

Перспективы использования диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в планировании лучевой терапии

К. А. Уразова^{1,3,*}, Г. Е. Горлачев^{2,†}, А. П. Черняев^{3,‡}, А. В. Голанов^{1,§}

¹НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, отделение радиохимики и радиотерапии
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16

²НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

(Статья поступила 21.03.2019; Подписана в печать 24.03.2019)

Одним из важнейших этапов планирования лучевого лечения является визуализация патологического очага и окружающих его здоровых тканей. В случаях, когда критические структуры вплотную прилегают к опухоли, находятся внутри патологического очага полностью или частично (например, аденомы гипофиза, краниофарингиомы, глиомы зрительного нерва) определение контуров критических структур по стандартному набору изображений затруднено. В этом случае для исследования структуры белого вещества головного мозга может быть использована ещё одна модальность магнитно-резонансной томографии (МРТ), называемая диффузионно-взвешенной (ДВТ), которая позволяет получать изображения головного мозга *in vivo*, основываясь на информации о диффузии воды. Дополнением к ДВТ является диффузионно-тензорная томография (ДТТ), способная создавать количественные карты микроскопических смещений молекул воды, происходящих в биологических тканях за счёт физической диффузии.

Однако на данный момент методика имеет определённые ограничения. Можно выделить три основные проблемы, препятствующие применению ДВТ клиницистами: 1) большое число ложноположительных волокон; 2) невозможность нахождения различия и, как следствие, достоверного отображения пересекающихся, соприкасающихся и сливающихся волокон; 3) отсутствие воспроизводимости результата, зависимость от пользователя; 4) невозможность отображения трактов небольшой длины; 5) неустойчивость алгоритмов при работе с патологиями.

Одним из возможных подходов, на который стоит обратить внимание в целях усовершенствования результатов, может стать машинное обучение, заключающееся в использовании полностью свёрточной нейронной сети для изучения карт ориентации волокон.

В данной работе проводится литературный обзор основных моделей диффузии, алгоритмов, использующихся для построения проводящих путей головного мозга и программных пакетов, работающих на их основе, для выявления необходимого функционала с целью создания полноценного программного обеспечения, удовлетворяющего потребностям лучевой терапии.

PACS: 87.15.Vv., 87.50.C-, 87.53.Ly

УДК: 53.06, 616-71

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенная томография, трактография, головной мозг, радиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Возможности современной стереотаксической лучевой терапии обеспечивают осуществление облучения различных интракраниальных патологий с высокой степенью конформности, селективности и градиента дозы. Медицинские линейные ускорители обладают микро-мультитепестковыми коллиматорами для создания сложной формы радиационного поля, возможностью реализации современных техник облучения, таких как лучевая терапия с поперечной модуляцией интенсивности (IMRT) и объёмно-модулированная тера-

пия арками (VMAT), а также стереотаксической системой навигации. Подобные достижения позволяют реализовывать стереотаксическую лучевую терапию, подразумевающее подведение высокой дозы (13.5–30 Гр) за одну или несколько фракций.

Одним из важнейших этапов планирования облучения является визуализация патологического очага и окружающих его здоровых тканей. Для определения контуров мишеней и критических структур используются, как правило, T1w, T1w с контрастным усилением, T2w последовательности магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерная томография (КТ) (опционально могут быть использованы другие последовательности МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ангиография). Но следует отметить, что в случаях, когда критические структуры вплотную прилегают к опухоли, находятся внутри патологического очага полностью или частично (например, аденомы гипофиза, краниофарингиомы, глиомы зрительного нерва

*E-mail: kurazova@nsi.ru

†E-mail: ggorlachev@outlook.com

‡E-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru

§E-mail: Golanov@nsi.ru

и т.д.) определение чётких контуров (а значит, и выбор областей снижения дозы) критических структур по стандартному набору изображений затруднено.

В данном случае для исследования структуры головного мозга может быть использована ещё одна модальность МРТ, называемая диффузионно-взвешенной (ДВТ) [1, 2], которая позволяет получать изображения структуры белого вещества головного мозга *in vivo*, основываясь на информации о диффузии воды. На основе ДВТ возможна реализация трёхмерной реконструкции проводящих путей, называемая трактографией, которая в перспективе может быть использована для оптимизации нагрузок на критические органы [3].

Благодаря возможности построения карт распределения коэффициентов диффузии ДВТ имеет потенциал для автосегментации опухолей, прогнозирования клинического ответа, как со стороны патологии, так и появления эффектов со стороны органов риска.

1. ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕНЗОРНОЙ МОДЕЛИ ДИФФУЗИИ

О диффузии можно говорить, как о явлении, проявляющим себя на макроскопическом уровне как следствие микроскопического Броуновского движения. Обозначим начальное положение частицы в момент времени $t = 0$ вектором $\mathbf{r}_0$, а её последующее положение в момент времени $t = \tau$ — вектором $\mathbf{r}$. Обобщая уравнение Эйнштейна [4] на случай анизотропной среды, получаем:

$$D = \frac{1}{6\tau} \langle \mathbf{R}^T \cdot \mathbf{R} \rangle = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}, \quad (1)$$

где D — тензор диффузии, вектор $\mathbf{R} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$ показывает перемещение частицы. Можно показать, что этот тензор второго ранга является симметричным и положительно определенным, а также то, что его собственные значения вещественны.

Амплитуда спин-эхо сигнала $S(\mathbf{r})$, описывающая потерю сигнала в точке, из-за воздействия диффузионно-кодированных импульсов, дается формулой [5]

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) \langle e^{-i\varphi} \rangle \leq S_0(\mathbf{r}), \quad (2)$$

где $S_0(\mathbf{r})$ — сигнал в отсутствии диффузионных градиентов (т.е. $\|g\| = 0$), φ — фазовый сдвиг, а $\langle \dots \rangle$ представляет собой усреднение по ансамблю спинов, подверженных диффузии, которые вызывают вышеупомянутое уменьшение сигнала. Говоря более конкретно, если $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ представляет собой условную плотность вероятности нахождения спина в точке в момент времени τ , то при условии нахождения частицы в точке $\mathbf{r}_0$ в момент времени $t = 0$, выражение (2) можно переписать в виде

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) \int p(\mathbf{r} | \mathbf{r}_0, \tau) e^{-i\varphi(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r})} d\mathbf{r}. \quad (3)$$

Для изотропной среды функция условной плотности вероятности $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ определена как:

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{\sqrt{[4\pi\tau D(\mathbf{r})]^3}} e^{-\frac{\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_0\|}{4\tau D(\mathbf{r})}}, \quad (4)$$

где $D(\mathbf{r})$ определяет коэффициент диффузии (или измеряемый коэффициент диффузии). Комбинируя формулы (3) и (4) получим соотношение, определяющее связь между потерей фазовой когерентности под действием градиента и измеряемым сигналом $S(\mathbf{r})$:

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) e^{-bD(\mathbf{r})}, \quad (5)$$

где коэффициент b — это так называемый b -фактор, введенный в работе [5] и определенный как:

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \|g\|^2, \quad (6)$$

где γ — гиромагнитное отношение водорода (42.58 МГц/Тл), δ — длительность сигнала, Δ — время между приложением этих импульсов.

Из уравнения (6) видно, что b -фактор представляет собой коэффициент, целиком зависящий от параметров прикладываемого диффузионного градиента.

1.1. Вычисление тензора диффузии

Для вычисления тензора диффузии $D(\mathbf{r})$ необходимо получить несколько ДВТ в различных неколлинеарных направлениях градиента g_k ($k = 1, \dots, N$). Поскольку тензор является симметричным, он обладает шестью независимыми компонентами. Следовательно, нужно произвести как минимум шесть ДВ измерений $S_k(\mathbf{r})$ ($N = 6$), а также одно невзвешенное изображение $S_0(\mathbf{r})$. В общем, тензор диффузии может быть рассчитан путем решения следующей системы уравнений

$$S_k(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) e^{-b\hat{g}_k^T \cdot D(\mathbf{r}) \cdot \hat{g}_k}, \quad (7)$$

где $\hat{g}_k = \frac{g_k}{\|g_k\|}$.

Плотность распределения $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ для анизотропной среды:

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3 |D|}} e^{-\frac{(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^T \cdot D^{-1} \cdot (\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)}{4\tau}} \quad (8)$$

Также, поскольку $\|g_k\|$ различны, то b -фактор можно выразить следующим образом

$$b_k = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \|g_k\|^2. \quad (9)$$

Систему уравнений (7) удобнее переписать в виде:

$$\begin{bmatrix} (\hat{g}_{1x})^2 & 2\hat{g}_{1x}\hat{g}_{1y} & 2\hat{g}_{1x}\hat{g}_{1z} & (\hat{g}_{1y})^2 & 2\hat{g}_{1y}\hat{g}_{1z} & (\hat{g}_{1z})^2 \\ (\hat{g}_{2x})^2 & 2\hat{g}_{2x}\hat{g}_{2y} & 2\hat{g}_{2x}\hat{g}_{2z} & (\hat{g}_{2y})^2 & 2\hat{g}_{2y}\hat{g}_{2z} & (\hat{g}_{2z})^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ (\hat{g}_{Nx})^2 & 2\hat{g}_{Nx}\hat{g}_{Ny} & 2\hat{g}_{Nx}\hat{g}_{Nz} & (\hat{g}_{Ny})^2 & 2\hat{g}_{Ny}\hat{g}_{Nz} & (\hat{g}_{Nz})^2 \end{bmatrix}_G \begin{bmatrix} D_{xx}(\mathbf{r}) \\ D_{xy}(\mathbf{r}) \\ D_{xz}(\mathbf{r}) \\ D_{yy}(\mathbf{r}) \\ D_{yz}(\mathbf{r}) \\ D_{zz}(\mathbf{r}) \end{bmatrix}_{\tilde{D}(\mathbf{r})} = \begin{bmatrix} \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_1(\mathbf{r})} \\ \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_2(\mathbf{r})} \\ \vdots \\ \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_N(\mathbf{r})} \end{bmatrix}_{B(\mathbf{r})} \quad (10)$$

