

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ

Кафедра медицинской физики

на правах рукописи



Коноплева Лидия Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ АКСОНАЛЬНОЙ ТРАКТОГРАФИИ ПО
ДАНЫМ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

03.01.02 Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Казань – 2019

Работа выполнена на кафедре медицинской физики Института физики
Казанского (Приволжского) федерального университета

Научный руководитель: **Ильясов Камиль Ахатович**
доктор физико-математических наук, доцент,
профессор кафедры медицинской физики
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
Федеральный Университет»

**Официальные
оппоненты:** **Пирогов Юрий Андреевич**
доктор физико-математических наук,
профессор, профессор кафедры фотоники и
физики микроволн ФГАОУ ВО «Московский
Государственный Университет имени М.В.
Ломоносова»

Сибгатуллин Тимур Анварович
кандидат биологических наук, научный
сотрудник лаборатории гликобиологии
растений Казанского Института Биофизики и
Биохимии ФИЦ КазНЦ РАН

Ведущая организация: ФГБУН Институт «Международный
Томографический Центр Сибирского
отделения Российской Академии Наук»

Защита состоится «4» декабря 2019 года в 15 ч 30 мин на заседании
диссертационного совета КФУ.03.05 при Казанском (Приволжском)
Федеральном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская 16а,
ауд. 110.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки
им. Н.И. Лобачевского при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 35 и
на сайте <https://kpfu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат физико-математических наук



Блохин Д.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Изучение биофизических процессов самодиффузии молекул воды в нервных тканях головного мозга является важной фундаментальной задачей, имеющей приложение в биологии и медицине. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ) является уникальным неинвазивным методом, позволяющим получать информацию о свойствах самодиффузии молекул воды в живых тканях. Как правило, в литературе по МРТ слово «само-» опускают, поэтому далее под диффузией воды будет подразумеваться самодиффузия молекул воды в водосодержащих объектах. Установлено, что измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) молекул воды в живых тканях отличается от коэффициента диффузии свободных молекул воды ($\sim 3 \times 10^{-9} \frac{\text{м}^2}{\text{с}}$ при 37°C). Это связано с тем, что живые ткани имеют достаточно сложное строение, различные клеточные структуры обладают различной степенью проницаемости для молекул воды. На ИКД оказывает влияние диффузия молекул воды внутри и вне клеток, обменные процессы между внутри- и внеклеточным пространством, взаимодействие молекул воды с различными макромолекулами. [1]. Средняя длина пробега молекул воды за время измерения МРТ сигнала ($\sim 50 - 100$ мс) сопоставима с размерами клеток ($\sim 1 - 10$ мкм), поэтому измерения диффузии молекул воды при помощи МРТ достаточно чувствительны к любым изменениям на клеточном уровне.

Головной мозг человека состоит из большого числа нервных клеток (нейронов). Нейроны состоят из тела, дендритов и аксона. Тела нейронов образуют серое вещество головного мозга. Аксоны нейронов образуют белое вещество головного мозга. Аксоны нейронов покрыты так называемой миелиновой оболочкой. Анизотропность диффузии в белом веществе головного мозга позволяет получать информацию о траекториях прохождения нервных волокон. Алгоритмы аксональной трактографии (АТ) используют локальную информацию о диффузии молекул воды для того, чтобы найти пути прохождения нервных волокон в головном мозге. Диффузия в направлении распространения аксона менее ограничена по сравнению с ортогональным направлением. Поэтому считают, что направление, в котором коэффициент диффузии максимален, совпадает с направлением распространения аксона [2].

В клинике алгоритмы АТ используют для предварительного планирования нейрохирургических операций [3], исследования различных заболеваний головного мозга [4], мониторинга развития головного мозга у младенцев [5; 6]. При создании алгоритма АТ особенно актуальным становится вопрос об интерпретации сигнала ДВ МРТ, так как выбор того или иного способа описания процессов диффузии в значительной степени определяет качество получаемых результатов. Построение наиболее полной и корректной биофизической модели

диффузии воды в нервных тканях головного мозга позволит значительно увеличить достоверность результатов исследований [7].

Алгоритмы АТ решают обратную задачу реконструкции параметров из измеренных данных, которая, вообще говоря, является некорректно поставленной. Получаемое пространственное разрешение ДВ изображений на порядки больше диаметра нервных волокон. Усреднение по всем аксонам в вокселе даст корректное направление, если все аксоны имеют одинаковое направление, а в случае нескольких аксональных пучков с различными направлениями, найденное усредненное направление не будет соответствовать истинным направлениям аксональных трактов. Измерения вдоль большого количества направлений и с различной степенью диффузионного взвешивания с последующим более сложным анализом данных позволяют выявить зоны пересечений и оценить доминирующие направления в этих зонах, однако задача реконструкции трактов по данным ДВ МРТ остается математически некорректной. В связи с этим, результаты АТ зачастую содержат ошибки – могут быть найдены связи, не существующие в действительности, существующие же связи могут быть не найдены. Высокая вероятность ошибочных результатов (как было показано в работе [8], количество найденных ложных соединений соотносится с количеством найденных истинных соединений как 3:1) ограничивает клиническое применение данного метода. Поэтому верификация результатов, получаемых методами АТ и оптимизация алгоритмов АТ для увеличения достоверности получаемых результатов, в частности уменьшение вероятности ошибочных результатов, возникающих вследствие использования некорректной биофизической модели диффузии в аксонах, является на сегодняшний день крайне важной задачей.

Цель данной работы состояла в оптимизации методов анализа структурных связей в головном мозге по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) разработка методов верификации результатов аксональной трактографии
- 2) разработка методов повышения достоверности получаемых результатов методами аксональной трактографии

Научная новизна:

1) На основе многокомпонентной биофизической модели диффузии в нервных тканях, включающей 2 анизотропные компоненты, учитывающие диффузию молекул воды внутри и вне аксона, модифицирован цифровой фантом, позволяющий апробировать современные методы аксональной трактографии.

2) На основе мультитензорной модели диффузии предложена модифицированная формула для расчета вероятности распространения тракта в

заданном направлении в случае непрерывного распределения возможных направлений трактов – вероятность диффузии вдоль заданного направления. Параметр был апробирован в качестве дополнительного критерия системы оценки достоверности результатов аксональной трактографии на базе модифицированного фантома. Дополненная система критериев была применена для оценки достоверности результатов модификации глобального метода аксональной трактографии, представленного в настоящей работе.

