 5. P. 28.
- Kasthuri N., Hayworth K.J., Berger D.R. et al. Saturated reconstruction of a volume of neocortex // Cell. 2015. Vol. 162. № 3. P. 648–661.
- 14. Savadjiev P, Campbell J.S.W., Descoteaux M. et al. Labeling of ambiguous subvoxel fibre bundle configurations in high angular resolution diffusion MRI // Neuroimage. 2008. Vol. 41. № 1. P. 58–68.
- 15. Alexander A.L., Hasan K.M., Lazar M. et al. Analysis of partial volume effects in diffusion tensor MRI // Magn. Reson. Med. 2001. Vol. 45. № 5. P. 770–780.
- 16. Tuch D.S., Reese T.G., Wiegell M.R., Makris N. et al. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity // Magn. Reson. Med. 2002. Vol. 48. № 4. P. 577–582.
- Alexander D.C. Multiple fiber reconstruction algorithms for diffusion MRI // Acad. Sci. 2005. Vol. 1064. P. 113–133.
- Behrens T.E.J, Berg H.J., Jbabdi S. et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? // Neuroimage. 2007. Vol. 34. № 1. P. 144–155.
- Jeurissen B., Leemans A., Jones D.K. et al. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution // Hum. Brain Mapp. 2011. Vol. 32. № 3. P. 461–479.
- 20. Conturo T.E., Lori N.F., Cull T.S. et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 18. P. 10422–10427.
- 21. Pierpaoli C., Barnett A., Pajevic S. et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture // Neuroimage. 2001. Vol. 13. P. 1174–1185.
- 22. Tournier J D, Mori S., Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond // Magn. Reson. Med. 2011. Vol. 65. № 6. P. 1532–1556.
- 23. Tuch, D.S. Diffusion MRI of Complex Tissue Structure. PhD thesis. Harvard University and Massachusetts Institute of Technology. 2002.
- 24. Tuch, D. Q-ball imaging // Magn. Reson. Med. 2004. Vol. 52. № 6. P. 1358–1372.
- 25. Assaf, Y., Basser, P. Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR

imaging of the human brain // Neuroimage. 2005. Vol. 27. Nº 1, P. 48–58.

- 26. L[zarslan, E., Shepherd, T., Vemuri, B. et al. Resolution of complex tissue microarchitecture using the diffusion orientation transform (DOT) // Neuroimage. 2006. Vol. 31. № 3. P. 1086–1103.
- 27. Liu, C., Bammer, R., Acar, B., et al. Characterizing non-Gaussian diffusion by using generalized diffusion tensors // Magn. Reson. Med. 2004. Vol. 51. P. 924–937.
- 28. 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. Vol. 23. P. 1176–1185.
- 29. Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained superresolved spherical deconvolution // Neuroimage. 2007. Vol. 35. № 4. P. 1459–1472.
- 30. Tournier J.-D., Calamante F., Connelly A. MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions // Int. J. Imaging Syst. Technol. 2012. Vol. 22. № 1. P. 53–66.
- 31. Farquharson S., Tournier J D., Calamante F. et al. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI // J. Neurosurg. 2013. Vol. 118. № 6. P. 1367–1377.
- 32. Xue R., van Zijl P.C., Crain B.J. et al. In vivo three dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging // Magn. Reson. Med. 1999. Vol. 42. № 6. P. 1123–1127.
- 33. Lazar M., Alexander A.L. An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations // Neuroimage. 2003. Vol. 20. № 2. P. 1140–1153.
- 34. Batchelor P.G., Moakher M., Atkinson D. et al. A rigorous framework for diffusion tensor calculus // Magn. Reson. Med. 2005. Vol. 53. № 1. P. 221–225.
- 35. Arsigny V., Fillard P., Pennec X., Ayache N. Log Euclidean metrics for fast and simple calculus on diffusion tensors // Magn. Reson. Med. 2006. Vol. 56. № 2. P. 411–421.
- 36. Jeurissen B., Leemans A., Sijbers J. Automated correction of improperly rotated diffusion gradient orientations in diffusion weighted MRI // Med. Image Anal. 2014. Vol. 18. № 7. P. 953–962.

