

Diffusion tensor imaging – současné možnosti MR zobrazení bílé hmoty mozku

Diffusion Tensor Imaging – Current Possibilities of Brain White Matter Magnetic Resonance Imaging

Souhrn

Zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging, DTI) je poměrně nová technika vyšetření magnetickou rezonancí, která je v současné době jako jediná schopna zobrazit bližší strukturální detaily bílé hmoty mozku. Sofistikované softwarové zpracování základních dat umožňuje vizualizovat jednotlivé dráhy nebo měřit číselné hodnoty parametrů DTI, které dle dosavadních publikací citlivě reagují na strukturální poškození bílé hmoty. Autoři této práce si kladou za cíl přinést přehled současných aplikací DTI pro zobrazení bílé hmoty mozku. Probírány jsou základní technické aspekty, možnosti praktického využití této metody v běžné klinické praxi a v neposlední řadě i ryze výzkumné aplikace směřující k detekci a kvantifikaci diskrétní ultrastrukturální patologie u různých onemocnění bílé hmoty mozkové.

Abstract

Diffusion tensor imaging (DTI) is a relatively new magnetic resonance imaging technique that is capable of unique depiction of the structural detail in brain white matter. Its sophisticated software algorithms provide either three-dimensional reconstructions and visualizations of the particular tracts of the white matter or quantifications of various DTI parameters that appear, according to certain studies, to be highly sensitive to structural abnormalities in white matter. The aim of the present paper is to review the current applications of DTI for the depiction of brain white matter. Some basic technical remarks are made and clinical aspects are discussed, as well as purely research applications aimed at the detection and quantification of the subtle ultra-structural pathology of brain white matter.

M. Keřkovský¹,
A. Šprláková-Puková¹,
T. Kašpárek², P. Fadrus³,
M. Mechl¹, V. Válek¹

LF MU a FN Brno:

¹ Radiologická klinika

² Psychiatrická klinika

³ Neurochirurgická klinika



MUDr. Miloš Keřkovský

Radiologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: mkerkovsky@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 4. 11. 2009

Přijato do tisku: 6. 1. 2010

Klíčová slova

magnetická rezonance – zobrazení tenzorů difuze – traktografie

Key words

magnetic resonance imaging – diffusion tensor imaging – tractography

Úvod

Zobrazení magnetickou rezonancí (MR) disponuje excelentním kontrastem měkkých tkání. Zejména pro tuto vlastnost je tato v současnosti již poměrně dobře dostupná zobrazovací modalita dnes a denně oceňována v běžné praxi. Z hlediska zobrazování mozku nabízí MR výborný kontrast mezi šedou a bílou hmotou a umožňuje přesnou diagnózu širokého spektra patologií. Nicméně ani tak technicky pokročilá zobrazovací technika, jakou MR je, není schopna při použití konvenčních sekvencí zobrazit bližší strukturální detaily bílé hmoty. Ta se na běžně používaných sekvencích jeví jako víceméně homogenní tkáň, která je hypointenzní oproti šedé hmotě mozkové v T2 váženém obraze a mírně hyperintenzní v T1 váženém obraze.

Zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging, DTI) je poměrně nová metoda MR zobrazování, jejíž technické základy byly poprvé popsány v roce 1994 [1]. Jedná se v současné době o jedinou metodu schopnou zobrazit nervové dráhy bílé hmoty mozku a míchy, která zároveň dokáže detekovat jemné strukturální abnormality bílé hmoty disponující v tomto směru vyšší senzitivitou v porovnání s konvenčním MR zobrazováním [2].

Tato práce si klade za cíl přinést přehled současných aplikací DTI pro MR zobrazování mozku v oblasti praktické neurodiagnostiky i výzkumných aplikací spolu se shrnutím základních technických principů této „mladé“ zobrazovací metody.

Technické aspekty

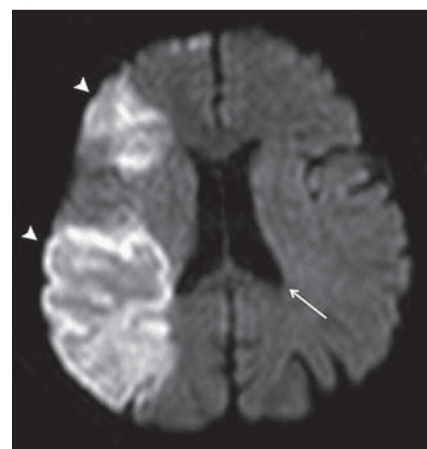
DTI je metoda vycházející z principů difuzně váženého zobrazování (diffusion weighted imaging, DWI). Proces difuze představuje náhodný pohyb molekul vody ve tkáni, označuje se jako tzv. Brownův pohyb. Difuze je ovlivňována mnoha faktory, existují velké rozdíly v difuzivitě molekul vody v různých tkáních a v některých případech též mezi normální a patologicky změněnou tkání stejného druhu (obr. 1). Sekvence DWI umožňují zobrazení procesu difuze za pomoci použití zvláštních přídatných magnetických gradientů, které konvenční MR sekvence neobsahují. V okřscích tkáni, jež obsahují převážně stacionární protony vodíku vázané v molekulách vody, způsobí symetrické, opačně orientované magnetické gradienty rozfázování a opětovné sfázování spinů, a tudíž nedojde k žádnému úbytku signálu. Náhodný pohyb molekul vody v oblastech s vysokým stupněm difuze oproti tomu vede k nedokonalému sfázování spinů a následným fázovým posunům, což v konečném výsledku způsobuje pokles intenzity signálu [3]. Čím je tedy výraznější difuze ve tkáni, tím je nižší intenzita signálu výsledného DWI obrazu. Restrikce difuze naopak působí hyperintenzitu.