3) Доказана возможность использования информационной энтропии Шеннона в качестве меры анизотропии направлений трактов в вокселе. Анализ данных пациентов с ишемическим поражением головного мозга по геморрагическому типу показал, что информационная энтропия Шеннона позволяет идентифицировать положение очагов поражения и тяжесть поражения.

4) Предложен метод оценки достоверности результатов аксональной трактографии, основанный на использовании комбинации 2 параметров – информационной энтропии Шеннона и вероятности диффузии вдоль заданного направления. Продемонстрирована способность метода увеличивать достоверность результатов аксональной трактографии.

5) Разработана модификация глобального метода трактографии, не предполагающая никакой априорной информации о биофизической модели диффузии в нервных тканях головного мозга. Показано, что использование данной модификации позволяет увеличить достоверность результатов аксональной трактографии, так как использование структурной информации на мезоскопическом уровне (функция распределения направлений трактов в вокселе) позволяет минимизировать ошибки в результатах АТ, возникающие вследствие использования той или иной биофизической модели диффузии. Кроме того, данная модификация позволяет находить траектории трактов, идущих параллельно границе серого вещества головного мозга, которые ранее не определялись при использовании не модифицированного метода.

Практическая значимость:

Разработанные методы увеличивают достоверность результатов, получаемых методами аксональной трактографии, что может способствовать расширению области использования алгоритмов аксональной трактографии в клинических исследованиях в целях диагностики и изучения различных заболеваний головного мозга.

Положения, выносимые на защиту:

1) Показано, что вероятность диффузии вдоль заданного направления, использующая мультитензорную модель диффузии, и информационная энтропия Шеннона могут быть использованы в качестве параметров верификации результатов аксональной трактографии. На основе этих параметров разработан метод фильтрации, позволяющий находить ложные тракты в результатах аксональной трактографии.

2) Показано, что модификация глобального метода аксональной трактографии, не использующая никакой априорной информации о биофизической модели диффузии в нервных тканях головного мозга, позволяет увеличивать достоверность получаемых результатов аксональной трактографии.

Личный вклад автора:

1. Участие в постановке цели и задач исследования.
2. Участие в разработке теоретических основ предлагаемых методов.
3. Участие в программной реализации разработанных методов
4. Разработка методик апробации предлагаемых методов и методик их сравнения с другими существующими методами.
5. Участие в написании статей.

Апробация работы. Основные результаты докладывались и обсуждались на различных научных школах и конференциях: 4 международная научно-практическая конференция «Достижения магнитно-резонансной томографии в спектроскопии и медицине» (г. Казань, 2015), международный форум «Наука будущего – наука молодых» (г. Казань, 2016), международный симпозиум «Магнитный резонанс: от фундаментальных исследований к практическим приложениям» (г. Казань, 2016), международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии 21 века» (г. Казань, 2015, 2018), 16 Международная школа-конференция молодых ученых «Spinus» (г. Санкт-Петербург, 2019).

На отдельных этапах работа поддерживалась грантом Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 13-02-00925), а также совместным грантом службы академической мобильности Германии DAAD и фонда «Алгарыш».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в список, утвержденный Высшей Аттестационной комиссией, 8 – тезисы докладов. На разработанную программу «CheckFiberTracts» было получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка публикаций автора, списка литературы из 217 наименований и приложения. Работа изложена на 152 страницах (включая 6 страниц приложения), содержит 32 рисунка и 4 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность задачи, дана общая характеристика состояния метода на сегодняшний день, сформулированы цель и задачи работы, приведены научная новизна и практическая ценность полученных результатов.

В **первой главе** изложены основные физические и математические аспекты измерения самодиффузии молекул воды при помощи ЯМР. Рассмотрены импульсные последовательности, используемые для получения ДВ МРТ изображений. Описаны существующие способы интерпретации получаемого сигнала. Рассмотрены модели, используемые для описания процессов диффузии в нервных тканях головного мозга. Описаны принципы работы алгоритмов АТ на базе ДВ МРТ изображений. Приведено описание способов верификации получаемых результатов.

Во **второй главе** описаны протоколы измерения данных, использованных для апробации разработанных методов. Апробация разработанных методов проводилась на двух симулированных и 4 *in vivo* наборах данных. Симуляция данных проводилась при помощи программы «Phantomas» [9] с использованием различных схем диффузионного взвешивания и различным отношением сигнал-шум. Описана предложенная автором модификация шарообразного фантома, основанная на использовании биофизической модели диффузии в нервных тканях, учитывающей диффузию молекул воды внутри и вне аксона. Данная модель, в отличие от тензора диффузии, позволяет учесть отклонение получаемого ДВ МРТ сигнала от моноэкспоненциального закона. Эта модель была добавлена в исходный код программы «Phantomas»:

$$m_n^{D_{\parallel}, D_{\perp}}(\mathbf{q}) = e^{-D_{\parallel} t (q \cdot \mathbf{n})^2 - D_{\perp} t (|\mathbf{q}|^2 - (q \cdot \mathbf{n})^2)}$$

$$M_i(r, \mathbf{q}) = m_{n_i}^{D_{\parallel}^a, 0}(\mathbf{q}) v_a(r) + m_n^{D_{\parallel}^e, D_{\perp}^e}(\mathbf{q}) (1 - v_a(r)),$$

где \mathbf{n} – направление i -го пучка аксонов, $M_i(r, \mathbf{q})$ – сигнал от i -го пучка аксонов, $D_{\parallel}^a = 2 * 10^{-3} \frac{\text{мм}^2}{\text{с}}$, $D_{\perp}^a = 0$ – продольный и поперечный коэффициенты диффузии внутри аксона, $D_{\perp}^a = 0$, так как аксон в данной модели представляется в виде цилиндра с нулевым радиусом, $D_{\parallel}^e = 1,5 * 10^{-3} \frac{\text{мм}^2}{\text{с}}$, $D_{\perp}^e = 2 * 10^{-3} \frac{\text{мм}^2}{\text{с}}$ – продольный и поперечный коэффициенты диффузии вне аксона, $v_a(r) = 0,5$ – доля сигнала, определяемая диффузией внутри аксона.

In vivo данные были получены в Университетской Клинике (г. Казань), Университетской Клинике г. Фрайбурга и загружены из открытой базы данных проекта «Human Project Connectome» Массачусетского Генерального Госпиталя [10].

Описаны алгоритмы АТ, использованные в работе, приведены использованные параметры реконструкции. В работе для реконструкции трактов были использованы глобальный метод АТ – Global Tracking (GT) [11], и его модификации (MITK GT и mesoFT) и детерминистический метод АТ – iFOD2 [12].