Для случая, когда измеряем всего 6 направлений, ($N = 6$) $\tilde{D}(\mathbf{r})$ может быть легко получен как:

$$\tilde{D}(\mathbf{r}) = G^{-1} \cdot B(\mathbf{r}). \quad (11)$$

Если же получено больше, чем 6 направлений, то систему уравнений можно решить, используя приближение наименьших квадратов. К примеру, если использовать линейное невзвешенное приближение наименьших квадратов, то:

$$\tilde{D}(\mathbf{r}) = (G^T \cdot G)^{-1} \cdot G^T \cdot B(\mathbf{r}). \quad (12)$$

1.2. Геометрическая интерпретация тензора диффузии

В диффузионно-тензорной трактографии (ДТТ) предполагается, что распределение молекул, подверженных диффузии характеризуется Гауссовой условной плотностью вероятности $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$, даваемой выражением (8). Отсюда становится ясно, что D есть ковариационная матрица, описывающая поступательное смещение молекулы, подверженной диффузии. Таким образом, D может быть связан с эллипсоидом (рис. 1), который является изоповерхностью плотности вероятности диффузии молекулы. В виду того, что D симметричный положительно определенный тензор второго ранга, он может быть разложен на собственные вектора (которые образуют ортогональный базис) и на вещественные собственные значения:

$$D = E \cdot \Lambda \cdot E^{-1}, \quad (13)$$

$$E = [e_1 \ e_2 \ e_3] \quad \Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}. \quad (14)$$

1.3. Другие модели диффузии

С момента появления ДВТ её обработка и анализ стали популярными направлениями исследований в области медицинской визуализации. Ввиду этого в последнее время появилось многообразие моделей диффузии (диффузионно-тензорный подход,

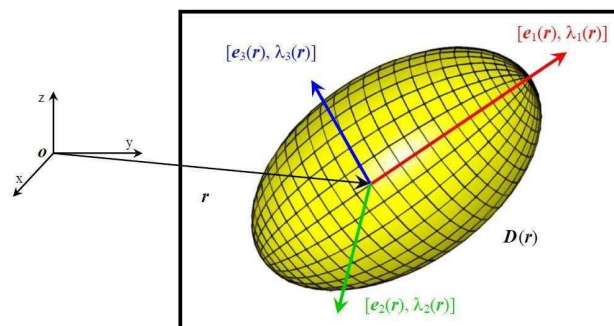


Рис. 1: Эллипсоид диффузии, главные оси которого являются собственными векторами тензора диффузии (по данным PhD работы Alexander Leemans [6])

HARDI, модель спектра диффузии, Q-ball и т.д.), алгоритмов трактографии (детерминированные и вероятностные), и соответственно, программных пакетов (ExploreDTI, 3D Slicer, MRTrix, FSL, AFNI, Camino, TORTOISE, TrackVis, MedINRIA и т.д.), работающих на их основе.

На сегодняшний день ДТТ является наиболее распространенной моделью диффузии, используемой для характеристики изменений в белом веществе головного мозга, однако она имеет ряд ограничений, и интерпретация её параметров не всегда проста [7]. В рамках ДТТ проблематично построение волокон в областях низкой анизотропии и множественных пересечений нервных волокон, в случае которых есть несколько выраженных направлений диффузии. Стоит отметить, что 60–90% вокселей мозга содержит именно множественные популяции волокон [8]. Поэтому было предложено ряд альтернативных моделей, призванных решить имеющиеся ограничения.

При больших значениях b -фактора становится значительным влияние куртозиса на измеренный сигнал, так как сигнал перестаёт описываться приближением Гаусса. Для анализа пространственного профиля измеряемого куртозиса, по аналогии с тензором диффузии, вводят тензор куртозиса [9]. Тензор куртозиса имеет более сложную структуру по сравнению с тензором диффузии: он имеет 15 независимых элементов и является тензором 4 ранга, что означает, что он должен быть представлен не двумерным массивом чисел (как это можно сделать для тензора диффузии), а четы-