Kdyby zobrazovaná tkáň měla absolutně pravidelnou strukturu s nulovou směrovou závislostí (tzv. izotropní médium), výsledný obraz DWI by byl stále stejný bez ohledu na směr působícího přídatného magnetického gradientu. Ve skutečnosti reálné tkáně představují více či méně komplexně organizovanou strukturu, která proto vykazuje určitou míru anizotropie difuze. Intenzita signálu DWI obrazu je proto závislá na použitém směru přídatného magnetického gradientu; proces difuze je anizotropní (obr. 2) [4,5].

DTI technika využívá této zákonitosti aplikací přídatných gradientů opakovaně v mnoha různých směrech (typicky v 6 až 64). Výpočetní zpracování naměřených dat umožní stanovit směr, ve kterém difuze molekul vody probíhá nejnanežněji [6]. Bílá hmota mozku a míchy představuje z hlediska difuze vysoce anizotropní

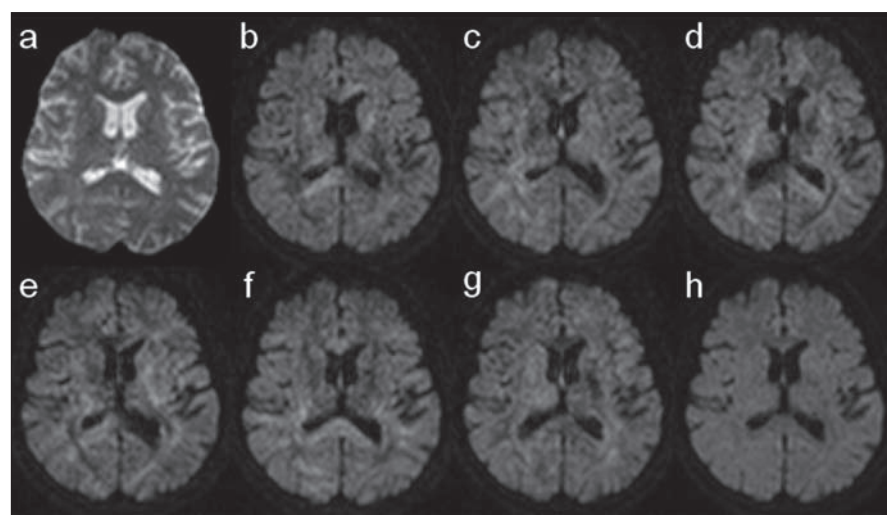
prostředí vzhledem k paralelnímu průběhu axonů. Je nasnadě, že molekuly vody v tomto prostředí daleko snáze difundují podél dlouhé osy svazků než napříč. Dominantní směr difuze v bílé hmotě proto v zásadě odpovídá směru průběhu nervových drah.

Výsledky DTI vyšetření je možno vyjádřit graficky i číselně. Jedním ze základ-



Obr. 1. DWI zobrazení mozku u pacienta s čerstvou ischemií v povodí a. cerebri media vpravo.

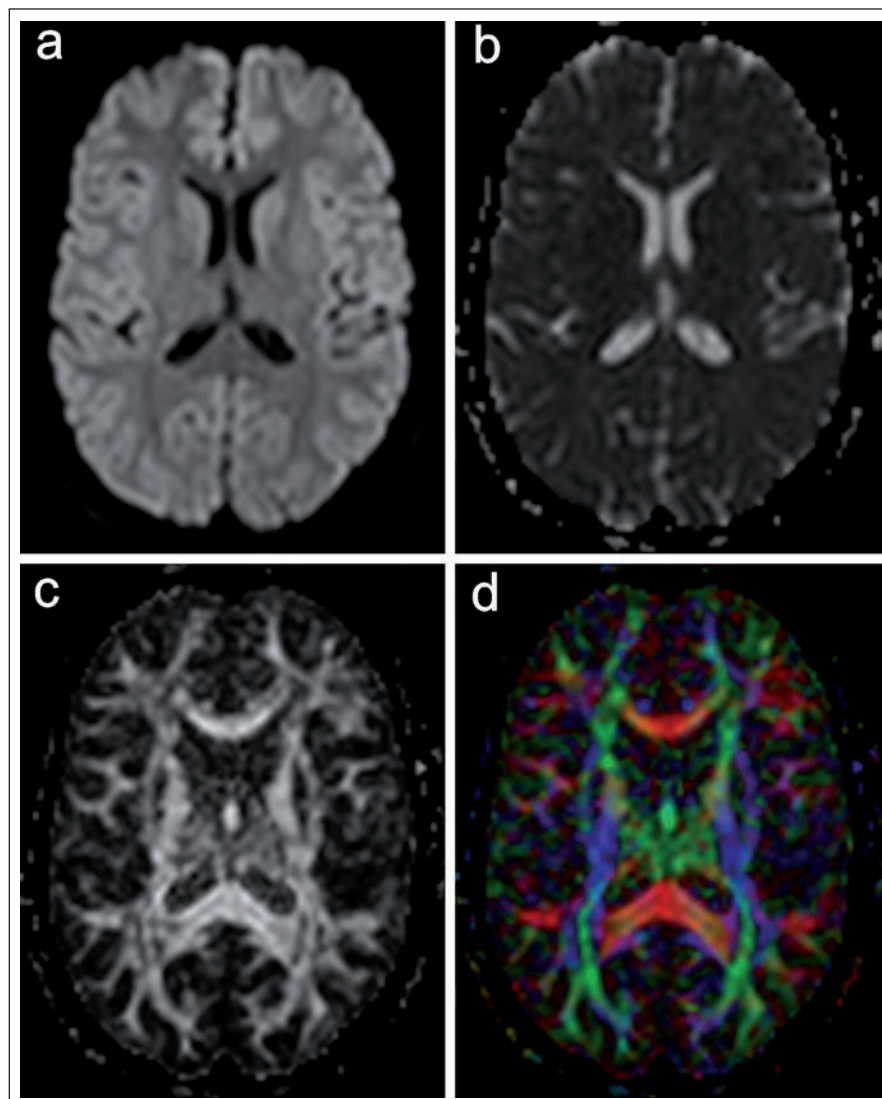
Hyperintenzita postižené oblasti značí restrikci difuze (plné šipky), s tím kontrastuje nízká intenzita signálu likvoru (šipka), kde je naopak difuze velmi výrazná.