В третьей главе описан разработанный автором метод верификации результатов АТ *in vivo*. Работа метода основывается на расчете двух параметров – вероятности диффузии вдоль заданного направления и энтропии Шеннона – вдоль всех найденных трактов. Формула вероятности диффузии вдоль заданного направления была получена при помощи модификации формулы для расчета вероятности «прыжка» тракта из одного вокселя в другой, предложенной М. Кохом и сотрудниками в работе [13]:

$$p(\mathbf{r}) = \frac{D(\mathbf{r})^{a*2\Omega}}{\sum_j^{N_d} (D(\mathbf{r}_j)^{a*2\Omega})},$$

где $p(\mathbf{r})$ – вероятность диффузии вдоль направления \mathbf{r} , $D(\mathbf{r})$ – коэффициент диффузии в направлении \mathbf{r} , Ω – некоторый малый телесный угол, в пределах которого рассчитывается вероятность диффузии, $\sum_j^{N_d} (D(\mathbf{r}_j)^{a*2\Omega})$ – площадь профиля вероятности диффузии, N_d – число направлений, равномерно распределенных по сфере. Параметр a определяет форму профиля вероятности диффузии. Эксперименты с численными фантомами показали, что $a = 7$ является оптимальным. $D(\mathbf{r})$ в данной формуле находится при помощи мультитензорной модели [14], позволяющей корректно разрешать пересечения пучков трактов. Направления пучков трактов в каждом вокселе определялись из функции распределения направления трактов в вокселе (Fiber Orientation Distribution, FOD) [15].

Энтропия Шеннона (Информационная энтропия) [16] является мерой неопределенности некоторой системы, в контексте данной работы она была использована как мера неопределенности информации, которую можно получить о возможных направлениях распространения трактов в каждом вокселе:

$$E = \sum_j^{N_d} p(\mathbf{r}_j) \log_2 p(\mathbf{r}_j)$$

где $p(\mathbf{r}_j)$ – вероятность диффузии вдоль направления \mathbf{r}_j , N_d – число направлений, равномерно распределенных по сфере.

На первом этапе разработки метода было проведено исследование изменения описанных выше параметров вдоль единичного тракта для данных, симулированных с различным отношением сигнал-шум (10, 20, 30, 60, ∞), с использованием различных схем диффузионного взвешивания, и для *in vivo*

данных. На рис. 1 приведен график изменения вероятности диффузии и энтропии Шеннона для фантома, состоящего из пересекающихся трактов (2) и содержащего область понижения анизотропии (1). Расчеты были проведены с использованием тензора диффузии и мультитензорной модели диффузии. Использование мультитензорной модели позволило отличить область с пониженным значением анизотропии (область 1) от области пересечения трактов (область 2).

Аналогичные расчеты были проведены для *in vivo* данных. Было выявлено, что значения параметров будут отличаться для трактов с «истинной» и «ложной» траекторией (рис. 2).

Расчет энтропии Шеннона и вероятности диффузии вдоль всех сегментов трактов, полученных при помощи различных алгоритмов АТ показал, что вне зависимости от типа использованного алгоритма и протокола измерения данных, на графике корреляции энтропии Шеннона и вероятности диффузии можно выделить 3 группы сегментов трактов (рис. 3) – 1) сегменты в областях пересечений трактов 2) сегменты в областях с одним направлением трактов 3) сегменты с направлением, не совпадающим с найденным направлением диффузии в вокселе. Найденная структура графика позволила выделить следующие критерии фильтрации трактов: доля сегментов в тракте с направлением, не совпадающим с найденным направлением диффузии в вокселе; наличие пиков на графике изменения энтропии Шеннона вдоль тракта; значение энтропии Шеннона на концах тракта.

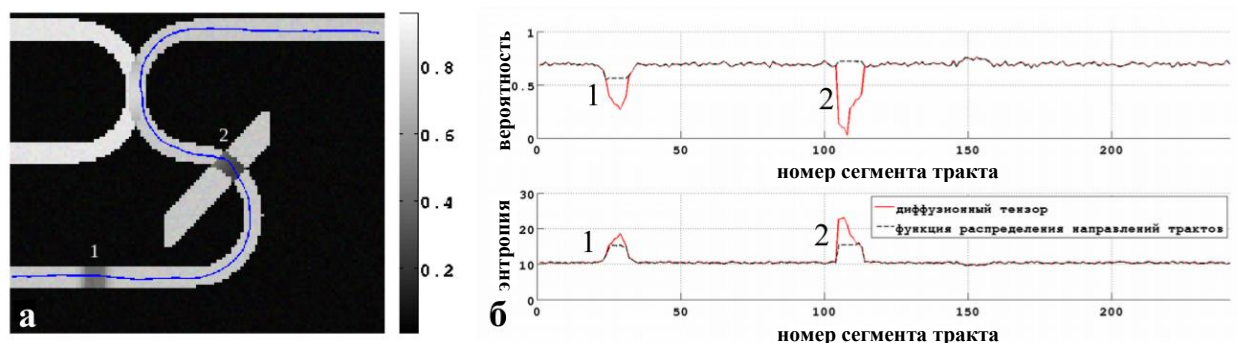


Рис. 1. (а) карта фактора анизотропии (FA) для симулированного числового фантома (отношение сигнал-шум 30, 32 направления градиента) с областью искажения FA (1) и областью пересечения трактов (2) (б) Изменение вероятности диффузии и энтропии Шеннона вдоль единичного тракта для симулированных данных