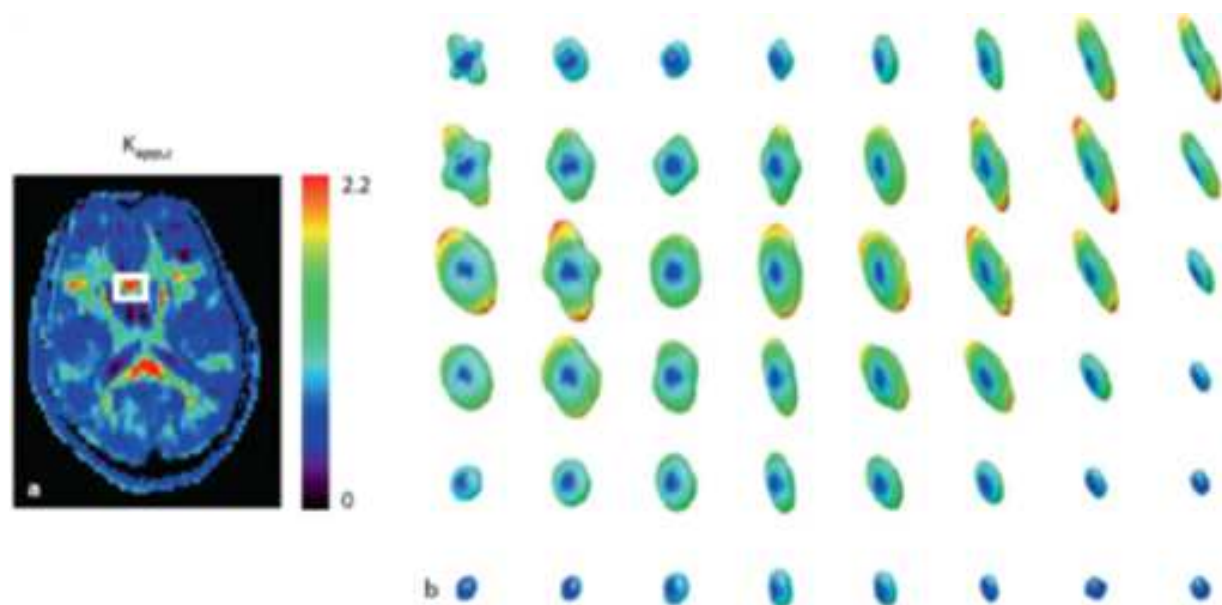


Рис. 2: Данные диффузионного тензора куртозиса головного мозга здорового человека. *a* — Проекция тензора куртозиса вдоль оси z , которая ортогональна плоскости изображения. Куртозис может быть интерпретирован как мера отклонения диффузии от свободной, гауссовой диффузии: величина куртозиса самая большая крупным в мозолистом теле (где нервные волокна плотно упакованы) и наименьшая в желудочках (где диффузия довольно свободна). *б* — Тензоры куртозиса для выделенного пространства (на изображении *a*), в области мозолистого тела. Куртозис наиболее сильный в направлении, перпендикулярном направлению волокон. В ликворе тензоры намного меньше, что отражает уменьшение ограничения диффузии в тканях. (по данным работы [10])

рехмерным. Более того, в случае описываемой модели тензор геометрически не может быть интерпретирован эллипсоидом, поскольку принимает более сложные формы. Здесь мы не будем вдаваться в подробности, а лишь представим данные тензора куртозиса, полученные для здорового человеческого мозга (рис. 2).

Потеря сигнала при использовании диффузионно-куртозисной модели:

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) e^{-bD(\mathbf{r}) + b^2 D^2 K/6} \quad (15)$$

Диффузионные данные с высоким угловым разрешением (HARDI — high angular resolution diffusion imaging) представляют собой усовершенствованную технологию получения диффузионных данных, использующую разложение сигнала по сферическим функциям (Constrained Spherical Deconvolution, CSD). Характерно применение высоких значения b -фактора ($\geq 2500 \text{ с/мм}^2$) и большого количества анизотропно направленных диффузионных градиентов (≥ 60).

Для получения информации о главных направлениях диффузии при разложении сигнала по сферическим функциям в каждом вокселе вычисляется функция распределения ориентации волокон (Orientation Distribution Function — ODF). Несмотря на то, что в условиях данной модели нет необходимости накладывать условия на количество волокон в вокселе и их пересечение, в методе HARDI CSD делаются следующие допущения:

1. радиус кривизны нервных пучков $\geq 10 \text{ мкм}$;

2. пренебрежение диффузии вне- и внутриаксональной воды между двумя пучками;
3. идентичность диффузионных характеристик всех волокон мозга;
4. аддитивность измеренного диффузионно-взвешенного сигнала: ДВ-сигнал в вокселе аппроксимируется суммой сигналов с разными направлениями диффузии.

Аксиально симметричная функции отклика $R(\theta)$ (где θ — полярный угол в сферической системе координат) описывает потерю сигнала, измеренного от одного когерентно направленного пучка волокон. В виду рассмотрения угловых характеристик (задающих направление диффузии в вокселе) в HARDI CSD удобно использовать сферическую систему координат. Исходя из допущения 4, потеря сигнала $S(\theta, \varphi)$ рассматривается как сумма сигналов от нескольких волокон, обладающих своей фракционной долей f_i :

$$S(\Theta, \varphi) = \sum_i f_i \hat{A}_i R(\Theta) \quad (16)$$

где $\hat{A}_i$ — это оператор поворота вдоль направления i -го нервного волокна.