Obr. 2. Sada základních dat DTI vyšetření (b–g).

Difuzně vážené obrazy mozku s použitím šesti různých směrů přídatného magnetického gradientu (B), což je minimální počet potřebný k rekonstrukci mapy FA a barevné mapy směrové závislosti difuze. V závislosti na orientaci gradientu se mění intenzity signálu v jednotlivých oblastech.

a) B0 obraz nutný k výpočtu ADC mapy; jedná se o prostý T2 vážený obraz bez aplikace přídatného magnetického gradientu. h) Izotropní DWI obraz je průměrem obrazů b–g; spolu s B0 zobrazením slouží k výpočtu ADC mapy.



Obr. 3. Různé možnosti 2D prezentace DWI a DTI dat.

a) Izotropní DWI obraz vzniká zprůměrováním intenzity signálu z vícečetných (v tomto případě 32) opakovaných měření s různým směrem přídatného magnetického gradientu. Směrová závislost difuze zde proto nehraje roli.

b) ADC mapa kvantifikuje proces difuze ve tkáni též bez ohledu na izotropii. Pro výpočet je třeba izotropní DWI zobrazení s minimálně dvěma různými hodnotami přídatného gradientu (např. 0 a 1 000).

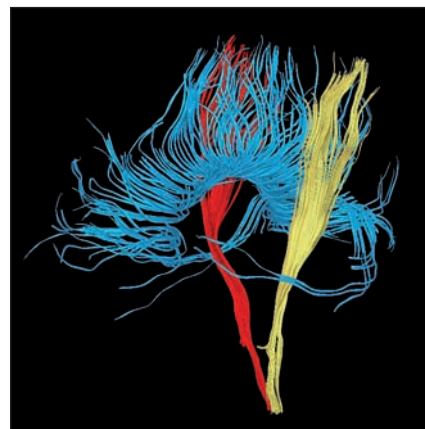
c) Mapa frakční anizotropie vyjadřuje míru směrové závislosti difuze v jednotlivých oblastech.

d) Směrová mapa difuze s barevným kódováním dominantního směru difuze, potažmo průběhu nervových drah.

ních dvou parametrů kvantifikace DTI dat je hodnota ADC (apparent diffusion coefficient) používaná i při DWI zobrazení, která vyjadřuje celkovou difuzivitu vody ve tkáni bez ohledu na směrovou závislost difuze. Pro DTI je specifickým parametrem tzv. frakční anizotropie (FA), jež vyjadřuje míru směrové závislosti procesu difuze. Jde o relativní veličinu nabývající

hodnot v rozmezí 0–1. Čím je tato hodnota vyšší, tím je vyšší anizotropie a směrové uspořádání struktury zobrazované tkáně. FA je v současnosti jeden z nejčastěji používaných parametrů ve výzkumu patologie bílé hmoty [2].

Softwarové zpracování DTI dat získaných vlastním měřením nabízí několik možností grafického znázornění. Jedním

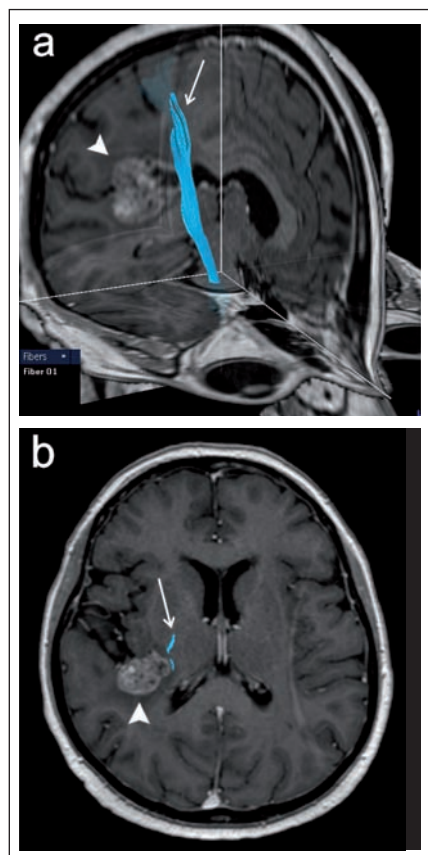


Obr. 4. 3D rekonstrukce komisurálních traktů kalózního tělesa (modrá) a obou kortikospinálních drah (žlutá, červená).

z nich je prostá mapa FA, která vizualizuje hodnoty FA v jednotlivých oblastech bílé hmoty v černobílé škále. Další možností je rekonstrukce barevné mapy anizotropie. Základy této metody položili Pajevic a Pierpaoli, kteří v roce 1999 navrhli barevně kódovaná schémata za účelem zobrazení komplexní prostorové informace o architektonce bílé hmoty do dvoudimenzionálního obrazu [7]. Různé barvy představují dominantní směr průběhu nervových vláken (obr. 3).