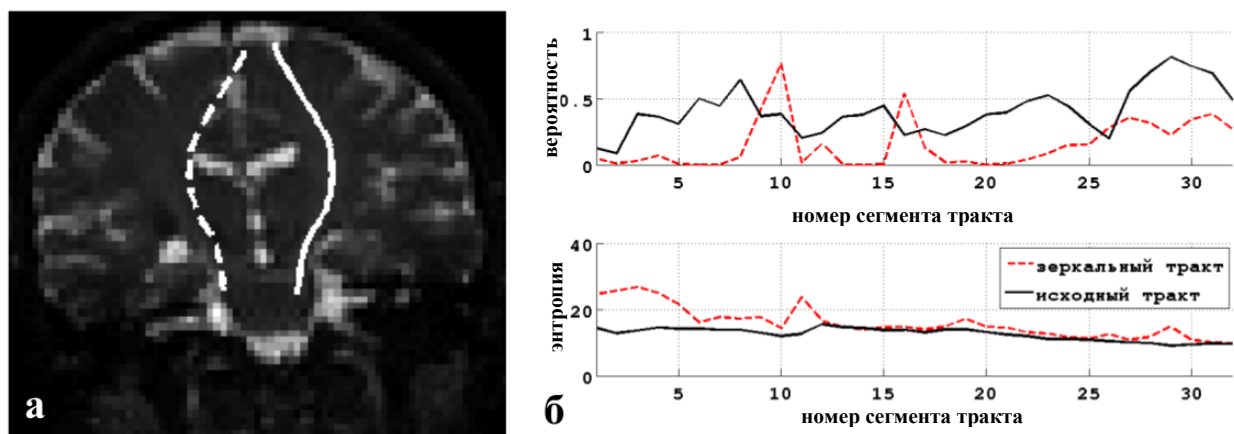


Рис. 2. (а) тракт, полученный при помощи одного из алгоритмов АТ (сплошная линия) и тракт, созданный при помощи зеркального отражения исходного тракта (штриховая линия), наложенные на кортикоспинальный срез головного мозга (изображение, взвешенное по Т2) (б) график изменения вероятности диффузии и энтропии Шеннона вдоль исходного и зеркального тракта

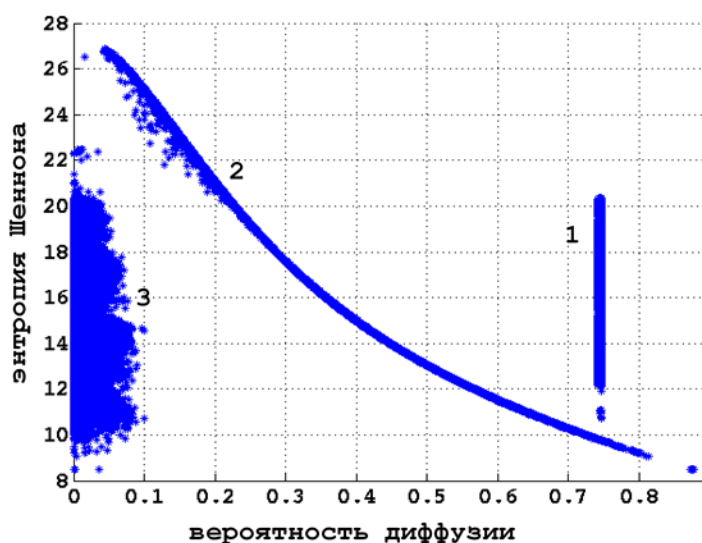


Рис. 3. График корреляции энтропии Шеннона и вероятности диффузии для сегментов трактов, полученных для *in vivo* данных. 1) сегменты в областях пересечений трактов 2) сегменты в областях с одним направлением трактов 3) сегменты с направлением, не совпадающим с направлением диффузии в вокселе. Структура графика сохраняется вне зависимости от типа использованного алгоритма АТ и протокола измерения данных

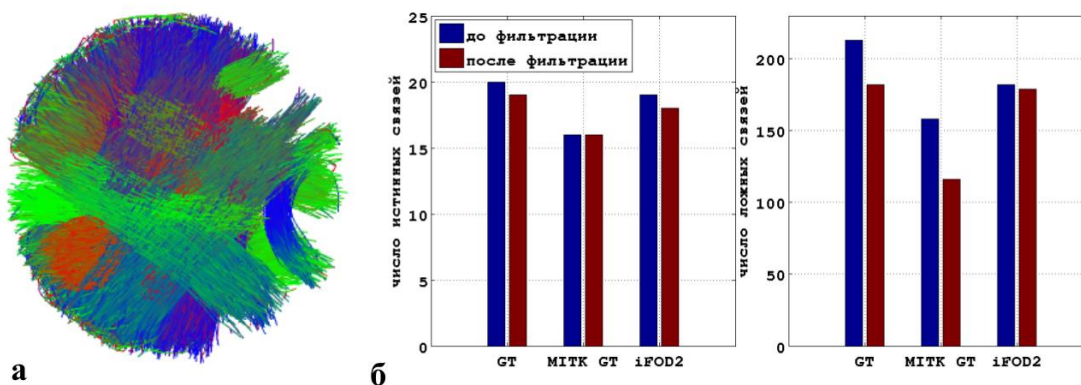


Рис. 4. (а) реконструкция трактов для шарообразного фантома (б) число истинных и ложных связей в реконструкциях трактов для результатов различных алгоритмов АТ до и после фильтрации при помощи разработанного метода для шарообразного фантома (а), параметры симуляции - отношение сигнал-шум 30, 74 направления ДВ градиента, $b = 2000 \text{ мм}^2/\text{с}$

Разработанная методика была применена для анализа симулированных и *in vivo* данных. Для примера на рис. 4 приведены результаты фильтрации реконструированных трактов для шарообразного фантома, отношение сигнал-шум 30, 74 направления ДВ градиента, $b = 2000 \text{ мм}^2/\text{с}$. Из рисунка видно, что фильтрация позволила уменьшить число найденных ложных связей. Вычисления с использованием фантомов с различным отношением сигнал-шум и схемами диффузионного взвешивания показали, что разработанный метод позволяет увеличивать достоверность результатов.

Анализ *in vivo* данных является достаточно трудоемкой задачей, так как не существует «истинных» результатов, которые можно было бы использовать для сравнения. Поэтому оценка результатов фильтрации реконструкций трактов при помощи разработанного метода включала в себя визуальный анализ пучков трактов, выбранных при помощи электронного анатомического атласа и вычисление доли отфильтрованных согласно каждому критерию трактов для исследования стабильности работы метода. Время расчетов составляло около 20 минут для реконструкций, содержащих порядка 10^5 трактов. Было выявлено, что результаты воспроизводятся с точностью до нескольких процентов для данных с одним и тем же протоколом измерения и одного и того же алгоритма АТ.

Для иллюстрации работы метода на рис. 5 и рис. 6 приведены результаты анализа реконструкций трактов для данных, полученных на МРТ сканере Siemens Verio 3T, разрешение $2 \times 2 \times 2 \text{ мм}^3$, b – фактор 1000 мм^2 , 60 направлений ДВ градиента, $TR = 7317 \text{ мс}$, $TE = 95 \text{ мс}$. На рис. 5 приведены отфильтрованные тракты для кортикоспинального тракта для реконструкций,

полученных при помощи различных алгоритмов АТ. На рис. 6 представлена карта плотности обрыва трактов, наложенная на карту фрактальной анизотропии мозолистого тела. После фильтрации число точек обрывов трактов в области высокой анизотропии значительно уменьшилось.