Сигнал в вокселе может быть представлен как разложение вдоль единичной сферы по функциям отклика

$R(\theta)$ с использованием функции распределения ориентации волокон ODF — $F(\theta, \varphi)$:

$$S(\Theta, \varphi) = F(\Theta, \varphi) \otimes R(\Theta) \quad (17)$$

Далее функцию $F(\Theta, \varphi)$ необходимо разложить по сферическим гармоникам (каждая из которых характеризуется степенью гармоники n ($n \geq 0$) и фактором фазы m ($-n \leq m \leq n$), (чем выше n , тем лучше угловое разрешение), а функцию отклика $R(\theta)$ представить в виде ротационных гармоник (каждая задается степенью гармоники n ($n \geq 0$) и двумя фазовыми факторами m и l ($-n \leq m, l \leq n$)).

Исходя из этого, задачу разложения по сферическим гармоникам можно свести к матричному решению системы линейных уравнений, так как n -я степень разложения сигнала $S(\theta, \varphi)$ выражается следующим образом:

$$S_n = R^n F^n, \quad (18)$$

где F^n — n -я степень разложения по сферическим гармоникам $F(\theta, \varphi)$, вектор длины $(2n + 1)$, R^n — n -я степень разложения по ротационным гармоникам, матрица размера $(2n + 1)$ на $(2n + 1)$.

Недостатками методики HARDI CSD являются высокая чувствительность к шумовым артефактам, артефактам магнитной восприимчивости (T2-артефакты) и низкое отношение сигнал/шум при высоких степенях гармоник.

В модели спектра диффузии (DSI) диффузия описывается функцией плотности вероятности (PDF), которая для каждого вокселя определяет трехмерное распределение содержащихся в нем микроскопических смещений МР-видимых спинов [11]. Для этого требуется получение выборки декартова q -пространства, в результате чего получается большое количество ДВ-изображений, каждое из которых взвешивается в соответствии с собственным соответствующим q -вектором. Эти q -векторы расположены в обычной трёхмерной декартовой сетке для получения адекватной выборки ДВ-сигнала в зависимости от положения в q -пространстве. Таким образом, при выборке на регулярной сетке относительно тривиально выполнить требуемое трехмерное преобразование Фурье, чтобы получить оценку функции распространения (пропагатора) спина в каждом вокселе.

DSI требует больших импульсных градиентов поля и длительного времени сбора информации, что является самым большим препятствием для её повседневного использования [12,13,14].

Модель Q-ball (QBI) также позволяет разрешить несколько ориентаций пересекающихся волокон в одном вокселе и не требует каких-либо предположений о диффузионном процессе молекул воды. QBI реконструируется на основе отношения интересующего вектора функции ориентации диффузии (ODF) и ортогональной к нему плоскости, проецируемой на полученные данные q -пространства. ODF непосредственно

рассчитывается по ослабленному эхо-сигналу на оболочке в q -пространстве с фиксированным значением b -фактора на основе преобразования Радона.

$$ODF(\mathbf{u}) = \frac{1}{C} \int_{q^2 \mathbf{u}} E(q, \Delta) dq \quad (19)$$

где $\mathbf{u}$ — единичный вектор для желаемого направления ODF, C — нормировочная константа, E — ослабленный эхо-сигнал [15].

2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИФфуЗИОННЫХ ДАННЫХ

Как отмечалось во введении, ДТТ способна создавать количественные карты микроскопических смещений молекул воды, в частности, фракционной анизотропии (ФА) и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Использование различных карт количественных характеристик диффузии несёт в себе большой потенциал для лучевой терапии с позиций радиомикки, так как потенциально позволяет классифицировать опухоли [16], определять степень их злокачественности [16], быть предикторами патологии задолго до того, как она проявится морфологически, уточнять контуры опухоли (сегментация), а также прогнозировать течение и исход заболеваний, в частности клинический ответ на проведённое лучевое лечение.

В работе [17] было показано, что метод функционального диффузионного картирования на основе ИКД (обнаружение изменений в картах ИКД на протяжении всего периода лечения) позволяет выявить зоны повышенной плотности клеток, свидетельствующих о продолженном росте, в то время как T1 с контрастным усилением и FLAIR демонстрируют снижение сигнала в зоне интереса.

Касательно клинического эффекта после радиохирургического лечения в работе [18] была отмечена статистически значимая корреляция со значениями ФА, а именно то, что менингиомы с низким значением ФА реагировали на лечение лучше, чем менингиомы с большим ФА.

3. АЛГОРИТМЫ ТРАКТОГРАФИИ

Все алгоритмы трактографии можно условно разделить на детерминированные и вероятностные.

Общий принцип детерминированных алгоритмов трактографии заключается в использовании информации о направлении, описываемом тензором диффузии. Направление волокна соответствует основному собственному вектору тензора диффузии.