Výpočetně nejnáročnější je 3D zpracování – tzv. traktografie (fiber-tracking), které je založeno na „stopování“ převládajícího směru difuze za předpokladu, že tento odpovídá skutečnému směru průběhu nervových traktů [8,9]. Tato technika tak umožňuje rekonstrukci průběhu jednotlivých drah a jejich zobrazení ve 3D prostoru (obr. 4) nebo vytvoření jejich projekce do základních strukturálních obrazů konvenčních MR sekvencí.

Mluvíme-li o technických aspektech DTI vyšetření, nelze se nezmínit o několika významných technických problémech a limitacích, se kterými se tato metoda potýká. Jde především o nejrůznější artefakty základních obrazových dat (pohybové artefakty, distorze v důsledku „vířivých“ proudů atd.), které v konečném důsledku snižují kvalitu rekonstrukcí. Při zpracování obrazu musíme též počítat s fenoménem „křížících se drah“. V místech křížení z různých směrů probíhajících nervových drah může docházet k umělému snížení hodnot FA. Problém zde může nastat také u 3D rekonstrukcí, kde



Obr. 5. DTI vyšetření u pacientky s metastázou adenokarcinomu vpravo temporálně (plná šipka) s rekonstrukcí kortikospinální dráhy (šipka).

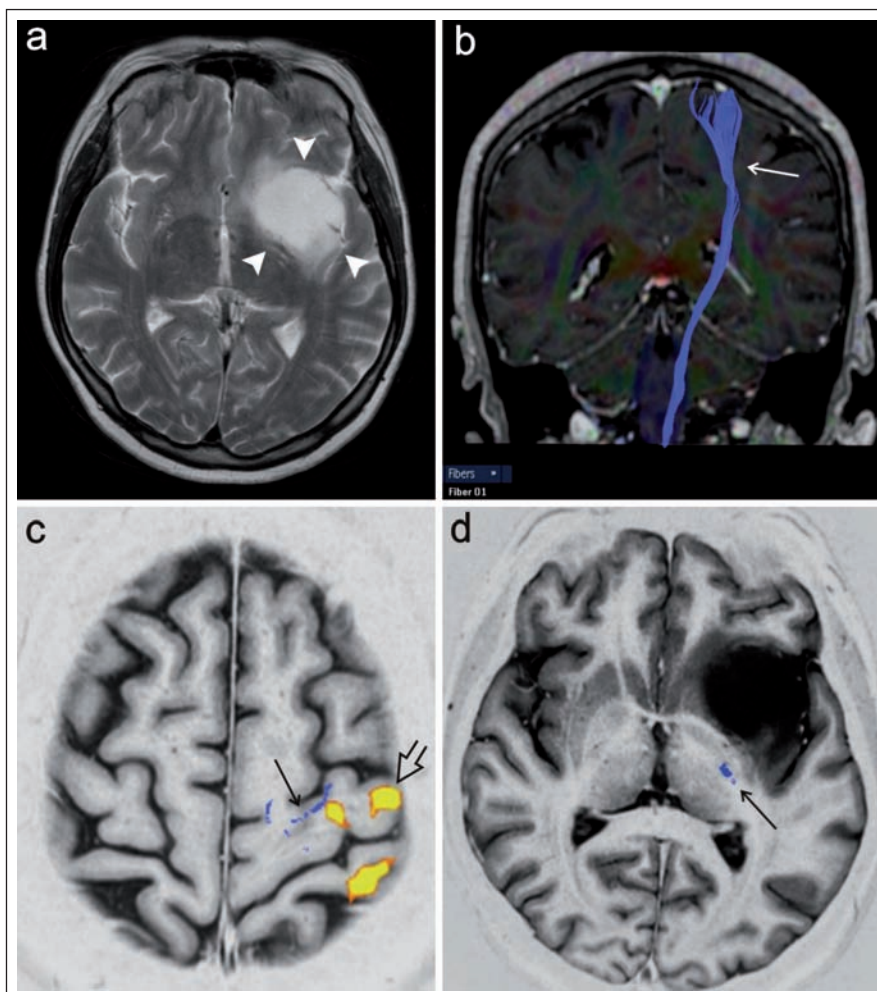
a) Přehledný 3D pohled.

b) Projekce do axiální roviny dobře znázorňuje těsný vztah dráhy k mediálnímu okraji tumoru.

výpočetní algoritmus může mylně stopovat průběh křížící dráhy [10,11].

DTI jako předoperační vyšetření

Současným trendem v neurochirurgii je maximální možná ochrana funkčně důležitých struktur mozku; předoperační MR vyšetření v tomto smyslu hraje důležitou roli [12]. Identifikaci kortikálních elokventních zón umožňuje v současné době mimo jiné funkční MR vyšetření (fMR), které pomáhá upřesnit strategii vlastní léčby a peroperačně usnadňuje provedení kortikální stimulace. Poranění kritických korových oblastí nicméně není jediným rizikem vzniku neurologického deficitu, k vážným důsledkům může vést také poškození subkortikálně probíhajících drah bílé hmoty.



