

MR zobrazení tenzorů difuze centrálního nervového systému

M. Keřkovský

Radiologická klinika Fakultní Nemocnice Brno a LF MU

J. Tintěra

Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie

Institut Klinické a Experimentální Medicíny

Obsah

1. Úvod	3
2. Technické aspekty	5
2.1. MR zobrazení difuze	5
2.1.1. Sekvence DWI.....	5
2.1.2. Směrová závislost difuze	6
2.1.3. ADC mapa	7
2.2. Zobrazení tenzoru difuze.....	10
2.2.1. Zobrazení výsledků DTI.....	12
2.2.2. Limitace a nové směry v technice DTI	16
2.3. DWI a DTI zobrazení míchy.....	18
3. Indikace a příklady praktických aplikací DTI	20
3.1. DTI jako předoperační vyšetření	20
3.2. DTI jako citlivý ukazatel patologie bílé hmoty mozku	24
3.3. Využití DTI pro diagnostiku onemocnění míchy	28
4. Závěr	32
Seznam zkratk.....	33
Citovaná literatura.....	34

1. Úvod

Zobrazení magnetickou rezonancí (MR) je v dnešní době již dobře etablovanou vyšetřovací modalitou, hojně využívanou pro diagnostiku nejrůznějších onemocnění mozku či míchy. Tato metoda, která původně vychází z principů klasické nukleární magnetické rezonance uplatňující se v analytické chemii, je užívána přibližně od konce 70. let, kdy se začala prakticky uplatňovat v medicíně a biomedicínském výzkumu. Je zcela neinvazivní, disponuje vysokou kvalitou zobrazení a excelentním kontrastem měkkých tkání, což mimo jiné přináší možnost snadnější diferenciaci normální od patologické tkáně, mnohdy dokonce bez použití kontrastní látky. Zejména pro tuto vlastnost je tato dnes již poměrně dobře dostupná zobrazovací modalita dnes a denně oceňována v běžné praxi. MR má nesporný význam i z hlediska výzkumného; nové možnosti sub-milimetrového zobrazení rychlými akvizicemi otevírají cesty ke stopování nejrůznějších funkčních drah v organizmu, posouzení metabolismu či krevního průtoku za fyziologických i patologických podmínek umožňují například různé techniky perfuzního MR zobrazení.

Možnosti zobrazení pomocí MR jsou velmi široké a heterogenní, neboť tato metoda umožňuje využití velkého množství tzv. zobrazovacích sekvencí, z nichž každá nabízí jiné charakteristiky výsledného obrazu vyšetřovaných tkání ve smyslu kontrastu a prostorového rozlišení. Lze říci, že využití jednotlivých sekvencí je vhodné různě u různých patologií či diagnóz, což vede k nutnosti sestavit vyšetřovací protokoly dedikované pro jednotlivé typy onemocnění či ve specifických případech přímo na míru jednotlivým pacientům. Mezi tzv. konvenční sekvence využívané při diagnostice centrálního nervového systému (CNS) se řadí vedle T1 a T2 váženého obrazu též sekvence potlačující selektivně signál tekutiny (FLAIR – fluid attenuated inversion recovery) nebo signál tuku (STIR – short-tau inversion recovery) či sekvence „true“ inversion recovery využívané zejména pro vysoký kontrast šedé a bílé hmoty mozkové.

Jakkoliv je však metoda MR již od počátků inovativní a technicky vespělá, v některých oblastech zobrazovací neurodiagnostiky při využití konvenčních sekvencí již naráží na limity svých možností. Jako příklady lze v této souvislosti uvést poměrně nízkou senzitivitu T2 vážených sekvencí při detekci hyperakutní ischemie nebo obtíže při diferenciální diagnostice ložiskových prstenčitých lézí mozku, kde ani aplikace kontrastní látky neumožňuje spolehlivě

odlišit zánětlivou etiologii onemocnění od etiologie tumorózní, což je přitom stěžejní pro volbu vhodné léčby a další osud nemocného. Další velkou oblastí, kde konvenční metody neposkytují dostatek potřebných informací je zobrazení bílé hmoty mozku či míchy. Tato se při zobrazení konvenčními technikami jeví jako poměrně homogenní tkáň, což zjevně neodpovídá skutečnosti, neboť např. bílá hmota mozková je, jak známo, složitá vysoce strukturálně organizovaná tkáň s anatomicky definovatelnými nervovými drahami různého průběhu. Klasické techniky spinového a gradientního echa však neumožňují zobrazení této vnitřní struktury a naráží zde tak na hranice svých možností.

Některé ze zmiňovaných problémů pomáhá řešit technika difuzně váženého zobrazení (diffusion weighted imaging, DWI), která umožňuje zobrazení difuze molekul vody ve tkáni, čímž svým způsobem posouvá diagnostiku od makroskopické strukturální diagnostiky do oblasti molekulárního zobrazování a poskytuje tak další cenné informace. Metoda zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging, DTI) technicky vychází z principů DWI zobrazení, za pomoci sofistikovaného výpočetního zpracování obrazových dat difuze umožňuje podrobnější zhodnocení struktury bílé hmoty mozku či míchy.

Cílem tohoto textu je seznámit čtenáře se základními technickými aspekty DTI a demonstrovat praktické možnosti využití této metody v běžné praxi MR diagnostiky.

2. Technické aspekty

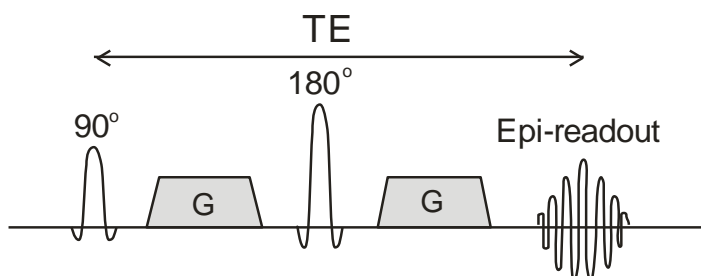
2.1. MR zobrazení difuze

Jako difuze se označuje náhodný pohyb molekul vody ve tkáni označovaný jako tzv. Brownův pohyb. Tento jev může za určitých podmínek ovlivnit intenzitu signálu sekvencí spinového i gradientního echa MR zobrazení. Zatímco intenzita signálu konvenčních sekvencí závisí především na hustotě protonů a jejich relaxačních časech v jednotlivých tkáňových okrcích, sekvence DWI se díky silnému přídatnému gradientu magnetického pole stávají citlivými na proces difuze vody ve tkáni, což zásadním způsobem ovlivňuje výsledný obraz. Ve voxelech (základních elementech vyšetřovaného objemu), které obsahují stacionární protony, způsobí symetrický časový průběh gradientů rozfázování a opětovné sfázování precese spinů, takže nedojde k žádnému úbytku signálu. Náhodný pohyb molekul vody ve voxelech s vysokým stupněm difuze oproti tomu vede k neúplnému sfázování, což vede k poklesu intenzity signálu (1). V konečném obraze se proto oblasti s restrikcí difuze jeví jako hyperintenzní, oblasti s volnou difuzí jako hypointenzní.

2.1.1. Sekvence DWI

V současnosti je většina difuzně vážených sekvencí založena na Stejskal-Tannerově technice (2; 3; 4). Tato využívá umístění dvou časově zcela symetrických pulzů gradientů magnetického pole okolo radiofrekvenčního 180° pulzu spinového echa (Obr. 1).

Obr. 1. Schéma difuzně vážené sekvence spinového echa s použitím symetrických přídatných gradientních pulzů (G).



Senzitivita sekvence vůči difuzi může být upravena amplitudou a trváním zmiňovaných gradientů. Čím mají gradientní pulzy vyšší amplitudu anebo delší trvání, tím je také sekvence citlivější k difuzivitě molekul vody ve tkáni, která pak ve výsledném obraze vykazuje nižší intenzity signálu. Parametr sekvence definující míru difuzního vážení se označuje jako tzv.

b faktor, který je funkcí amplitudy, trvání a prostorové distribuce gradientních pulzů (5). Hodnoty b faktoru se v praxi obvykle pohybují v rozmezí 0-1000 s/mm². Konstrukce sekvence DWI může být typu „multi-shot“ nebo „single-shot“, které se dnes nejčastěji využívají pro rutinní DWI zobrazení mozku. V případě „single-shot“ provedení je použit pouze jeden excitační (90°) radiofrekvenční pulz a poté je nabrán technikou echo-planárního zobrazení (EPI) celý k-prostor (6); ten představuje soubor všech signálů, které jsou v průběhu této jedné vyšetřovací MR sekvence nasnímány, přičemž jednotlivé signály (echa) jsou vkládány do matice řádků k-prostoru podle aktuální hodnoty fáze kódujícího gradientu. Výhodou EPI single-shot techniky je především vysoká rychlost akvizice dat umožňující použití tenkých vrstev, v případě DTI též množství opakovaných měření provedených v relativně krátkém čase a také malá citlivost sekvence na artefakty způsobené pohybem a pulzací mozku. Nevýhodou může být citlivost sekvence k susceptibilním artefaktům nebo nízký poměr signál/šum (7).

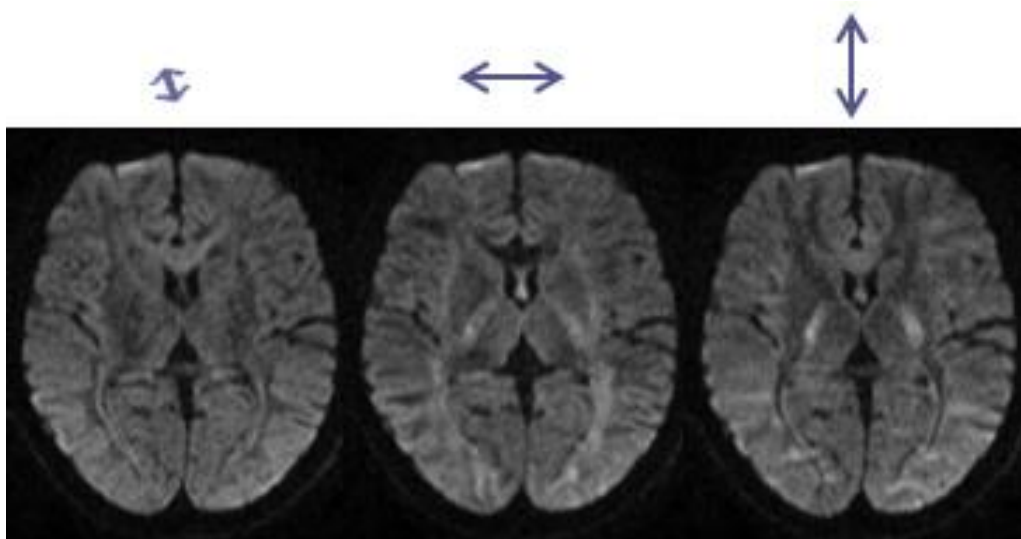
2.1.2. Směrová závislost difuze

Kdyby zobrazovaná tkáň měla absolutně homogenní strukturu bez jakékoliv směrově závislé strukturální organizace, difuze molekul vody by probíhala ve všech směrech stejně a výsledný obraz DWI by byl proto stále stejný bez ohledu na směr působícího gradientního pulzu. Bylo však zjištěno, že v reálných tkáních je difuze molekul vody více či méně směrově závislá, tento jev je označován jako anizotropie difuze. Zvláště výrazná je anizotropie difuze ve strukturálně vysoce organizovaném prostředí, jako je například bílá hmota mozku či míchy. Změna signálu díky difuzi je výraznější, pokud je gradientní pulz DWI sekvence aplikován ve směru průběhu axonů nervových drah (8; 9).