В наиболее популярном алгоритме FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking — выделение трактов непрерывным отслеживанием) выделение тракта

начинается в центре каждого вокселя, имеющего значение ФА выше заранее заданного порога, и продолжается параллельно главному направлению диффузии. В точке, где тракт пересекает воксель, направление меняется, согласно новому главному направлению. Итеративно продолжая подобные действия, восстановление тракта будет прерываться в вокселях с ФА меньше пороговой или в случае, если угол между новым и старым главным направлением диффузии окажется выше заранее заданного порога по углу.

К ограничениям детерминированных методов можно отнести следующее:

1. завышение порога фракционной анизотропии приводит к сложности визуализации проводящих путей в области отека мозгового вещества и субкортикальных отделах мозга;
2. уменьшение величины шага s приводит к уменьшению числа трактов.

Существенным ограничением методов детерминированной трактографии также является отсутствие информации об ошибке в процедуре отслеживания волокон. Трактография очень чувствительна к неопределенностям в оценке ориентации волокон: если на одном из шагов алгоритма тракт отклоняется в направлении ложного вокселя, и в дальнейшем ошибка будет накапливаться, то тракты могут заканчиваться преждевременно или путь может быть не найден в принципе. Вероятностные методы трактографии пытаются преодолеть это ограничение путем введения степени определённости, с которой волокна могут быть реконструированы.

Вероятностные алгоритмы оценивают распределение ориентаций волокон в каждом вокселе [19,20]. Среднее значение этого распределения равно ориентации, используемой в детерминированном методе, а ширина распределения пропорциональна неопределенности. Как только распределение известно, из каждой точки отсчёта алгоритма вычленивают тракты в количестве порядка 10^4 . Тракт вычисляется из оценки ориентации, взятой из распределения по всем вокселям. Таким образом, один и тот же тракт может следовать по разным путям. Из среднего числа «проходов» тракта через каждый из вокселей может быть получена карта вероятностей распространения волокон. В случае низкой неопределенности, все вероятные тракты пройдут по одной траектории.

Вероятностная трактография является гораздо более требовательной в смысле вычислений. Оценка распределения начальной ориентации, например, байесовская оценка параметров диффузии, реализованная в FSL BedpostX [19], занимает приблизительно 15 часов. Однако существуют и другие (не байесовские) методы, которые могут выполнять вероятностную реконструкцию всего мозга в более короткие временные рамки [21]. Из-за большого количества точек расчёта на воксель, вычислительных требований и менее интуитивной визуализации, вероятностная трактография

всего мозга менее распространена, чем детерминированная.

4. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ДИФфуЗИОННЫХ ДАННЫХ

Сравнительный анализ [22] показывает, что если разбить весь процесс обработки диффузионных данных на три основных этапа:

1. предварительная обработка — коррекция артефактов и удаление внемозговых тканей;
2. процессинг и визуализация — расчёт тензоров, скалярные карты, трактография;
3. количественный анализ — выделение области интереса, гистограммы, повоксельный анализ, пространственная статистика ориентации трактов),

то наибольшим образом этот спектр задач покрывают три программы — FDT (FSL), AFNI и 3D Slicer (все три продукта находятся в открытом доступе). Далее дается их краткое описание.

4.1 FMRIB's Diffusion Toolbox

FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT) (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) — это программный пакет для анализа диффузионно-взвешенных изображений. Этот пакет является частью библиотеки программного обеспечения FMRIB (FSL) и работает на операционных системах Windows и Mac. FDT имеет удобный графический интерфейс GUI, однако пользователь также может запускать программное обеспечение и в командной строке. Программа предоставляет инструменты для обработки данных, локального моделирования диффузии и трактографии, работающих независимо друг от друга, также включает в себя инструмент коррекции движения, искажений, вызванных действием вихревых токов, которые корректируются путем аффинной регистрации в эталонном объеме.

4.2 AFNI

AFNI (<https://afni.nimh.nih.gov/>) — это программное обеспечение, которое может выполнять визуализацию данных МРТ, усреднение и статистический анализ множества наборов функциональных данных и удобно в использовании в интерактивном режиме. Пользователь работает с окном, в котором имеются различные элементы управления для просмотра изображений, преобразования координат и вывода наборов данных. AFNI не затрачивает большое количество памяти и дискового пространства, и поэтому может работать на относительно недорогих рабочих станциях

Unix. Программа доступна бесплатно в форме исходного кода для некоммерческих исследовательских целей.

4.3 3D Slicer

3D Slicer (<https://www.slicer.org/>) — это программная платформа для анализа (включая регистрацию и интерактивную сегментацию) и визуализацию медицинских изображений. Является бесплатным программным обеспечением с открытым исходным кодом, доступным в нескольких операционных системах: Linux, MacOSX и Windows. 3D Slicer расширяем, так как имеет мощные возможности плагина для добавления алгоритмов и приложений. Поддерживает мультимодальность изображений, включая МРТ, КТ, диагностические исследования ядерной медицины и микроскопию. Стоит отметить, что 3D Slicer не одобрен для клинического применения и предназначен только для исследовательских целей.

