



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Studies

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zdravotně sociální fakulta

KATEDRA RADIOLOGIE, TOXIKOLOGIE A OCHRANY
OBYVATELSTVA

Bakalářská práce

MR traktografie a její využití při neuronavigačních operačních výkonech

Vypracoval: Jan Štěpán

Vedoucí práce: MUDr. Petr Lhoták

České Budějovice 2016

Abstrakt

Lidský mozek se skládá z více než 100 miliard neuronů a je beze sporů nejkompexnější strukturou v našem těle. V současné době existuje celá řada zobrazovacích metod umožňujících charakteristiku jeho struktury a dokonce i funkce. Ačkoliv konvenční techniky zobrazování pomocí magnetické rezonance (MR) hrají hlavní roli při běžném vyšetření kortikálních i subkortikálních struktur mozku, přesto tyto techniky postrádají možnost přínosu informace o mikrostruktuře mozkové tkáně. Tento problém lze řešit pomocí MR techniky difuzně váženého zobrazení (diffusion weighted imaging - DWI), která umožňuje zobrazení difuze molekul vody ve tkáni a poskytuje tak cenné informace o nehomogenní mikroarchitektuře mozkových struktur. Metoda zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging - DTI) a další zpracování obrazových dat umožňují podrobnější hodnocení integrity vláken bílé hmoty mozku a rekonstrukci jednotlivých mozkových drah.

Zobrazení mozku pomocí magnetické rezonance patří mezi nezbytná vyšetření před plánováním resekčního neurochirurgického výkonu. Možnost modelace kortikospinální dráhy a jejího vztahu k zobrazovanému nádoru je velmi důležitá nejen pro předoperační rozvahu, ale lze ji využít přímo při výkonu v rámci neuronavigace. Účelem je zcela zamezit, nebo omezit poškození kortikospinální dráhy při neurochirurgických výkonech.

V následujících částech této teoretické práce jsou popsány nejdříve vědecké podklady difuze a dále její použití v MR zobrazování, včetně praktického využití v neurochirurgii a neuronavigaci. Zohledněna je i úloha radiologického asistenta v praktické aplikaci těchto metod, která spočívá především ve vhodném plánování a provedení MR vyšetření. Je vhodné zmínit se o důležitosti spolupráce radiologického asistenta s lékařem radiologem ohledně zvolení jednotlivých parametrů difuzně vážené sekvence. Samozřejmostí je dobrá komunikace s pacientem a snaha o omezení vzniku pohybových artefaktů, vůči kterým jsou difuzně vážené sekvence obzvláště citlivé.

Vzhledem k tomu, že toto téma nebylo dosud komplexněji zpracované v českém jazyce a většina zdrojových materiálů je k dispozici v anglojazyčné literatuře, cílem této teoretické

bakalářské práce je podat ucelený pohled na zkoumanou problematiku se zaměřením na postupné vysvětlení jednotlivých problémů. Metodika této práce je spojena s přeanalyzováním velkého množství odborné literatury, především anglojazyčné a i v případě použití českých zdrojů se jedná o pokus reinterpretace a seřazení jednotlivých informací dle níže uvedeného klíče.

Před samotným vysvětlením principů traktografie je nejdříve uvedeno podrobnější vysvětlení techniky zobrazení tenzoru difuze – DTI, včetně matematických konceptů (matice tenzoru, elipsoid) a odvozených veličin (frakční anizotropie, střední difuzivita, podélná a radiální difuzivita). Vysvětlen je i základní princip vzniku difuzně vážených obrazů, spočívající v aplikaci difuzních gradientů do MR pulzní sekvence.

K lepšímu pochopení této metody jsou nejdříve zohledněny podklady techniky DWI – techniky difuzně váženého zobrazení a její praktického využití v každodenní radiologické a klinické praxi. Difuzně vážené zobrazení lze obecně využít buď k charakterizaci patologických procesů v mozkové tkáni, v diferenciální diagnostice, anebo ke kvantifikaci stupně postižení.

Technika DTI rovněž nachází řádu klinických uplatnění, které lze jednoduše rozdělit do dvou základních skupin. Do první skupiny patří především vědecky orientované studie zaměřené na detekci mikrostrukturálních abnormalit bílé hmoty mozkové. Druhá skupina zahrnuje praktické aplikování DTI techniky v neurochirurgii a neuronavigaci v rámci předoperačního vyšetření pacientů.

V další části této práce jsou popsány zvláště deterministické a probabilistické techniky traktografie včetně jejich limitací. Na tomto místě je dobré zmínit, že se jedná o mimořádně složitou problematiku, která zdaleka přesahuje rozsah této práce, zde je tedy cílem srozumitelné nastínění principů těchto technik. Příklady uvedené v závěrečné části této práce (včetně obrazové nemocniční dokumentace) slouží k získání představy o možnostech použití traktografie v neurochirurgické praxi a neuronavigaci; zároveň jsou nastíněny základní problémy, se kterými se setkávají neurochirurgové při použití této metody. Následná diskuze

stručně pojednává o technických limitacích a možnostech omezení vzniků artefaktů ovlivňujících kvalitu DWI a DTI obrazů.

Závěrem lze říci, že zobrazení difuze pomocí technik DWI a DTI je přínosnou metodou, vnášející do vyšetřovacích neurozobrazovacích algoritmů nový pohled na mikrostrukturu mozkové tkáně. I při zohlednění řady technických omezení a nutnosti obezřetné interpretace difuzních dat, je přínos těchto metod nesporný.

V dnešní době jsou tyto techniky součástí běžných vyšetřovacích protokolů, proto je důležité, aby byl radiologický asistent seznámen alespoň se základními pojmy a principy spojenými s touto problematikou. Chce-li se radiologický asistent aktivně podílet na optimalizaci vyšetřovacích MR parametrů a nastavování nových protokolů, je nutné, aby byl s touto problematikou seznámen dopodrobna.

Na závěr lze konstatovat, že kvalita provedeného MR vyšetření závisí na dobré spolupráci neurochirurga indikujícího vyšetření, lékaře radiologa a v neposlední řadě i radiologického asistenta.

Klíčová slova:

Difuzně vážené zobrazení – DWI – difuzní tenzor – zobrazení difuzních tenzorů – DTI – bílá hmota mozková – traktografie – kortikospinální dráha – neurochirurgie – neuronavigace

MR Tractography and Clinical Applications in Neurosurgical procedures using Neuronavigation

Abstract

The human brain consists of more than 100 billion of neurons, and is undoubtedly the most complex structure in our body. Currently, the huge number of imaging methods aims at investigation of its structure or even the function. Although conventional imaging techniques using magnetic resonance (MR) play a major role in the routine examinations of cortical and subcortical brain structures, yet these techniques cannot provide the information about the microstructure of brain tissues. This problem can be solved with diffusion weighted imaging - DWI, which can visualize diffusion of water molecules in tissues, at the same time providing valuable information about the non-homogeneous microarchitecture of these structures. Diffusion tensor imaging (DTI) and further sophisticated techniques of image post-processing allow for a more detailed evaluation of the integrity of white matter fibers and the reconstruction of the various pathways in the brain.

Neuroimaging techniques using magnetic resonance are among the unavoidable examinations before planning the neurosurgical resection of pathological lesions. The possibility of modelling of the corticospinal tract and presenting its relation to the tumor is very important, not only for the preoperative planning, but it can be used intraoperatively within the neuronavigation. The purpose is to completely prevent or reduce the possibility of the damage of the corticospinal tract during neurosurgery.

In the following sections of this theoretical work the scientific background of diffusion and its application in MR imaging are described first, including practical applications in neurosurgery and neuronavigation. The role of the radiology assistant in the practical

application of these methods is taken into account, which consist mainly of the appropriate planning and performing the MR examination. It is appropriate to mention the importance of the cooperation of the radiology assistant with radiologist with regard to the proper selection of MR parameters of diffusion weighted sequences. Good communication with the patient is the crucial issue, due to the effort to limit the occurrence of motion artifacts, for which the diffusion-weighted sequences are particularly sensitive.

Due to the fact that the whole issue has not yet been comprehensively processed in the Czech language, and most of the source material is available in English-language literature, the aim of this theoretical Bachelor thesis is to give a comprehensive view of the problem, focusing on the systematic clarification of each issue. The methodology of this work is associated with the analysis of a large amount of literature, especially English-language; also the Czech resources are reinterpreted with the attempt to sort the issues according to the following key.

Firstly, detailed explanation of diffusion tensor imaging (DTI) technique is given before explaining the principles of tractography, including mathematical concepts (the matrix tensor, ellipsoid) and derived quantities (fractional anisotropy, mean diffusivity, longitudinal and radial diffusivity). The basic principles of the diffusion-weighted sequences consist of the application of diffusion gradients into the MR pulse sequence. To better understand this method, it is appropriate to reflect also the technical background of diffusion-weighted imaging (DWI), and its practical use in daily radiological and clinical practice. Diffusion-weighted imaging can generally be used either to characterize the abnormalities in the brain tissue, in the differential diagnosis, or to quantify the degree of pathological processes.

DTI technique also have a number of clinical applications, which can be simply divided into two basic groups. The first group includes mainly scientifically oriented studies aimed at detecting microstructural abnormalities in white matter. The second group includes the practical applications of DTI techniques in neurosurgery and neuronavigation as part of the pre-operative examinations of patients. Subsequent discussion briefly summarize the technical limitations and possibilities of minimization of artifacts affecting the quality of DWI and DTI images.

Deterministic and probabilistic tractography techniques are described separately in the next part of this work, including the limitations of these methods. At this point it is worth to mention that these are extremely complex issues, describing of which exceeds the scope of this work, so the main goal here is to roughly outline the principles of the following techniques. The examples listed in the final part of this work (including the images from clinical documentation) are used to depict the overview about the use of tractography in neurosurgical practice and neuronavigation; at the same time the basic problems that neurosurgeons face most often with the use of this method are delineated.

Summarizing, it can be noted that both DWI and DTI are beneficial methods, bringing into the neuroimaging algorithms new perspective on microstructure of brain tissues. Even with taking into account a number of technical limitations, constraints and the need for cautious interpretation of diffusion data, the beneficial role of these methods is undisputed.

Nowadays, these techniques are inseparable part of the everyday MR protocols, therefore it is important that the radiology assistant should be familiar with at least the fundamental concepts and basic principles related to this issue. For the purpose of active participation in optimization process of MR parameters and setting new MR protocols, the more profound knowledge of the issue is needed.

In conclusion, it can be stated that the quality of MR examination depends on the good cooperation of the neurosurgeon, the radiologist, and last but not least, the radiology assistant.

Keywords:

Diffusion weighted imaging – DWI – diffusion tensor – diffusion tensor imaging – DTI – white matter – tractography – corticospinal tract – neurosurgery – neuronavigation

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to – v nezkrácené podobě – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou

v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona

č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu

a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2.5.2016

.....

Jan Štěpán

Poděkování

Rád bych poděkoval MUDr. Petru Lhotákovi za vedení mé bakalářské práce, cenné rady a odborný dohled.

Mé poděkování patří též neurochirurgům z Neurochirurgické kliniky Masarykovy nemocnice z Ústí nad Labem pod vedením prof. MUDr. Sameše, CSc.: MUDr. Bartošovi Ph.D., MUDr. Zolalovi Ph.D., MUDr. Hořínkovi Ph.D., a MUDr. Malucellimu za pomoc při získání materiálů pro významnou část práce a poskytnutí obrazové dokumentace.

Chtěl bych také poděkovat MUDr. Štěpán-Buksakowské, MUDr. Kynčlovi a Ing. Šandovi z Kliniky zobrazovacích metod v Motole za pomoc a rady při zpracování této práce.

Obsah

1	Úvod.....	12
2	Teoretické podklady difuze.....	14
2.1	Izotropní difuze.....	14
2.2	Anizotropní difuze.....	14
2.2.1	Směrová závislost difuze.....	14
2.2.2	Difuzní tenzor.....	15
3	MR zobrazení difuze.....	17
3.1	DWI.....	17
3.1.1	Sekvence DWI.....	17
3.1.2	DWI a DTI.....	19
3.1.3	ADC mapa.....	20
3.1.4	Uplatnění DWI.....	23
3.2	DTI.....	23
3.2.1	Frakční anizotropie.....	23
3.2.2	Ostatní DTI parametry.....	24
3.2.3	Způsoby zobrazení tenzorů difuze.....	26
4	Uplatnění DTI.....	27
4.1	DTI ve výzkumu.....	27
4.2	DTI v neurochirurgii – traktografie.....	29
4.2.1	Deterministické metody.....	30
4.2.2	Limitace deterministických metod.....	32
4.2.3	Probabilistické metody.....	34
4.2.4	Předoperační a intraoperační využití.....	36
4.2.4.1	Anatomie a funkce kortikospinální dráhy.....	36
4.2.4.2	Traktografická rekonstrukce na příkladu kortikospinální dráhy.....	39
4.2.4.3	Traktografická rekonstrukce drah a neuronavigace.....	41
5	Diskuze.....	47
5.1	DWI – technické úvahy.....	47
5.2	DTI – technické úvahy.....	49
5.3	Úloha radiologického asistenta.....	50
6	Závěr.....	52
7	Seznam informačních zdrojů.....	53

Seznam zkratk

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

DSI – Diffusion Spectrum Imaging (spektrální zobrazení difuze)

DTI – Diffusion Tensor Imaging (zobrazení tenzorů difuze)

DWI – Diffusion Weighted Imaging (difuzně vážené zobrazení)

EPI – Echo Planar Imaging (echo-planární zobrazení)

FA – Fractional anisotropy (frakční anizotropie)

FACT - Fiber Assignment by Continuous Tracking (identifikace vláken pomocí kontinuálního stopování)

fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging (funkční zobrazení magnetickou rezonancí)

HARDI – High Angular Resolution Diffusion Imaging (zobrazení difuze s vysokým úhlovým rozlišením)

MD – Mean Diffusivity (střední difuzivita)

MR – Magnetic Resonance (magnetická rezonance)

QBI – Q-ball Imaging

ROI – Region Of Interest (oblast zájmu)

SMA – Supplementary Motor Area (suplementární motorická oblast)

SNR (S/Š) – Signal-to-Noise Ratio (poměr signálu vůči šumu)

TBSS – Tract-Based Spatial Statistics

1 Úvod

Lidský mozek se skládá z více než 100 miliard neuronů a je beze sporů nejkompexnější strukturou v našem těle. V současné době existuje celá řada zobrazovacích metod umožňujících charakteristiku jeho struktury a dokonce i funkce. Ačkoliv konvenční techniky zobrazování pomocí magnetické rezonance (MR) hrají hlavní roli při běžném vyšetření kortikálních i subkortikálních struktur mozku, přesto tyto techniky postrádají možnost přínosu informace o mikrostruktuře mozkové tkáně. Tento problém lze řešit pomocí MR techniky difuzně váženého zobrazení (diffusion weighted imaging - DWI), která umožňuje zobrazení difuze molekul vody ve tkáni a poskytuje tak cenné informace o nehomogenní mikroarchitektuře mozkových struktur. Metoda zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging - DTI) a další zpracování obrazových dat umožňují podrobnější hodnocení integrity vláken bílé hmoty mozku a rekonstrukci jednotlivých mozkových drah.

Zobrazení mozku pomocí magnetické rezonance patří mezi nezbytná vyšetření před plánováním resekcí neurochirurgického výkonu. Možnost modelace kortikospinální dráhy a jejího vztahu k zobrazovanému nádoru je velmi důležitá nejen pro předoperační rozvahu, ale lze ji využít přímo při výkonu v rámci neuronavigace. Účelem je zcela zamezit, nebo omezit poškození kortikospinální dráhy při neurochirurgických výkonech.

V následujících částech této teoretické práce budou popsány nejdříve vědecké podklady difuze a dále její použití v MR zobrazování, včetně praktického využití v neurochirurgii a neuronavigaci. Zohledněna bude i úloha radiologického asistenta v praktické aplikaci těchto metod, která spočívá především ve vhodném plánování a provedení MR vyšetření. Je vhodné zmínit se o důležitosti spolupráce radiologického asistenta s lékařem radiologem ohledně zvolení jednotlivých parametrů difuzně vážené sekvence. Samozřejmostí je dobrá komunikace s pacientem a snaha o omezení vzniku pohybových artefaktů, vůči kterým jsou difuzně vážené sekvence obzvláště citlivé.

Vzhledem k tomu, že toto téma nebylo dosud komplexněji zpracované v českém jazyce a většina zdrojových materiálů je k dispozici v anglojazyčné literatuře, cílem této teoretické

bakalářské práce je podat ucelený pohled na zkoumanou problematiku se zaměřením na postupné vysvětlení jednotlivých problémů. Metodika této práce je spojena s přeanalyzováním velkého množství odborné literatury, především anglojazyčné a i v případě použití českých zdrojů se jedná o pokus reinterpretace a seřazení jednotlivých informací dle níže uvedeného klíče.

K samotnému vysvětlení principů traktografie je nutné nejdříve uvést podrobnější vysvětlení techniky zobrazení tenzoru difuze – DTI, včetně matematických konceptů a odvozených veličin. K lepšímu pochopení této metody je navíc užitečné i zohlednění nejdříve podkladů techniky DWI – techniky difuzně váženého zobrazení a její praktického využití v každodenní radiologické a klinické praxi. Postupné objasňování uvedených technik pomáhá v uspořádání a zařazení popisovaného materiálu v rámci jednotlivých částí práce; patří k tomu také průběžná diskuze. K tomu také slouží následné rozdělení příkladů praktického využití zobrazení tenzoru difuze do dvou skupin.

V další části této práce jsou popsány zvláště deterministické a probablistické techniky traktografie včetně jejich limitací. Na tomto místě je dobré zmínit, že se jedná o mimořádně složitou problematiku, která zdaleka přesahuje rozsah této práce, takže zde je cílem srozumitelné nastínění principů těchto technik. Rovněž podrobnější popsaní jednotlivých programů (softwarů) sloužících ke zpracování DTI dat není pro naplnění této práce nutně nezbytné, bude zde dostačující shrnutí základních výpočetních algoritmů, se kterými tyto programy pracují. Příklady uvedené v závěrečné části této práce (včetně obrazové nemocniční dokumentace) slouží k získání představy o možnostech použití traktografie v neurochirurgické praxi a neuronavigaci; zároveň jsou nastíněny základní problémy, se kterými se setkávají neurochirurgové při použití této metody. Následná diskuze stručně pojednává o technických limitacích a možnostech omezení vzniků artefaktů ovlivňujících kvalitu DWI a DTI obrazů.