Klinicky nejčastěji využívané difuzně vážené sekvence, jejichž účelem není detekce anizotropie, nýbrž zobrazení celkové míry difuzivity vody ve tkáni, řeší směrovou závislost signálu vytvořením tzv. izotropního obrazu, který vznikne zprůměrováním tří difuzně vážených obrazů, u nichž je gradient aplikován postupně ve třech na sebe kolmých směrech (Obr. 2) a možné je i aplikovat komplexnější časový průběh gradientů vypočtený tak, že měřený signál obsahuje již „zprůměrovanou“ hodnotu, která je na směrech nezávislá (přesněji matematicky řečeno stopu (trace) matice difúzního tenzoru).

Naopak účelem DTI zobrazení je detekce anizotropie difuze ve tkáni, tato metoda přímo využívá jevu směrové závislosti difuze na orientaci magnetických gradientů, což bude diskutováno dále.

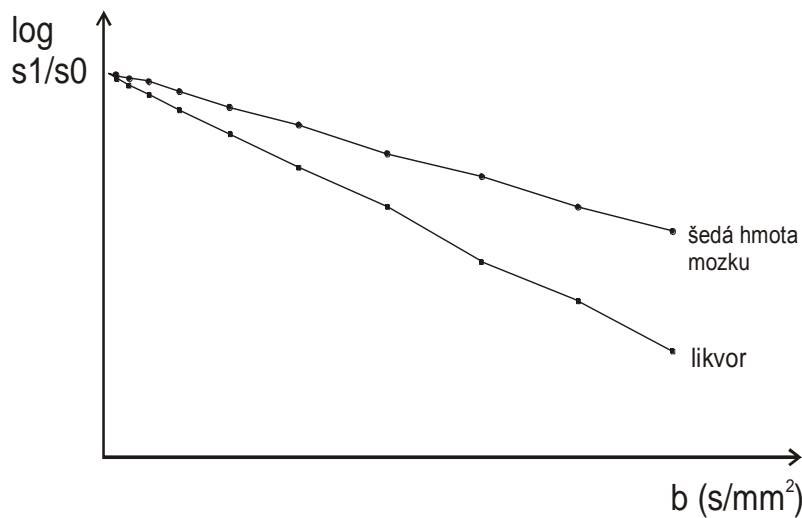
Obr. 2. Tři opakované obrazy DWI zobrazení s aplikací gradientů ve třech na sebe kolmých směrech (na obrázku vlevo v kraniokaudálním směru, uprostřed v latero-laterálním směru a na obrázku vpravo ve ventrodorsálním směru, intenzity v jednotlivých oblastech bílé hmoty se zřetelně mění v závislosti na směru působení gradientu. Šipky znázorňují směr působení gradientu.



2.1.3. ADC mapa

Míru difuze lze vyjádřit číselně hodnotou ADC (Apparent Diffusion Coefficient), udává se nejčastěji v jednotkách mm^2/s . K výpočtu hodnoty ADC v konkrétním voxelu je třeba znát intenzitu jeho signálu při použití minimálně dvou různých hodnot b faktoru, neboť závislost signálu na ADC a b faktoru můžeme většinou považovat do značné míry za monoexponenciální (obsahuje-li tkáň více komponent s různou velikostí difuze je závislost multiexponenciální a ke kvantifikaci je potřeba mnohem více měření s různými hodnotami b faktoru). Při grafickém vyjádření odpovídá hodnota ADC sklonu křivky logaritmické závislosti intenzity signálu na velikosti b faktoru (10) (Obr. 3). V praxi se pro výpočet ADC mapy často používá pouze dvou měření. Jedno z měření zcela postrádá přídatný gradient difuze ($b=0$), výsledný obraz je tedy T2 vážený a efekt tkáňové difuze se zde neprojeví. Druhá akvizice využívá nenulové hodnoty amplitudy gradientního pulzu (např. $b=1000\text{s}/\text{mm}^2$).

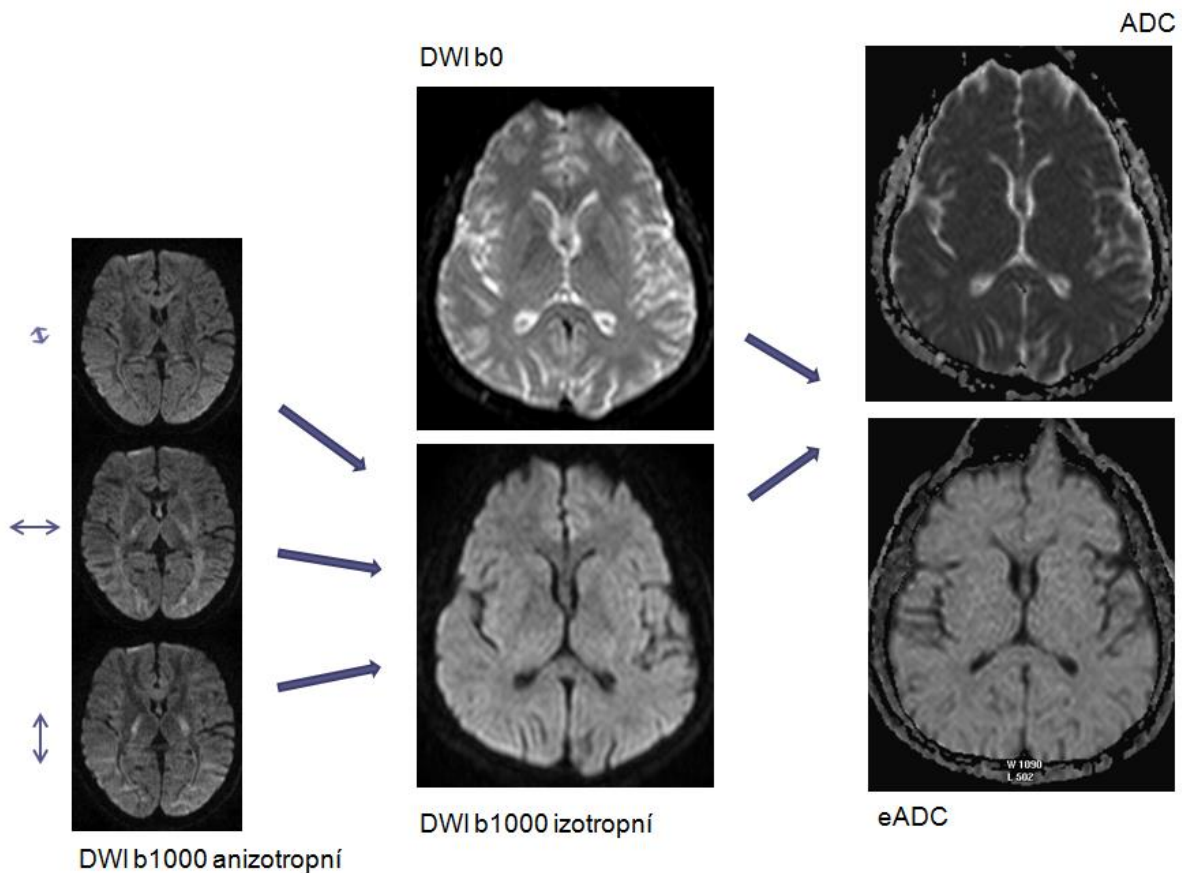
Obr. 3. Příklad grafického vyjádření závislosti intenzity signálu na hodnotě b faktoru pro šedou hmotu mozku a likvor.



Při vlastní akvizici dat DWI je tedy typicky provedeno jedno měření s nulovou hodnotou b faktoru (b_0 zobrazení), dále tři difuzně vážená měření s aplikací nenulového gradientu ve třech na sebe kolmých osách. Z těchto obrazů je spočten průměrný – tzv. izotropní obraz difuze a s použitím b_0 obrazu je dále rekonstruována ADC mapa (Obr. 4). Vlastní hodnoty ADC lze vypočítat podle vzorce $ADC_i = -\ln(S_i/S_0)/b$, kde ADC_i odpovídá hodnotě ADC v daném voxelu, S_i intenzitě signálu izotropního difuzně váženého obrazu s určitým b faktorem a S_0 intenzitě signálu bez aplikace příslušného gradientu.

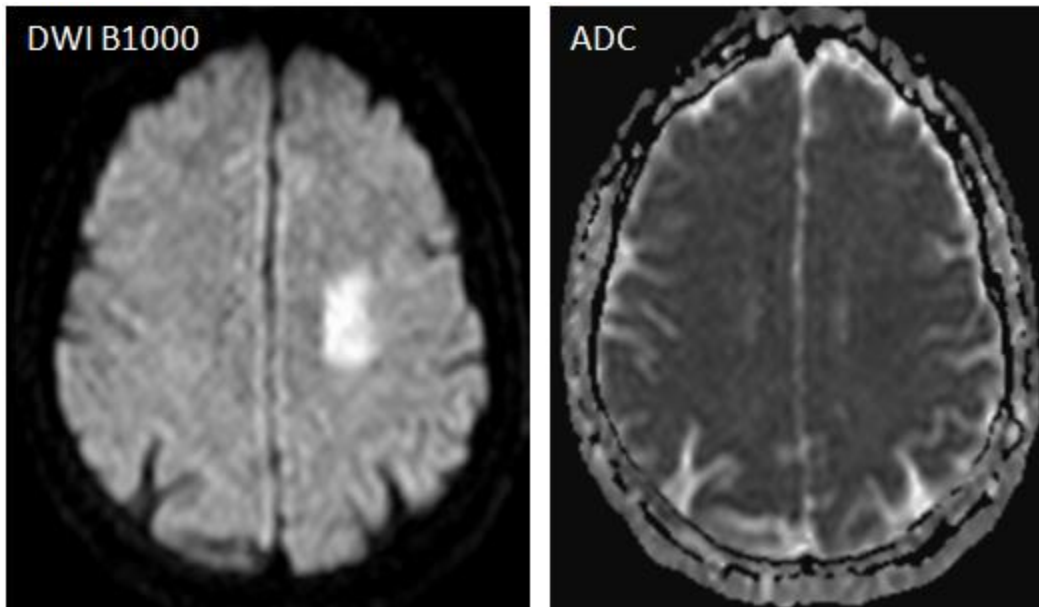
Oblasti s vysokou mírou difuze (např. volná voda) jsou na izotropním DWI zobrazení hyposignální, na ADC mapách se jeví jako hypersignální, kde lze naměřit vysoké hodnoty ADC. Oblasti s restrikcí difuze jsou naopak v DWI obraze hyperintenzní, na ADC mapách mají intenzity signálu nízké. Při praktickém hodnocení většinou pátráme po oblastech restrikce difuze, tedy hypointenzitě na ADC mapách, což může při hodnocení působit poněkud nezvykle vzhledem k tomu, že většina běžných patologií při MR zobrazení mozku má v T2 obraze vysoký signál. Z tohoto důvodu lze zhotovit tzv. mapu eADC, která představuje negativní exponenciální obraz ADC mapy a oblasti restrikce difuze zde jsou hyperintenzní (11).