Все перечисленные выше программные продукты подразумевают написание и/или понимание скриптов, что подразумевает большой объём ручной работы, малопрозрачной для непрограммистов. На данный момент в планировании лучевой терапии функционал по обработке диффузионных данных не доступен в рамках коммерческого специализированного программного обеспечения (ПО). Таким образом, клиницисту достаточно сложно определиться с конкретным выбором ПО для работы с диффузионными данными.

5. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАКТОГРАФИИ НА ОСНОВЕ ДИФфуЗИОННЫХ ДАННЫХ

Исследование [23] на основе синтетического фантома (с заранее известной геометрией 25 анатомически известных волокон) показывает, что большинство алгоритмов может воспроизвести до 90 % референсных волокон, однако, несмотря на такой впечатляющий результат, они также генерируют большое количество (в четыре раза превышающее число правильно реконструированных) ложноположительных трактов.

Учитывая результаты работы [23] и отмеченные ранее ограничения трактографии можно выделить следующие актуальными проблемы:

1. большое число ложноположительных волокон;
2. невозможность нахождения различия и, как следствие, достоверного отображения пересекающихся, соприкасающихся и сливающихся волокон;
3. отсутствие воспроизводимости результата, зависимость от пользователя;

4. невозможность отображения трактов небольшой длины;
5. неустойчивость алгоритмов при работе с патологиями.

Одним из интересных и перспективных направлений в анализе диффузионных данных и извлечения из них информации является подход на основе машинного обучения, заключающийся в использовании полностью свёрточной нейронной сети для изучения карт ориентации волокон.

В частности, в работе [24] постулируется, что единственным безопасным решением относительно ложных срабатываний на данный момент является подход, при котором каждый реконструированный тракт картируется с учётом анатомически известных волокон. Картирование осуществляется путем обучения полностью свёрточной нейронной сети (FCNN) на исходных пиковых изображениях ODF и картах ориентации референсных трактов (ТОМ — это карта только одного тракта, каждый воксель которой содержит не более одного вектора) в качестве входных данных. Таким образом, на выходе, вычитая из данных каждого вокселя произвольного тракта данные референсного, можно получить карту конкретного волокна. Если же каждый воксель тракта состоит исключительно из вокселей разных анатомически известных трактов, то его, в действительности, не существует.

По сравнению с предыдущими концепциями реконструкции конкретных пучков представленный вариант позволяет избегать различных громоздких этапов обработки, таких как построение трактов всего головного мозга, регистрации атласа или кластеризации, и самое главное, позволяет бороться с проблемой ложноположительных трактов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузионные данные несут большой потенциал для целей лучевой терапии. Помимо возможности трёхмерной реконструкции проводящих путей головного мозга для оптимизации дозовой нагрузки на них, данные могут стать ещё одним важным инструментом создания прогностических моделей клинического ответа на проведённое лучевое лечение (радиобиологическое моделирование). Однако на данный момент методика имеет определённые ограничения. Одним из возможных подходов, на который стоит обратить внимание в целях усовершенствования результатов, может стать машинное обучение.