2 Teoretické podklady difuze

2.1 Izotropní difuze

Technika difuzně váženého zobrazení (diffusion weighted imaging, DWI) umožňuje in-vivo zobrazování difuze molekul vody a využívá fenoménu restrikce mobility těchto molekul v tkáních (1). V bezbariérovém prostředí se molekuly vody pohybují náhodně a volně v důsledku vnitřní energie (2), což vede k tzv. izotropní difuzi. Pro tuto difuzi platí následující vztah (Einsteinova rovnice), vyjadřující střední vzdálenost $\langle r^2 \rangle$, kterou molekuly urazí ve všech směrech za čas t_d

$$\langle r^2 \rangle = 2nDt_d$$

kde n je dimenze prostoru a konstanta úměrnosti D je difuzní koeficient. Tato veličina charakterizuje míru mobility molekul vody v dané látce v důsledku jejich neuspořádaného pohybu (je udávána v jednotkách s/mm^2), je tedy charakteristická pro studované medium. Během času t_d mohou molekuly procházet oblastmi s různými koeficienty D , čímž vzniká časová závislost koeficientu (3). Ve zobrazení izotropního prostředí pomocí DWI je dostačující

použití skalární veličiny, jakou je aparentní difuzní koeficient – angl. Apparent Diffusion Coefficient (ADC), vyjadřující efektivní hodnotu D . Tento pojem popisuje mobilitu volných molekul vody intra- a extracelulárně a je časově nezávislý (4). Typickou oblastí v mozku vykazující izotropní difuzi je mozkomíšní mok, za izotropní lze také označit šedou hmotu mozkovou (v šedé hmotě je vliv okolních molekul jako překážek difuze ve všech směrech podobný; difuze je ve srovnání s mozkomíšním mokem omezená, ale je nadále izotropní (5)).

2.2 Anizotropní difuze

2.2.1 Směrová závislost difuze

Je známo, že vnější síly z okolních částic účinně omezují náhodný pohyb molekul vody v lidských tkáních, kde dochází ke kolizím mezi molekulami a mikroskopickými překážkami. Difuze v tkáních je tedy více či méně směrově závislá (6). Bylo zjištěno, že v nehomogenní

mozkové tkáni za přítomnosti struktur s vysokým stupněm uspořádání (jako jsou buněčné membrány a myelinové obaly axonů) je difuze podél těchto struktur větší než ve směru kolmém na tyto struktury (Obr. 1). Difuze je tedy silnější (rychlejší) ve směrech, kterými probíhají nervová vlákna a bílá hmota stanoví prostředí anizotropní z hlediska difuze (7) (6). Vysokou míru uspořádanosti mají například nervová vlákna kalózního tělesa a kortikospinálního traktu (5). V těchto případech jednoduché hodnoty skalární veličiny ADC již nejsou vhodné k charakteristice difuze molekul vody v jednotlivých směrech - hodnota D se liší v závislosti na směru a k získání koeficientu je nutné měření ve více nezávislých směrech (4), což bude popsáno dále.

2.2.2 Difuzní tenzor

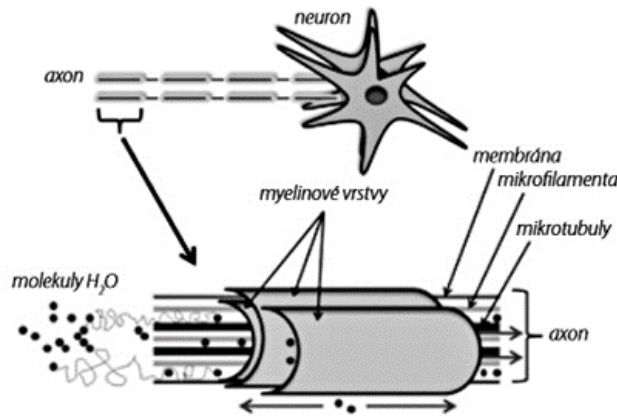
Pojmem vyjadřujícím anizotropii je difuzní tenzor, který lze popsat pomocí diagonálně symetrické matice velikosti 3×3 ($D_{ij} = D_{ji}$, tj. $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ a $D_{zy} = D_{yz}$). (Obr. 2)

Tato matice tenzoru je definovaná šesti difuzními koeficienty (šest z jejích devíti složek je nezávislých pokud je matice diagonalizována, tzn. převedena na tvar, kdy všechny nediagonální členy jsou nulové) a může být graficky znázorněna jako elipsoid, jehož průměr v každém směru určuje velikost difuzního koeficientu (difuzivitu) v daném směru. Tvar elipsoidu závisí na difuzních vlastnostech jednotlivých tkání; jak již bylo zmíněno, v anizotropní bílé hmotě mozkové je hlavní podélná osa elipsoidu orientována podél axonů v důsledku paralelního uspořádání struktur (myelinový obal, membrána, neurofilamenta a mikrotubuly) (3) (Obr. 1).

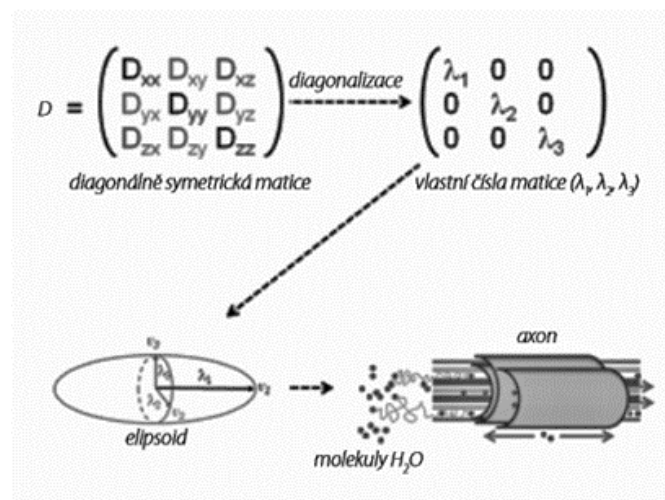
Samotné osy difuzního elipsoidu v_1 , v_2 , a v_3 jsou nazývány vlastními vektory (eigenvectors) elipsoidu a tvar elipsoidu je charakterizován pomocí tří hodnot λ_1 , λ_2 a λ_3 , které představují velikost tří hlavních os elipsoidu (hodnoty λ_1 , λ_2 a λ_3 jsou v tom případě diagonálními členy matice¹). Hodnota λ_1 popisuje hlavní vektor elipsoidu, který je orientován ve směru největší

¹ *Názorné vysvětlení matematických podkladů matice tenzoru uvedli ve svém článku Ibrahim a Tintěra: „Jednotlivé hodnoty tenzoru D_{ij} závisí na použitém souřadném systému, který je dán gradienty MR tomografu. Existuje však takový souřadný systém, kdy má difuzní tenzor pouze diagonální prvky D_{11} , D_{22} , D_{33} a ostatní jeho prvky jsou rovny nule. Tento souřadný systém odpovídá vlastním vektorům difuzního elipsoidu v_1 , v_2 , v_3 a příslušné diagonální difuzivity D_{11} , D_{22} , D_{33} jeho vlastním číslům (eigenvalues) λ_1 , λ_2 , a λ_3 . Obecně naměřený difuzní tenzor můžeme převést do diagonální podoby matematickou operací známou jako diagonalizace tenzoru. Směry hlavních os a jejich příslušné difuzivity pak plně charakterizují difuzi v daném bodě“ (3)*

(nejrychlejší) difuzivity, hodnoty λ_2 a λ_3 reprezentují velikost vektorů kolmých na tento hlavní vektor (8). Z těchto parametrů lze odvést několik skalárních veličin, což bude popsáno dále.



Obr. 1. Schematické znázornění axonu s paralelním uspořádáním komponent. Difuze vodních molekul dominuje podél hlavní osy axonu. (Ibrahim a Tintěra 2013)



Obr. 2. Schematické znázornění difuzního tenzoru pomocí matice a elipsoidu. Difuzní tenzor je matematicky charakterizován jako matice s devíti komponentami difuzních koeficientů. Diagonalizací této matice vzniká sada tří vlastních vektorů (eigenvectors) a základní osy elipsoidu s odpovídajícími vlastními čísly matice (eigenvalues). Hlavní osa elipsoidu je orientovaná paralelně ve směru osy axonu. (3)

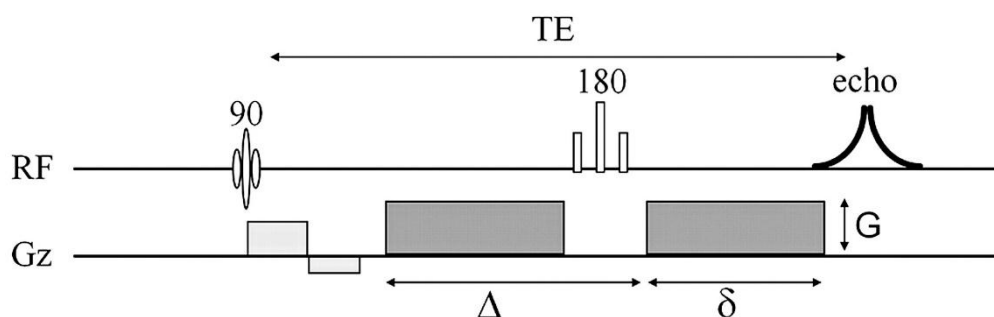
3 MR zobrazení difuze

3.1 DWI

3.1.1 Sekvence DWI

Metoda difuzně váženého MR zobrazování (DWI) je založena na citlivosti měřeného MR signálu na difuzi vodních molekul v zobrazovaných tkáních. Difuzně vážené obrazy jsou relativně nezávislé na časech na T1, T2 a na protonové denzitě (9).

Princip vzniku difuzně vážených obrazů spočívá v aplikaci difuzních gradientů do MR pulzní sekvence. Detailněji je měření difuze založeno na Stejskal-Tannerově technice využívající umístění dvou časově symetrických pulzů gradientů magnetického pole okolo radiofrekvenčního 180° pulzu spinového echa (10). Citlivost MR signálu na difuzi je možné názorně popsat na příkladě spinového echa. (Obr. 3.)



Obr. 3. Schéma difuzně vážené pulzní sekvence spinového echa s použitím symetrických přídavných difuzních gradientů. Dva časově symetrické pulzy gradientů (tmavě šedá barva) jsou aplikovány do MR pulzní sekvence, 1 před a 1 po radiofrekvenčním 180° pulzu spinového echa. RF označuje radiofrekvenční pulzy; Gz pulzy gradientů, (G) amplitudu difuzních gradientů, (δ) trvání jednotlivých gradientů, (Δ) časový odstup mezi oběma gradientními pulzy (11).

Obecně, po prvním excitačním 90° pulzu dojde ke sklopení vektoru magnetizace do transversální roviny a postupné relaxaci jader (rozfázování spinu) spojené s postupným zánikem MR signálu. Rozfázování spinů lze odstranit pomocí 180° pulzu, který invertuje vektory magnetizace; výsledkem je vzniklé v čase TE (echo time) spinové echo (4).

Předpokladem pro úspěšnou refokovací fáze spinů a vytvoření echa je vystavení spinů stejnému magnetickému poli před a po aplikaci 180° pulzu. Budou-li spiny v důsledku difuze v jiných podmínkách (v jiných pozicích a v jiném magnetickém poli), k plnému refázování (sfázování) nedojde, což vede k poklesu intenzity signálu (12). Signál spinového echa je tedy slabší než v případě sekvence bez gradientů, což lze popsat následujícími rovnicemi:

$$S = S_0 \exp^{-bADC}$$

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

kde S označuje intenzitu signálu při aplikaci difuzních gradientů, S_0 - signál získaný bez aplikace gradientů, γ - gyromagnetický poměr, b označuje gradientní faktor (b-faktor), který je podmíněn časovým odstupem gradientních pulzů (Δ), délkou trvání (δ) a amplitudou (G) difuzních gradientů (11).

K poklesu měřeného signálu S vede tedy frekvenční nekoherence spinů, která je úměrná velikosti difuze a aparentnímu difuznímu koeficientu ADC. K tomuto jevu přispívají všechny gradienty v sekvenci, nicméně pro zesílení tohoto efektu se do měřících sekvencí přidávají speciální silné gradienty, a tím obraz dostává dominantní difuzní vážení (3). Sensitivitu sekvence vůči difuzi molekul vody lze měnit pomocí modifikované amplitudy a délky trvání difuzních gradientů. Vyšší amplituda anebo delší trvání gradientních pulzů jsou spojeny s větší sensitivitou sekvencí k difuzi (13). Trvání difuzně vážených sekvencí je rovněž ovlivněno použitím delších časů TE, nutných k aplikaci symetrických gradientních pulzů (14).

Parametrem určujícím citlivost pulzní sekvence k difuzi molekul, charakterizujícím míru difuzního vážení je b faktor, který je funkcí amplitudy (G), trvání (δ) a prostorové distribuce gradientních pulzů (Δ). Typické hodnoty b faktoru se v klinické praxi pohybují v rozmezí 600-1000 (až 1500) s/mm² (11), nicméně poslední dobu nachází uplatnění (především ve výzkumu) i vyšší hodnoty b-faktoru (15).

Klinicky nejčastěji využívané difuzně vážené sekvence jsou typu „single-shot“ (jiná možnost to „multi-shot), spojené s použitím pouze jednoho excitačního (90°) radiofrekvenčního pulzu. Kvůli vysoké rychlosti náběru (akvizice) dat se difuzní gradienty aplikují převážně do echo-planárních (EPI) sekvencí (angl. - echo planar imaging), kdy se ke klasické sekvenci spinového echa přidávají dva stejně silné gradientní pulzy (jak již bylo zmíněno - jeden před a druhý po 180° radiofrekvenčním pulzu). Následně je technikou echo-planárního zobrazení nabrán k-prostor představující souhrn všech nasnímaných signálů, přičemž jednotlivé signály (echa) jsou vkládány do matice řádků k-prostoru podle aktuální hodnoty fáze kódujícího gradientu (16) (17). Nevýhodou (jinak ultrarychlé) EPI sekvence je nízký poměr signál/šum a zatížení susceptibilními artefakty, které přímo závisejí na počtu gradientních ech získaných z jedné excitace (14); nicméně vysoká rychlost náběru dat vede k menší citlivosti sekvence na artefakty způsobené pohybem a pulzací mozku.

3.1.2 DWI a DTI

V současné době se v neuroradiologické praxi nejčastěji pořizují difuzně vážené sekvence, jejichž účelem je zobrazení celkové míry difuzivity vody v mozkové tkáni. Samotná technika difuzně váženého zobrazení (DWI) byla poprvé charakterizovaná v roce 1986 (18). Dalším krokem bylo (6) popsání metody složitějšího výpočetního zpracování obrazových dat vycházející z principů difuzně váženého zobrazení - zobrazení tenzorů difuze (angl. diffusion tensor imaging, DTI) i když vlastní možnost zobrazení anizotropie difuze magnetickou rezonancí byla objevena již v 60. letech minulého století (19). Tato metoda, založená na in-vivo detekci směrovosti difuze molekul vody, umožňuje detailnější hodnocení mikrostruktury bílé hmoty mozkové tkáně.

Obecně platí, že v případě MR obrazů s jednou vybranou orientací gradientu s příslušným difuzním vážením mluvíme o DWI, a v případě difuzně vážených obrazů s různou orientací gradientů a možností vypočtení difuzního tenzoru, mluvíme o DTI (20) (3). Chceme-li takto měřit směrovost difuze v jednotlivých voxelech mozkové tkáně, musíme aplikovat gradientní pulzy v několika různých směrech, při čemž je kvůli konstrukci matematických výpočtů nezbytné měření minimálně v šesti různých směrech orientace gradientů (6). Existují však studie (21) uvádějící nutnost použití více směrů; v klinické praxi se obvykle využívá 6 až 64 směrů.

3.1.3 ADC mapa

V spojitosti se vznikem klasické difuzně vážené sekvence (takové, jejímž účelem není detekce anizotropie ve tkáních) se v klinické praxi při akvizici dat obvykle pořizují tři (případně čtyři) obrazy odpovídající anatomickému řezu (Obr. 4. a Obr. 5).

První akvizici stanoví obyčejný T2 vážený obraz s nulovou hodnotou b-faktoru (s vypnutým difuzním gradientem, $b = 0$).

Druhý obraz (trace image²) využívající nenulové hodnoty amplitudy gradientního pulzu (například $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) je získán pomocí difuzních gradientů zapnutých ve směru frekvenčního a fázového kódování a kolmo na směr roviny (14). Výsledkem zprůměrování tří difuzně vážených obrazů vzniklých při postupné aplikaci gradientů ve třech na sebe kolmých směrech (Obr. 4) je vytvoření průměrného – tzv. izotropního obrazu difuze (11). V praxi platí, že oblasti s vysokým stupněm mobility vodních molekul (např. mozkomíšní mok) jsou v izotropním obraze hyposignální, a oblasti ve kterých dochází k restrikci difuze jsou hypersignální.

Třetí obraz stanoví parametricky vypočítaná ADC mapa (Obr. 5), ve které je každému voxelu přiřazena hodnota vypočítaného difuzního koeficientu (ADC) z této lokalizace. Samotné hodnoty ADC je možné vypočítat podle rovnice:

$$ADC_i = -\ln(S_i/S_0)/b$$

kde \ln označuje přirozený logaritmus, ADC_i odpovídá hodnotě ADC v daném voxelu, S_i odpovídá intenzitě signálu izotropního difuzně váženého obrazu s určitým b faktorem a S_0 označuje intenzitu signálu bez aplikace gradientu (11)(13). Tato rovnice platí pouze při použití b-faktoru s hodnotou nepřesahující (do větší míry) 1000 s/mm^2 . Ke kvantifikaci hodnot ADC (v konkrétním voxelu) je nutné měření s minimálně dvěma různými hodnotami b faktoru, ovšem za předpokladu, že závislost signálu S_i na ADC a b faktoru je do značné míry monoexponenciální (22)³.