Результаты проведенных исследований, приведенные в главе 3, позволяют утверждать, что, хотя, ложные тракты, возникающие из-за неспособности существующих на данный момент алгоритмов АТ различать сложные конфигурации трактов [8], остаются за рамками возможностей предлагаемого метода, метод позволяет найти ложные тракты и увеличить достоверность полученных результатов.

Энтропия Шеннона была также применена для анализа данных пациентов с ишемическим поражением головного мозга по геморрагическому типу. В области ишемического поражения происходит значительное уменьшение ИКД, что связывают с увеличением доли внутриклеточной диффузии, по сравнению с внеклеточной диффузией [1]. Нами было установлено, что в области поражения происходит значительное увеличение энтропии Шеннона по сравнению с симметричной здоровой областью.

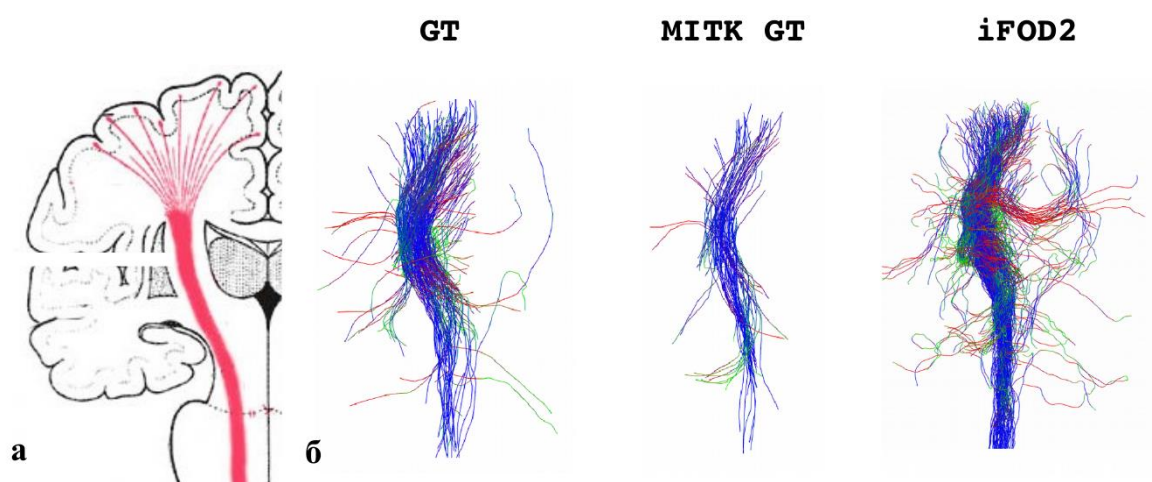


Рис. 5. (а) проекция кортикоспинального тракта, изображение с изменениями воспроизведено из <https://teachmeanatomy.info> (б) отфильтрованные ложные тракты, видно что их траектория отклоняется от истинной

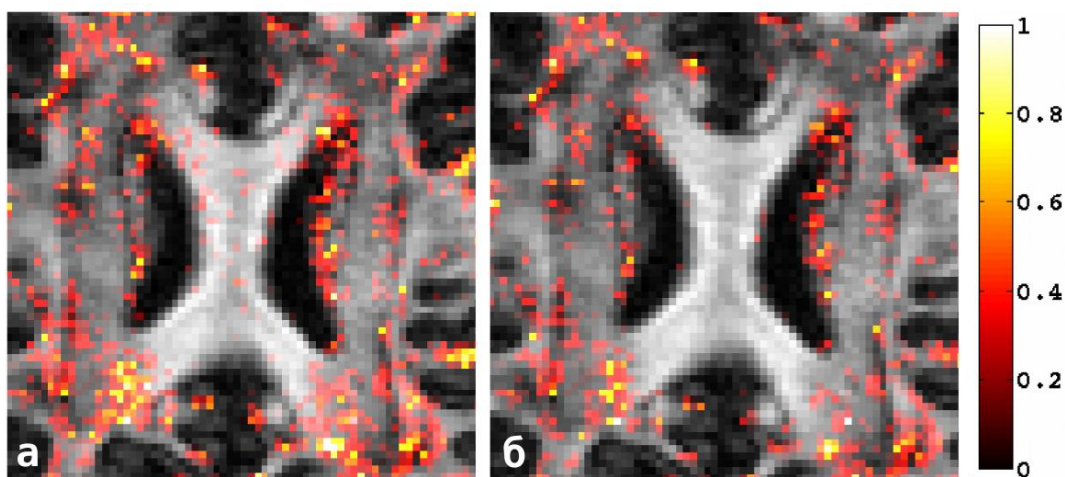


Рис. 6. Карта плотности точек обрыва трактов до (а) и после (б) фильтрации результатов глобальной трактографии, наложенная на FA карту поперечного среза мозолистого тела

В четвертой главе предложена модификация алгоритма глобальной АТ Global Tracking [11], позволяющая проводить реконструкцию трактов без использования априорной информации о модели диффузии в аксонах (model-free Global Tractography, mfGT). Приведено теоретическое обоснование предлагаемого метода, описаны детали реализации, проведено сравнение получаемых результатов с результатами других алгоритмов АТ.

При глобальном подходе все измеренные данные рассматриваются как единая система. Система состоит из сегментов трактов и определенным образом заданных потенциалов взаимодействия между сегментами. Искомую реконструкцию трактов получают путем оптимизации энергии системы:

$$E(M) = E_{ext}(M, I) + U_{con}(M) + \mu N_p,$$

где $E_{ext}(M, I)$ – внешняя энергия, определяемая соответствием предлагаемой модели M измеренным данным I , $U_{con}(M)$ – потенциал взаимодействия сегментов, из которых состоит модель M , μ – потенциал сегмента, N_p – общее число сегментов. По мере приближения энергии системы к оптимальному значению сегменты выстраиваются в искомые тракты. Оптимизация осуществляется при помощи обобщенного алгоритма Метрополиса-Гастингса [17].