- [1] *Basser P. J., Mattiello J., Le Bihan D.* Biophysical journal. 1994. **66**, N 1. P. 259.
- [2] *Basser P. J., Mattiello J., Le Bihan D.* Journal of magnetic resonance. Series B. 1994. **103**, N 3. P. 247.
- [3] *Gavin C. G., Ian Sabin H.* J. Neurosurgery. 2016. **125**, N 1. P. 139.
- [4] *Einstein A.* Annalen der Physik. 1905. **322**, N 8. P. 549.
- [5] *Hashemi R. H., Bradley W. G., Lisanti C. J.* MRI. The Basics. Lippincott Williams & Wilkins. Ph., 2003.
- [6] *Leemans A.* Modeling and Processing of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Images for Improved Analysis of Brain Connectivity. PhD thesis. University of Antwerp, Antwerpen, 2006.
- [7] *Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., Grenier P., Cabanis E., Laval-Jeantet M.* Radiology. 1986. **161**, N 2. P. 401.
- [8] *Jeurissen B., Leemans A., Tournier J. D., Jones D. K., Sijbers J.* Hum Brain Mapp. 2013. **34**, N 11. P. 2747.
- [9] *Jones D. K., Cercignani M.* NMR Biomed. 2010. **23**, N 7. P. 803.
- [10] *Jensen J. H., Falangola M. F., Hu C., Tabesh A., Rapalino O., Lo C., Helpert J. A.* NMR Biomed. 2011. **24**. P. 452.
- [11] *Laun F. B., Fritzsche K. H., Kuder T. A., Stieltjes B.* Radiology. 2011. **51**. P. 170–179.
- [12] *Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Meuli R., Honey C. J., Wedeen V. J., Sporns O.* Mapping the structural core of human cerebral cortex. // PLoS Biol. 2008. **6**, N 7. P. 159.
- [13] *Deutsch G. K., Dougherty R. F., Bammer R.* Cortex. 2005. **41**, N 3. P. 354.
- [14] *Mori S., Zijl P. C.* NMR in Biomedicine. 2002. **15**. P. 468.
- [15] *Wedeen V. J., Hagmann P., Tseng W. Y.* Magnetic Resonance in Medicine. 2005. **54**. P. 1377.
- [16] *Campbell J. S., Siddiqi K., Rymar V. V.* Neuroimage. 2005. **27**, N 4. P. 725.
- [17] *Schminda K. M.* CNS Oncology. 2012. **1**, N 2. P. 169.
- [18] *Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ikushima I., Shigematsu Y., Hirai T., Okuda T., Liang L., Ge Y., Komohara Y. et al.* J. Magn. Reson. Imaging. 1999. **9**, N 1. P. 53.
- [19] *Speckter H., Bido J., Hernandez G., Mejna D. R., Suazo L., Valenzuela S., Perez-Then E., Stoeter P. J.* Neurosurgery. 2016. **125**, N 1. P. 83.
- [20] *Behrens T. E., Berg H. J., Jbabdi S., Rushworth M. F., Woolrich M. W.* Neuroimage. 2007. **34**, N 1. P. 144.
- [21] *Parker G. J. M., Alexander D. C.* Probabilistic anatomical Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005. **360**, N 1457. P. 893.
- [22] *Lazar M.* NMR Biomed. 2010. **23**, N 7. P. 821.
- [23] *Fillard P., Descoteaux M., Goh A., Gouttard S., Jeurissen B., Malcolm J., Ramirez-Manzanera A., Reisert M., Sakaie K., Tensaouti F. et al.* Neuroimage. 2011. **56**, N 1. P. 220.
- [24] *Maier-Hein K. H., Neher P. F., Houde J. -C., Ciftci M. -A., Garyfallidis E., Zhong J., Chamberland M., Yeh F. -C., Lin Y. -C., Descoteaux M. et al.* Nature Communications. 2017. **8**, N 1. P. 1349.
- [25] *Wasserthal J., Neher P. F., Maier-Hein K. H.* Tract Orientation Mapping for Bundle-Specific Tractography. Springer. Sw., 2018.

Outlook for using of diffusion magnetic resonance imaging in the radiation therapy planning

K. A. Urazova^{1,3,a}, G. E. Gorlachev^{2,b}, A. P. Chernyaev^{3,c}, A. V. Golanov^{1,d}

¹«N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow 125047, Russia

²«N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow 115478, Russia

³Department of accelerator's physics and radiation medicine, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University Moscow 119991, Russia

E-mail: ^akurazova@nsi.ru, ^bggorlachev@outlook.com, ^cchernyaev@yandex.ru, ^dGolanov@nsi.ru

One of the most important stages of therapy planning is the visualization of the pathological target and the surrounding healthy tissues. In cases where critical structures are closely adjacent to a tumor, located inside the pathological target in whole or in part (for example, pituitary adenomas, craniopharyngiomas, optic nerve gliomas), determining the outlines of critical structures from a standard set of images is difficult. In this case, for studying the structure of the brain white matter, another MRI modality, called diffusion-weighted (DWI), can be used, which allows for in vivo measurements of white matter fiber orientation based on information about the diffusion of water. An addition to DWI is diffusion-tensor tomography (DTT), capable of producing quantitative maps of microscopic natural displacements of water molecules that occur in tissues as part of the physical diffusion process.

However, now the technique has certain limitations. There are three main problems that prevent the use of DWI by clinicians: 1) high number of false-positive results; 2) the difficulty with crossing, «kissing» and banding fibers; 3) the lack of reproducibility of the result, dependence on the user; 4) the inability to display paths of small length; 5) the instability of algorithms when working with pathologies.

One possible approach that is worth paying attention to in order to improve the results may be machine learning, which consists in using a fully convolutional neural network to study fiber orientation maps.

The purpose of the report is literature review of the main diffusion model, tractography algorithms and compare software packages based on them for identifying the necessary functionality to create complete software for radiation therapy.

PACS: 87.15.Vv., 87.50.C-, 87.53.Ly.

Keywords: magnetic resonance imaging, diffusion-weighted tomography, tractography, brain, radiotherapy.

Received 21 March 2018.

Сведения об авторах

1. Уразова Ксения Александровна — инженер-физик, аспирант; e-mail: kurazova@nsi.ru.
2. Горлачёв Геннадий Ефимович — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; e-mail: ggorlachev@outlook.com.
3. Черняев Александр Петрович — доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой; e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru.
4. Голанов Андрей Владимирович — член-корр. РАН, доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. отделением радиохирургии и радиотерапии; e-mail: Golanov@nsi.ru.