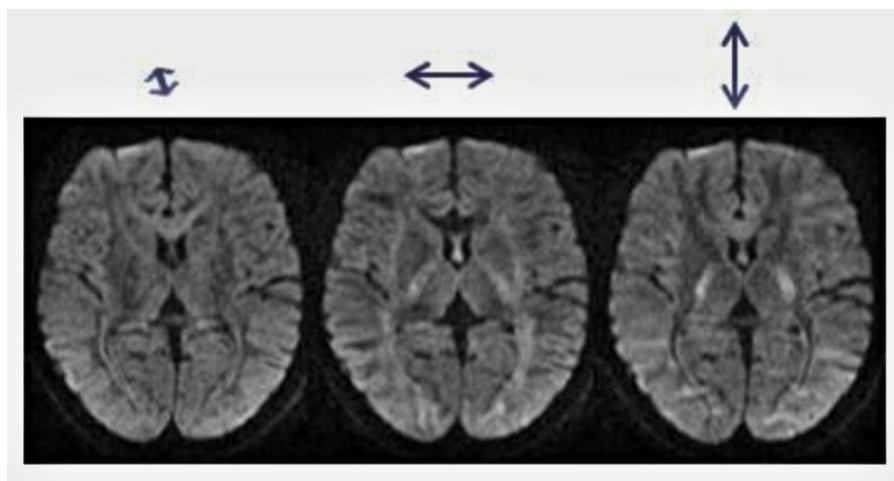
² “Časový průběh gradientů může být komplexněji vypočten tak, aby měřený signál obsahoval již nezávislou na směrech „zprůměrovanou“ hodnotu - stopu (trace) matice difúzního tenzoru“ (17).

³ Za předpokladu, že tkáň zahrnuje více komponent s různou velikostí difuze je tato závislost multiexponenciální a ke kvantifikaci ADC je nutné provést více měření s různými hodnotami b faktoru (22)

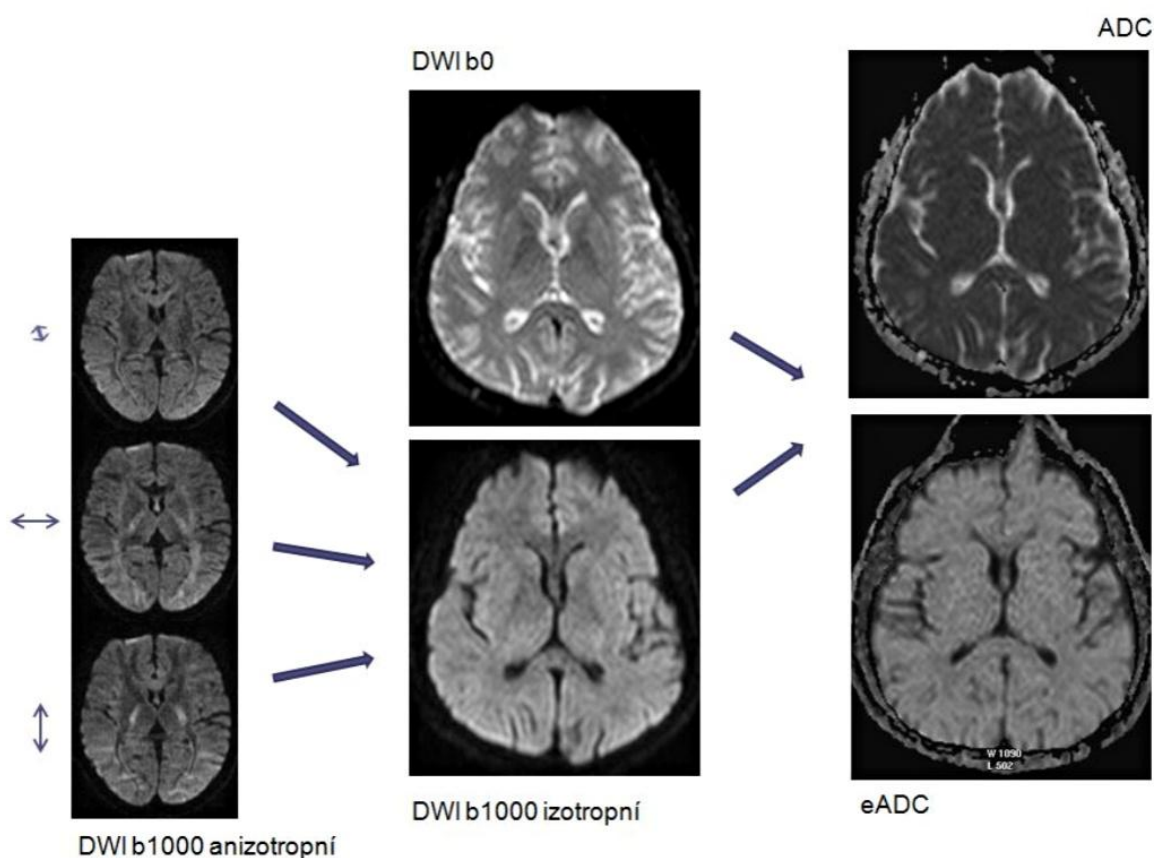
V praxi na ADC mapách pozorujeme nízkou intenzitu signálu (hypointenzitu) v oblastech, ve kterých dochází k restrikci difuze (jak již bylo zmíněno, jsou tyto oblasti hypersignální ve zprůměrovaném DWI obraze), a naopak vysoké hodnoty ADC a hypersignální obraz v oblastech s vysokým stupněm difuze. Ve zdravé a vyzrálé mozkové tkáni (při klinických hodnotách b-faktoru $<1500 \text{ s/mm}^2$) jsou hodnoty ADC srovnatelné v šedé a bílé mozkové hmotě; u novorozenců a dětí jsou hodnoty ADC poměrně vysoké v bílé hmotě. Bylo zjištěno, že většina patologických změn v mozku je spojená s vyššími hodnotami ADC; naopak méně je příčin spojených s nižšími hodnotami. Nicméně právě tyto stavy vedou často ke stanovení specifitější diagnózy (11).

V zobrazování patologických procesů je dopočítání ADC mapy a tzv. eADC mapy (představující negativní exponenciální obraz ADC mapy) obzvláště vhodné z důvodu eliminace tzv. efektu T2 „prozáření“ (T2 shine through effect). Tento efekt souvisí s tím, že dlouhá T2 relaxační konstanta je v určité patologické tkáni spojená se zvýšením signálu v izotropním DWI obraze (hyperintenzitou), což může vest k nesprávné klinické interpretaci (konstatováním vyšší míry restrikce než je tomu ve skutečnosti) (23). T2 „blackout“ efekt (při nižší hodnotě T2 relaxační konstanty) je dalším jevem spojeným s dobrou citlivostí a užitečností ADC mapy v zobrazení určitých patologií (24).

Obecně v radiodiagnostické praxi platí, že DWI izotropní obrazy by měly být vždy standartně zhotovené a hodnocené spolu s ADC (a eADC) mapou kvůli vyloučení případné mylné klinické interpretace. Dopočítání těchto map je rovněž užitečné k samotné kvantifikaci difuze, kterou lze takto hodnotit v jednotlivých oblastech (voxelech) a zvolených oblastech zájmu (region of interest - ROI).



Obr 4. Tři obrazy difuzně váženého zobrazení s aplikací gradientů ve třech na sebe kolmých směrech, přičemž šipky znázorňují směr působení gradientu. Jsou znázorněny změny intenzity v jednotlivých oblastech bílé hmoty v závislosti na směru působení gradientu (17).



Obr. 5. Schematické znázornění postupu při rekonstrukci ADC mapy a eADC mapy (17).

3.1.4 Uplatnění DWI

Jak již bylo zmíněno, samotná technika difuzně váženého zobrazení (DWI) byla popsána v roce 1986 (18) a od té doby se začala prakticky uplatňovat v medicíně i biomedicínském výzkumu a v současné době je rutinní součástí vyšetřovacích protokolů. Nejčastějším klinickým uplatněním difuzně vážených obrazů a ADC map je časná detekce ischemických změn v mozku, projevujících se omezenou difuzí molekul vody v postiženém terénu. Při cytotoxickém edému, při němž dochází ke zvýšení intracelulární tekutiny na úkor extracelulární, dochází ke snížení difuze vody, a oblasti akutního mozkového infarktu s cytotoxickým edémem jsou v izotropním DWI obraze hypersignální (hyposignální v ADC mapách). Za předpokladu, že ischemie vede k cytotoxickému edému velmi časně, pomocí DWI je takto možné časně detekovat ischemické léze.

Difuzně vážené zobrazení lze obecně využít buď k charakterizaci patologických procesů v mozkové tkáni, v diferenciální diagnostice, anebo ke kvantifikaci stupně postižení. Kromě časně detekce a hodnocení stáří ischemického postižení mozku, hraje DWI zásadní roli v zobrazování traumatických změn v mozku a u některých metabolických chorob, hodnocení aktivity demyelinizačních onemocnění, při diferenciaci mezi primárním nádorovým a metastatickým postižením anebo mezi recidivou tumoru a přítomností postoperačních změn (9)(11). DWI nachází rovněž uplatnění při posuzování buněčnosti některých mozkových nádorů; využívá se přitom jevu, že ve vysoce buněčných nádorech jako jsou například lymfom, neuroblastom či meduloblastom je přítomná restrikce difuze molekul vody (11).

3.2 DTI

3.2.1 Frakční anizotropie

Jak již bylo řečeno, u difuzně vážených obrazů vzniklých při použití více orientací difuzních gradientů (DTI) se zkoumá anizotropie difuze molekul vody ve vysoce uspořádaném prostředí, jaké stanoví bílá hmota mozková, a to za předpokladu, že převažující orientace difuze v bílé hmotě odpovídá průběhu nervových drah. K detailnějšímu zobrazení a popsání směrové závislosti molekul vody slouží několik komplexních matematických výpočtů, z nichž

se všechny odvodí od již popsané konstrukce elipsoidu, jehož tvar a orientace vyjadřují míru anizotropie v jednotlivých voxelech (Obr. 2).

Frakční anizotropie (FA) byla poprvé popsaná v roce 1996 (25) a od té doby je v neurozobrazování jedním z nejčastěji používaných parametrů charakterizujících mikroarchitekturu vyšetřované mozkové tkáně. FA je směrově závislá veličina, udávající relativní míru anizotropie, která se odvozuje od vlastních čísel matice tenzoru ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$). Hodnoty FA se pohybují v rozsahu od 0 (v případě izotropie) do 1 (maximální anizotropie)(25)(20); krajní hodnoty tedy odrážejí teoretické poměry nezávislé (0) nebo naopak absolutně směrově závislé difuze (1).

Frakční anizotropie je vypočítána podle následující rovnice:

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

kde $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ jsou vlastní čísla (eigenvalues) popisující tvar elipsoidu konstruovaného na základě měření několika vektorů difuze v různých orientacích. (Obr. 6. a Obr. 7.)

3.2.2 Ostatní DTI parametry

Samotný parametr λ_1 (hodnotu hlavního vektoru elipsoidu) lze označit jako podélnou (paralelní, axiální) difuzivitu. Zprůměrováním hodnot dvou kratších vektorů orientovaných kolmo na hlavní vektor elipsoidu získáme hodnotu tzv. radiální (perpendikulární) difuzivity:

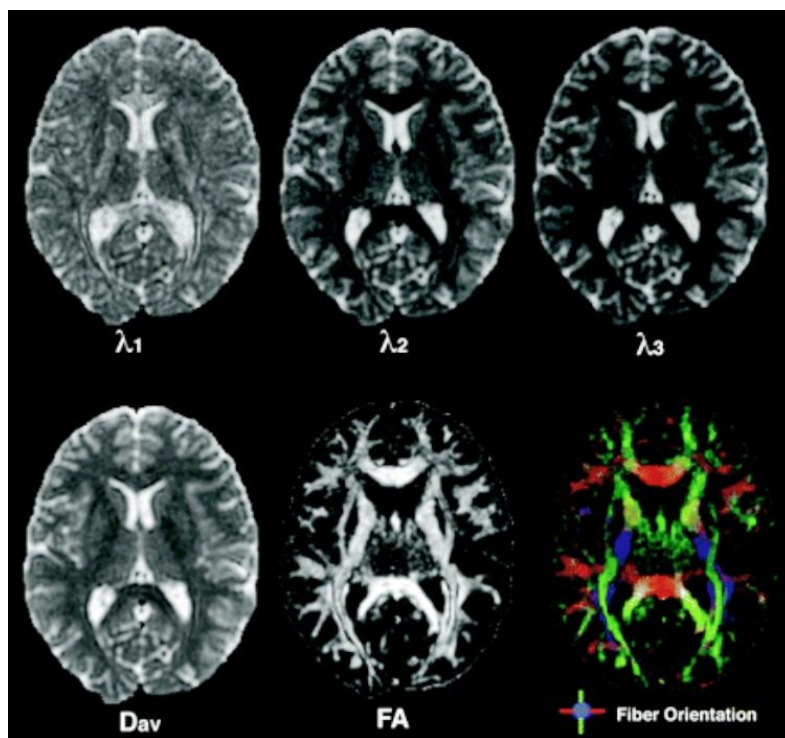
$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

a zprůměrováním všech třech vektorů spočteme hodnotu střední difuzivity (mean diffusivity, MD):

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Je to druhý nejpoužívanější parametr odvozený z difuzního tenzoru, vyjadřující celkovou míru difuzivity nezávislé na anizotropii difuze. Tento parametr je nejčastěji používán pro výpočet průměrné (izotropní) difuze při úplné akvizici DTI dat, nicméně i z těchto dat lze vypočítat hodnotu ADC, a to pomocí zprůměrování ADC hodnot ze tří měření se vzájemně kolmou orientací směru gradientu (17):

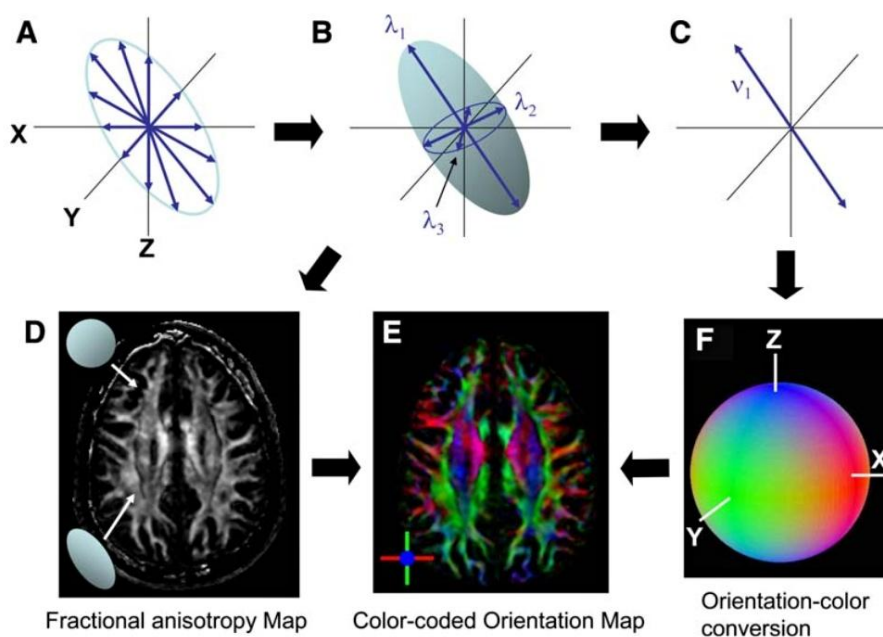
$$ADC = \frac{ADC_1 + ADC_2 + ADC_3}{3}$$



Obr. 6. Horní řádek představuje mapy složené z jednotlivých vlastních čísel (eigenvalues) tenzoru: λ_1 , λ_2 , λ_3 . Je znázorněno, že vlastní hodnoty jsou vždy seřazené v sestupném pořadí podle intenzity. (Poznámka: hodnoty λ_1 odpovídají tzv. dominantnímu vektoru elipsoidu, který je orientován ve směru největší difuze, hodnoty λ_2 a λ_3 odrážejí velikost vektorů kolmých na hlavní vektor). Vlevo dole: Mapa představující hodnoty střední difuzivity (zde označeno jako D_{av} ; v textu MD - mean diffusivity). Dole uprostřed: Mapa FA odrážející uspořádání svazků bílé hmoty. Vpravo dole: FA mapu lze kódovat barevně: Červená barva odráží pravo-levý směr vláken, zelená předozadní, a modrá vertikální. (9)

3.2.3 Způsoby zobrazení tenzorů difuze

Jelikož z modelu tenzoru difuze je možné zároveň odvodit několik výše uvedených výpočtů, jejich obrazové znázornění může být obtížné, a to kvůli přítomnosti mnohanásobných hodnot v jednotlivých voxelích. Prakticky se proto zjednodušeně pořizují jednotlivé mapy vypočtených hodnot, například mapy frakční anizotropie (FA). Vysoce anizotropní bílá hmota je na FA mapách zobrazena jako světlejší v porovnání se šedou hmotou, nicméně výsledné obrazy postrádají informaci o orientaci vektorů v jednotlivých voxelích. Řešením této situace je konstrukce 2D obrazů s barevným kódováním převládajících směrů difuze (DEC FA mapy – directionally encoded FA maps). Tato metoda byla poprvé popsána v roce 1999 (26) a je spojená s barevným označením hlavní osy elipsoidu, v praxi označující průběh nervových svazků (Obr. 6 a Obr. 7). Výpočty frakční anizotropie a dominantního směru difuze můžou být následně použity k matematicky náročnějšímu 3D zpracování – tzv. traktografii (fiber tracking) (27)(28)(29), což bude detailněji popsáno v další části této práce.



Obr. 7. Na základě měření několika vektorů difuze v různých orientacích (A) lze znázornit tvar a orientace elipsoidu difuze (B) a dominantní osu elipsoidu vyjádřenou hlavním vektorem difuze v_1 (C). Tato informace je barevně zakódována v každém z jednotlivých voxelů mozkové tkáně (F) co umožňuje barevnou transformaci (E) mapy frakční anizotropie (D) (9).

4 Uplatnění DTI

Technika DTI nachází řadu klinických uplatnění, které lze jednoduše rozdělit do dvou základních skupin. Do první skupiny patří především vědecky orientované studie zaměřené na detekci mikrostrukturálních abnormalit bílé hmoty mozkové. Druhá skupina zahrnuje praktické aplikování DTI techniky v neurochirurgii a neuronavigaci v rámci předoperačního vyšetření pacientů.