Внешняя энергия $E_{ext}(M, I)$ рассчитывается исходя из соотношения смоделированного сигнала для модели M и измеренного сигнала I . В оригинальном алгоритме предполагалось, что сигнал от каждого сегмента имеет форму Гауссова распределения. Таким образом, в оригинальном методе диффузия в каждом вокселе описывалась некоторым набором цилиндров с нулевым радиусом ($D_{\perp} = 0$). В предлагаемом методе не выдвигается никаких

предположений о форме сигнала от единичного сегмента, а, соответственно, и о параметрах диффузии в нервных тканях, внешняя энергия определяется только конфигурацией сегментов (функцией распределения направлений трактов, FOD) в вокселе:

$$E_{ext}(F) = \sum_{n=0}^{n_{max}} \frac{\sum_b |\sum_{m=-l}^l F_{m,n} I_{n,m}^b|^2}{\sum_{m=-l}^l |F_{n,m}|^2} + const$$

где $I_{n,m}^b$ – коэффициенты разложения сигнала ДВ МРТ в сферическом базисе, $F_{n,m}$ – коэффициенты разложения функции распределения направлений трактов, b характеризует величину b-фактора, n_{max} – максимальный порядок разложения функций в сферическом базисе.

Подбор оптимальных параметров реконструкции осуществлялся путем анализа результатов для симулированных данных. В результате были выбраны следующие параметры реконструкции – коэффициент подобия сегментов $L = 1$ (входит в выражение для потенциала взаимодействия сегментов), увеличение этого параметра приводит к появлению большого числа ложных трактов в результатах; потенциал сегмента $\mu = 0,1$, данный параметр регулирует число сегментов в системе (входит в выражение для энергии системы $E(M)$); длина сегмента $l \sim 0,75 \times$ размер воксела. Максимальный порядок разложения сигнала в сферическом базисе n_{max} задавался в зависимости от числа ДВ градиентов и отношения сигнал- шум в данных.

При помощи двумерного симулированного фантома, состоящего из пучков аксонов с различными микроскопическими параметрами диффузии (доля внутри-аксональной диффузии v_a), была продемонстрирована способность метода реконструировать конфигурации сегментов вокселе без использования информации о связях между ними, путем подбора соответствующих параметров реконструкции связи между сегментами были «отключены», так как подобная информация облегчает процесс реконструкции. Было проведено сравнение разработанного метода и метода Constrained Spherical Deconvolution (CSD) [15], общепринятого метода для реконструкции функции распределения направлений трактов в вокселе. Численный анализ полученных конфигураций сегментов показал, что в результатах модифицированного метода при $\mu = 0,05$ порядка 20% пересечений остаются неразрешенными, а при уменьшении потенциала сегмента метод разрешает практически все пересечения, причем относительный вес сегментов несколько ближе к истинному, чем для результатов CSD. Также была обнаружена большая точность в нахождении направлений сегментов для модифицированного метода по сравнению с CSD (табл. 1).

Таблица 1. Количественное сравнение результатов реконструкции функции распределения направлений трактов в вокселе в областях пересечения трактов с различной долей внутри-аксональной диффузии v_a

	CSD	$\mu = 0,05$	$\mu = 0,01$
	$v_a = 0,5/v_a = 0,1$		
Разрешенные пересечения (%)	0,94 ($\pm 0,03$)	0,82 ($\pm 0,04$)	0,99 ($\pm 0,01$)
Удельный вес сегментов	0,67 ($\pm 0,04$) /0,32($\pm 0,04$)	0,62 ($\pm 0,06$) /0,38($\pm 0,06$)	0,62 ($\pm 0,07$) /0,38($\pm 0,07$)
Угол отклонения ($^\circ$)	4,05($\pm 2,60$) /8,31($\pm 3,57$)	2,37($\pm 2,46$) /4,79($\pm 4,38$)	2,65($\pm 2,97$) /5,10($\pm 4,73$)

Было проведено сравнение модификации глобальной трактографии с другими методами АТ. Для сравнения результатов АТ для шарообразного фантома с известной геометрией (рис. 4а) рассчитывались доли истинных, ложных и оборванных трактов в полученных результатах, число истинно и ложно найденных пучков трактов. Кроме того, медиана вероятности диффузии была рассчитана вдоль всех найденных истинных трактов. Дополненная таким образом система критериев оценки результатов АТ позволила оценивать не только истинность найденных соединений, но и соответствие найденных траекторий измеренным данным. Шарообразный фантом был симулирован с использованием различных схем диффузионного взвешивания, с отношениями сигнал-шум 10, 30 и 50. Было выявлено, что предложенный метод позволяет получать более достоверные результаты, по сравнению с другими сравниваемыми методами (большая доля истинных трактов в получаемых результатах). Кроме того, было показано, что за счет нефиксированного параметра веса сегмента (следовательно, увеличенного количества сегментов в областях пересечения трактов), в результатах модификации глобальной аксональной трактографии содержалось меньше трактов, обрывающихся в области пересечения. На рис. 7, для примера, приведены результаты для фантома, симулированного с использованием 74 направлений ДВ градиента. Вычисления показали, что модификация метода позволяет увеличивать достоверность получаемых результатов по сравнению с другими исследованными методами АТ.

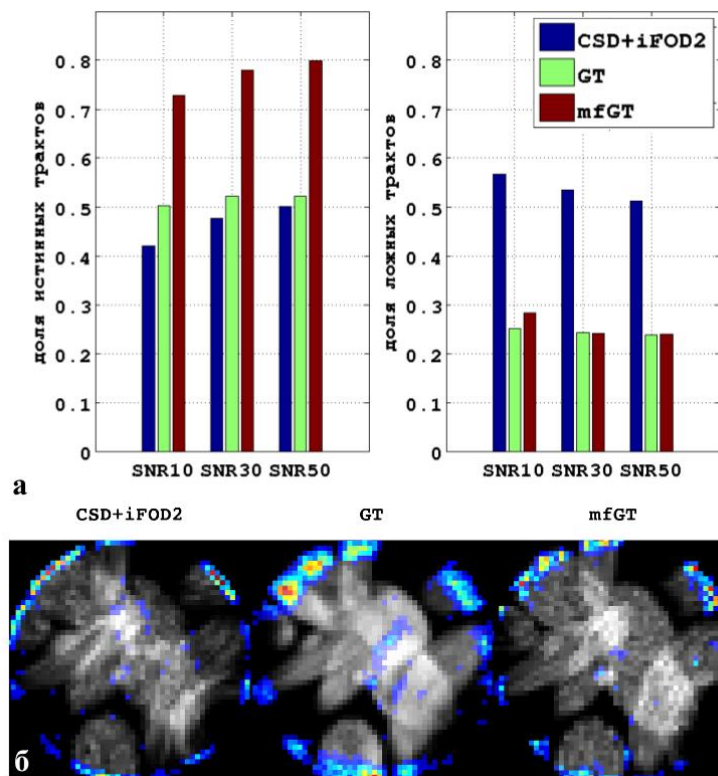


Рис. 7. (а) доли истинных и ложных трактов в результатах различных алгоритмов АТ (б) карты плотности обрыва трактов, наложенные на карты плотности сегментов трактов для поперечного (ху) среза шарообразного фантома