Obr. 4. Schematické znázornění postupu při rekonstrukci ADC/eADC mapy.



Z výše uvedeného by mohla vyplynout otázka, k čemu je vlastně nutné provádět rekonstrukce ADC mapy, když můžeme hodnotit restrikci difuze přímo z izotropního DWI obrazu. Jednou odpovědí je možnost kvantifikace, tedy měření číselných ADC hodnot ve zvolených oblastech zájmu vyšetřované oblasti. Druhý důvod souvisí s existencí tzv. efektu T2 „prozáření“ (T2 shine through effect), který spočívá v tom, že T2 hyperintenzita (přesněji řečeno dlouhá T2 relaxační konstanta) určité léze může způsobit i zvýšení signálu v izotropním DWI obraze, což je možné mylně interpretovat jako vysokou míru restrikce difuze (11). ADC (nebo eADC) mapy oproti tomu tento efekt eliminují a umožní objektivně zhodnotit skutečnou míru difuzivity v určité oblasti mozku či míchy (*Obr. 5*). Obecně lze tedy říci, že nález hyperintenzity na DWI je nutné vždy korelovat s ADC mapou, která by proto měla být standardně zhotovena v rámci každého difuzně váženého vyšetření CNS.

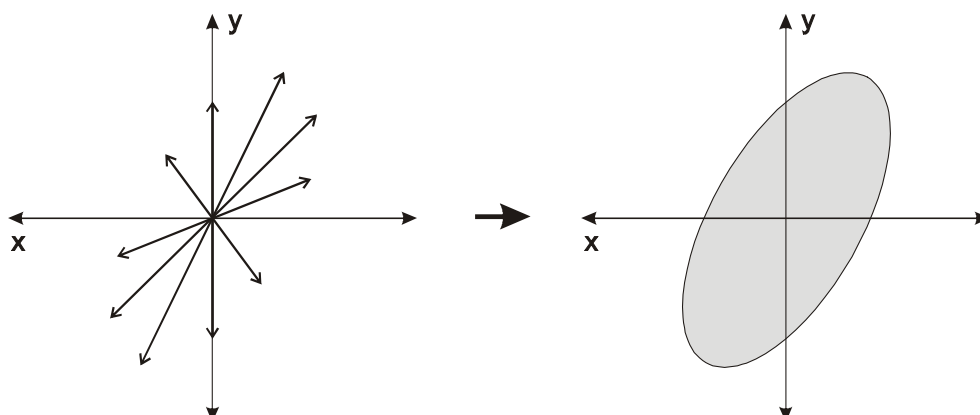
Obr. 5. DWI vyšetření u pacienta se subakutní ischemií v bílé hmotě vlevo supratentoriálně. V DWI obraze ($b=1000$) je stále patrna hyperintenzita, ADC hodnoty se však již výrazněji neliší od okolní bílé hmoty – v odstupu cca 2 týdnů od vzniku iktu došlo ke zvýšení („normalizaci“) ADC hodnot. Samotné DWI měření zde skutečnou míru difuze nadhodnocuje, absence hodnocení DWI společně s ADC mapou by v tomto případě mohlo vést k chybnému odhadu stáří ischemie.



2.2. Zobrazení tenzoru difuze

Zobrazení tenzorů difuze (DTI) je relativně nová metoda MR zobrazení, jejíž technické základy byly poprvé popsány v roce 1994 (12). Jedná se v současné době o jedinou metodu schopnou zobrazení nervových drah bílé hmoty mozku a míchy, které představují z hlediska difuzivity molekul vody vysoce anizotropní prostředí vzhledem k paralelnímu uspořádání průběhu axonů. Je nasnadě, že molekuly vody v tomto prostředí daleko snáze difundují podél dlouhé osy svazků než napříč; dominantní směr difuze v bílé hmotě v zásadě odpovídá směru průběhu nervových drah. Tuto směrovou závislost můžeme ozřejmit pomocí opakované aplikace gradientu magnetického pole v několika různých směrech (typicky v 6 až 64) s měřením difuzivity v každém jednotlivém voxelu. Vektory vyjadřující míru difuze v jednotlivých směrech těchto opakovaných měření jsou potom využity pro matematickou konstrukci 3D elipsoidu, jehož tvar a orientace charakterizuje anizotropii difuze v jednotlivých voxelích (Obr. 6). Pro výpočet parametrů elipsoidu je potřeba měření minimálně v šesti různých směrech orientace gradientu (13).

Obr. 6. Zjednodušené zobrazení elipsoidu konstruovaného na základě měření šesti vektorů difuze v různých orientacích.



Tvar elipsoidu může být popsán pomocí tří hodnot λ_1 , λ_2 a λ_3 , které reprezentují velikost tří hlavních os elipsoidu. Z matematického hlediska je tenzor popsán maticí 3x3 s právě 6 nezávislými hodnotami a pokud je tato matice diagonalizována, tzn. převedena na tvar, kdy všechny nediagonální členy jsou nulové, pak diagonální členy jsou λ_1 , λ_2 a λ_3 . Hodnota λ_1 odpovídá tzv. hlavnímu vektoru elipsoidu, který je orientován ve směru maximální difuzivity, další dvě hodnoty λ_2 a λ_3 udávají velikost vektorů kolmých na tento hlavní vektor. Hodnoty λ_1 , λ_2 a λ_3 jsou také nazývány vlastními vektory (eigen vektory). Z těchto parametrů lze vypočítat několik skalárních veličin, u nichž nejvýznamnější je hodnota frakční anizotropie (FA), která udává relativní míru anizotropie v daném voxelu (0-1) a hodnota střední difuzivity (mean diffusivity, MD), která vyjadřuje celkovou míru difuzivity nezávislé na anizotropii difuze. Zmiňované parametry lze vypočítat podle následujících vzorců (5):

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

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

Zprůměrováním dvou kratších vektorů orientovaných kolmo na hlavní vektor elipsoidu získáme hodnotu tzv. radiální difuzivity:

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

Pokud jsou k dispozici kompletní data akvizice DTI, je pro výpočet průměrné (izotropní) difuzivity nejčastěji využíván parametr MD, nicméně i z dat DTI lze vypočítat hodnotu ADC, jejíž význam je prakticky totožný, a to pomocí zprůměrování ADC hodnot ze tří měření se vzájemně kolmou orientací směru gradientu:

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

2.2.1. Zobrazení výsledků DTI

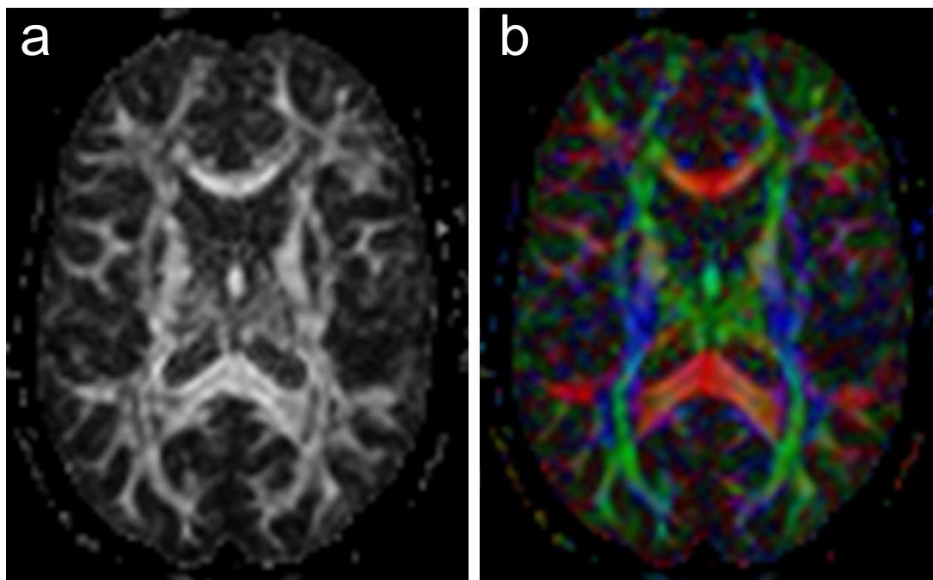
Grafická prezentace výše uvedených měření je poměrně problematická, neboť výsledná informace je pro každý voxel definována mnoha různými hodnotami. V praxi se proto při zobrazení využívá určitého zjednodušení. Jednou z možností je zobrazení mapy frakční anizotropie (FA), která vyjadřuje míru směrové závislosti (anizotropie) difuze, tato však postrádá informaci o orientaci vektorů v jednotlivých voxelech. Parametr FA je možno kvantifikovat pomocí relativního koeficientu nabývajících hodnot v rozmezí 0 až 1. Krajní hodnoty zde představují spíše teoretický stav absolutně směrově závislé (1) nebo nezávislé (0) difuze. Bílá hmota mozku a míchy, která se vyznačuje poměrně vysokou mírou anizotropie difuze, se zobrazí ve výsledných mapách FA světlejší v porovnání s šedou hmotou. Index FA je v současnosti jedním z nejčastěji používaných parametrů ve výzkumu patologie bílé hmoty (14).

Další možností zobrazení je 2D obraz s barevným kódováním směru difuze. Základy této metody položili Pajevic a Pierpaoli, kteří v roce 1999 navrhli barevně kódovaná schémata za účelem zobrazení komplexní prostorové informace o architektuře bílé hmoty do dvoudimenzionálního obrazu (15). V tomto případě je v jednotlivých voxelech barevně označena směrová orientace nejdelší osy elipsoidu, potažmo dominantní směr průběhu nervových vláken. Červená barva označuje pravo-levý průběh vláken, zelená předozadní průběh a modrá barva označuje okrsky s dominantně vertikálním průběhem vláken (*Obr. 7*).

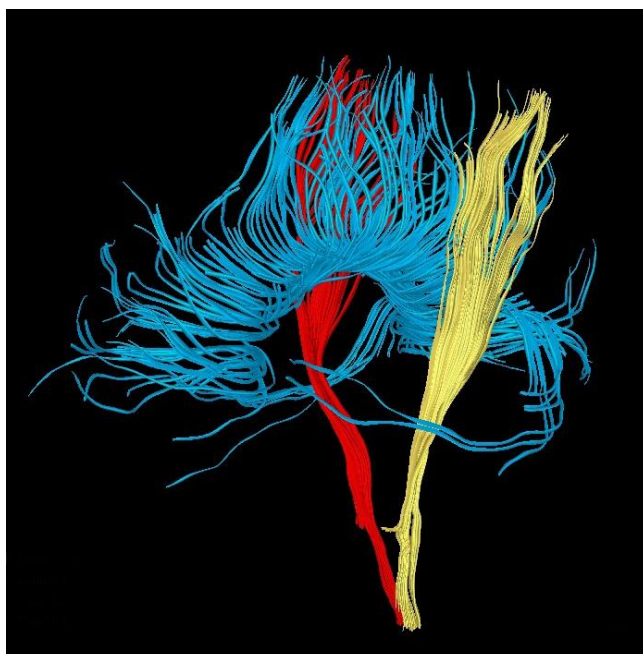
Výpočetně nejnáročnější je 3D zpracování – tzv. traktografie (fiber-tracking), které je založeno na „stopování“ převládajícího směru difuze za předpokladu, že tento odpovídá skutečnému směru průběhu nervových traktů (16; 17). Tato technika tak umožňuje

rekonstrukci průběhu jednotlivých drah a jejich zobrazení ve 3D prostoru, nebo vytvoření jejich projekce do základních strukturálních obrazů konvenčních MR sekvencí (Obr. 8).