4.1 DTI ve výzkumu

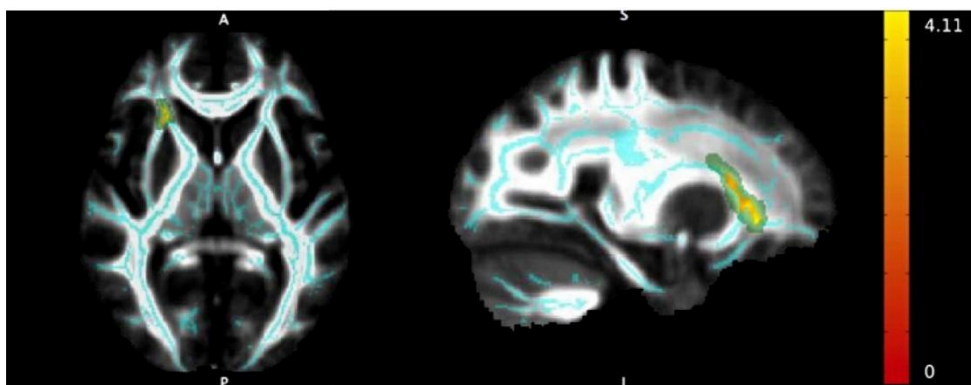
Studie používající zobrazení tenzoru difuze k detekci strukturálních změn bílé hmoty nejčastěji využívají parametru frakční anizotropie, který je považován za citlivý indikátor těchto abnormalit. Jak bylo zmíněno výše, příčinou anizotropního charakteru normální bílé hmoty v mozku je vysoce uspořádaná mikroarchitektura. Podstatnou roli při vzniku této anizotropie hraje hustota a různá míra myelinizace axonů, samotná integrita myelinových obalů, a směrovost traktů (7).

Bylo zjištěno, že různé patologické stavy postihující bílou hmotu vedou ke snížení anizotropie, což se nejčastěji odráží pozorovanými sníženými hodnotami FA v těchto postižených oblastech (9). Mechanizmy odpovídající za tento jev jsou předmětem četných studií s použitím DTI. Obecně lze říct, že se tak děje v důsledku patologického nárůstu difuzivity molekul vody napříč nervovými svazky (17). Jako příklad lze uvést patofyziologické změny doprovázející různá neurodegenerativní a demyelinizační onemocnění (jako jsou Alzheimerova nemoc či roztroušená skleróza)(30)(31). Pomocí podrobnějších analýz s využitím odvozených i ostatních DTI parametrů bylo zjištěno, že lze také rozlišit mikrostrukturální změny bílé hmoty, které vznikají v důsledku dezintegrace axonů (spojené se snížením hodnot podélné difuzivity - λ_1) od změn vzniklých na podkladě demyelinizace (kde dochází ke zvýšení hodnot radiální difuzivity) (32). Jako další příklad použití DTI je možné uvést studie zaměřené na zkoumání diskrétních strukturálních změn bílé hmoty či podrobnější klasifikaci u různých onemocnění, jako jsou migréna (33), Hortonův syndrom (34), normotenzní hydrocefalus (35), schizofrenie (36) a mnoho dalších.

Většina výše zmíněných uplatnění DTI techniky s použitím frakční anizotropie a ostatních veličin odvozených od tenzoru difuze se týká výzkumných studií, kde se převážně srovnávají skupiny pacientů a zdravých subjektů. Výsledky poukazují nejčastěji na změněné hodnoty FA a ostatních parametrů v určitých nervových trakttech anebo jejich vyšetřovaných částech, a to pomocí ROI (region of interest) zpracování. Jinou možností využívanou řadou autorů je zvolení komplexnějších „voxel-based“ analýz, které umožňují hodnocení případných změn v bílé hmotě celého mozkového objemu.

Existuje několik (v rámci otevřených licencí často volně dostupných) softwarů na zpracování a hodnocení difuzních dat. K výzkumným záměrům slouží v běžné vědecké praxi programy typu MedINRIA, DTIstudio, FSL či a 3D Slicer (3). Jelikož jsou difuzní data citlivá k celé řadě různých artefaktů, před jejich následným zpracováním jsou nutné určité korekční kroky (např. korekce vířivých proudů a pohybových artefaktů)(3).

Jako příklad techniky „voxel-based“ lze uvést metodu TBSS (Tract-Based Spatial Statistics), díky které lze zkoumat mikrostrukturální změny bílé hmoty u pacientů ve srovnání se skupinou zdravých jedinců. Tato metoda spočívá ve zpracování dat pomocí složitějších registračních algoritmů, vytvořením „skeletu“ hlavních svazků (traktů) bílé hmoty a komplexnější statistické analýze dat při porovnání hodnot FA v jednotlivých voxelech (37) (Obr 8). K výhodám tohoto druhu zpracování dat patří mezi jinými eliminace potenciálních chyb, které mohou vzniknout při manuálním určování oblasti zájmu během ROI analýz.



Obr 8. Grafické znázornění výsledků TBSS analýzy: jsou patrné nižší hodnoty FA v bílé hmotě předního frontálního laloku vpravo u pacientů trpících migrénou v porovnání se skupinou zdravých jedinců (žluto-zelená barva, statisticky významné výsledky jsou označeny jako zbytnělé pro snadnější vizualizaci). Zprůměrovaný FA „skelet“ (mean FA skeleton) je označen světle modrou barvou (33).

Nevýhodou u všech těchto druhů zpracování dat je nízká specifická DTI nálezů, spočívající ve srovnatelných hodnotách vypočtených DTI parametrů u různých onemocnění doprovázených snížením integrity bílé hmoty. Analogický problém nastává i u jednotlivých druhů onemocnění v důsledku relativně malých rozdílů mezi normálními a patologickými hodnotami těchto parametrů. Interpretace DTI nálezu a vypočtených hodnot parametrů difuze může být takto velmi problematická, zejména na individuální úrovni, proto se výše popsané techniky v současné době uplatňují především na vědeckém poli.

4.2 DTI v neurochirurgii – traktografie

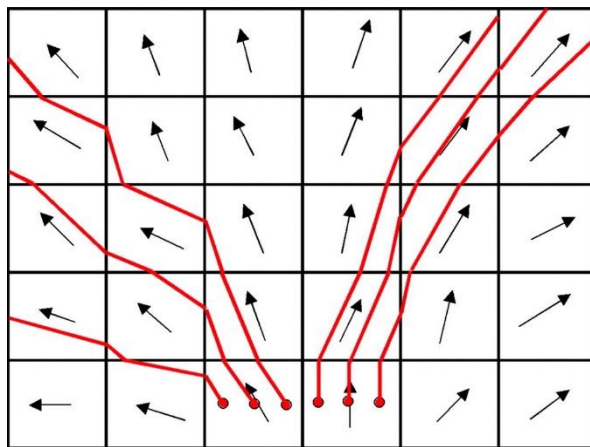
Technika difuzně váženého zobrazení nachází i velmi praktické uplatnění, a to v neurochirurgii v rámci předoperačních protokolů při vyšetřování pacientů s lokalizovaným nádorovým procesem. Zde je hlavním cílem zobrazení a lokalizování funkčně důležitých drah bílé hmoty mozkové v blízkosti expanzivních lézí.

Jak již bylo výše shrnuto, výpočty dominantního směru difuze a frakční anizotropie mohou sloužit k dalšímu matematickému zpracování. Druhem zpracování DTI dat ve 3D prostoru je traktografie (DTI fiber tracking), technika zaměřená na vyjádření prostorového uspořádání svazků vláken bílé hmoty za předpokladu, že dominantní směr difuze odpovídá skutečnému průběhu těchto svazků (27) (28) (29). V neurochirurgii lze tímto způsobem rekonstruovat (pravděpodobný) průběh jednotlivých traktů, je možné také vytvářet jejich projekce do strukturálních obrazů konvenčních MR sekvencí. Příkladem může být trojrozměrná rekonstrukce průběhu kortikospinálního traktu (corticospinal tract, CST) (38), což bude podrobněji popsáno dále.

K účelům prostorové rekonstrukce dat slouží celá řada komerčních aplikací, z nichž je několik součástí standardního softwarového vybavení MR stanic; několik programů sloužících k samostatnému zpracování DTI dat již bylo zmíněno výše. Existuje několik algoritmů pro rekonstrukci nervových svazků bílé hmoty, které lze rozdělit do dvou základních skupin; jedná se o techniky deterministické a pravděpodobnostní.

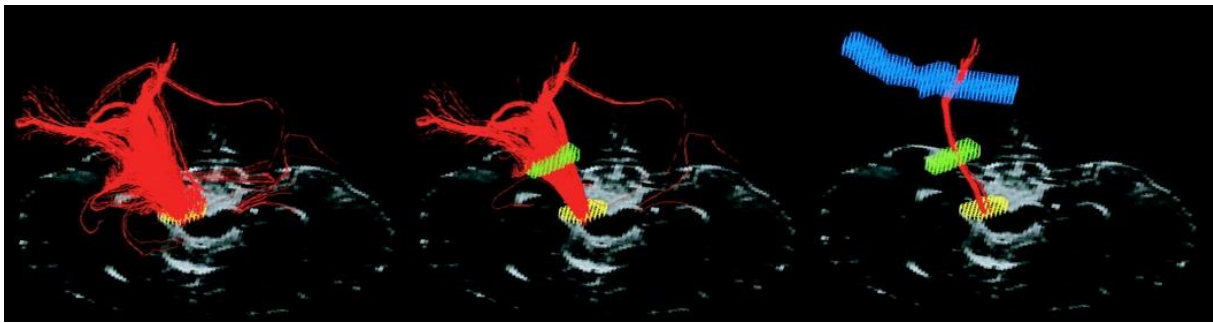
4.2.1 Deterministické metody

Deterministické metody využívají lokální informaci tenzoru v každém voxelu (3). K této skupině patří především techniky založené na sledování a propojení (trasování) hlavních vektorů difuzního elipsoidu v jednotlivých voxelích tzv. streamline tracking techniky. Při rekonstrukci dráhy se přitom uplatňují mnohočetná deterministická rozhodnutí (průběh dráhy „ano či ne“)(28). Ke spojení jednotlivých voxelů do podoby traktu lze použít řadů různých algoritmů, z nichž nejpoužívanější je Fiber assignment by continuous tracking (FACT) algoritmus používající interpolaci sousedních voxelů (39)(27) (Obr. 9).



Obr. 9. Zjednodušené schematické znázornění FACT algoritmu. Šipky představují vlastní vektory (eigenvectors) v každém voxelu. Červené linie označují FACT trajektorie (11).

Z praktického hlediska lze při rekonstrukci svazků nervových drah zvolit postup založený buď na určení primárně jediné, anebo dvou (či více) oblastí zájmu (region of interest, ROI). V prvním případě použití jediné výchozí oblasti zájmu lze očekávat méně specifický výsledek se zobrazením drah ze širších zón bílé hmoty; tento výstup lze následně korigovat pomocí definování dalších (exklusivních) oblastí zájmu (17). V případě zvolení dvou (či více) ROI jsou pomocí výpočetního algoritmu rekonstruovány jediné dráhy probíhající všemi definovanými ROI (Obr. 10.).



Obr. 10. Grafické znázornění několika oblastí zájmu (region of interest - ROI) použitých v rámci FACT algoritmu k ozřejmění průběhu kortikospinální dráhy. Vlevo: Samotná vlákna této dráhy (červená barva) jsou rekonstruována počínaje oblastí nakreslené v pedunculus cerebri (žlutě označené voxely). Uprostřed: Vlákna prochází oblastí nakreslené v zadním raménku capsula interna (zelené voxely). Vpravo: Závěrečný svazek vláken nejlépe odpovídající kortikospinální dráze prochází centrum semiovale (modrá barva), capsula interna a pedunculus cerebri (11).

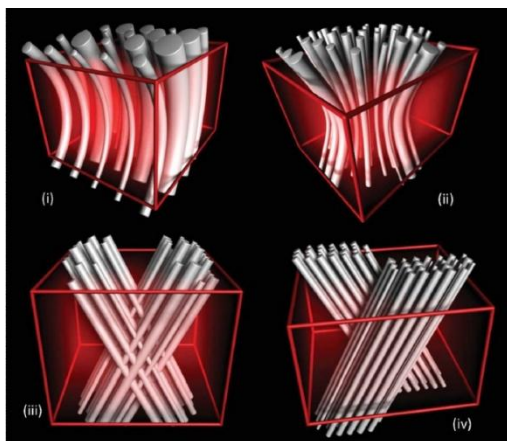
V metodě FACT výpočetní algoritmus pokračuje ve sledování kontinuity orientace hlavního vektoru (reprezentujícího převažující směr difuze) v sousedních navazujících voxelech, dokud FA neklesne pod stanovenou kritickou hodnotu (například $FA = 0,25-0,35$) anebo dokud velikost úhlu mezi hlavními vektory v navazujících voxelech nepřekročí stanovenou mez (např. 45°) (3). Určením těchto dvou prahových hodnot (maximálního úhlu změn vektoru a minimální prahové hodnoty FA) lze takto měnit citlivost výpočetního algoritmu a ovlivnit výslednou podobu rekonstruovaného traktu.

Jelikož techniky typu streamline jsou poměrně jednoduché na provedení, jejich výpočetní algoritmus je nejčastěji implementovanou aplikací v rámci komerčních balíčků softwarového vybavení MR stanic. Na druhou stranu tyto techniky vyžadují zachování určité pozornosti a opatrnosti během vymezování prahových hodnot a oblastí zájmů, a v neposlední řadě jsou důležité i dobré anatomické znalosti osoby definující ROI.

4.2.2 Limitace deterministických metod

Ačkoliv výše popsany deterministický postup je v praxi využíván nejčastěji, je třeba mít na paměti řadu potenciálních omezení a problémů. Prvním z nich je již zmíněná nutnost obezřetného definování oblasti ROI vyžadující dobrých anatomických znalostí průběhu cílové dráhy. Není zanedbatelný ani fakt, že při využití této metody je cílová dráha stopovaná výpočetním algoritmem jednorázově a nelze tedy určit statistickou chybu (17).

Zásadní nevýhodou je selhávání streamline technik při jevu crossing fibers - křížení se vláken nervových drah v jednotlivých voxelích (lze podotknout, že tento termín zahrnuje obecně jakoukoli odchylku od přímého směru vláken, například i branching fibers či kissing fibers (39)). Tyto jevy vznikají v důsledku přítomnosti více směrů difuze v jednotlivých voxelích nacházejících se v místě křížení nebo větvení se drah (Obr. 11).

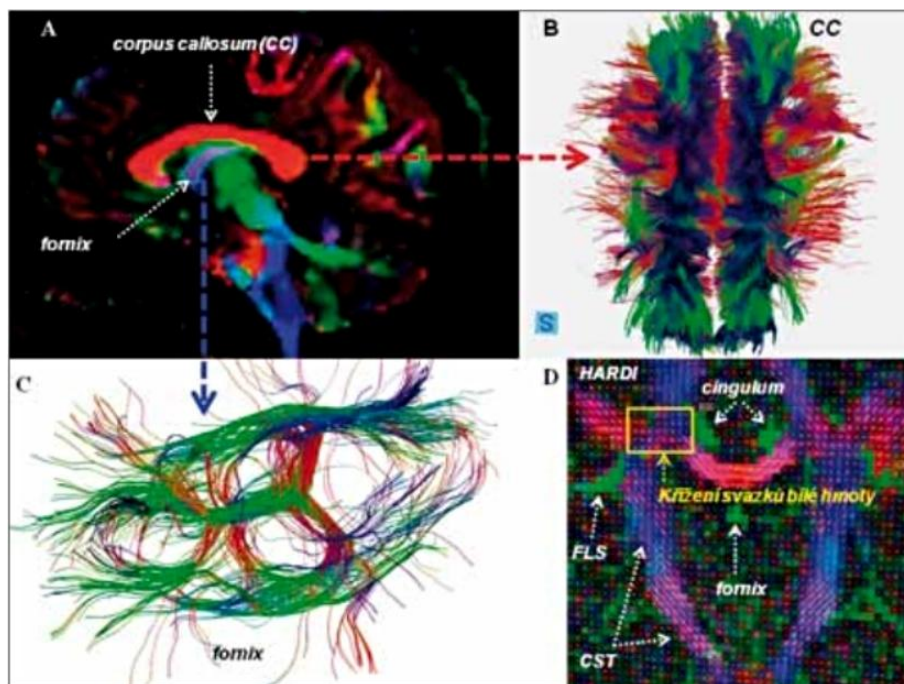


Obr. 11. Schematické znázornění komplexní mikroarchitektury nervových vláken probíhající v jednotlivých voxelích (39).

V těchto určitých případech přestává platit model tenzoru difuze. Jev křížících se vláken ovlivňuje do určité míry rekonstrukci vesměs všech drah (existuje dokonce i studie poukazující na přítomnost křížících se vláken až v 90 % voxelů bílé hmoty (39) (40)), i když se zdá, že pro hlavní a široké svazky je tento vliv menší. Příkladem je možnost poměrně přesné rekonstrukce hlavního svazku kortikospinální dráhy probíhajícího skrz oblasti pontu a centrum semiovale, kde také dochází k jevu „crossing fibers“, nicméně, děje se tak při převládajícím uspořádání vláken kortikospinální dráhy. Naopak rekonstrukce laterálních

projekcí kortikospinální dráhy je obtížnější v oblastech křížení se s dominujícími svazky fasciculus longitudinalis superior (39). Existence celé řady případů (zejména u nedominantních traktů) pro které jevy „crossing fibers“ stanoví takto stěžejní limitaci, nutně vedla k vývoji složitějších výpočetních algoritmů rekonstrukcí drah.