Сравнение результатов для *in vivo* данных проводилось при помощи визуального анализа пучков трактов, выбранных при помощи анатомического атласа [18]. Проведенный анализ результатов показал, что модифицированный метод глобальной трактографии позволяет получать более реалистичные конфигурации трактов. На рис. 8а приведены примеры реконструкций кортикоспинального тракта (рис. 5а), полученные для данных здорового добровольца, Siemens 3T TIM Prisma, Центр медицинской физики, Фрайбург, Германия, разрешение $1.5 \times 1.5 \times 3$ мм, $TE = 88$ мс, $TR = 2008$ мс, b-фактор = $2000 \text{ мм}^2/\text{с}$, 74 направления градиента. В результатах, полученных при помощи модификации глобальной трактографии, было обнаружено меньшее число ложных трактов. Наиболее интересные различия в работе оригинального и модифицированного метода были обнаружены вблизи границы серого и белого вещества головного мозга (рис. 8б). Было выявлено, что высокая неопределенность ориентации направлений диффузии в этих областях способствует появлению большого числа сегментов несмотря на то, что анизотропия здесь крайне низкая.

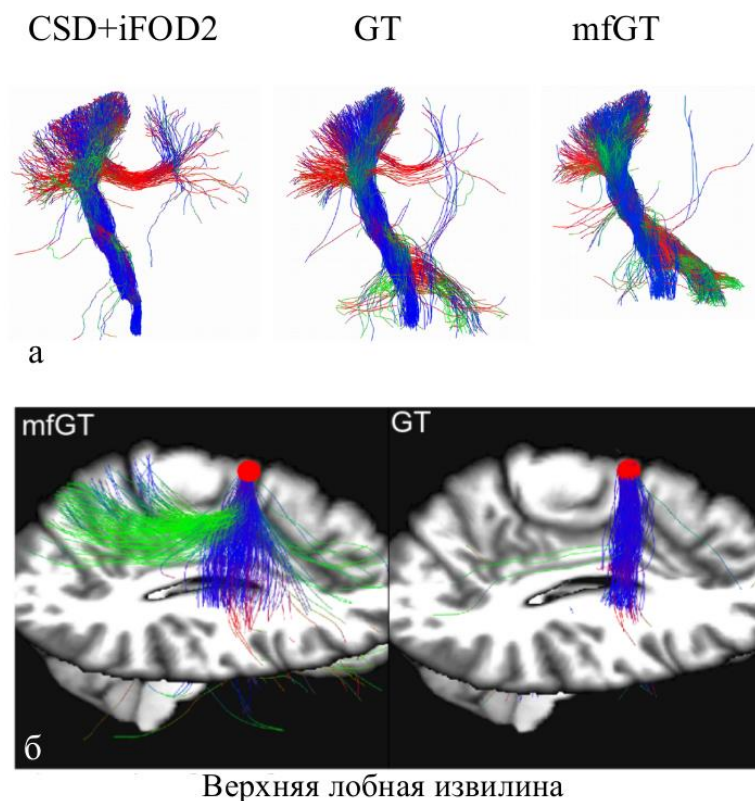


Рис. 8. (а) реконструкции кортикоспинального тракта, полученные при помощи различных алгоритмов АТ (б) сравнение работы оригинального метода глобальной трактографии и модификации глобальной трактографии вблизи границы серого и белого вещества головного мозга

Таким образом, апробация на числовых фантомах и *in vivo* данных показала, что предложенная модификация метода глобальной трактографии позволяет увеличить достоверность получаемых результатов. Это объясняется тем, что в данной модификации уменьшается вероятность некорректной интерпретации получаемого ДВ МРТ сигнала, связанной с использованием той или иной биофизической модели диффузии. Кроме того, меньшее число сегментов трактов, используемых для интерпретации сигнала МРТ позволило снизить время расчетов, что является крайне важным аспектом для использования данного метода в клинике.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. На основе многокомпонентной биофизической модели диффузии молекул воды в нервных тканях головного мозга, включающей 2 анизотропные компоненты, описывающие диффузию внутри и вне аксона, модифицирован цифровой фантом. Модификация позволяет использовать данный фантом для апробации современных алгоритмов аксональной трактографии. Дополненная система оценки достоверности результатов аксональной трактографии на основе модифицированного фантома позволяет оценивать как достоверность найденных соединений, так и соответствие найденных траекторий измеренным данным.
2. Предложенный метод верификации результатов аксональной трактографии *in vivo*, основанный на расчете информационной энтропии Шеннона и вероятности диффузии вдоль заданного направления, позволяет находить ложные тракты в результатах аксональной трактографии, что продемонстрировано на симулированных и *in vivo* данных.
3. Разработанная модификация глобального метода трактографии, не предполагающая никакой априорной информации о многокомпонентной модели диффузии молекул воды в нервных тканях головного мозга, позволяет увеличить достоверность результатов аксональной трактографии. Кроме того, данная модификация позволяет находить траектории трактов, идущих параллельно границе серого вещества головного мозга, которые ранее не определялись при помощи оригинального метода.

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Ackerman, J.J.H. Biophysics of Diffusion in Cells / J.J.H. Ackerman, J.J. Neil // Diffusion MRI. – Oxford University Press, 2010. – P. 110-124.
2. Beaulieu, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review / C. Beaulieu // NMR in Biomedicine. – 2002. – Vol. 15. – № 7-8. – P. 435-455.
3. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery / S. Pujol, W. Wells, C. Pierpaoli et al. // Journal of Neuroimaging. – 2015. – Vol. 25. – № 6. – P. 875-882.
4. Comparison of nine tractography algorithms for detecting abnormal structural brain networks in Alzheimer's disease / L. Zhan, J. Zhou, Y. Wang et al. // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2015. – Vol. 7. – № APR. – P. 48.
5. Microstructural correlates of infant functional development: example of the visual pathways. / J. Dubois, G. Dehaene-Lambertz, C. Soarès et al. // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 2008. – Vol. 28. – № 8. – P. 1943-8.
6. Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence / J.F.L. Schneider, K.A. Il'yasov, J. Hennig et al. // Neuroradiology. – 2004. – Vol. 46. – № 4. – P. 258-266.
7. Novikov, D.S. On modeling / D.S. Novikov, V.G. Kiselev, S.N. Jespersen // Magnetic Resonance in Medicine. – 2018. – Vol. 79. – № 6. – P. 3172-3193.
8. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography / K.H. Maier-Hein, P.F. Neher, J.C. Houde et al. // Nature Communications. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 1349.
9. Phantomas: a flexible software library to simulate diffusion MR phantoms / E. Caruyer, A. Daducci, M. Descoteaux et al. // proceedings of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. – 2014. – Vol. 17. – P. 20013.
10. MGH-USC Human Connectome Project datasets with ultra-high b-value diffusion MRI / Q. Fan, T. Witzel, A. Nummenmaa et al. // NeuroImage. – 2016. – Vol. 124. – P. 1108-1114.
11. Global fiber reconstruction becomes practical / M. Reisert, I. Mader, C. Anastasopoulos et al. // NeuroImage. – 2011. – Vol. 54. – № 2. – P. 955-962.
12. Tournier, J.-D.; Calamante, F. & Connelly, A. A. Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions / A. Tournier, J.-D.; Calamante, F. & Connelly // Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. – 2010. – P. 1670.