Obr. 7. DTI zobrazení mozku. **a.** Mapa frakční anizotropie vyjadřuje míru směrové závislosti difuze v jednotlivých oblastech. **d.** Směrová mapa difuze s barevným kódováním dominantního směru difuze, potažmo průběhu nervových drah.



Obr. 8. 3D rekonstrukce komisurálních traktů kalózního tělesa (modrá) a obou kortikospinálních drah (žlutá, červená).



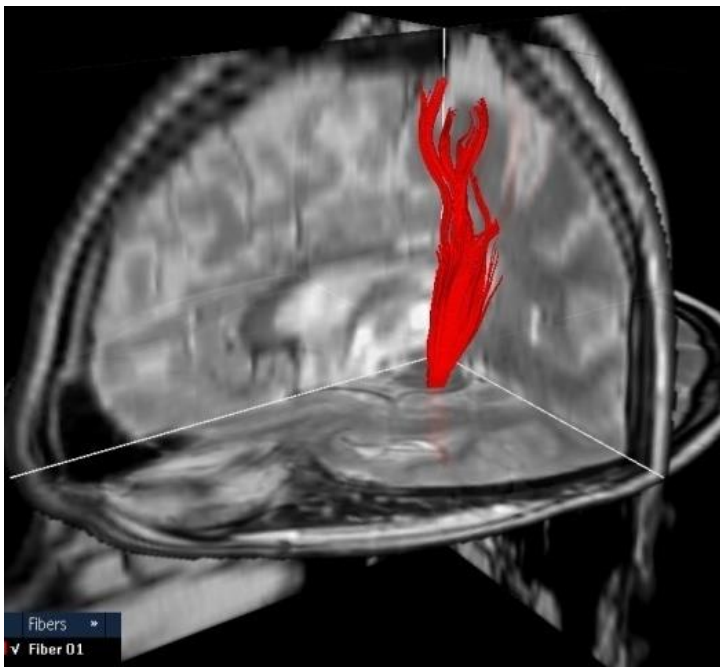
V současnosti jsou pro traktografii používány dva základní přístupy. Jedním z nich je tzv. traktografie deterministická, která vychází z propagace směru hlavní difuze od určitého výchozího místa návazností souvislých voxelů, je založena na mnohočetných deterministických rozhodnutích při rekonstrukci dráhy (průběh dráhy „ano či ne“). K propojení jednotlivých voxelů do traktu je možno použít několik různých algoritmů, tyto buď používají k odhadu hlavních směrů difuze jednoduše interpolaci sousedních voxelů (FACT algoritmus) (17) nebo deflekcí hlavního směru jeho směrem v předchozím voxelu (18). Nízký poměr signál/šum (S/Š) dat může způsobovat chyby v přesném určení směru dráhy a tak i malé odchylky mohou způsobit falešná spojení. Dráha je při deterministické metodě hledána algoritmem pouze jednou a tedy nelze říci s jakou statistickou chybou (s jakou jistotou) je dráha nalezena.

Základem praktického postupu při využití deterministické traktografie je definice jedné či více oblastí zájmu (region of interest, ROI), výpočetní algoritmus poté „stopuje“ dráhy, které těmito oblastmi probíhají (inklusivní ROI). Lze použít techniku traktografie z jediné výchozí oblasti zájmu, kde lze očekávat méně specifický výsledek se zobrazením drah ze širších zón bílé hmoty. Nežádoucí, resp. anatomicky zjevně nesprávný průběh vláken vzhledem k požadované dráze lze poté odstranit editací pomocí dalších (exklusivních) oblastí zájmu (19). Další možný přístup je primární definice dvou (či více) ROI na základě anatomických znalostí průběhu cílové dráhy, kde výpočetní algoritmus rekonstruuje pouze ty dráhy, které probíhají všemi zvolenými ROI. Vlastní stopování dráhy je založené na sledování kontinuity orientace vektoru reprezentující dominantní směr difuze v sousedních navazujících voxelích. Vyhodnocení, zda v daném voxelu dráha pokračuje je závislé na definici dvou prahových hodnot – maximálního úhlu změny vektoru a minimální prahové hodnoty FA. Pomocí těchto dvou parametrů lze významně ovlivnit senzitivitu algoritmu a výslednou podobu rekonstruované dráhy. K jejich nastavení je tedy nutno přistupovat s obezřetností a korelovat výsledky traktografie s očekávaným průběhem drah dle anatomických znalostí, které jsou v tomto případě podmínkou pro dosažení smysluplných výsledků. Technika deterministické traktografie je na druhou stranu poměrně jednoduchá na provedení a v současnosti je již nabízena jako standardní součást komerčně dostupného softwaru. Vlastní zobrazení rekonstruovaných drah může být velmi variabilní podle potřeby a využití; průřezy vláken lze zobrazit do jednotlivých základních anatomických skenů nebo zobrazit celý průběh

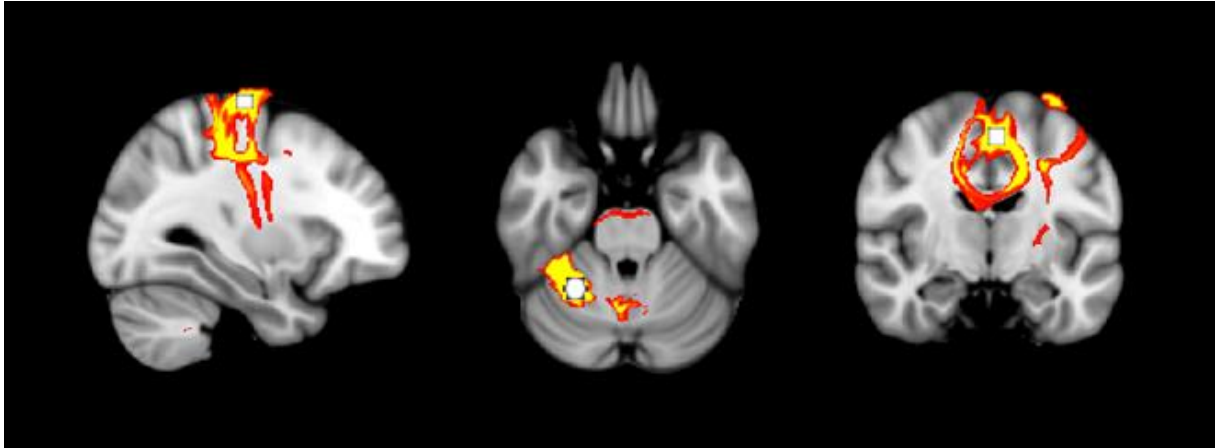
dráhy v požadovaném pohledu ať již samostatně nebo na podkladě strukturálního obrazu MR (*Obr. 9*). Významnou oblastí praktického využití deterministické traktografie je například vizualizace nejrůznějších mozkových drah v rámci předoperačního vyšetření.

Druhým možným přístupem je traktografie probabilistická. Tato technika vytváří model globální konektivity, výsledek vyjadřuje pravděpodobnost průběhu vlákna resp. pravděpodobnost propojení vybraných ROI (20). Získaná data nemají přímý vztah ke skutečné anatomické konektivitě (počtu axonů), výsledná mapa spíše vyjadřuje míru pravděpodobnosti, že daná dráha existuje (*Obr. 10*). Tato technika tedy umožňuje určitou míru kvantifikace a je proto vhodná zejména pro vědecké aplikace pro studium konektivity mozku u zdravých jedinců i v rámci nejrůznějších patologických stavů (21; 22). Z pohledu technického je třeba podotknout, že úspěšné použití metody probabilistické traktografie předpokládá měření s velkým počtem směrů gradientu (alespoň 64) a také vysokou hodnotou b faktoru. To s sebou bohužel přináší i významné prodloužení měření.

Obr. 9. Rekonstrukce kortikospinální dráhy v 3D zobrazení na pozadí obvyklého T2 váženého zobrazení



Obr. 10. Probabilistická traktografie u souboru zdravých dobrovolníků. Barevně kódované mapy znázorňují pravděpodobnost průběhu drah v bílé hmotě mozku při daném prahování. Jde o zobrazení motorické sítě s definicí oblastí zájmu do oblasti primárního motorického kortexu, suplementární motorické oblasti a mozečku (bílé body).



2.2.2. Limitace a nové směry v technice DTI

Ačkoli metody DWI a DTI jsou široce klinicky využívány, je třeba mít na paměti řadu potenciálních problémů a artefaktů, které tyto obrazy provázejí. Již samotná akviziční metoda sekvencí EPI trpí nízkým poměrem S/Š a také geometrickými distorzemi, způsobenými hlavně indukci vířivých proudů. Omezení distorzí je možno dosáhnout zkrácením akvizice dat (zvýšením šířky pásma ve směru fázového kódování) a to pomocí paralelních akvizičních technik nebo rozdělením akvizice na více náběrů (multi-shot techniky).

Samotná volba hodnoty b faktoru také ovlivňuje kvalitu obrazů: čím vyšší je b , tím více artefaktů a nižší S/Š musíme v obrazech očekávat. Dnes se většinou používá b faktor 800-1000 s/mm² při vyšetření mozku a o něco nižší b v ostatních oblastech.

Další otázkou je, kolik směrů gradientu použít. Jak již bylo řečeno, je-li platný popis difuze modelem tenzoru, pak je postačující získat 6 směrů. Pro měření DTI se však většinou používá více směrů (20-30), a to zejména kvůli křížením a rozbočením drah, neboť v těchto voxidech tenzorový model neplatí. Volba počtu směrů gradientů také souvisí s použitou metodou rekonstrukce drah: zatímco pro deterministickou rekonstrukci není počet převyšující 30 nezbytný, pro metodu probabilistické DTI je lépe co nejvyšší počet směrů (alespoň 64).

Při úvaze, zda raději čas měření využít pro měření např. 36 směrů či 12 směrů s třemi opakováními, je právě rozhodující jakou metodu rekonstrukce použijeme. Teoretické simulace ukazují, že lépe je použít více směrů, avšak druhá varianta má výhodu v možnosti posoudit reprodukovatelnost dat či vyloučit z analýzy poškozená data (pohyb nebo jiné technické artefakty).