- 37. Smith R.E., Tournier J D., Calamante F. et al. Anatomically constrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information // Neuroimage. 2012. Vol. 62. № 3. P. 1924–1938.
- 38. Smith R.E., Tournier J D., Calamante F. et al. SIFT: spherical deconvolution informed filtering of tractograms // Neuroimage. 2013. Vol. 67. P. 298–312.
- 39. Girard G, Whittingstall K, Deriche R. et al. Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases // Neuroimage. 2014. Vol. 98. P. 266–278.
- 40. Catani M., Howard R.J., Pajevic S. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain // Neuroimage. 2002. Vol. 17. № 1. P. 77–94.
- 41. Mori S., Kaufmann W.E., Davatzikos C. et al. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion tensor based axonal tracking // Magn. Reson. Med. 2002. Vol. 47. № 2. P. 215–223.
- 42. Batchelor P.G., Calamante F., Tournier J.-D., et al. Quantification of the shape of fiber tracts // Magn. Reson. Med. 2006. Vol. 55. № 4. P. 894–903.
- 43. Bells S., Cercignani M., Deoni S. et al. Tractometry – comprehensive multi modal quantitative assessment of white matter along specific tracts // Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. 2011. Vol. 19. P. 678.
- 44. Basser P.J. Fiber tractography via diffusion tensor MRI (DT MRI) // Proc. Int. Soc. Mag. Reson. Med. 1998. Vol. 6. P. 1226.
- 45. Mori S., Crain B.J., van Zijl P.C.M. 3D brain fiber reconstruction from diffusion MRI // In: Proc. Int. Conf. Functional Mapping of he Human Brain. 1998. Vol. 4. P. 74.
- 46. Tournier J.-D., Calamante F., King M.D. et al. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations // Magn. Reson. Med. 2002. Vol. 47. № 4. P. 701–708.
- 47. Lori N.F., Akbudak E., Shimony J.S. et al. Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: aquisition methods, reliability analysis and biological results // NMR Biomed. 2002. Vol. 15. № 7. P. 494–515.
- 48. Jones D.K. Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI // Magn. Reson. Med. 2003. Vol. 49. № 1. P. 7–12.

- 49. Behrens T.E.J., Woolrich M.W., Jenkinson M. et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging // Magn. Reson. Med. 2003. Vol. 50. № 5. P. 1077–1088.
- 50. Parker G.J.M., Haroon H.A., Wheeler Kingshott C.A.M. A Framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICo) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements // J. Magn. Reson. Imaging. 2003. Vol. 18. № 2. P. 242–254.
- 51. Jbabdi S., Woolrich M.W., Andersson J.L.R. A Bayesian framework for global tractography // Neuroimage. 2007. Vol. 37. № 1. P. 116–129.
- 52. Kreher B.W., Mader I., Kiselev V.G. Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways // Magn. Reson. Med. 2008. Vol. 60. № 4. P. 953–963.
- 53. Reisert M., Mader I., Anastasopoulos C. et al. Global fiber reconstruction becomes practical // Neuroimage. 2011. Vol. 54. № 2. P. 955–962.
- 54. Mangin J F., Fillard P., Cointepas Y. et al. Toward global tractography // Neuroimage. 2013. Vol. 80. P. 290–296.
- 55. Christiaens D., Reisert M., Dhollander T. et al. Global tractography of multi shell diffusion weighted imaging data using a multi issue model // Neuroimage. 2015. Vol. 123. P. 89–101.
- 56. Daducci A., Dal Palıı A., Lemkaddem A. et al. COMMIT: convex optimization modeling for microstructure informed tractography // IE-EE Trans Med Imaging. 2015. Vol. 34. № 1. P. 246–257.
- 57. Smith R.E., Tournier J D., Calamante F. SIFT2: enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography // Neuroimage. 2015. Vol. 119. P. 338–351.
- 58. Pestilli F., Yeatman J.D., Rokem A. et al. Evaluation and statistical inference for human connectomes // Nat. Methods. 2014. Vol. 11. № 10. P. 1058–1063.
- 59. Daducci A., Dal Palu A., Descoteaux M. Microstructure informed tractography: pitfalls and open challenges // Front Neurosci. 2016. Vol. 10. P. 247–253.
- 60. Parker G.J.M., Wheeler Kingshott C.A.M., Barker G.J. Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging // IEEE Trans. Med. Imaging. 2002. Vol. 21. № 5. P. 505–512.