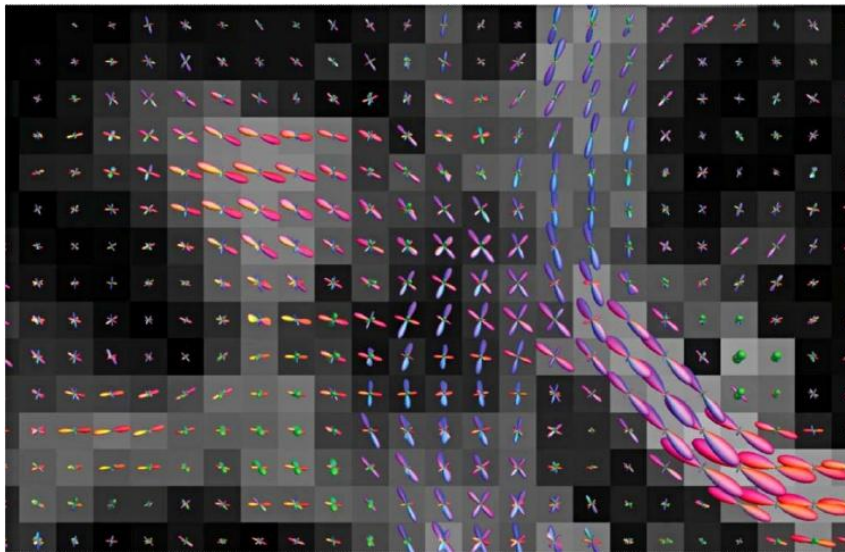
Zástupcem novější řady těchto algoritmů je metoda high angular resolution diffusion imaging (HARDI) (Obr. 12.), která umožňuje zobrazení více směrů difuze v každém voxelu, a u které je směr nervových vláken v jednotlivých voxidech popsán distribuční funkcí, tzv. orientation distribution function (ODF)(3). Technika HARDI vychází z modelu tzv. q-prostoru (q-space), kdy je projekce pravděpodobnosti difuze stanovena do určitého směru pomocí Fourierovy transformace měřeného MR signálu jako funkce tzv. q-vektoru (vztahující se na směr a intenzitu aplikovaného gradientu) (41). Tento koncept nevyžaduje vytvoření modelu difuze, a proto je označován jako „model-free“. Současně metoda HARDI umožňuje měření mnoha směrů s různým prostorovým úhlem.



Obr. 12. Vizualizace svazků bílé hmoty v corpus callosum a fornix u 30letého dobrovolníka. Znázorněny oblasti zájmu ve střední sagitální rovině na barevné FA mapě (A) a rekonstrukce těchto svazků v obou vybraných oblastech metodou FACT (B–C) v programu MedINRIA, a

tvorba tenzorové mapy technikou HARDI se zachyceným křížením svazků (D). FLS: fasciculus longitudinalis superior, CST: kortikospinální dráha (3).

Příkladem HARDI technik jsou Q-ball imaging (QBI), techniky s použitím vektorů tvořících 3D Kartesiánskou (pravoúhlu) síť (42) či diffusion spectrum imaging (DSI), ve které vektory tvoří sféru (43). Grafické znázornění distribuce jejich hlavních směrů pomocí jiné inovativní techniky (sférické dekonvoluce) vyjadřuje Obr. 13.



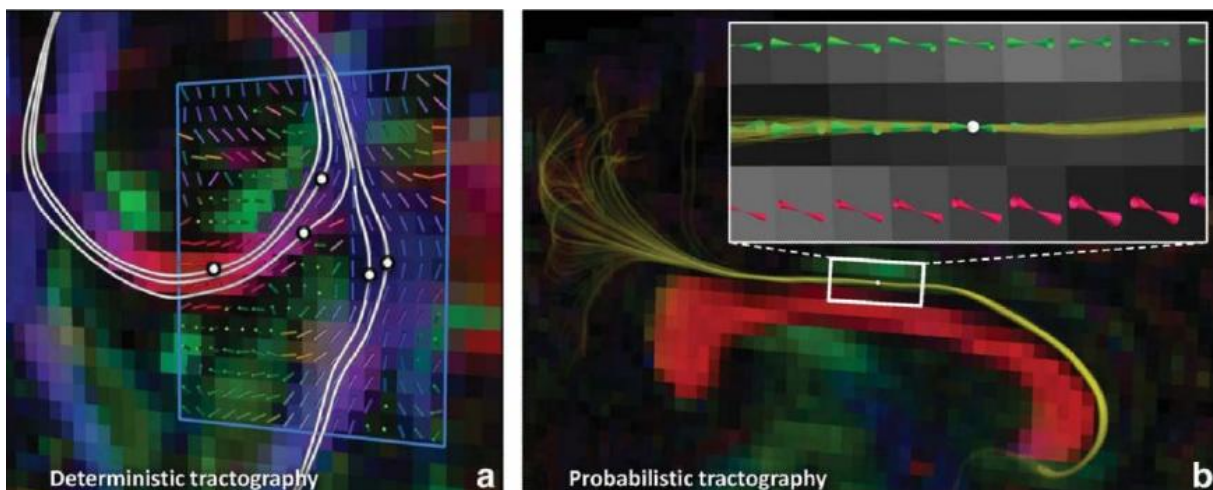
Obr. 13. Graficky znázorněná distribuce orientace nervových vláken v jednotlivých voxelech (v koronární rovině) při zobrazení laterálních projekcí corpus callosum (levo-pravý směr: červená barva) křížujících vláken corona radiata (inferior-superior: modrá barva) a fasciculus longitudinalis superior (anterior-posterior: zelená barva). Jedná se o výsledky zpracování difuzních dat získaných od zdravého dobrovolníka po aplikaci 60 gradientů v různých směrech s $b = 3000 \text{ s/mm}^2$ analyzované pomocí komplexnější techniky sférické dekonvoluce (spherical deconvolution) (39) (40).

4.2.3 Probabilistické metody

Druhý možný přístup při traktografické rekonstrukci nervových svazků se týká probabilistických metod. Princip těchto technik spočívá ve vytvoření modelu globální konektivity, jako výsledek hledání propojení předem definovaných voxelů pomocí

minimalizace určité funkce (tzv. globální energie) během hledání možné cesty (3). Výsledek je přitom vyjádřením pravděpodobnosti propojení vybraných ROI a tím i pravděpodobnosti průběhu nervové dráhy (44) (Obr. 14). Probabilistické techniky se v současné době nejčastěji uplatňují jako výzkumný nástroj na poli neurovizuální, především v rámci studií zaměřených na zkoumání konektivity mozkových drah u nejrůznějších onemocnění (11). Na tomto místě je vhodné z technického hlediska zmínit, že tyto metody vyžadují použití většího počtu směrů gradientů a vyšší hodnotu b faktoru než metody deterministické (u těchto metod je počet 30 směrů dostačující). Nevýhodou je delší čas akvizice a zpracování dat. (17).

Vyjmenování a popsaní principů celé řady jiných inovativních technik trojrozměrného zobrazení DTI dat a různých konceptů zdaleka přesahuje rámec nynější práce. Většinou se jedná a časově velice náročné a velmi komplexní metody.



Obr. 14. Konceptuální příklad (a) deterministické a (b) pravděpodobnostní traktografie. Bílé čáry (a) představují svazky vláken, které byly rekonstruovány v návaznosti na hlavní směr difuze, počínaje indikovanými body (viz piktoagramy uvedené v modré oblasti zájmu). V tomto případě (a) chybí informace o přesnosti, s jakou svazky byly nalezené. Naproti tomu soubor více než 1000 čar (b) vyjadřuje míru pravděpodobnosti průběhu této dráhy (39).

4.2.4 Předoperační a intraoperační využití

Nejdůležitějším příkladem praktického využití traktografie (a deterministických metod) je rekonstrukce různých nervových drah na poli neurochirurgie. Bylo zjištěno, že tento relativně nový postup (45), založen na předoperační a intraoperační vizualizaci traktů, může být úspěšně implementován u pacientů s mozkovými tumory (46). S časem tedy rychle získal přízeň neurochirurgů a v současné době je praktické použití DTI běžným neurochirurgickým trendem sloužícím k ochraně funkčně důležitých oblastí v mozku. Poměrně nejčastěji rekonstruovaným traktem je kortikospinální (pyramidová) dráha (47). Běžná je rovněž vizualizace řečových traktů (propojení řečových center) (48) a zrakových drah (49).

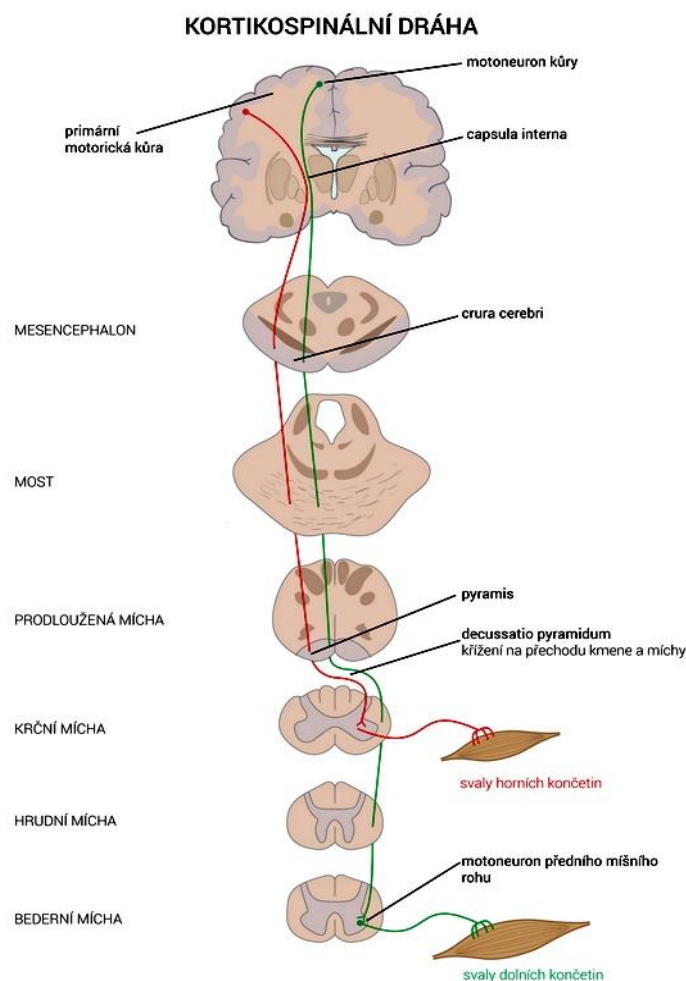
4.2.4.1 Anatomie a funkce kortikospinální dráhy

K lepšímu pochopení technik majících za cíl ochranu kortikospinální dráhy je důležité se nejdříve dobře orientovat v anatomických poměrech a funkčním významu této dráhy.

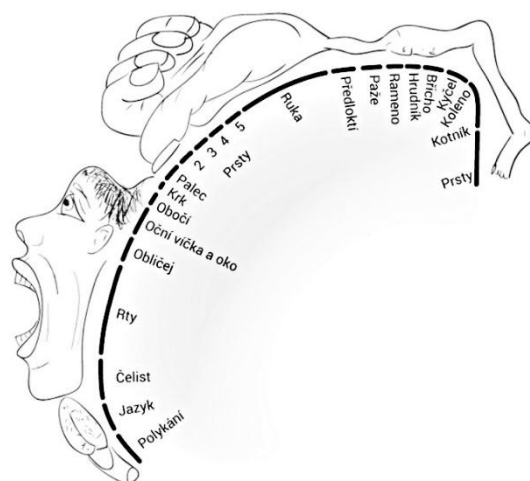
Kortikospinální dráha (Obr. 15.) je motorickou korovou dráhou (vedle motorických drah kmenových) začínající v motorickém neokortexu. Samotný pojem motorická dráha je označením funkčním, které zdůrazňuje její jedinečnou úlohu v uskutečnění hybnosti. Motorické dráhy tvoří anatomicky různorodé skupiny drah (často probíhajících společně s drahami zcela odlišných funkčních systémů) a jsou z anatomického hlediska tvořeny jedno- nebo víceneuronovými drahami, které končí u motoneuronů (míšních nebo motorických hlavových nervů). Motorické dráhy korové můžeme rozdělit na dvě skupiny. Přímé motorické dráhy, do kterých patří právě kortikospinální dráha (tractus corticospinalis) a kortikonukleární dráha (tractus corticonuclearis) představují jednoneuronové spojení mozkové kůry k motoneuronu. Naopak nepřímé motorické dráhy (například tractus cortico-reticularis) představují napojení mozkové kůry na motoneurony kmenových motorických struktur, které pak pokračují samostatně do míchy.

Kortikospinální i kortikonukleární dráhy jsou v celém průběhu topograficky seřazeny (Obr. 16), počínaje uspořádáním začátku dráhy v precentrálním gyru (gyrus precentralis) v area 4 dle Brodmanna, respektive M1 (primární motorická oblast) (50). Kortikospinální dráha se skládá z přibližně milionu axonů, z čeho 30 – 40% má počátek v této primární motorické kůře. Ostatní axony mají svůj původ hlavně v premotorickém kortexu a suplementární motorické oblasti – SMA (navíc i v dorzálním parietálním kortexu) (51). Axony kortikospinálních (i kortikonukleárních) buněk sestupují z kůry do centrum semiovale a z něj

do capsula interna, kde prochází oblastí genu (kortikonukleární dráha) a zadního raménka. Z capsula interna sestupují do crura cerebri (mesencephali) a následně do bazální části pontu. Poté na povrchu medulla oblongata tvoří pyramides medullae oblongatae (pyramidy). V průběhu pontem a oblongatou se ze sestavy vláken pyramidové dráhy oddělují svazky kortikonukleární dráhy vedoucí k motorickým jádrům hlavových nervů. Na začátku míchy se přibližně 80% vláken kortikospinální dráhy kříží přes fissura mediana medullae spinalis jako decussatio pyramidum a vstupuje do postranních míšních provazců (tractus corticospinalis lateralis). Nezkřížená vlákna sestupují ve stejnostranných předních provazcích (tractus corticospinalis ventralis). Kortikospinální vlákna končí v předních rozích míšních (či většinou u míšních interneuronů), přičemž vlákna vycházející z korových oblastí pro horní končetinu končí převážně v oblasti krční míchy a analogicky i vlákna pro dolní končetinu končí v oblasti míchy bederní (Obr. 15.)



Obr. 15. Schématické znázornění průběhu kortikospinální dráhy (popis v textu) (52).



Motorický homunkulus

Obr. 16. Topografické uspořádání motorických korových okrsků na schematickém frontálním řezu mozku. „Motorické oblasti jsou uspořádány somatotopicky – jednotlivé oblasti kůry odpovídají různým částem těla a disproporčně – jednotlivé oblasti kůry odpovídají svalovým skupinám, které se uplatňují při jemné motorice (svaly ruky), mimice či tvorbě hlasu. Těmto oblastem přísluší výrazně větší podíl než oblastem pro svaly axiální a končetinové. Toto uspořádání je označováno jako motorický homunkulus“ (52).

Kortikospinální dráha je zodpovědná za volní motoriku, především jemnou motoriku distálních částí končetin, umožňuje tedy vědomé ovládní svalů. Je nutno zmínit, že finální podnět pro realizaci pohybu vychází z primární motorické oblasti, zatímco sekundární motorické oblasti (jako jsou premotorická a suplementární motorická oblast) se podílí na plánování pohybu (52). Přerušeni kortikonukleární dráhy má za následek výpadek hybnosti zajištěné motorickými hlavovými nervy (50). Projevy přerušeni pyramidové dráhy bývají nejzávažnější na rukou a nohou a můžou vést ke snížení svalové síly (částečnému ochrnutí – paréze) anebo ke kompletní ztrátě svalové síly (kompletnímu ochrnutí – plegii). Je nutné podotknout, že poškození motorické kůry nebo motorických axonů kortikospinální dráhy (například v oblasti capsula interna) způsobuje okamžitou ochablost svalů na kontralaterální straně těla. Vzhledem k topografickému uspořádání primární motorické kůry je tedy možné dle rozsahu této ochablosti svalů lokalizovat místo a rozsah neurologické léze (53).

4.2.4.2 Traktografická rekonstrukce na příkladu kortikospinální dráhy

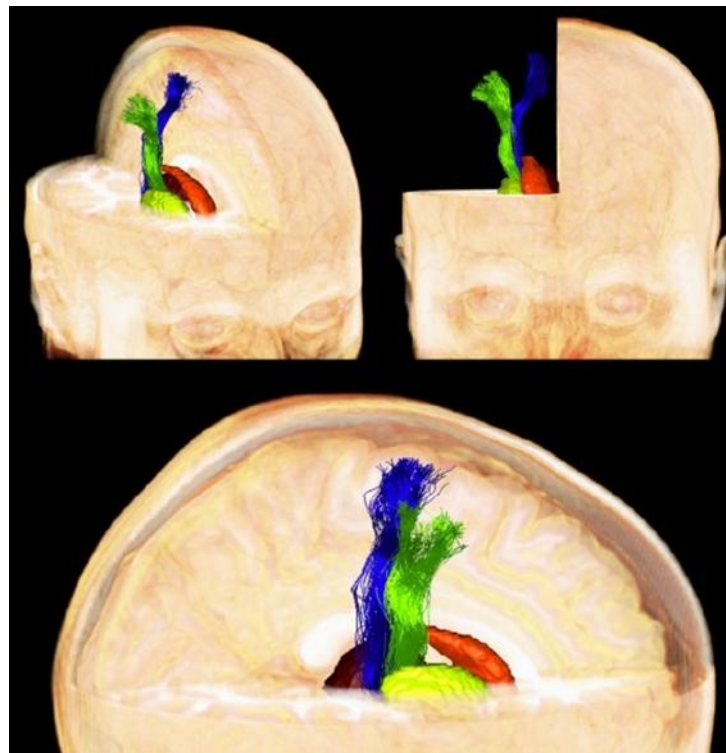
Je známo, že úspěšné výsledky operací intrakraniálních nádorů situovaných v blízkosti důležitých motorických funkčních oblastí záleží na dobrém ověření jejich uložení. V rámci plánování operačního postupu je tedy nutná znalost lokalizace výše popsaných oblastí: primární motorické kůry (M1), dorzálního premotorického kortexu, suplementární motorické oblasti (SMA) a primárního somatosenzorického kortexu, který se nachází v postcentrálním gyru. Zatímco intraoperační určení polohy těchto oblastí na mozkové kůře obvykle nebývá problematické (zvrát fáze somatosenzorických potenciálů umožňuje lokalizaci sulcus centralis a elektrická stimulace kůry se sledováním motorických evokovaných potenciálů (MEP) umožňuje ověření polohy precentrálního gyru (54)), ozřejmění polohy subkortikálně uložených funkčně důležitých oblastí je poměrně obtížné (55). Důvodem je zde hlavně absence záchytných subkortikálních anatomických struktur napovídajících o funkčním významu dané lokality. Na mozkové kůře je takovým záchytným znakem „inverted omega sign / inverted Ω sign“, který je užitečný v identifikaci centrální brázdy (sulcus centralis) rozdělující precentrální gyru od postcentrálního gyru a tím i primární motorickou korovou oblast od somatosenzorické (56) (Obr. 21.).