Obr. 6. Předoperační fMR a DTI vyšetření pacientky s low-grade gliomem v oblasti levé inzuly.

a) Konvenční T2 vážené zobrazení, ložisko tumoru zde má vysokou intenzitu signálu (plné šipky). b) Projekce kortikospinální dráhy v koronární rovině.

c) Fúze fMR a DTI dat simultánně zobrazuje aktivaci primárního motorického kortexu (otevřená šipka) a průřezovou projekci kranální části kortikospinálního traktu do axiální roviny (šipka).

d) Inversion recovery zobrazení se znázorněním prostorového vztahu průběhu kortikospinální dráhy k tumoru v axiální rovině.

Technika DTI byla v poslední době úspěšně použita pro předoperační vyšetření u pacientů s tumory a dalšími ložiskovými lézemi. Množství autorů potvrzuje spolehlivost DTI výsledků, když prokazují dobrou korelaci peroperační subkortikální stimulace motorických i jiných drah bílé hmoty s průběhem drah rekonstruovaných pomocí DTI [13,14]. Tato technika umožňuje zobrazení prostorového vztahu určité dráhy k patologické lézi, případně odlišení jejího odtlačení tumorem od přímé infiltrace a destrukce [15]. V některých pracích se popisují možnosti inte-

grace DTI dat do morfologických obrazů určených pro peroperační stereotaktickou navigaci [16].

Poměrně častým předmětem zájmu předoperačního DTI vyšetření je kortikospinální dráha, která je jedním z nejdůležitějších traktů z hlediska možného peroperačního poškození a následného vzniku funkčního neurologického deficitu (obr. 5). Při zpracování může být výhodou integrace dat fMR mapující motorický kortex pro správné a specifické umístění oblastí zájmu (ROI) použitých pro specifikaci rekonstrukce dráhy [17]. Kombinace

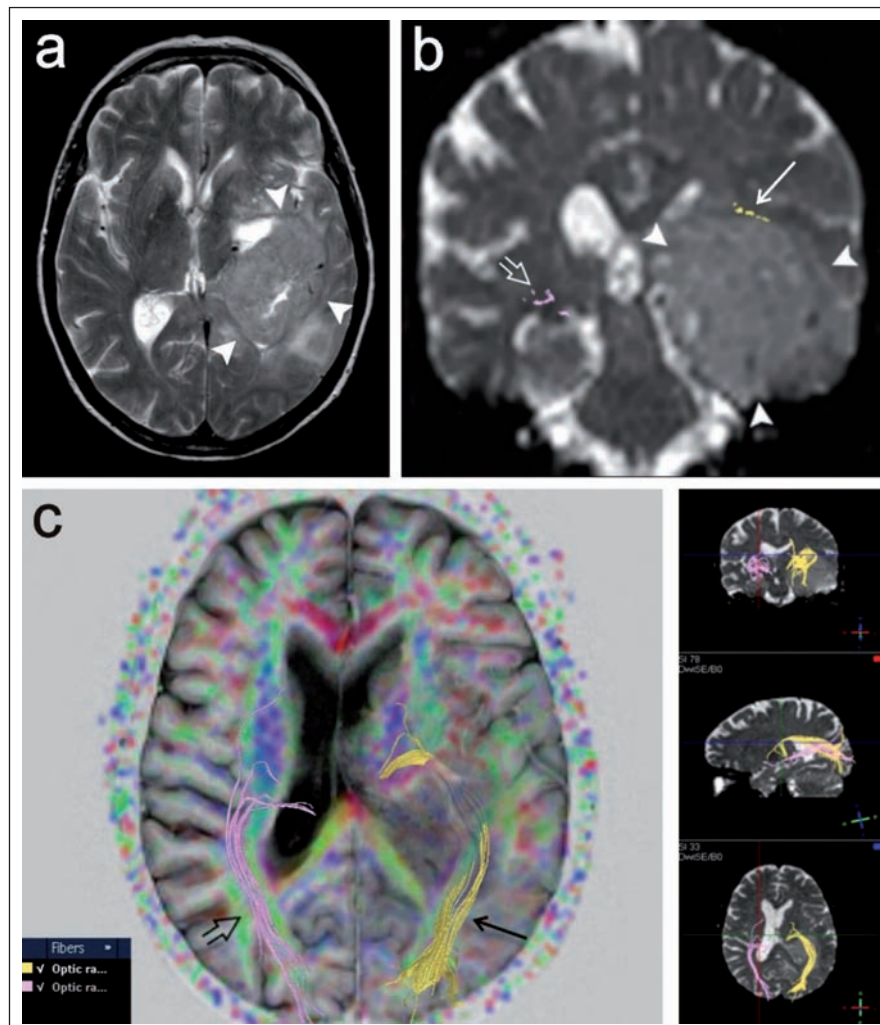
těchto dvou metod tak představuje pokročilé morfologicko-funkční předoperační zmapování motorického systému (obr. 6).