Model tenzoru je atraktivní hlavně díky své jednoduchosti, avšak v mozku je platný pouze v omezené míře. Díky velikosti běžně používaných voxelů ($2-3 \text{ mm}^3$) v řadě z nich najdeme více směrů difuze. Tyto voxely jsou v místě křížení nebo větvení drah a užívá se pro ně termín „crossing fibers“. Zde model tenzoru neplatí a je nutno použít jinou metodu rekonstrukce drah; Jeurissen uvádí, že přes 90% voxelů v bílé hmotě obsahuje více než jeden směr difúze (23). Fakt existence více směrů difúze ve voxelu má také zásadní vliv na hodnoty FA a interpretaci této veličiny ve smyslu „integrity“ bílé hmoty.

Velký počet voxelů s „crossing fibers“ ovlivňuje i výsledné rekonstrukce drah, neboť za těchto okolností si lze jen obtížně představit trakt, který by nebyl tímto efektem ovlivněn. Zdá se, že pro hlavní a široké svazky je vliv menší, ale v některých jiných případech je zcela zásadní. Jako příklad lze uvést laterální projekce kortiko-spinálního traktu nebo akustické radiace. Proto také bylo navrženo několik dalších obecnějších modelů.

Jedním z těchto modelů je tzv. q-prostor (q-space tak trochu analogicky jako k-space). V tomto konceptu je určena projekce pravděpodobnosti difuze do určitého směru pomocí Fourierovy transformace měřeného MR signálu při aplikovaném gradientu určitého směru a hodnoty (neboli q-vektoru) (24). Protože nepředpokládáme platnost žádného modelového popisu difuze, nazývá se také tento koncept jako „model free“ metoda.

Metoda q-space má i určité nevýhody, jednou z nich je také nemožnost rozlišení směrů s malým úhlovým rozdílem, tyto dráhy pak „splývají“ v jednu. V konceptu q-prostoru se měří mnoho směrů s různým prostorovým úhlem (HARDI). Distribuce směrů se liší u metody „Diffusion spectrum imaging“ (DSI) (25), kdy vektory tvoří 3D Cartesiánskou (pravouhlu) síť a metody „Q-Ball imaging“ (QBI) (26), kdy tyto vektory tvoří sféru. V prvním případě je pro rekonstrukci použita obvyklá 3D Fourierova transformace, ve druhém pak je používána Funk-Radonova transformace. Výhodou QBI je, že dosahuje srovnatelných výsledků jako DSI, ale v kratším čase měření.

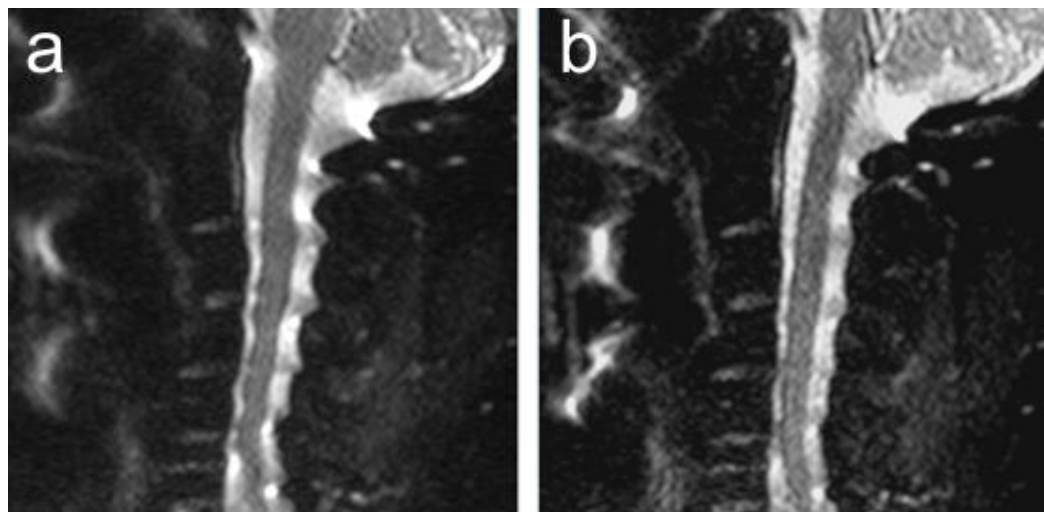
2.3. DWI a DTI zobrazení míchy

Aplikace techniky DWI a DTI při vyšetření míchy jsou méně časté, než je tomu v případě zobrazení bílé hmoty mozku. Důvod je možno spatřovat zejména v technických problémech daných mimo jiné nehomogenitou magnetického pole v zobrazované oblasti páteře. Vyšetření jsou v důsledku toho ve větší míře zatížena tzv. susceptibilními artefakty, distorzemi obrazu, potýkáme se též s artefakty vzniklými v důsledku pulzací likvoru a obecně horším poměrem S/Š. Méně časté je též rozšíření vhodných sekvencí, ty navíc vyžadují velkou míru optimalizace (27). Je však zřejmé, že technika difuzně váženého zobrazení je na oblast míchy aplikovatelná a je použitelná v nejrůznějších oblastech; proveditelnost difuzně váženého zobrazení míchy potvrzují práce zaměřené na technické aspekty vyšetření (28) nebo i první klinické aplikace (29).

Sekvence pro DWI a DTI zobrazení míchy vycházejí ze stejných teoretických principů jako při zobrazení mozku. Co se týče technických parametrů vlastní sekvence DTI, existuje velké množství možných kombinací nastavení vyšetřovací roviny, tloušťky řezu, velikosti b faktoru nebo počtu použitých směrů gradientů při opakovaných měřeních. Optimalizaci těchto nastavení se ve své práci věnují např. autoři Lee et al., kteří jako vhodné parametry uvádějí hodnotu b faktoru 900 s/mm², 15 měření s různým směrem gradientu při 4mm tloušťce vrstev (30).

Velkou výhodou při zobrazení difuze míchy přináší použití paralelních akvizičních technik jako např. „sensitivity-encoding“ (SENSE) (31). Tato technika je založena na synergickém zapojení více elementů vyšetřovací cívky a paralelním náběru dat, které se podílí na tvorbě výsledného obrazu. Tím je možné vypustit z měření určitý počet řádků k-prostoru (podvzorkování), aniž by došlo k dramatickému poškození obrazu artefakty. Krom zkrácení celkového akvizičního času vede využití této metody též k redukci geometrických distorzí obrazu při měření sekvencí EPI, což je v nehomogenním prostředí páteře a páteřního kanálu obzvláště důležité (*Obr. 11*).

Obr. 11. Sagitální zobrazení krční páteře za použití echoplanární „single-shot“ sekvence bez gradientu ($b=0$) a. Zobrazení bez použití paralelní akvizice. b. Zobrazení s použitím paralelní akviziční techniky „SENSE“ s faktorem redukce ($p=2$). Tato technika vede ke zřetelné redukci uměle vytvořených distorzí obrazu.



3. Indikace a příklady praktických aplikací DTI

Technika DTI může najít uplatnění ve dvou poměrně odlišných oblastech. V prvním případě jde o praktičtěji zaměřenou aplikaci DTI v rámci předoperačního vyšetření pacientů s mozkovým tumorem, kde je cílem zobrazení vztahu funkčně důležitých drah bílé hmoty k resekovanému ložisku. Pro zpracování dat a rekonstrukci drah lze obvykle využít již poměrně rozšířené komerční aplikace mnohdy dodávané jako standardní součást softwarového „balíčku“ DTI, kterým je MR přístroj vybaven. V druhé aplikaci je technika DTI využívána pro detekci abnormalit bílé hmoty mozku či míchy, a to většinou v rámci studií při skupinovém porovnávání pacientů či zdravých jedinců. S výhodou zde lze využít inovativních a sofistikovanějších přístupů softwarového zpracování na bázi „voxel-based“ zpracování pomocí speciálního software, který je v některých případech volně dostupný v rámci otevřených licencí.

3.1. DTI jako předoperační vyšetření

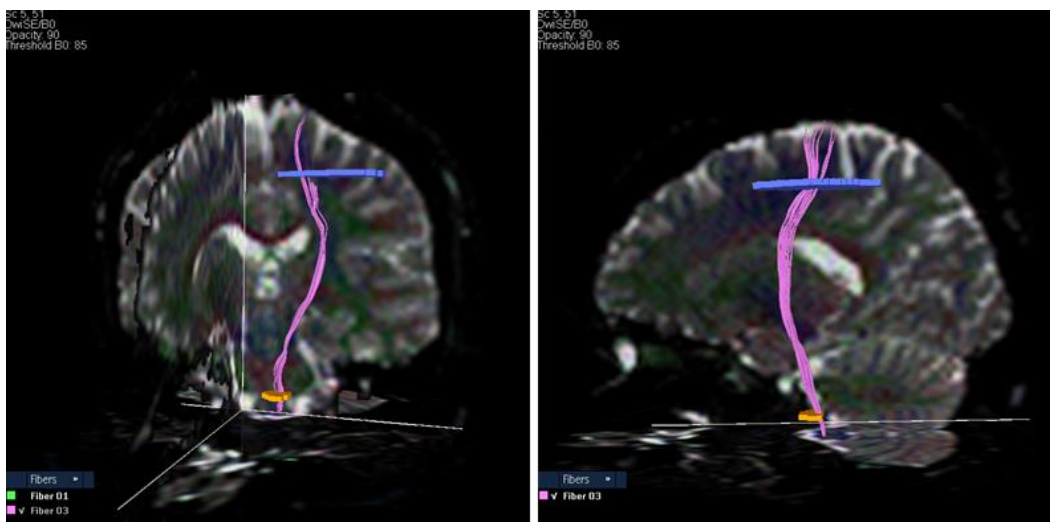
Současným trendem v neurochirurgii je maximální možná ochrana funkčně důležitých struktur mozku; předoperační MR vyšetření v tomto smyslu hraje důležitou roli (32). Identifikaci kortikálních elokventních zón umožňuje v současné době mimo jiné funkční MR vyšetření (fMRI), které pomáhá upřesnit strategii vlastní léčby a peroperačně usnadňuje provedení kortikální stimulace. Poranění kritických korových oblastí nicméně není jediným rizikem vzniku neurologického deficitu, k vážným důsledkům může vést také poškození subkortikálně probíhajících drah bílé hmoty.