Předoperační funkční MR vyšetření (functional magnetic resonance imaging, fMRI) je kromě elektrické kortikální stimulace dalším z nástrojů, který hraje zásadní roli v identifikaci kortikálních elokventních oblastí (jakou stanoví i motorická funkční oblast). Zvláštní výhodou může být použití fMRI dat mapujících motorický kortex pro cílené umístění oblastí zájmu (například pro ROI volené subkortikálně pod precentrálním gyrem); „kombinace těchto dvou metod tak představuje podrobnější morfologicko-funkční předoperační prozkoumání motorického systému“ (17)(57).

Jelikož poranění nervových drah je z hlediska možného poškození neurologických funkcí podílejících se na pohybu stejně závažné jako poranění korových oblastí, je dokonalé ozřejmění prostorového vztahu kortikospinální dráhy k resekované lézi tak důležité. V klinické praxi se nejčastěji provádí trasování na základě zmíněného deterministického postupu (FACT - Fiber Assignment by Continuous Tracking) a jedním ze základních kroků zpracování obrazových dat je volba prahu změny angulace vektoru a volba oblastí zájmů

(ROI), která může být často velmi problematická kvůli změnám anatomickým poměrům v patologické mozkové tkáni (17).

Pokud jde o rekonstrukci kortikospinální dráhy, většina studií se obecně shoduje na postupu s umístěním ROI do pedunklu mesencefala a do zadního raménka capsula interna (vnitřní capsuly), jelikož průběh kortikospinální dráhy v této oblasti byl již poměrně dobře popsán v literatuře. Zároveň je to vzácnější lokalizace pro nádorový proces ve srovnání se subkortikální oblastí (47)(58). Typickou lokalizaci pro určení ROI subkortikálně je oblast pod precentrálním gyrem i když se nemnoho autorů zabývá somatotopickou organizací této dráhy právě u svazků probíhajících supraventrikulárně (47)(Obr. 17.). Problém však nastává u větších patologických lézí, které se mohou nacházet právě v této lokalitě. Jak již bylo zmíněno, při použití většiny známých algoritmů, je obtížné rovněž zobrazení laterální projekce kortikospinální dráhy (59).



Obr. 17. Trojrozměrná vizualizace komponent kortikospinálního traktu (modře - pro nohu, zeleně - pro ruku) se zohledněním vztahu k nucleus caudatus (červená barva), thalamu (fialová barva) a nucleus lentiformis (žlutá barva) (47).

4.2.4.3 Traktografická rekonstrukce drah a neuronavigace

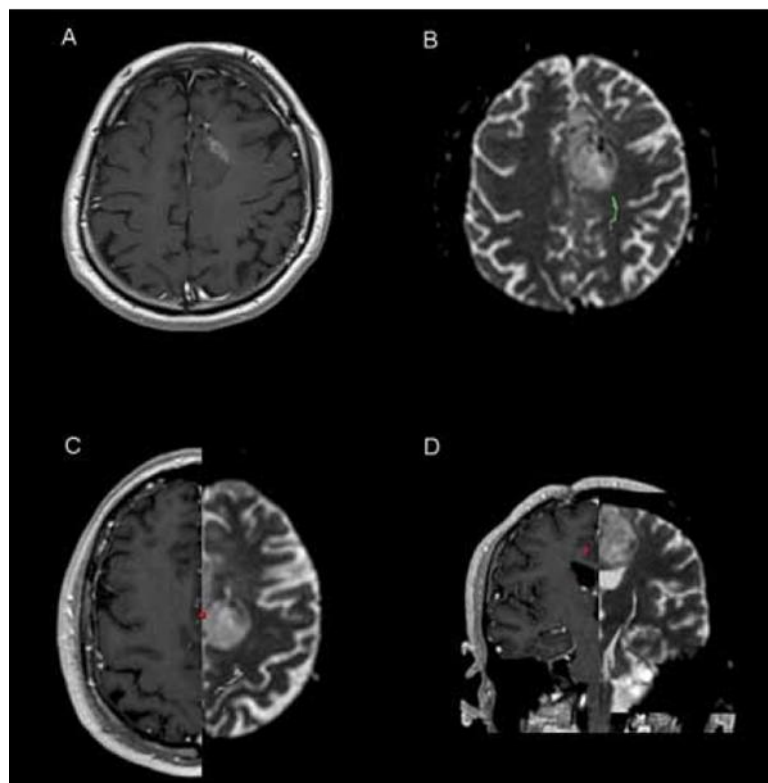
Výše široce popsaná technika DTI je citlivou metodou sloužící k zobrazení uspořádání svazků bílé hmoty a výsledky zpracování difuzních dat je možné integrovat se strukturálními obrazy určenými pro peroperační stereotaktickou navigaci. Importování výsledných obrazů rekonstrukce kortikospinální dráhy do neuronavigačního systému obecně pomáhá určit optimální operační přístup a předem stanovit nutný rozsah resekce nádorové léze (60). „Hlavním přínosem začlenění traktografie do neuronavigace je získání představy o prostorovém vztahu dané dráhy vzhledem k operačnímu poli a resekovanému ložisku. Zvláště užitečná je projekce průběhu kortikospinální dráhy do obrazu operačního pole v mikroskopu, což usnadňuje orientaci, která je jinak v anatomických poměrech bílé hmoty velmi obtížná. Bez vizuální integrace výsledků traktografie s navigačním systémem udržení anatomické představy o průběhu dráhy by bylo nesmírně obtížné především vzhledem k individuálnímu polohování hlavy pacienta dle lokalizace nádoru“ (55).

Výhody spojení těchto metod a přínos samotné neuronavigace ocení především mladší a méně zkušené neurochirurgové, pro které je předoperační virtuální plánování a intraoperační navigace přínosným doplňkovým nástrojem pro výuku, a zároveň jim dává větší jistotu při samotném operačním zákroku (61). V neposlední řadě neuronavigace pomáhá k vizualizaci okrajů nádoru ve vztahu k lebce, což má za následek kratší dobu chirurgického zákroku a menší rozsah kraniotomie, a tím pádem i sníženou ztrátu krve a minimalizaci poškození mozkových struktur. Tím se také snižuje riziko pooperačních komplikací (jakou jsou edém anebo hematoma), což má za následek zkrácení hospitalizace pacienta (62).

Obecný postup při začlenění DTI výsledku do navigačního systému (na příkladě kortikospinální dráhy) spočívá v rekonstrukci průběhu této dráhy pomocí výpočetních algoritmů (jsou-li součástí softwarového vybavení MR stanice nebo ne) a projekci obrazu této dráhy do obrazů s nulovou hodnotou přídatného magnetického gradientu (převážně T2 vážených obrazů). Protože se jedná o pouhou 2D reprezentaci obrazů (navíc s relativně nízkým rozlišením), již nelze přímo použít k navigaci, je nejdříve nutná její fúze se standardními navigačními skeny v T1 sekvenci. Vše je prováděno pomocí nástrojů dostupných v softwaru neuronavigace (například Medtronic StealthStation, Mineapolis, MN,

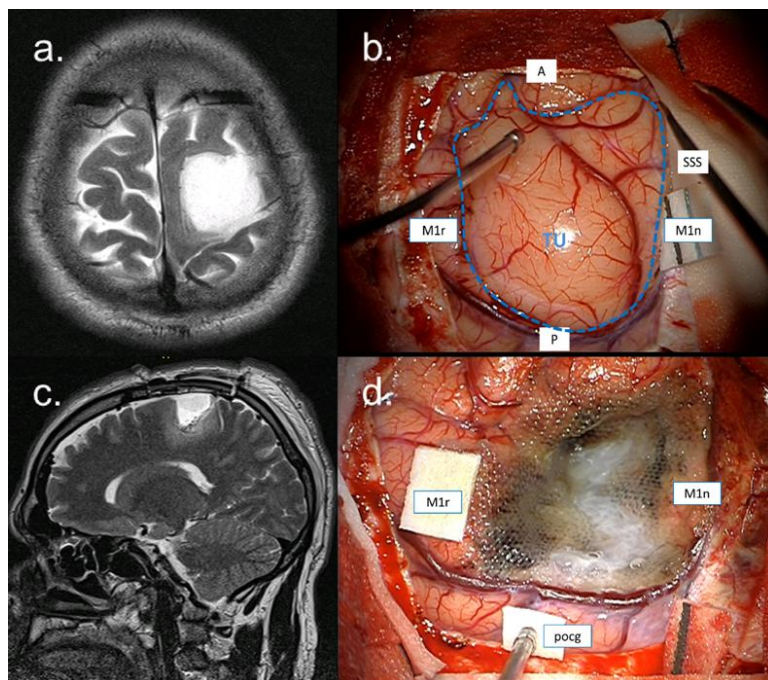
USA). Následně je vytvořen trojrozměrný model kortikospinální dráhy i tumoru a obrysy obou objektů jsou promítané do navigačních skenů (Obr. 18), případně i do zorného pole mikroskopu (55)(Obr. 23).

Obecně při provádění rekonstrukce a interpretaci výsledků traktografie je nutné počítat s vlivem patologických struktur na průběh drah, tedy s lokalizací a velikostí samotného nádoru (často působící vymizení záchytných anatomických struktur na konvenčních MR obrazech) a s perifokálním edémem mozku v blízkosti tumoru, který narušuje anizotropní charakter tkáně bílé hmoty. Například glioblastomy a metastázy mohou měnit hodnoty parametrů difuze i ve větší vzdálenosti od okrajů tumorů než těch detekovatelných na T2 obrazech (63). Výpočetní algoritmy trasování dráhy mohou také selhávat i v místech susceptibilních artefaktů v okolí hemoragií či kalcifikací (17). Tyto situace znesnadňují či v některých případech dokonce znemožňují spolehlivou rekonstrukci dráhy.

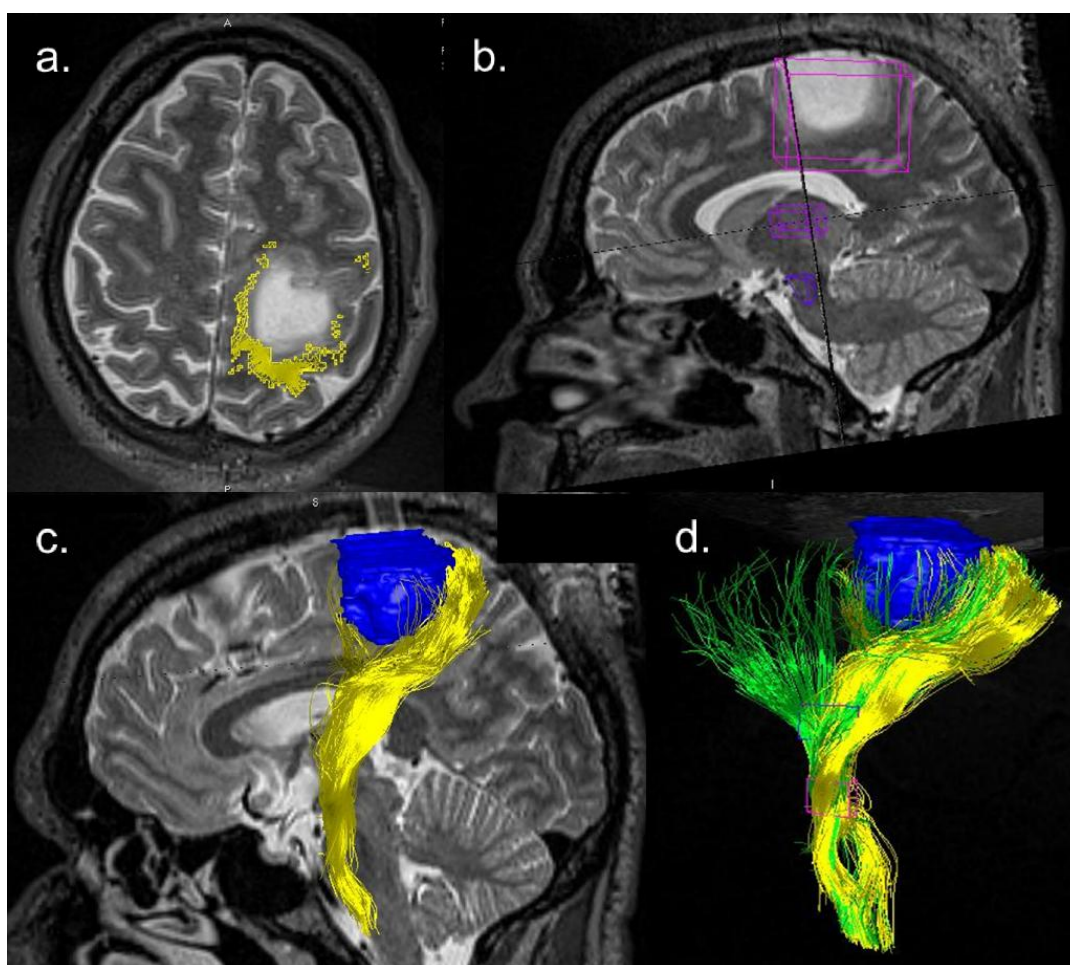


Obr. 18. „ a) MR obraz anaplastického astrocytomu v navigační (T1) sekvenci b) obdobný řez v T2 sekvenci s projekcí kortikospinální dráhy c, d) fúze navigačního a traktografického obrazu v softwaru navigace, kortikospinální dráha je již zobrazena monochromaticky“ (55).

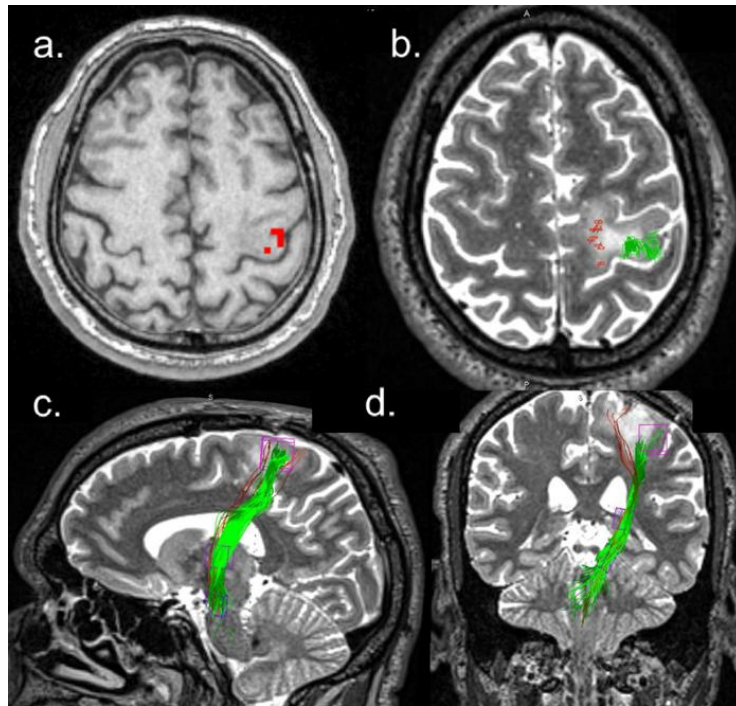
Jako názorný příklad uvádím obrazovou dokumentaci z klinického prostředí (Obr 19-22*). Jedná se o případ pacienta s gliomem postihujícím precentrální gyrus, u kterého problematickou předoperační rekonstrukcí kortikospinální dráhy (i při dvou různých postupech umístění oblastí zájmů) lze vysvětlit absenci záchytných anatomických znaků při destrukci subkortikální mozkové tkáně tumorem. Rekonstrukce dráhy byla provedena pomocí programu StealthViz (Medtronic, Mineapolis, MN, USA). Výsledné obrazy drah byly spojeny s difuzně neváženými datovými sadami, ty pak byly importovány do navigačního systému Treon (Medtronic, Mineapolis, MN, USA) a registrovány s anatomickými snímky. *Všechny níže uvedené snímky (19- 22) jsou zde využity se souhlasem Dr. Bartoše z Neurochirurgické kliniky Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem.