- 61. Jbabdi S., Johansen Berg H. Tractography: where do we go from here? // Brain Connect. 2011. Vol. 1. № 3. P. 169–183.
- 62. Tuch D.S., Reese T.G., Wiegell M.R. Diffusion MRI of complex neural architecture. // Neuron. 2003. Vol. 40. № 5. P. 885–895.
- 63. Fernandez Miranda J.C., Pathak S., Engh J., et al. High definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications // Neurosurgery. 2012. Vol. 71. № 2. P. 430–453.
- 64. Fernandez Miranda J.C. Editorial: Beyond diffusion tensor imaging // J. Neurosurg. 2013.
  Vol. 118. № 6. P. 1363–1366.
- 65. Zhan W., Yang Y. How accurately can the diffusion profiles indicate multiple fiber orientations? A study on general fiber crossings in diffusion MRI // J. Magn. Reson. 2006. Vol. 183. № 2. P. 193–202.
- 66. Wedeen V.J., Rosene D.L., Wang R. et al. The geometric structure of the brain fiber pathways // Science. 2012. Vol. 335. № 6076. P. 1628–1634.
- 67. Tournier J. D., Yeh C. H., Calamante F. et al. Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion weighted imaging phantom data // Neuroimage. 2008. Vol. 42. № 2. P. 617–625.
- 68. Jones D.K. Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MRI // Imaging Med. 2010. Vol. 2. № 3. P. 341–355.
- 69. Chamberland M., Scherrer B., Prabhu S.P. et al. Active delineation of Meyer's loop using oriented priors through MAGNEtic tractography (MAGNET) // Hum. Brain Mapp. 2017. Vol. 38. № 1. P. 509–527.
- 70. Sherbondy A.J., Rowe M.C., Alexander DC. MicroTrack: an algorithm for concurrent projectome and microstructure estimation // In: Jiang T et al., eds. MICCAI 2010. Part I, LNCS 6361. – Berlin: Springer. 2010. P. 183–190.
- 71. Girard G., Fick R., Descoteaux M. et al. AxTract: microstructure driven tractography based on the ensemble average propagator // Inf. Process. Med. Imaging Proc. Conf. 2015. Vol. 24. P. 675–686.
- 72. Sotiropoulos S.N., Jbabdi S., Xu J. et al. Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project // Neuroimage. 2013. Vol. 80. P. 125–143.
- 73. Ugurbil K., Xu J., Auerbach E.J. et al. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome

Project // Neuroimage. 2013. Vol. 80. P. 80–104.

- 74. Holdsworth S.J., McNab J.S.W., Setsompop K. Pulse sequences and hardware considerations for brain diffusion MRI // NMR Biomed. 2015. Vol. 28. P. 353–366.
- 75. Scherrer B., Gholipour A., Warfield S.K. Superresolution reconstruction to increase the spatial resolution of diffusion weighted images from orthogonal anisotropic acquisitions // Med Image Anal. 2012. Vol. 16. № 7. P. 1465–1476.
- 76. Poot D.H.J., Jeurissen B., Bastiaensen Y. et al. Super resolution for multislice diffusion tensor imaging // Magn. Reson. Med. 2013. Vol. 69. № 1. P. 103–113.
- 77. Fogtmann M., Seshamani S., Kroenke C. et al. A unified approach to diffusion direction

sensitive slice registration and 3 D DTI reconstruction from moving fetal brain anatomy // IEEE Trans. Med. Imaging. 2014. Vol. 33. № 2. P. 272–289.

- 78. Tobisch A., Neher P.F., Rowe M.C. et al. Model based super resolution of diffusion MRI // In: Mathematics and Visualization. Springer. 2014. P. 25–34.
- 79. Thomas C., Ye F.Q., Irfanoglu M.O. et al. Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. № 46. P. 16574–16579.
- 80. Maier Hein K., Neher P., Houde J.-C. et al. Tractography based connectomes are dominated by false positive connections // bioRxiv. 2016. P. 84137.

## DIFFUSION TRACTOGRAPHY OF THE WHITE MATTER FIBER PATHWAYS OF THE BRAIN

K.A. Urazova<sup>1</sup>, G.E. Gorlachev<sup>2</sup>, A.P. Chernyaev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. Moscow, Russia <sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Moscow, Russia

<sup>3</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Tractography has great potential for clinical use due to the ability to determine non-invasively white matter fiber pathways of the brain and transmit information about their positional relationship relative to intracerebral pathological changes. This is especially actual for the tasks of neurosurgery and stereotactic radiotherapy, where it is important to assess the distance and degree of involvement of the white matter, namely functionally significant areas, in the pathological process, as well as the amount of tract's damage. Tractography also claimed a central role in the field of connectomics, a technique that builds and studies maps of a complex network of connections within the brain. But despite its unique capabilities and continuous technical improvement, this tool has a problems, which complicates the process of correctly interpreting the results. This article provides an overview of the key concepts of tractography, various types of algorithms, common misconceptions, errors and problems that surround them.

Key words: brain, MRI, diffusion imaging, tractography

E-mail: <u>kurazova@nsi.ru</u>