Dalším příkladem neméně funkčně významné dráhy je optická radiace, která vychází z talamického jádra corpus geniculatum lat., stáčí se laterálně a dorzálně ohybem označovaným jako Meyeroва klička a dále směřuje dorzálně ke zrakovému kortexu okcipitálního laloku. V literatuře je popsána technika rekonstrukce této dráhy pomocí 3D traktografie, je zdůrazňována důležitost vizualizace této dráhy pro chirurgii spánkového laloku [18]. Resekce spánkového laloku např. u pacientů s epilepsií může představovat riziko poškození rostrální části Meyerovy kličky, které vede ke vzniku kontralaterálního defektu zorného pole. Autoři Nilsson et al (2007) a Yogarajah et al (2009) v této souvislosti poukazují na variabilitu uložení přední Meyerovy kličky, což podtrhuje význam předoperačního DTI vyšetření pro posouzení rizika vzniku zrakového deficitu u pacientů s plánovanou resekci spánkového laloku (obr. 7) [19,20].

DTI jako citlivý ukazatel patologie bílé hmoty

Jak bylo uvedeno výše, vysoce organizovaná mikrostruktura normální bílé hmoty mozku je příčinou výrazné anizotropie difuze v této tkáni. Ukazuje se, že různé patologické změny v bílé hmotě často vedou ke snížení anizotropie při patologickém nárůstu difuzivity molekul vody napříč nervovými trakty. Tato skutečnost je detekovatelná pomocí DTI, senzitivita této techniky byla v tomto smyslu mnohokrát potvrzena včetně experimentů na zvířecích modelech [21]. Zejména index FA je v současnosti považován za parametr senzitivní k narušení integrity bílé hmoty a je nyní jedním z nejčastěji sledovaných parametrů ve studiích využívajících DTI zobrazování [2].

Z pohledu histologa je lidská bílá hmota mozková velmi komplexní tkáň sestávající z uspořádaných neuronálních axonů s různou mírou myelinizace a z několika typů podpůrných buněk neuroglie. Veškeré mikrostrukturální abnormality, které vedou ke změnám FA, nejsou ještě v současné době do detailu známy. Integrity myelinových pochev axonů je jistě jedním ze zásadních faktorů zodpověd-



Obr. 7. Pacientka s tumorózní expanzí vlevo (gliom gr. III), u níž bylo provedeno předoperační DTI vyšetření za účelem posouzení průběhu levostranné optické dráhy.

a) T2 vážený obraz v axiální rovině, tumor má intenzity signálu blízké šedé hmotě mozku (plné šipky).

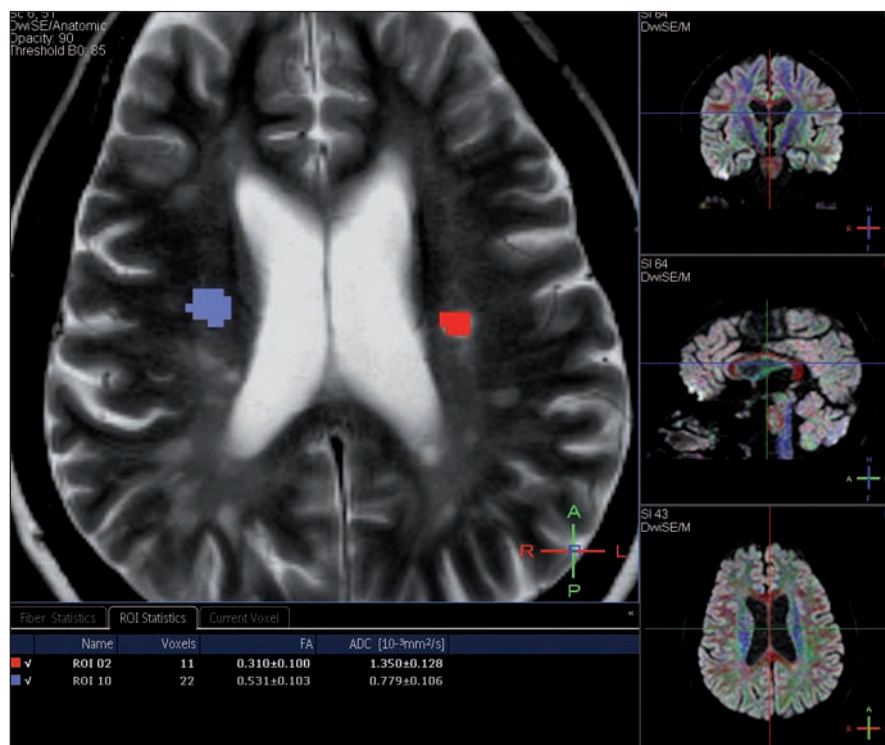
b) Rekonstrukce obou optických drah na průřezu v koronární rovině. Vlevo je dobře patrné odtlačení dráhy kranialně (šipka), vpravo optická radiace v obvyklém průběhu (otevřená šipka).

c) Projekce obou optických drah v různých rovinách, vlevo je zřetelné odtlačení dráhy.

ných za anizotropii difuze; tento fakt dokládají mimo jiné četné odkazy na signifikantní změny FA u inkompletně myelinizované bílé hmoty v průběhu pre- a postnatálního zrání centrálního nervového systému [22,23].

V posledních letech se objevuje mnoho prací zaměřených na problematiku DTI vyšetření u pacientů trpících roztroušenou sklerózou (RS). Z dosavadních výsledků je zřejmé, že patologický proces demyelinizace způsobuje prokazatelné změny v parametrech DTI měření. Jednotliví autoři se

vesměs shodují ve zjištění poklesu hodnot FA v demyelinizačních plakách a v blízké zóně okolní bílé hmoty (obr. 8). Prokázány byly dokonce i významné odchylky FA v oblastech normálně vyhlížející bílé hmoty u pacientů s RS v porovnání s kontrolní skupinou zdravých subjektů [24,25]. Bester et al (2008) ve své práci analyzují FA bílé hmoty bez viditelného poškození na konvenčních sekvencích u pacientů s klinicky izolovaným syndromem manifestujícím se jako optická neuritida. U skupiny těchto pacientů byl zjištěn signifikantní



Obr. 8. Měření hodnot ADC a FA v rámci DTI vyšetření u pacientky s roztroušenou sklerózou.