Technika DTI byla v poslední době úspěšně použita pro předoperační vyšetření u pacientů s tumory a dalšími ložiskovými lézemi. Množství autorů potvrzuje spolehlivost DTI výsledků, když prokazují dobrou korelaci peroperační subkortikální stimulace motorických i jiných drah bílé hmoty s průběhem drah rekonstruovaných pomocí DTI (33; 34). Tato technika umožňuje zobrazení prostorového vztahu určité dráhy k patologické lézi, případně odlišení jejího odtlačení tumorem od přímé infiltrace a destrukce (35). V některých pracích se popisují

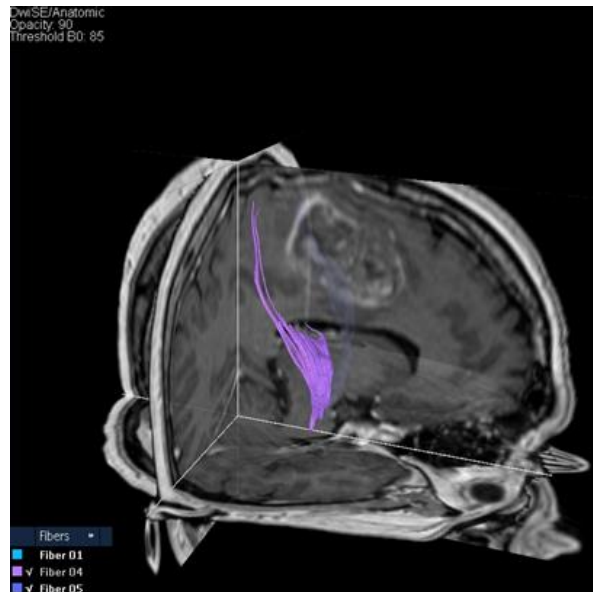
možnosti integrace DTI dat do morfologických obrazů určených pro peroperační stereotaktickou navigaci (36).

Poměrně častým předmětem zájmu předoperačního DTI vyšetření je kortikospinální dráha, která je jedním z nejdůležitějších traktů z hlediska možného peroperačního poškození a následného vzniku funkčního neurologického deficitu. Při rekonstrukci kortikospinální dráhy pomocí deterministické traktografie lze zvolit různé umístění ROI, obecně je výhodnější využití techniky dvou či více ROI, která vede ke specifitějším výsledkům traktografie, neboť omezuje rekonstrukce nežádoucích, resp. anatomicky nerelavantních drah vzniklých v důsledku obrazového šumu nebo artefaktů částečného objemu (37). Dle našich zkušeností je nejvhodnější umístění ROI na podkladě axiálních skenů - jedné širší ROI subkortikálně do oblasti precentrálního gyru, další menší v průběhu dráhy mozkovým kmenem na úrovni mozkového pedunklu nebo pontu (*Obr. 12*). Výhodou může být integrace dat fMRI mapující motorický kortex pro správné a specifické umístění kraniální ROI (38); kombinace těchto dvou metod tak představuje pokročilé morfologicko-funkční předoperační zmapování motorického systému. V některých případech touto metodou nelze dráhu vystopovat, pokud dojde v jejím průběhu k infiltraci tumorem (*Obr. 13*), nebo algoritmus stopování dráhy selže v oblastech s výrazně sníženými hodnotami FA jako například v zóně perifokálního edému v okolí tumoru nebo v místech susceptibilních artefaktů v okolí hemoragií či kalcifikací. Za této situace je vhodné využití alespoň metody jedné ROI umístěné v anatomicky relevantní oblasti například v průběhu dráhy zadním raménkem capsula interna.

Obr. 12. Umístění dvou oblastí zájmu (ROI) při rekonstrukci kortikospinální dráhy.

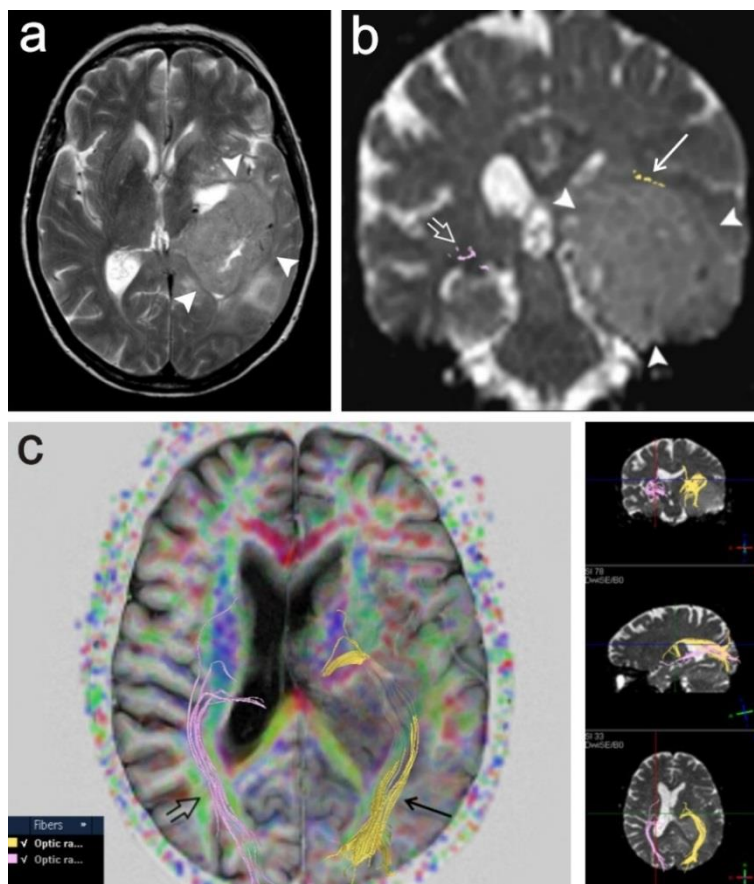
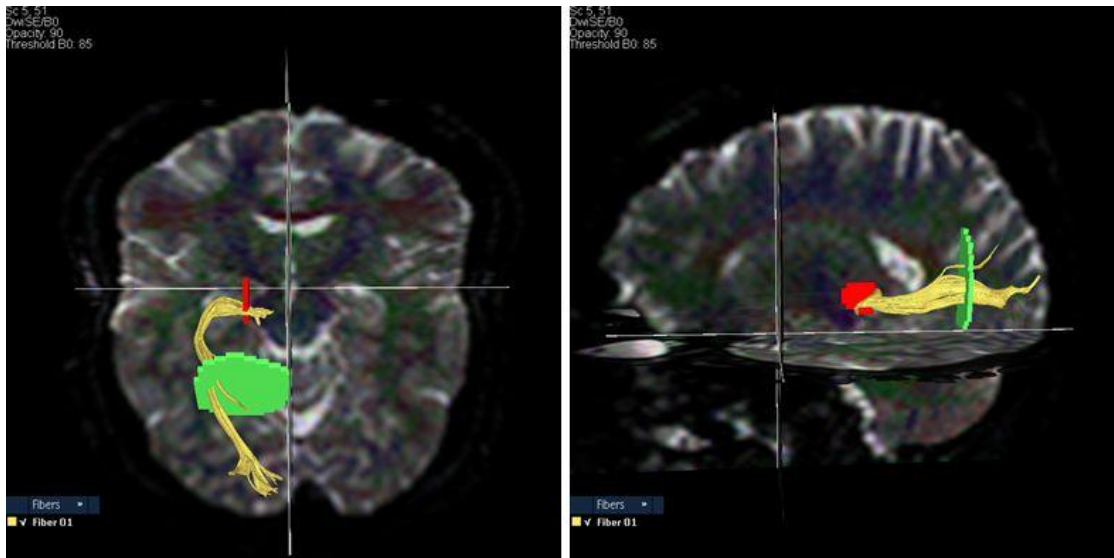


Obr. 13. Rekonstrukce kortikospinální dráhy u pacienta s high-grade gliomem vpravo frontoparietálně. Část dráhy v blízkosti tumoru nelze vystopovat, jde pravděpodobně o její částečnou infiltraci vzhledem k nálezu hemiparézy v klinickém obraze.



Dalším příkladem neméně funkčně významné dráhy je optická radiace, která vychází z thalamického jádra corpus geniculatum lat., stáčí se laterálně a dorzálně ohybem označovaným jako Meyerova klička a dále směřuje dorzálně ke zrakovému kortexu okcipitálního laloku. Při rekonstrukci dráhy a volbě ROI vycházíme z postupů popsaných v literatuře (39). Jednu ROI definujeme v sagitální rovině při laterálním okraji thalamu v blízkosti vstupu dráhy do corpus geniculatum lat. Pokud to použitý software umožňuje, je vhodné pro snazší orientaci v této oblasti využít překrytí anatomických skenů s barevně kódovanými mapami anizotropie, mediálně probíhající části Meyerovy kličky je při tomto typu zobrazení značenou červenou barvou. Druhou, širší ROI umísťujeme subkortikálně na podkladě koronárních skenů do příslušného okcipitálního laloku (Obr. 14,15). Vzhledem k zakřivenému průběhu optické dráhy v její rostrální části je nutné adekvátní nastavení maximální prahové hodnoty změny úhlu dominantního vektoru difuze mezi sousedními voxely, v praxi se nám osvědčila hodnota kolem 70° . Z praktického pohledu je zdůrazňována důležitost vizualizace této dráhy pro chirurgii spánkového laloku (39). Resekce spánkového laloku např. u pacientů s epilepsií může představovat riziko poškození rostrální části Meyerovy kličky, které vede ke vzniku kontralaterálního defektu zorného pole. Autoři Milsson et al. a Yogarajah et al. v této souvislosti poukazují na variabilitu uložení přední části Meyerovy kličky, což podtrhuje význam předoperačního DTI vyšetření pro posouzení rizika vzniku zrakového deficitu u pacientů s plánovanou resekci spánkového laloku (40; 41).

Obr. 14. Rekonstrukce optické dráhy technikou dvou ROI s vyznačením umístění oblasti zájmu.



Obr. 15. Pacientka s tumorózní expansí vlevo (gliom gr. III.), u níž bylo provedeno předoperační DTI vyšetření za účelem posouzení průběhu levostranné optické dráhy.

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

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

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

Z praktického pohledu je předoperační traktografie funkčně významných drah výhodná pro neurochirurga z hlediska celkové předoperační rozvahy a plánování operačního přístupu s ohledem na směr deviace příslušné dráhy, která je mnohdy obtížně předvídatelná. Na druhou stranu je třeba upozornit na limitace této techniky zejména z hlediska falešné negativy rekonstrukcí pro artefakty v okolí krevních produktů nebo edém v místě probíhající dráhy, který vede k snížení hodnoty FA a limituje tak možnosti rekonstrukcí (42). Expansivní působení tumoru také mnohdy výrazně změní anatomické poměry, což může poté komplikovat umístění výchozích ROI pro traktografii v obvyklých anatomických oblastech (43). V těchto případech může nápomoci kombinace s mapami aktivace fMRI a opakování rekonstrukcí s umístěním ROI v různých lokalitách předpokládaného průběhu dráhy a také s nastavením různých prahových hodnot maximálního úhlu a minimální hodnoty FA rekonstrukčního algoritmu.

Při integraci obrazů traktografie do systému stereotaktické navigace je nutné brát v úvahu též posuny mozkové tkáně v operačním poli. V této souvislosti se jako zvláště výhodná jeví kombinace traktografie s technikami subkortikální intraoperační stimulace k vybavení motorických evokovaných potenciálů, kde předoperační zobrazení kortikospinální dráhy může posloužit jako cenné vodítko pro nalezení průběhu dráhy v operačním poli (44).