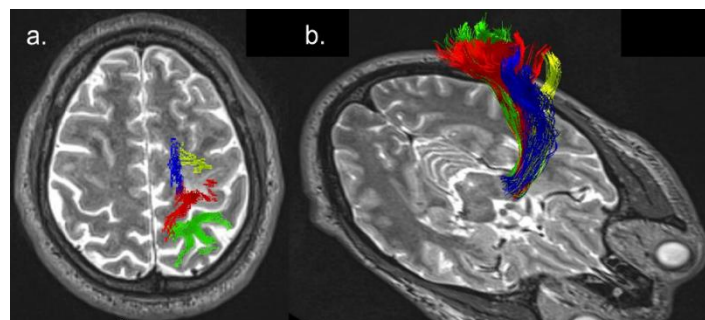
Obr. 19. a) T2 vážené zobrazení u pacienta s low–grade gliomem postihujícím precentrální gyrus, na předoperačním vyšetření není diferencovatelný „Ω sign“ b) peroperační fotografie zobrazující expanzi obtížně odlišitelnou od normálního kortexu c) časná pooperační sagitální MR T2 vážená sekvence zobrazující postresekční dutinu d) fotografie po resekci nádoru, kde je patrné, že nádor prakticky rozděloval precentrální gyrus a dosahoval k postcentrálnímu gyru (pocg) (TU - nádor, kortikální propagace dle navigace znázorněna přerušovanou modrou linií, A – anterior, P – posterior, SSS – sinus sagitalis superior, M1r – primární motorická oblast pro ruku dle elektrické kortikální stimulace, M1n – primární motorická kůra pro dolní končetinu *



Obr. 20. a) fúze předoperační traktografie s T2 obrazem, zobrazující širokou posteromediální, laterální a částečně i anterolaterální distribuci zakončení pyramidové dráhy (žlutě) b) znázorněné ROI během trasování (capsula interna, pedunkl mesencefala a bezprostřední oblast nádoru) c) zobrazení dráhy ve vztahu k nádoru (modrá barva) d) srovnání široké projekce pyramidové dráhy (žluta a zelená barva) při trasování ze tří ROI a ze dvou ROI. V prvním případě výsledné zobrazení předpokládané lokalizace motorické dráhy zobrazuje široký svazek s výraznou kortikální disperzí po celém posteromediálním obvodu zasahující i anterolaterálně; ve druhém případě (bez jasně definovaného sub/kortikálního ROI) takto trasovaná pyramidová dráha má ještě více nespécifickou distribuci a podstatně větší objem. *



Obr. 21. a) fúze T1 MR obrazu s výsledky fMRI vyšetření (aktivovanými voxely), po extirpaci nádoru došlo k znovuobnovení normální anatomické situace a je dobře patrný „inverted Ω sign“ (vyšetření provedeno 3 měsíce po operaci) b) výsledek kortikální distribuce selektivního trasování pyramidové dráhy při použití ROI z kortiko-subkortikální oblasti pro ruku (zeleně) a nohu (červeně) ve fúzi s T2W anatomickým zobrazením (taktéž 3 měsíce po operaci) c) výsledek rekonstrukce pyramidové dráhy stejnou metodikou v sagitálním řezu d) výsledek rekonstrukce pyramidové dráhy stejnou metodikou na koronárním řezu *

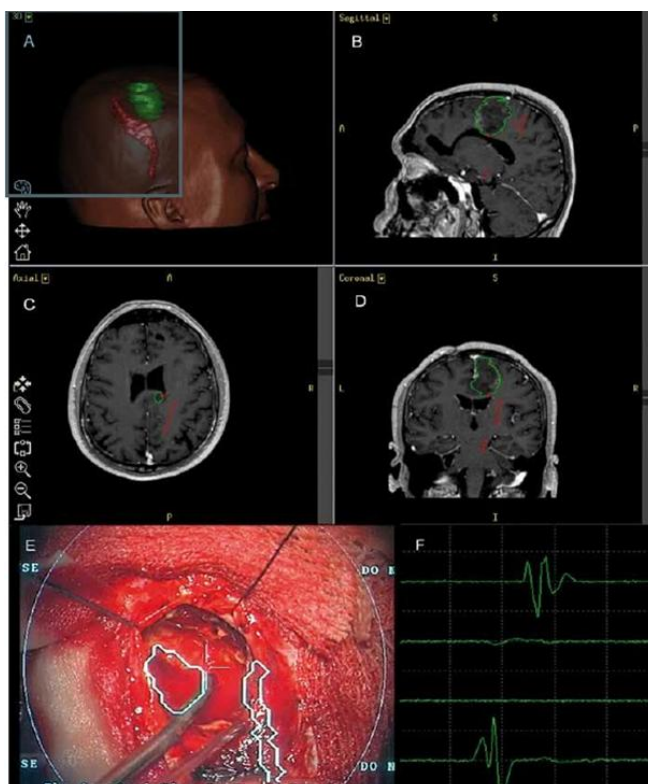


Obr. 22. a) vizualizace kortikální distribuce fronto-parietálních složek pyramidové dráhy (modře – suplementární motorická oblast – SMA, žlutě: dorzální premotorický kortex, červeně – primární motorická kůra M1, zeleně – somatosenzorický kortex S1) b) trojrozměrný průběh dráhy *

Tento příklad ukazuje, že k výsledkům traktografické vizualizace dané dráhy je nutné přistupovat s určitou obezřetností; zároveň je zdůrazněna důležitost vhodného zvolení oblastí zájmů, navíc také i možnost (či spíše nutnost) průběžné optimalizace tohoto postupu. Je také třeba podotknout, že při integraci obrazů traktografie do systému stereotaktické navigace je třeba zohlednit rovněž posun mozkové tkáně, ke kterému dochází při samotných resekčních výkonech (17).

Pokud je přítomna výrazná distorze anatomického obrazu expanzivním či infiltrativním chováním nádoru (či edémem), je nutné ověření výsledku traktografie i jinou metodou. Jako řešení těchto problémů jednotliví autoři uvádí možnost úspěšné korelace DTI výsledků v podobě zrekonstruované kortikospinální dráhy s peroperační subkortikální stimulací motorických drah bílé hmoty (Obr. 23.) (64)(65)(55)(58).

Díky této metodě je možné detailnější znázornění souvislosti průběhu dráhy vzhledem k expanzivně se chovající lézi, navíc je také možné případné odlišení jejího odtačení tumorem od infiltrace a destrukce (66). Tato technika se jeví zvláště užitečná při lokalizování traktů umístěných v těsné blízkosti nádoru (67). Lze také konstatovat, že kombinované využití traktografie začleněné do neuronavigace a subkortikální elektrické stimulace pomáhá v dosažení lepších funkčních výsledků než při izolovaném využití jen jedné nebo pouze druhé metody (55).



Obr. 23. a) „3D model kortikospinální dráhy (červeně) a znázornění jejího vztahu k tumoru (zeleně) b–d) projekce 3D modelu kortikospinální dráhy a tumoru – obrázky z navigace e) projekce kortikospinální dráhy a tumoru do operačního pole v zorném poli mikroskopu v hloubce odpovídající hloubce fokusu. Ve střední části obrázku patrná stimulační sonda přiložená na plochu resekce do oblasti zobrazení dráhy f) odpovědi motorických evokovaných potenciálů (MEP) ze svalů při stimulaci“ (55).

5 Diskuze

DWI a DTI techniky patří k nesporně přínosným vyšetřovacím metodám, které jsou používané v každodenní radiologické praxi. Nicméně je třeba mít na paměti celou řadu limitací, které jsou spojeny s praktickou aplikací těchto metod. Část z nich již byla průběžně diskutována v předchozích částech nynější práce. Závěrečnou diskuzi rozdělím do tří částí, z nichž první bude krátce pojednávat o technických aspektech, limitacích a možnostech optimalizace DWI metody, druhá o DTI, třetí o úloze radiologického asistenta v klinickém použití obou metod.

5.1 DWI – technické úvahy

Je třeba mít na paměti, že kvalita difuzně vážených obrazů je závislá na vhodném provedení samotného měření. Při měření difuze pomocí MR vzniká celá řada různých artefaktů, představujících chyby v obrazech, které je nutno redukovat či pokud možno eliminovat. Je přitom možné buď omezit vznik těchto chyb již před měřením, anebo je eliminovat při použití korekčních algoritmů při pozdějším zpracování naměřených dat (post-processingu) (68).

Z pohledu radiologického asistenta je nutné si uvědomit přítomnost artefaktů vznikajících v MR obrazech již před měřením. Na redukcii těchto artefaktů má vliv především vhodné naplánování MR protokolu, včetně optimalizace pulzní sekvence a parametrů skenování.

Hlavními problémy spojenými s technikou DWI jsou nízké rozlišení a nízký poměr signálu vůči šumu – S/\bar{S} (signal-to-noise ratio, SNR). Problémy s kvalitou obrazu jsou způsobeny především vysokou citlivostí DWI na translační pohyb molekul vody, který řádově činí přibližně 5 - 15 mm v typickém čase měření. I menší množství pohybu může vést k významnému poklesu nebo dokonce ztrátě signálu, a tím se vážně ovlivní i kvalita difuzně vážených obrazů (39). Jak již bylo zmíněno, pro snížení této citlivosti je v běžné praxi používáno single-shot echo planární zobrazování (EPI). Nicméně tato sekvence obvykle trpí

řadou různých artefaktů. Kvalita difuzně vážených obrazů je přitom ovlivněna nehomogenitou statického magnetického pole a susceptibilitou měřené tkáně, přítomností vířivých proudů, šumem, pohybovými artefakty a v neposlední řadě i hodnotou b-faktoru.

Příkladným artefaktem, kterým mohou být difuzně vážené obrazy významněji zatíženy, je vliv tzv. vířivých proudů (eddy currents) vznikajících v gradientních cívkách při rychle se měnícím magnetickém poli během pulzní sekvence. V klasickém MR zobrazení (obrazy vážené relaxačními časy T1 a T2) tyto vířivé proudy obvykle nejsou problematické z důvodů krátkého času aplikace gradientů, a eddy currents indukované na vzestupné a sestupné hraně gradientního pulzu se vzájemně vyrušují. Naopak v difuzně vážených sekvencích s delším časovým intervalem působení gradientů (za účelem získání požadované hodnoty b-faktoru) je vliv vířivých proudů větší (nestačí se vzájemně vyrušit) (69). V difuzně vážených obrazech eddy currents narušují snímání dat v k-prostoru během pulzní sekvence, a dochází tak k časovým posunům ve fázově kódujícím směru (podrobněji – výsledkem jsou 3 různé typy artefaktů: kromě posunu obrazu ve fázově kódujícím směru – "shift", vzniká také "scaling" – zvětšení nebo zmenšení obrazu a „shear" – posunutí obrazu v opačných směrech (13)). Vliv vířivých proudů na kvalitu obrazů byl široce diskutován v 90. letech, v dnešní době jsou negativní účinky způsobené gradientními pulzy méně problematické kvůli pokrokům ve vývoji dokonalejšího hardwaru a kompenzačních algoritmů. Kromě toho vliv vířivých proudů může být dále potlačen pomocí vhodných optimalizovaných sekvencí pulzů (například twice-refocused spin-echo anebo dual spin-echo), včetně použití bipolárních gradientů (13). Další omezení artefaktů způsobených použitím EPI sekvencí je možné docílit mezi jinými pomocí technik paralelního zobrazování „parallel imaging“.

Dalšími velmi problematickými artefakty při zobrazování mozkové tkáně jsou chyby vzniklé vlivem magnetické susceptibility (například na rozhraní tkání v okolí dutin či kovových náhrad). Výraznější susceptibilní artefakty vznikají u vyšší indukce statického magnetického pole (vyšší u 3T než u 1,5T). Je možné snížit jejich vliv využitím zobrazovacích metod, zvyšujících šířku pásma ve fázově kódujícím směru v porovnání se standardními EPI sekvencemi, dále i zkrácením času echa (TE), zmenšením tloušťky vrstvy snímané při jednom snímku, či použitím rychlejších sekvencí spinového echa (69).

Na závěr lze připomenout, že měření difuze je spojené s útlumem signálu, jehož logaritmus se lineárně snižuje s rostoucí hodnotou b-faktoru. Při velkých hodnotách b-faktoru je takto nutno počítat s menším poměrem signálu vůči šumu (S/\bar{S}). Jak již bylo zmíněno v předchozích částech této práce, pro klinické účely vypočtení ADC je nutné (a zároveň dostačující) použití pouze 2 různých hodnot b-faktoru: nulové a jiné vyšší hodnoty, přičemž hodnota 1000 s/mm^2 je uznávána za standard v klinické praxi a protokolech stanovených pro dospělé pacienty. Pokud se jedná o protokol používaný v pediatrii, je třeba si uvědomit, že mozková tkáň novorozenců a kojenců má mnohem delší T2 relaxační časy a mnohem vyšší ADC hodnoty ve srovnání s dospělými subjekty. Je proto běžnou praxí použití nižších hodnot b-faktoru, například 600 s/mm^2 u nedonošených novorozenců a 700 s/mm^2 u donošených novorozenců a malých dětí mladších než 1 rok (13).

5.2 DTI – technické úvahy

Všechny výše uvedené způsoby optimalizace DWI platí také pro účely vylepšení DTI sekvencí. Vzhledem k tomu, že je to technika ještě více citlivá vůči artefaktům a možnost získání vhodného signálu vůči šumu je v klinické praxi časově omezena, je proto optimalizace akvizičních parametrů tak důležitá pro vznik kvalitních DTI obrazů (13).

Jedním z nejpodstatnějších faktorů, které je nutno brát v potaz při měření směrovosti difuze pomocí DTI je počet gradientních pulzů aplikovaných v několika různých směrech. Jak již bylo zmíněno, pro konstrukci dalších matematických výpočtů odvozených od tenzoru je nezbytné měření minimálně v šesti různých směrech (6). Běžnou praxí je jednoduché opakování stejné akvizice za účelem zvýšení poměru signálu vůči šumu, nicméně většina studií se shoduje na nutnosti použití více směrů k získání lepšího výsledku (13). Bylo zjištěno, že použití více směrů snižuje orientační závislost a zvyšuje přesnost difúzních tenzorových parametrů, jako je FA a střední difuzivita. Podle jedné studie s použitím počítačové simulace Monte Carlo, je aplikace nejméně 20 směrů nutná k dosažení dostačujícího odhadu pro frakční anizotropii a použití nejméně 30 směrů je nezbytné pro dostačující odhad střední, podélné a radiální difuzivity (21).

Jak již bylo zdůrazněno, vyšší počet směrů (překračující 60) je obvykle aplikován především s ohledem na další zpracování difuzních dat s použitím probabilistických či komplexnějších deterministických metod rekonstrukce traktů. Limity těchto metod byly průběžně popsány v předchozí části této práce.

V praxi mohou být výsledky deterministické traktografie ovlivněny samotnou volbou výpočetních algoritmů použitých k rekonstrukci dráhy, nicméně při již stanoveném protokolu i daném nastavení přístrojových parametrů (výpočetní rekonstrukční algoritmy jsou běžně integrované se softwarovým vybavením MR stanic), je nejspíše ovlivnitelným faktorem (na kterém je závislá přesnost vizualizace dané dráhy) postup při definování oblasti zájmů ROI. Bylo zjištěno, že obecně je výhodnější využití techniky dvou či více ROI, která vede ke specifitějším výsledkům traktografie, neboť omezuje rekonstrukce nežádoucích, resp. anatomicky nerelevantních drah. Částečným řešením těchto problémů je také optimální nastavení prahových hodnot maximálního úhlu a minimální hodnoty FA rekonstrukčního algoritmu (17)(13). Při definování oblastí zájmů jsou přitom na prvním místě anatomické znalosti neurochirurga (případně radiologa či biomedicínského inženýra) a korelace těchto dovedností s vhodným zvolením jedné z obecně uznávaných a osvědčených metod.

Na tomto místě je nutno zohlednit jeden velmi důležitý technický faktor specifický pro traktografii. Na rozdíl od běžné klinické (či vědecké) aplikace DTI, akvizice pro plánovanou traktografii musí být provedena trojrozměrně (bez mezer), s pořízením izotropního voxelu. Menší tloušťka jednotlivých řezů je proto spojená s nutností získání jejich většího množství, tím se prodlužuje i čas akvizice difuzních dat (13).

5.3 Úloha radiologického asistenta

Na tomto místě je nutno zmínit důležitost úlohy radiologického asistenta při vyšetřovacím procesu s použitím magnetické rezonance. Tato úloha spočívá především ve vhodném naplánování a provedení DWI a DTI vyšetření. Jak již bylo zmíněno, radiologický asistent se

přítom může významně podílet na optimalizaci samotné pulzní sekvence a jednotlivých vyšetřovacích parametrů, nápomocna je zde znalost původů artefaktů ovlivňujících kvalitu obrazů. V úzké spolupráci s lékařem radiologem se může také podílet na vzniku nových vyšetřovacích protokolů (například při zobrazení nervových svazků mimo centrální nervovou soustavu) v odpovědi na stále narůstající požadavky v souvislosti s rychle se vyvíjecími technikami MR zobrazování a technikami zpracování datových souborů.

Nezanedbatelnou úlohou radiologického asistenta je v neposlední řadě dobrá komunikace a kooperace s pacientem před a během vyšetření, jejíž cílem je uklidnění pacienta a tím i omezení případných pohybových artefaktů. Právě na tyto artefakty je nutné myslet v průběhu celého MR vyšetření, jelikož difuzně vážené sekvence jsou vůči nim obzvláště citlivé.

Závěrem lze konstatovat, že kvalitní MR obrazy mohou vzniknout pouze v důsledku dobré spolupráce radiologického asistenta, lékaře radiologa a neurochirurga indikujícího vyšetření.

6 Závěr

V nynější bakalářské práci byly shrnuty teoretické podklady difuze a dále její použití v MR zobrazování, včetně praktického využití v neurochirurgii a neuronavigaci. Byl naplněn obecný cíl této práce podat ucelený pohled na zkoumanou problematiku se zaměřením na stručné a postupné vysvětlení jednotlivých problémů, jejich přehledné shrnutí a uspořádání.

Kromě uplatnění v diferenciální diagnostice nejruznějších lézí, ozřejmění patologických procesů či kvantifikaci stupně postižení, techniky DWI a DTI hrají také významnou roli jako výzkumný nástroj pro posuzování mikroarchitektury bílé hmoty mozku. Praktický význam nejruznějších metod traktografie spočívá v rekonstrukci funkčně důležitých mozkových drah a zobrazení jejich vztahu k resekovanému ložisku.

Souhrnně lze říci, že zobrazení difuze pomocí technik DWI a DTI je přínosnou metodou, vnášející do vyšetřovacích neurozobrazovacích algoritmů nový pohled na mikrostrukturu mozkové tkáně. I při zohlednění řady technických omezení a nutnosti obezřetné interpretace difuzních dat, je přínos těchto metod nesporný.

V dnešní době jsou tyto techniky součástí běžných vyšetřovacích protokolů, proto je důležité, aby byl radiologicky asistent seznámen alespoň se základními pojmy a principy spojenými s touto problematikou. Chce-li se radiologický asistent aktivně podílet na optimalizaci vyšetřovacích MR parametrů a nastavování nových protokolů, je nutné, aby byl s touto problematikou seznámen dopodrobna.

Na závěr lze konstatovat, že kvalita provedeného MR vyšetření závisí na dobré spolupráci neurochirurga indikujícího vyšetření, lékaře radiologa a v neposlední řadě i radiologického asistenta.