Oblast zájmu (ROI) umístěna vlevo do místa demyelinizační plaky (červená), kde je zjištěn pokles hodnoty FA (0,31) a elevace hodnoty ADC (1,350). Vpravo měření provedeno v bílé hmotě bez viditelného postižení v T2 váženém obraze (modrá); hodnota FA je zde vyšší (0,531), ADC hodnota naopak nižší (0,779).

pokles hodnot FA v oblasti splenia kalózního tělesa v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků [26]. Uvedené skutečnosti potvrzují vysokou senzitivitu DTI v detekci patologie bílé hmoty v porovnání s konvenčním MR zobrazením a do budoucna mohou být příslibem praktického využití DTI u pacientů s RS.

RS nicméně není zdaleka jediným onemocněním, kde bylo DTI zobrazení použito pro hodnocení diskretnějších strukturálních změn bílé hmoty. Jako další příklady této aplikace lze uvést studie zaměřující se na využití DTI v diagnostice amyotrofické laterální sklerózy, kde byly prokázány signifikantní abnormality FA v průběhu kortikospinálního traktu v porovnání s kontrolní skupinou [27]. U pacientů s multisystémovou atrofií (MSA) se dle výsledků dosavadních studií jeví patologie bílé hmoty jako jeden z důležitých atributů tohoto neurodegenerativního onemocnění [28]. Autoři Prakash et al (2009) ve své poslední práci dokonce zmiňují možnost odlišení různých typů ataktických syndromů pomocí DTI [29].

DTI se v současné době též stále častěji uplatňuje jako výzkumný nástroj na poli psychiatrických onemocnění, a to zejména u pacientů se schizofrenií. Diagnostika této choroby v současnosti představuje výzvu pro zobrazovací diagnostické metody, neboť konvenční MR vyšetření, které je považováno za špičku v nynějších možnostech zobrazení mozku, obvykle při klasickém vizuálním hodnocení neprokáže viditelné patologické změny u pacientů trpících schizofrenií. Mluvíme-li stále o diagnostice pomocí konvenčních MR sekvencí, je pro detekci jemných strukturálních abnormalit mozku třeba podrobnější analýzy obrazu se spojením sofistikovaných metod výpočetního zpracování na bázi volumetrie a „voxel-based“ analýzy. Již dříve byly popsány méně nápadné změny gyrifikace prokazatelné pomocí měření abnormálních hodnot gyrifikačních indexů [30,31] nebo změny objemu šedé hmoty mozku v nejrůznějších oblastech kortexu [32]. Bylo dále zjištěno, že uvedené změny ve funkční organizaci a strukturálním vývoji

mozkového kortexu jsou úzce spjaty s konektivitou jednotlivých kortikálních oblastí [33]. Tato asociace kortikální organizace s funkční i anatomickou konektivitou je zčásti vysvětlena v současnosti přijímanou patofyziologickou hypotézou funkční dyskonektivity mozku u pacientů se schizofrenií [34].

DTI se v této souvislosti pro svoji známou citlivost k ultrastrukturální patologii bílé hmoty nabízí jako vhodný nástroj pro bližší výzkum patologické konektivity u schizofrenických pacientů. Na toto téma bylo provedeno množství prací, které vesměs porovnávají skupiny pacientů se schizofrenií se skupinami zdravých dobrovolníků. Pro zpracování dat jednotliví autoři používají buď ROI (region of interest) analýzu, kdy jsou měřeny parametry ADC a FA v konkrétních oblastech bílé hmoty, nebo složitější „voxel-based“ zpracování. Jako potvrzení výše uvedených tezí byly prokázány signifikantní změny FA v mnoha různých oblastech bílé hmoty mozku u pacientů se schizofrenií, a to zejména v průběhu asociálních drah propojujících frontální, temporální a parietální kortex, v oblasti cingula a kalózního tělesa [35]. Několik málo autorů se zaměřuje též na korelaci mezi klinickou symptomatikou a měřením DTI parametrů s vesměs negativními výsledky [36]. Autoři Shin et al (2006) nicméně ve své práci prokazují pozitivní korelaci ADC hodnot bílé hmoty pravé inzuly se subskóre negativní symptomatiky v rámci škály pozitivních a negativních příznaků (PANSS) [37]. DTI nám na tomto poli poskytuje nový náhled na patofyziologii schizofrenie a podporuje teorii rozsáhlé ultrastrukturální abnormality bílé hmoty mozkové jako jeden z významných faktorů pro vznik tohoto onemocnění.

Závěr

Lze říci, že MR-DTI je unikátní metoda, která jako jediná prozatím umožňuje podrobnější strukturální zobrazení bílé hmoty mozkové s vizualizací jednotlivých nervových drah. Nalézá praktické uplatnění jako předoperační vyšetření u pacientů s plánovaným neurochirurgickým výkonem, kdy umožňuje zobrazit vztah patologické léze k jednotlivým drahám, čímž pomáhá při stanovení celkové strategie léčby a umožňuje vhodně modifikovat operační postup za účelem minimalizace pooperačního neurologického deficitu.