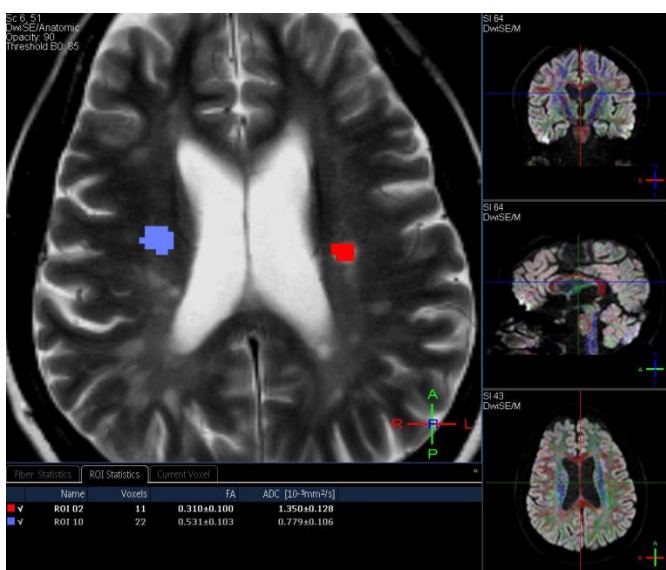
3.2. DTI jako citlivý ukazatel patologie bílé hmoty mozku

Jak bylo zmíněno výše, vysoce organizovaná mikrostruktura normální bílé hmoty mozku je příčinou výrazné anizotropie difuze v této tkáni. Ukazuje se, že různé patologické změny v bílé hmotě často vedou ke snížení anizotropie při patologickém nárůstu difuzivity molekul vody napříč nervovými trakty. Tato skutečnost je detekovatelná pomocí DTI, senzitivita této techniky byla v tomto smyslu mnohokrát potvrzena včetně experimentů na zvířecích modelech (45). Zejména index FA je v současnosti považován za parametr senzitivní k narušení integrity bílé hmoty a je také jedním z nejčastěji sledovaných parametrů ve studiích využívajících DTI zobrazení (14).

Z pohledu histologa je lidská bílá hmota mozková velmi komplexní tkáň sestávající se z uspořádaných neuronálních axonů s různou mírou myelinizace a z několika typů podpůrných

buněk neuroglie. Veškeré mikrostrukturální abnormality, které vedou ke změnám FA, nejsou ještě v současné době do detailu známy. Integrita myelinových pochev axonů je jistě jedním ze zásadních faktorů zodpovědných za anizotropii difuze; tento fakt dokládají mimo jiné četné odkazy na signifikantní změny FA u inkompletně myelinizované bílé hmoty v průběhu pre- i postnatálního zrání centrálního nervového systému (46; 47). Bylo zjištěno, že při podrobnější analýze směrové charakteristiky difuzivity je možné odlišit poškození bílé hmoty na podkladě axonální dezintegrace, kdy dochází ke snížení podélné difuzivity (λ_1) od demyelinizace, kdy je zvýšena příčná difuzivita (48).

V posledních letech se objevuje mnoho prací zaměřených na problematiku DTI vyšetření u pacientů trpících roztroušenou sklerózou (RS). Z dosavadních výsledků je zřejmé, že patologický proces demyelinizace způsobuje prokazatelné změny v parametrech DTI měření. Jednotliví autoři se vesměs shodují ve zjištění poklesu hodnot FA v demyelinizačních plakách a v blízké zóně okolní bílé hmoty (Obr.16). Prokázány byly dokonce i významné odchylky FA v oblastech normálně vyhlížející bílé hmoty u pacientů s RS v porovnání s kontrolní skupinou zdravých subjektů (49; 50). Bester et al. ve své práci analyzují FA bílé hmoty bez viditelného postižení na konvenčních sekvencích u pacientů s klinicky izolovaným syndromem manifestujícím se jako optická neuritida. U skupiny těchto pacientů byl zjištěn signifikantní pokles hodnot FA v oblasti splenia kalózního tělesa v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků (51). Uvedené skutečnosti potvrzují vysokou senzitivitu DTI v detekci patologie bílé hmoty v porovnání s konvenčním MR zobrazením a do budoucna mohou být příslibem praktického využití DTI u pacientů s RS.



Obr. 16. Základní způsob měření hodnot ADC a FA v rámci DTI vyšetření u pacientky s roztroušenou sklerózou. Oblast zájmu (ROI) umístěna vlevo do místa demyelinizačního plaku, kde je zjištěn pokles hodnoty FA (0,31). Vpravo měření provedeno v bílé hmotě bez viditelného postižení v T2 váženém obraze; hodnota FA je zde vyšší (0,531).

RS nicméně není zdaleka jediným onemocněním, kde bylo DTI zobrazení použito pro hodnocení diskrétnějších strukturálních změn bílé hmoty. Jako další příklady této aplikace lze uvést studie zaměřující se na využití DTI v diagnostice amyotrofické laterální sklerózy, kde byly prokázány signifikantní abnormality FA v průběhu kortikospinálního traktu v porovnání s kontrolní skupinou (52). U pacientů s multisystémovou atrofií (MSA) se dle výsledků dosavadních studií jeví patologie bílé hmoty jako jeden z důležitých atributů tohoto neurodegenerativního onemocnění (53). Autoři Prakash et al. ve své poslední práci dokonce zmiňují možnost odlišení různých typů ataktických syndromů pomocí DTI (54).

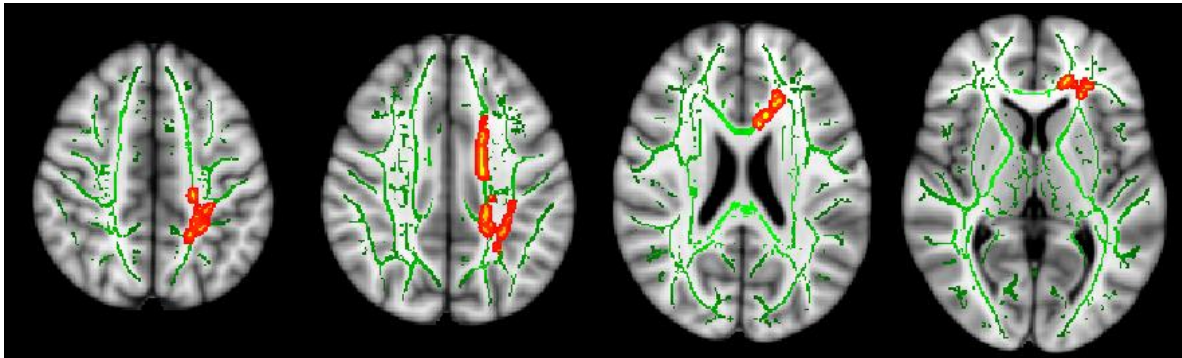
Využití DTI pro diagnostiku pacientů s normotenzním hydrocefalem (normal pressure hydrocephalus, NPH) může zaujmout specialisty z oboru neurochirurgie. NPH je onemocnění charakterizované rozšířením komorového systému při zachování normálního tlaku mozkomíšního moku, klinicky se typicky projevuje triádou poruchy rovnováhy, močové inkontinence a demence. Toto onemocnění je příčinou demence pouze asi u 6% pacientů s demencí (55), od dalších onemocnění spojených s demencí jako je Alzheimerova choroba či vaskulární demence se však liší léčebnými možnostmi v podobě chirurgického zavedení ventrikuloperitoneálního shuntu. Ani zde však nejsou terapeutické možnosti zcela uspokojivé, neboť pozitivní efekt zavedeného shuntu u pacientů s diagnostikovaným NPH je velmi variabilní, v literatuře je udáván v rozmezí až 10-90% (56). Přesná diagnóza tohoto onemocnění a odlišení od dalších patologických stavů spojených s demencí je proto pro léčbu zcela zásadní. V poslední době se objevuje několik prací zabývajících se využitím DTI pro diagnostiku NPH s nálezem významných rozdílů parametrů FA a MD v různých oblastech bílé hmoty (57; 58; 59). V těchto pracích je mimo jiné poukazováno na zvýšení hodnoty FA v zadním raménku capsula interna, což by mohlo být následkem komprese bílé hmoty mozkové se zvýšením axiální difuzivity podél nervových traktů. Autoři Hattori et al. ve své práci udávají senzitivitu 94% a specificitu 80% pro odlišení pacientů s idiopatickým NPH od pacientů s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou s demencí pomocí měření hodnot FA v průběhu kortikospinální dráhy; u pacientů s NPH zde byly naměřeny vyšší hodnoty FA (0,62) oproti kontrolním skupinám (0,54 resp. 0,55) (58).

DTI se v současné době též stále častěji uplatňuje jako výzkumný nástroj na poli psychiatrických onemocnění a to zejména u pacientů se schizofrenií. Diagnostika této choroby v současnosti představuje výzvu pro zobrazovací diagnostické metody, neboť

konvenční MR vyšetření, které je považováno za špičku v současných možnostech zobrazení mozku, obvykle při klasickém vizuálním hodnocení neprokáže viditelné patologické změny u pacientů trpících schizofrenií. Mluvíme-li stále o diagnostice pomocí konvenčních MR sekvencí, je pro detekci jemných strukturálních abnormalit mozku třeba podrobnější analýzy obrazu se zapojením sofistikovaných metod výpočetního zpracování na bázi volumetrie a „voxel-based“ analýzy. Již dříve byly popsány méně nápadné změny gyrifikace prokazatelné pomocí měření abnormálních hodnot gyrifikačních indexů (60) nebo změny objemu šedé hmoty mozku v nejrůznějších oblastech kortexu (61). Bylo dále zjištěno, že uvedené změny ve funkční organizaci a strukturálním vývoji mozkového kortexu je úzce spjat s konektivitou jednotlivých kortikálních oblastí (62). Tato asociace kortikální organizace s funkční i anatomickou konektivitou je zčásti vysvětlena v současnosti přijímanou patofyziologickou hypotézou funkční dyskonektivity mozku u pacientů se schizofrenií (63).

DTI se v této souvislosti pro svoji známou citlivost k ultrastrukturální patologii bílé hmoty nabízí jako vhodný nástroj pro bližší výzkum patologické konektivity u schizofrenických pacientů. Na toto téma bylo provedeno množství prací, které vesměs porovnávají skupiny pacientů se schizofrenií se skupinami zdravých dobrovolníků. Pro zpracování dat jednotliví autoři používají buď ROI (region of interest) analýzu, kdy jsou měřeny parametry ADC a FA v konkrétních oblastech bílé hmoty, nebo složitější „voxel-based“ zpracování. Jako potvrzení výše uvedených tezí byly prokázány signifikantní změny FA v mnoha různých oblastech bílé hmoty mozku u pacientů se schizofrenií a to zejména v průběhu asociačních drah propojujících frontální, temporální a parietální kortex, v oblasti cingula a kalózního tělesa (64) (*Obr. 17*). Několik málo autorů se zaměřuje též na korelaci mezi klinickou symptomatikou a měřením DTI parametrů s vesměs negativními výsledky (65). Autoři Shin et al. nicméně ve své práci prokazují pozitivní korelaci ADC hodnot bílé hmoty pravé insuly se subskóre negativní symptomatiky v rámci škály pozitivních a negativních příznaků (PANSS) (66). DTI nám na tomto poli poskytuje nový náhled na patofyziologii schizofrenie a podporuje teorii rozsáhlé ultrastrukturální abnormality bílé hmoty mozkové jako jeden z významných faktorů pro vznik tohoto onemocnění.