7 Seznam informačních zdrojů

1. BROWN, Robert. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosophical Magazine Series 2* [online]. 1828, roč. 4, č. 21, s. 161–173. ISSN 1941-5850, 1941-5869. Dostupné z: doi:10.1080/14786442808674769
2. EINSTEIN, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik* [online]. 1905, roč. 322, č. 8, s. 549–560. ISSN 1521-3889. Dostupné z: doi:10.1002/andp.19053220806
3. IBRAHIM, I a J TINTĚRA. Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurověd. *Česká radiologie*. 2013, roč. 67, č. 1, s. 9–18. ISSN 1210-7883.
4. MACOLA, J. Měření molekulární difuze technikami NMR. *Elektrorevue - Internetový časopis* (<http://www.elektrorevue.cz>). 2006, s. 1–5. ISSN 1213-1539.
5. FERDA, J, J KASTNER, B KREUZBERG a P MUKENŠNAB. Zobrazení tenzorů difúze magnetickou rezonancí u gliových nádorů mozku. *Česká radiologie*. 2007, roč. 61, č. 3, s. 279–289. ISSN 1210-7883.
6. BASSER, P. J., J. MATTIELLO a D. LEBIHAN. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*. 1994, roč. 103, č. 3, s. 247–254. ISSN 1064-1866.
7. MOSELEY, M. E., Y. COHEN, J. KUCHARCZYK, J. MINTOROVITICH, H. S. ASGARI, M. F. WENDLAND, J. TSURUDA a D. NORMAN. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* [online]. 1990, roč. 176, č. 2, s. 439–445. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiology.176.2.2367658
8. BASSER, P. J. a C. PIERPAOLI. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998, roč. 39, č. 6, s. 928–934. ISSN 0740-3194.
9. MORI, Susumu a Jiangyang ZHANG. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* [online]. 2006, roč. 51, č. 5, s. 527–539. ISSN 0896-6273. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2006.08.012
10. STEJSKAL, E. O. a J. E. TANNER. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* [online]. 1965, roč. 42, č. 1, s. 288. ISSN 00219606. Dostupné z: doi:10.1063/1.1695690
11. MUKHERJEE, P., J. I. BERMAN, S. W. CHUNG, C. P. HESS a R. G. HENRY. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR. American journal of neuroradiology* [online]. 2008, roč. 29, č. 4, s. 632–641. ISSN 1936-959X. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A1051
12. LE BIHAN, D. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR in biomedicine*. 1995, roč. 8, č. 7-8, s. 375–386. ISSN 0952-3480.

13. MUKHERJEE, P., S. W. CHUNG, J. I. BERMAN, C. P. HESS a R. G. HENRY. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR. American journal of neuroradiology* [online]. 2008, roč. 29, č. 5, s. 843–852. ISSN 1936-959X. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A1052
14. SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
15. STEVEN, Andrew J., Jiachen ZHUO a Elias R. MELHEM. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR. American journal of roentgenology* [online]. 2014, roč. 202, č. 1, s. W26–33. ISSN 1546-3141. Dostupné z: doi:10.2214/AJR.13.11365
16. TURNER, R., D. LE BIHAN, J. MAIER, R. VAVREK, L. K. HEDGES a J. PEKAR. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* [online]. 1990, roč. 177, č. 2, s. 407–414. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiology.177.2.2217777
17. KEŘKOVSKÝ, M a J TINTĚRA. MR zobrazení tenzorů difuze centrálního nervového systému [online]. 6. leden 2014 [vid. 6. srpen 2015]. Dostupné z: <http://portal.med.muni.cz/clanek-614-mr-zobrazeni-tenzoru-difuze-centralniho-nervoveho-systemu.html>
18. LE BIHAN, D., E. BRETON, D. LALLEMAND, P. GRENIER, E. CABANIS a M. LAVAL-JEANTET. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* [online]. 1986, roč. 161, č. 2, s. 401–407. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiology.161.2.3763909
19. STEJSKAL, E. O. Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. *The Journal of Chemical Physics* [online]. 1965, roč. 43, č. 10, s. 3597. ISSN 00219606. Dostupné z: doi:10.1063/1.1696526
20. BASSER, P. J. a C. PIERPAOLI. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*. 1996, roč. 111, č. 3, s. 209–219. ISSN 1064-1866.
21. JONES, Derek K. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2004, roč. 51, č. 4, s. 807–815. ISSN 0740-3194. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.20033
22. MULKERN, R. V., H. GUDBJARTSSON, C. F. WESTIN, H. P. ZENGINONUL, W. GARTNER, C. R. GUTTMANN, R. L. ROBERTSON, W. KYRIAKOS, R. SCHWARTZ, D. HOLTZMAN, F. A. JOLESZ a S. E. MAIER. Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. *NMR in biomedicine*. 1999, roč. 12, č. 1, s. 51–62. ISSN 0952-3480.
23. PROVENZALE, J. M., S. T. ENGELTER, J. R. PETRELLA, J. S. SMITH a J. R. MACFALL. Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 „shine-through” effect. *AJR. American journal of roentgenology* [online]. 1999, roč. 172, č. 2, s. 537–539. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/ajr.172.2.9930819
24. MALDJIAN, Joseph A., John LISTERUD, Gul MOONIS a Faez SIDDIQI. Computing Diffusion Rates in T2-dark Hematomas and Areas of Low T2 Signal. *American Journal of Neuroradiology*. 2001, roč. 22, č. 1, s. 112–118. ISSN 0195-6108, 1936-959X.
25. PIERPAOLI, C. a P. J. BASSER. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996, roč. 36, č. 6, s. 893–906. ISSN 0740-3194.

26. PAJEVIC, S. a C. PIERPAOLI. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1999, roč. 42, č. 3, s. 526–540. ISSN 0740-3194.
27. MORI, S., B. J. CRAIN, V. P. CHACKO a P. C. VAN ZIJL. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 1999, roč. 45, č. 2, s. 265–269. ISSN 0364-5134.
28. CONTURO, T. E., N. F. LORI, T. S. CULL, E. AKBUDAK, A. Z. SNYDER, J. S. SHIMONY, R. C. MCKINSTRY, H. BURTON a M. E. RAICHLE. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999, roč. 96, č. 18, s. 10422–10427. ISSN 0027-8424.
29. BASSER, P. J., S. PAJEVIC, C. PIERPAOLI, J. DUDA a A. ALDROUBI. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2000, roč. 44, č. 4, s. 625–632. ISSN 0740-3194.
30. KANTARCI, K., R. AVULA, M. L. SENJEM, A. R. SAMIKOGLU, B. ZHANG, S. D. WEIGAND, S. A. PRZYBELSKI, H. A. EDMONSON, P. VEMURI, D. S. KNOPMAN, T. J. FERMAN, B. F. BOEVE, R. C. PETERSEN a C. R. JACK. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology* [online]. 2010, roč. 74, č. 22, s. 1814–1821. ISSN 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0b013e3181e0f7cf
31. ONTANEDA, Daniel, Ken SAKAIE, Jian LIN, Xiaofeng WANG, Mark J. LOWE, Michael D. PHILLIPS a Robert J. FOX. Identifying the start of multiple sclerosis injury: a serial DTI study. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* [online]. 2014, roč. 24, č. 6, s. 569–576. ISSN 1552-6569. Dostupné z: doi:10.1111/jon.12082
32. SONG, Sheng-Kwei, Shu-Wei SUN, Won-Kyu JU, Shioh-Juan LIN, Anne H. CROSS a Arthur H. NEUFELD. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*. 2003, roč. 20, č. 3, s. 1714–1722. ISSN 1053-8119.
33. SZABÓ, Nikoletta, Zsigmond Tamás KINCSES, Árpád PÁRDUTZ, János TAJTI, Délia SZOK, Bernadett TUKA, András KIRÁLY, Magor BABOS, Erika VÖRÖS, Giuseppe BOMBOI, Francesco ORZI a László VÉCSEI. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain* [online]. 2012, roč. 153, č. 3, s. 651–656. ISSN 1872-6623. Dostupné z: doi:10.1016/j.pain.2011.11.029
34. SZABÓ, Nikoletta, Zsigmond Tamás KINCSES, Árpád PÁRDUTZ, Eszter TÓTH, Délia SZOK, Gergő CSETE a László VÉCSEI. White matter disintegration in cluster headache. *The Journal of Headache and Pain* [online]. 2013, roč. 14, s. 64. ISSN 1129-2377. Dostupné z: doi:10.1186/1129-2377-14-64
35. HATTORI, T, K ITO, S AOKI, T YUASA, R SATO, M ISHIKAWA, H SAWAURA, M HORI a H MIZUSAWA. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. *AJNR. American journal of neuroradiology* [online]. 2012, roč. 33, č. 1, s. 97–103. ISSN 1936-959X. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A2706
36. SHIZUKUISHI, Takashi, Osamu ABE a Shigeki AOKI. Diffusion tensor imaging analysis for psychiatric disorders. *Magnetic resonance in medical sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2013, roč. 12, č. 3, s. 153–159. ISSN 1880-2206.

37. SMITH, Stephen M., Mark JENKINSON, Heidi JOHANSEN-BERG, Daniel RUECKERT, Thomas E. NICHOLS, Clare E. MACKAY, Kate E. WATKINS, Olga CICCARELLI, M. Zaheer CADER, Paul M. MATTHEWS a Timothy E. J. BEHRENS. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* [online]. 2006, roč. 31, č. 4, s. 1487–1505. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
38. VIRTA, A., A. BARNETT a C. PIERPAOLI. Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 1999, roč. 17, č. 8, s. 1121–1133. ISSN 0730-725X.
39. TOURNIER, Jacques-Donald, Susumu MORI a Alexander LEEMANS. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2011, roč. 65, č. 6, s. 1532–1556. ISSN 1522-2594. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.22924
40. JEURISSEN, Ben, Alexander LEEMANS, Derek K. JONES, Jacques-Donald TOURNIER a Jan SIJBERS. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Human Brain Mapping* [online]. 2011, roč. 32, č. 3, s. 461–479. ISSN 1097-0193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.21032
41. CALLAGHAN, P. T. NMR imaging, NMR diffraction and applications of pulsed gradient spin echoes in porous media. *Magnetic Resonance Imaging*. 1996, roč. 14, č. 7-8, s. 701–709. ISSN 0730-725X.
42. TUCH, David S. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2004, roč. 52, č. 6, s. 1358–1372. ISSN 0740-3194. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.20279
43. WEDEEN, V. J., R. P. WANG, J. D. SCHMAHMANN, T. BENNER, W. Y. I. TSENG, G. DAI, D. N. PANDYA, P. HAGMANN, H. D'ARCEUIL a A. J. DE CRESPIGNY. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *NeuroImage* [online]. 2008, roč. 41, č. 4, s. 1267–1277. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.036
44. BEHRENS, T. E. J., M. W. WOOLRICH, M. JENKINSON, H. JOHANSEN-BERG, R. G. NUNES, S. CLARE, P. M. MATTHEWS, J. M. BRADY a S. M. SMITH. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2003, roč. 50, č. 5, s. 1077–1088. ISSN 0740-3194. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.10609
45. INOUE, T., H. SHIMIZU a T. YOSHIMOTO. Imaging the pyramidal tract in patients with brain tumors. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1999, roč. 101, č. 1, s. 4–10. ISSN 0303-8467.
46. NIMSKY, Christopher, Oliver GANSLANDT, Dorit MERHOF, A. Gregory SORENSEN a Rudolf FAHLBUSCH. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *NeuroImage* [online]. 2006, roč. 30, č. 4, s. 1219–1229. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.001
47. ZOLAL, Amir, Petr VACHATA, Aleš HEJČL, Robert BARTOŠ, Alberto MALUCELLI, Martina NOVÁKOVÁ, Milouš DERNER a Martin SAMEŠ. Anatomy of the supraventricular portion of the pyramidal tract. *Acta Neurochirurgica* [online]. 2012, roč. 154, č. 6, s. 1097–1104; discussion 1104. ISSN 0942-0940. Dostupné z: doi:10.1007/s00701-012-1326-0
48. KAMADA, Kyouzuke, Tomoki TODO, Yoshitaka MASUTANI, Shigeki AOKI, Kenji INO, Akio MORITA a Nobuhito SAITO. Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Journal*

- of Neurosurgery [online]. 2007, roč. 106, č. 1, s. 90–98. ISSN 0022-3085. Dostupné z: doi:10.3171/jns.2007.106.1.90
49. CHEN, Xiaolei, Daniel WEIGEL, Oliver GANSLANDT, Michael BUCHFELDER a Christopher NIMSKY. Prediction of visual field deficits by diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *NeuroImage* [online]. 2009, roč. 45, č. 2, s. 286–297. ISSN 1095-9572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.038
 50. PETROVICKÝ, Pavel. Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi III. B.m.: Vydavatelství OSVETA, 2002. III. Neuroanatomie, smyslová ústrojí a kůže. ISBN 80-8063-048-8.
 51. KANDEL, Eric R. Principles of neural science [online]. New York: McGraw-Hill Medical, 2012 [vid. 15. srpen 2015]. ISBN 978-0-07-139011-8. Dostupné z: <http://ezproxy.viu.ca/login?url=http://lib.mylibrary.com?id=396874>
 52. 7.6 Motorická kůra a pyramidová dráha | CNS [online]. [vid. 15. srpen 2015]. Dostupné z: <http://www.cnsonline.cz/?p=315>
 53. PURVES, Dale a S. Mark WILLIAMS, ed. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, 2001. ISBN 978-0-87893-742-4.
 54. OSTRÝ, S a L STEJSKAL. Evokované odpovědi a elektromyografie v intraoperační monitoraci v neurochirurgii. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2010, roč. 73/106, č. 1, s. 8–19.
 55. NEUMAN, E, P SVOBODA, M FADRUS, M KEŘKOVSKÝ a A ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ. Využití traktografie začleněné do neuronavigace při operacích intraaxiálních tumorů mozku uložených v těsné blízkosti kortikospinální dráhy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2011, roč. 74/107, č. 6, s. 675–680.
 56. CAMPERO, Alvaro, Pablo AJLER, Carolina MARTINS, Juan EMMERICH, Luiz Felipe DE ALENCASTRO a Albert RHOTON. Usefulness of the contralateral Omega sign for the topographic location of lesions in and around the central sulcus. *Surgical Neurology International* [online]. 2011, roč. 2 [vid. 15. srpen 2015]. ISSN 2229-5097. Dostupné z: doi:10.4103/2152-7806.89892
 57. SMITS, M., M. W. VERNOOIJ, P. A. WIELOPOLSKI, A. J. P. E. VINCENT, G. C. HOUSTON a A. VAN DER LUGT. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR*. *American journal of neuroradiology* [online]. 2007, roč. 28, č. 7, s. 1354–1361. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A0538
 58. MANDELLI, Maria Luisa, Mitchel S. BERGER, Monica BUCCI, Jeffrey I. BERMAN, Bagrat AMIRBEKIAN a Roland G. HENRY. Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2014, roč. 121, č. 2, s. 349–358. ISSN 1933-0693. Dostupné z: doi:10.3171/2014.4.JNS131160
 59. YAMADA, Kei, Osamu KIZU, Takao KUBOTA, Hiroto ITO, Shigenori MATSUSHIMA, Hiroyuki OUCHI a Tsunehiko NISHIMURA. The pyramidal tract has a predictable course through the centrum semiovale: a diffusion-tensor based tractography study. *Journal of magnetic resonance imaging: JMIR* [online]. 2007, roč. 26, č. 3, s. 519–524. ISSN 1053-1807. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.21006

60. ZOLAL, A, M SAMEŠ, P VACHATA, R BARTOŠ, M NOVAKOVÁ a M DERNER. Použití DTI traktografie v neuronavigaci při operaci mozkových nádorů: kazuistiky. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2008, roč. 71/104, č. 3, s. 352–357.
61. FERROLI, Paolo, Giovanni TRINGALI, Francesco ACERBI, Marco SCHIARITI, Morgan BROGGI, Domenico AQUINO a Giovanni BROGGI. Advanced 3-dimensional planning in neurosurgery. *Neurosurgery* [online]. 2013, roč. 72 Suppl 1, s. 54–62. ISSN 1524-4040. Dostupné z: doi:10.1227/NEU.0b013e3182748ee8
62. MEZGER, Uli, Claudia JENDREWSKI a Michael BARTELS. Navigation in surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery* [online]. 2013, roč. 398, č. 4, s. 501–514. ISSN 1435-2443. Dostupné z: doi:10.1007/s00423-013-1059-4
63. ZOLAL, Amir, Ales HEJCL, Alberto MALUCELLI, Martina NOVAKOVA, Petr VACHATA, Robert BARTOS, Milous DERNER a Martin SAMEŠ. Distant white-matter diffusion changes caused by tumor growth. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie* [online]. 2013, roč. 40, č. 2, s. 71–80. ISSN 0150-9861. Dostupné z: doi:10.1016/j.neurad.2012.05.006
64. BELLO, Lorenzo, Anna GAMBINI, Antonella CASTELLANO, Giorgio CARRABBA, Francesco ACERBI, Enrica FAVA, Carlo GIUSSANI, Marcello CADIOLI, Valeria BLASI, Alessandra CASAROTTI, Costanza PAPAGNO, Arun K. GUPTA, Sergio GAINI, Giuseppe SCOTTI a Andrea FALINI. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *NeuroImage* [online]. 2008, roč. 39, č. 1, s. 369–382. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.031
65. BERMAN, Jeffrey I., Mitchel S. BERGER, Sung Won CHUNG, Srikantan S. NAGARAJAN a Roland G. HENRY. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2007, roč. 107, č. 3, s. 488–494. ISSN 0022-3085. Dostupné z: doi:10.3171/JNS-07/09/0488
66. WEI, Corie W., Gang GUO a David J. MIKULIS. Tumor effects on cerebral white matter as characterized by diffusion tensor tractography. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2007, roč. 34, č. 1, s. 62–68. ISSN 0317-1671.
67. ZOLAL, Amir, Aleš HEJČL, Petr VACHATA, Robert BARTOŠ, Ivan HUMHEJ, Alberto MALUCELLI, Martina NOVÁKOVÁ, Karel HRACH, Milouš DERNER a Martin SAMEŠ. The use of diffusion tensor images of the corticospinal tract in intrinsic brain tumor surgery: a comparison with direct subcortical stimulation. *Neurosurgery* [online]. 2012, roč. 71, č. 2, s. 331–340; discussion 340. ISSN 1524-4040. Dostupné z: doi:10.1227/NEU.0b013e31825b1c18
68. JONES, Derek K. a Mara CERCIGNANI. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR in biomedicine* [online]. 2010, roč. 23, č. 7, s. 803–820. ISSN 1099-1492. Dostupné z: doi:10.1002/nbm.1543
69. 1 - zav_prace_soubor_verejne.php [online]. [vid. 16. srpen 2015]. Dostupné z: https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=69714