Zároveň jde o metodu, která je výrazně citlivá k ultrastrukturální patologii bílé hmoty s novými možnostmi kvantifikace, což je skutečnost v posledních letech hojně využívaná pro výzkum nejrůznějších onemocnění bílé hmoty mozku.

Technika DTI prochází neustálým vývojem z hlediska základních parametrů sekvencí i výpočetního zpracování. Současná metodika DTI traktografie založená na Gaussovském modelu procesu difuze může selhávat v případě jeho komplexnější distribuce, jako např. v místech křížení vláken. Tento problém řeší nové techniky, jako např. „q-ball imaging“, kde se používá větší počet směrů přídatných gradientů o vyšší síle, než je tomu v případě konvenčního DTI zobrazení [38,39]. Při kombinaci těchto technik s potenciálem doposud experimentálních MR přístrojů disponujících velmi vysokým statickým magnetickým polem (7T) se můžeme dočkat dalších překvapivých výsledků a výhledově snad i implementace DTI vyšetření do standardního diagnostického protokolu u některých onemocnění postihujících bílou hmotu mozku či míchy.

Literatura

- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66(1): 259–267.
- Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 2008; 34(1): 51–61.
- Le Bihan D. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995; 8(7–8): 375–386.
- Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36(6): 893–906.
- Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8(7–8): 333–344.
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44(4): 625–632.
- Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999; 42(3): 526–540.
- Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(18): 10422–10427.
- Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 265–269.
- Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(5): 843–852.
- Tournier JD, Yeh CH, Calamante F, Cho KH, Connelly A, Lin CP. Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *Neuroimage* 2008; 42(2): 617–625.
- Berman JI. Diffusion MR tractography as a tool for surgical planning. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17(2): 205–214.
- Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E et al. Motor and language DTI Fiber Tracting combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage* 2008; 39(1): 369–382.
- Berman JI, Berger MS, Chung SW, Nagarajan SS, Henry RG. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg* 2007; 107(3): 488–494.
- Wei CW, Guo G, Mikulis DJ. Tumor effects on cerebral white matter as characterized by diffusion tensor tractography. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(1): 62–68.
- Zolal A, Sameš M, Vachata P, Bartoš R, Nováková M, Derner M. Použití DTI traktografie v neuro-navigaci při operacích mozkových nádorů: kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(3): 352–357.
- Smits M, Vernooij MW, Wielopolski PA, Vincent AJ, Houston GC, van der Lugt A. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(7): 1354–1361.
- Sherbondy AJ, Dougherty RF, Napel S, Wandell BA. Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fiber tractography. *J Vis* 2008; 8(10): 1–11.
- Nilsson D, Starck G, Ljungberg M, Ribbelin S, Jönsson L, Malmgren K et al. Intersubject variability in the anterior extent of the optic radiation assessed by tractography. *Epilepsy Res* 2007; 77(1): 11–16.
- Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S, Cercignani M, Acheson J, Parker GJ et al. Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* 2009; 132(6): 1656–1668.
- Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, de Sousa PL et al. Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res* 2006; 83(3): 392–402.
- Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BC, Almlí CR et al. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001; 221(2): 349–358.
- Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ et al. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(9): 1445–1456.
- Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 2002; 222(3): 729–736.
- Andrade RE, Gasparetto EL, Cruz LC jr, Ferreira FB, Domingues RC, Marchiori E et al. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3A): 561–564.
- Bester M, Heesen C, Schippling S, Martin R, Ding XQ, Holst B et al. Early anisotropy changes in the corpus callosum of patients with optic neuritis. *Neuroradiology* 2008; 50(7): 549–557.
- Hong YH, Sung JJ, Kim SM, Park KS, Lee KW, Chang KH et al. Diffusion tensor tractography-based analysis of the pyramidal tract in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimaging* 2008; 18(3): 282–287.
- Shiga K, Yamada K, Yoshikawa K, Mizuno T, Nishimura T, Nakagawa M. Local tissue anisotropy decreases in cerebellopetal fibers and pyramidal tract in multiple system atrophy. *J Neurol* 2005; 252(5): 589–596.
- Prakash N, Hageman N, Hua X, Toga AW, Perlman SL, Salamon N. Patterns of fractional anisotropy changes in white matter of cerebellar peduncles distinguish spinocerebellar ataxia-1 from multiple system atrophy and other ataxia syndromes. *Neuroimage* 2009; 47 (Suppl 2): T72–T81.
- Falkai P, Honer WG, Kasper T, Dustert S, Vogele K, Schneider-Axmann T et al. Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41(10): 805–813.
- Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry* 2004; 55(2): 141–147.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162(12): 2233–2245.
- Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997; 385(6614): 313–318.
- Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59(10): 929–939.
- Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41(1–2): 15–30.
- Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008; 23(4): 255–273.
- Shin YW, Kwon JS, Ha TH, Park HJ, Kim DJ, Hong SB et al. Increased water diffusivity in the frontal and temporal cortices of schizophrenic patients. *Neuroimage* 2006; 30(4): 1285–1291.
- Mukherjee P, Hess CP, Xu D, Han ET, Kelley DA, Vigneron DB. Development and initial evaluation of 7-T q-ball imaging of the human brain. *Magn Reson Imaging* 2008; 26(2): 171–180.
- Hess CP, Mukherjee P, Han ET, Xu D, Vigneron DB. Q-ball reconstruction of multimodal fiber orientations using the spherical harmonic basis. *Magn Reson Med* 2006; 56(1): 104–117.