13. Koch, M.A. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging / M.A. Koch, D.G. Norris, M. Hund-Georgiadis // Neuroimage. – 2002. – Vol. 16. – № 1. – P. 241-250.
14. Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations / B.W. Kreher, J.F. Schneider, I. Mader et al. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2005. – Vol. 54. – № May. – P. 1216-1225.
15. Tournier, J.-D. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution / J.-D. Tournier, F. Calamante, A. Connelly // NeuroImage. – 2007. – Vol. 35. – № 4. – P. 1459-1472.
16. Shannon, C.E. A Mathematical Theory of Communication / C.E. Shannon // The Bell System Technical Journal. – 1948. – Vol. 27. – P. 379-423.
17. Green, P.J. Reversible jump Markov chain monte carlo computation and Bayesian model determination / P.J. Green // Biometrika. – 1995. – Vol. 82. – № 4. – P. 711-732.
18. MRI atlas of human white matter / S. Mori et al. – Elsevier, 2001. – 931 p.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. **Konopleva, L.V.** Verification of magnetic resonance imaging tractography results and detection of damaged axonal paths / L.V. Konopleva, O.V. Nedopekin, D.V. Mardihanova, A.R. Haidarova, K.A. Ilyasov // Russian Electronic Journal of Radiology – 2016. – Vol.6.- №2.- P. 6-15
2. Il'yasov, K.A. Validation of MRI-based fiber tracking results / K.A. Il'yasov, **L.V. Konopleva**, O.V. Nedopekin // Applied Magnetic Resonance – 2017.- Vol. 48.- №3.- P. 241-254
3. **Konopleva, L.V.** Model-free global tractography / L.V. Konopleva, K.A. Il'yasov, H. Skibbe, V.G. Kiselev, E. Kellner, B. Dhital, M. Reisert// NeuroImage – 2018.- Vol. 174.- P. 576-586
4. **Konopleva L. V.** Verification of Diffusion MRI Fiber Tracking Results In Vivo / L. V. Konopleva, O. V. Nedopekin, K.A. Il'yasov // Applied Magnetic Resonance. – 2019. – Vol. 50. – № 1-3. – P. 121-136

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:

1. CheckFiberTracts: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ / К.А. Ильясов, **Л.В. Коноплева**, О.В. Недопекин - №201661068; дата регистрации 14.01.2016

Тезисы докладов:

1. Verification of MRI-based fiber tracking results / К.А. Ильясов, О.В. Недопекин, **Л.В. Коноплева**, А.Р. Давлетшина, Д.М. Мардиханова// «Magnetic resonance: fundamental research and pioneering applications» (MR – 70): Book of Abstracts (Kazan, 23 – 24 June), 2014.- P. 34, автора – 0,1 пл.
2. **Коноплева, Л.В.** Assessment of correctness of MRI based Fiber Tracts / Л. В. Коноплева, О. В. Недопекин, К.А. Ильясов // Actual problems of magnetic resonance and its application: program lecture notes proceedings of the XVII International Youth Scientific School (Kazan, 22 – 27 June) / edited by M.S. Tagirov (Kazan Federal University), V.A. Zhikharev (Kazan State Technological University).- Kazan: Kazan University, 2014.- P. 26 – 30, автора – 0,25 пл.
3. Ильясов, К.А. МРТ трактография аксональных трактов и оценка их достоверности/ К.А. Ильясов, **Л.В. Коноплева**, О.В. Недопекин // МРТ-25: 4-ая международная научно-практическая конференция «Достижения магнитно-резонансной томографии в спектроскопии в медицине» :Материалы конференции. – Казань: Изд-во Академии наук РТ, 2015.- Ч. 2. - С.109-123, автора – 0,2 пл.
4. **Коноплева, Л.В.** Выявление областей и степени тяжести поражения при ишемическом инсульте головного мозга / Л.В. Коноплева, О.В. Недопекин, К.А. Ильясов// Сборник тезисов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» [Электронный ресурс]/ отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань.: Изд-во Казан. ун-та, 2015.- С.110, автора - 0,1 пл.
5. **Коноплева, Л.В.** Верификация МРТ трактографии аксональных трактов in vivo / Л.В. Коноплева, О.В. Недопекин // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего – наука молодых» - Казань, 2016.- Т.2.- С. 35-37, автора – 0,1 пл.
6. **Коноплева, Л.В.** Верификация результатов аксональной трактографии в зоне пересечения трактов /Л.В. Коноплева, О.В. Недопекин, К.А. Ильясов // «Магнитный резонанс: от фундаментальных исследований к практическим приложениям»: Сборник тезисов международного симпозиума (Казань, 21-23 апреля), 2016.- С.140, автора – 0,1 пл.
7. **Коноплева, Л.В.** Оптимизация результатов аксональной трактографии по данным магнитно-резонансной томографии / Л.В. Коноплева, О.В. Недопекин, К.А. Ильясов // «Материалы и Технологии XXI века»: Сборник тезисов III международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Казань, 29 – 31 октября), 2018.- С. 44, автора – 0,1 пл.

8. **Konopleva, L.V.** Optimization of based on DW MRI fiber tracking results. Simulated Phantom results / L.V. Konopleva, O.V. Nedopekin, M.Reisert, K.A. Il'yasov // Magnetic Resonance and its Applications. Spinus – 2019. Proceedings. Saint Petersburg State University, 2019.- P. 85 – 87, автора – 0,2 пл.