Obr. 17. Výsledky „voxel-based“ porovnání skupiny 18 pacientů se schizofrenií se skupinou 18 zdravých dobrovolníků pomocí metody TBSS (Tract-Based Spatial Statistics). Výpočetní algoritmus provede registraci dat do standardního prostoru, rekonstruuje skeleton hlavních traktů bílé hmoty a v jeho průběhu provede porovnání hodnoty FA v jednotlivých voxidech. Patrné je signifikantní snížení hodnoty FA bílé hmoty kalózního tělesa, frontálního a parietálního laloku, které může značit strukturální patologii bílé hmoty u pacientů se schizofrenií.



Jakkoliv se tedy DTI dle dostupných údajů jeví jako cenná technika pro citlivější detekci či bližší klasifikaci různých onemocnění, je třeba si v této souvislosti uvědomit i některé limitace této metody. Ty spočívají zejména v nízké specificitě DTI nálezů, kdy se měřené hodnoty FA či ADC vzájemně překrývají u nejrůznějších druhů onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je poškození bílé hmoty. Dalším obecným problémem mohou být často relativně malé rozdíly mezi normálními a patologickými hodnotami parametrů DTI zobrazení u jednotlivých druhů onemocnění CNS. Interpretace nálezů DTI a měřených hodnot proto může být na individuální úrovni problematická a přihlédneme-li k nálezům DTI v rámci diferenciální diagnostiky, musíme je vždy hodnotit současně se základními sekvencemi MR zobrazení a klinickými údaji.

3.3. Využití DTI pro diagnostiku onemocnění míchy

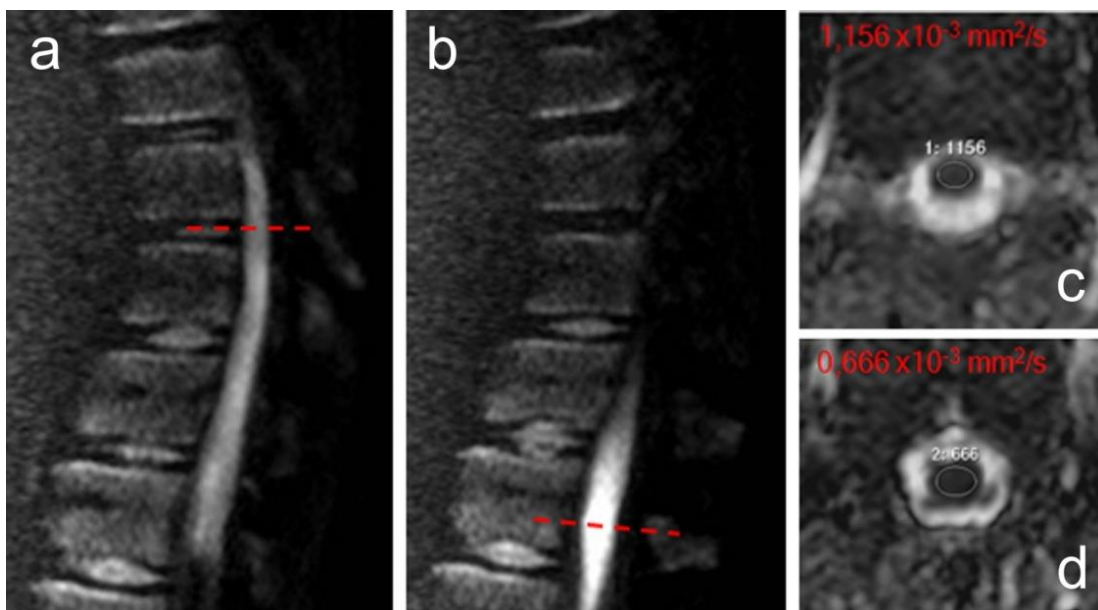
Onemocnění míchy tvoří heterogenní skupinu postižení etiologie demyelinizační, zánětlivé, vaskulární či tumorózní. Jde často o závažná postižení s hrozbou výrazného funkčního deficitu, v mnoha případech trvalého. Lze říci, že klinické symptomy myelopatie jsou variabilní a z hlediska etiologie poměrně nespecifické.

K hlavním úkolům MR zobrazení u těchto pacientů patří detekce patologické míšní léze a odlišení tumorózní a netumorózní etiologie postižení (67). V praxi se však občas setkáváme

s případy, kdy MR diagnostika selhává například z pohledu nemožnosti přesného stanovení etiologie postižení při nespecifickém obraze (68) nebo z důvodu nedostatečné senzitivity konvenčních sekvencí jako je tomu například v časném stádiu míšní ischemie (27). Přitom v případě zobrazení míšních lézí je zvláště důležitá přesná diferenciální diagnostika, neboť možnosti biopsie míchy jsou velmi omezené a zejména u pacientů s míšní lézí potenciálně netumorózní etiologie může vést ke zbytečnému iatrogennímu poškození (68). Za této situace se pro zobrazení míchy jeví nadějným použití „nových“ technik, jakými jsou DWI a DTI.

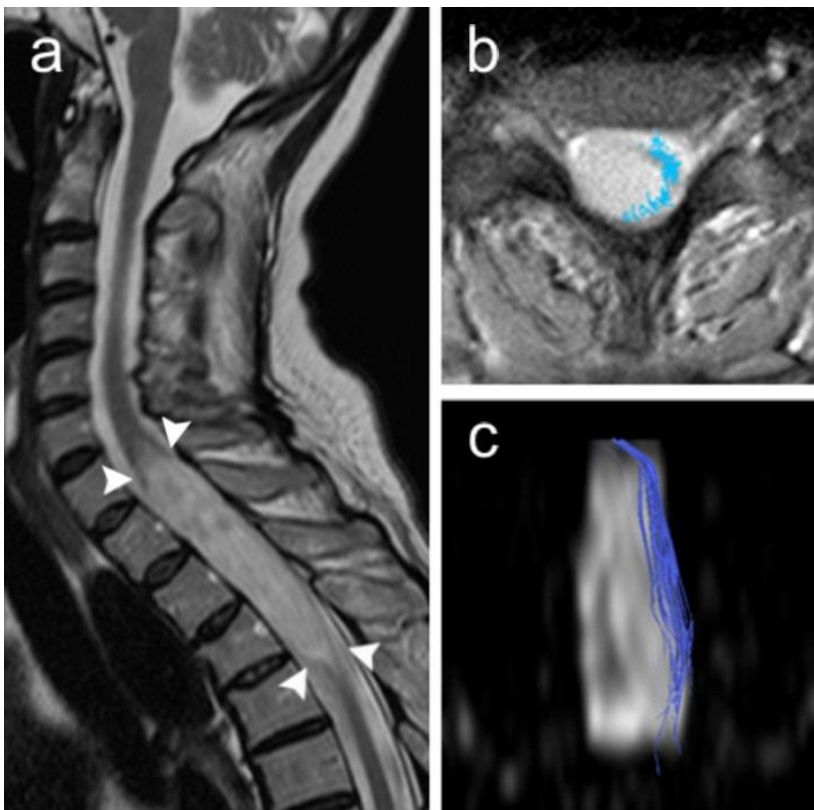
Zobrazení izotropní difuzivity míchy je možné pomocí technicky jednoduššího DWI zobrazení, prakticky stejnou informaci však můžeme získat i z dat DTI. Jedna z nejvýznamnějších praktických aplikací izotropního zobrazení difuze je detekce míšní ischemie. Na toto téma bylo doposud publikováno několik prací popisujících jednotlivé případy či analyzujících menší soubory pacientů. Jejich autoři pozorovali v DWI obraze obdobné změny míchy jako v případě mozkové ischemie se zvýšením intenzity signálu v DWI obraze a snížením ADC hodnot ($0,23 - 0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (69; 70; 71) (Obr. 18).

Obr. 18. Difuzně vážené zobrazení u 13-leté pacientky s míšní ischemií. a,b – sagitální difuzně vážené skeny s hodnotou b faktoru $900 \text{ s}/\text{mm}^2$; v oblasti míšního konu je zřetelná hyperintenzita. Přerušované čáry označují místa měření na mapách ADC v axiální rovině v místě ischemie (c) a kraniálněji v místě bez postižení (d) s nálezem abnormálního poklesu ADC hodnoty v místě ischemické léze.



DTI vyšetření míchy s využitím traktografie může poskytnout zajímavou přídatnou informaci v diferenciální diagnostice míšních lézí tumorózní a netumorózní etiologie. Autoři Ducreux et al. ve své práci poukazují na možnost bližší charakterizace míšních tumorů pomocí kvantifikace hodnot FA (29). V další práci byl u malé skupiny 5 pacientů s intramedulárním astrocytmem popsán DTI obraz těchto lézí s nálezem snížených hodnot FA v rámci patol. infiltrátu, pomocí 3D rekonstrukcí bylo detekováno přerušení či odtlačení míšních nervových traktů (72). Autoři Vargas et al. popisují DTI nálezy u skupiny 14 pacientů s různými typy míšních lézí tumorózní i netumorózní etiologie (73). U pomalu progredujících patologických procesů, jako je např. ependymom je popisováno roztlačení nervových traktů míchy (Obr. 19), zatímco u akutně vzniklých změn jako je ischemie či trauma bylo pozorováno převážně přerušení a defigurace vláken.

Obr.19. Pacientka s intramedulární expansí (ependymom). **a.** T2 vážený sagitální MR obraz demonstruje hyperintenzní ložisko míchy (šipky). **b,c.** DTI vyšetření, rekonstrukce míšních drah v místě tumoru v axiální (b) a koronární (c) projekci; dráhy jsou expansí odtlačeny do levé části míchy.



Stejně jako je tomu u vyšetření mozku, i v případě DTI zobrazení míchy se u nejrůznějších patologií ukazuje, že kvantifikace zejména hodnot FA umožňuje citlivější detekci ultrastrukturální patologie míchy v porovnání s konvenčním zobrazením. V této souvislosti je zajímavá například práce analyzující nálezy DTI zobrazení u skupiny pacientů s idiopatickou akutní transverzální myelitidou (74). V porovnání se skupinou zdravých dobrovolníků zde byl pozorován signifikantní pokles hodnot FA v rámci postižených oblastí, změny FA byly však prokázány i v oblastech míchy bez viditelného postižení na konvenčních sekvencích kaudálně od patologických ložisek. V této práci je též poukazováno na možnou korelaci těchto změn s tíží klinického postižení.

Častou oblastí zájmu autorů využívajících techniky DWI a DTI je diagnostika roztroušené sklerózy. Jak uvedeno výše, těžiště těchto aplikací spočívá v zobrazení a analýze strukturálního postižení bílé hmoty mozku, v poslední době se nicméně objevují práce popisující DTI zobrazení míchy u pacientů s RS. I zde je poukázáno na signifikantní abnormality hodnot FA v rámci demyelinizačních plaků i normálně vyhlížejících oblastí míchy při konvenčním zobrazení (75; 76).

4. Závěr

DWI a DTI jsou techniky vnášející do problematiky MR zobrazení centrálního nervového systému zcela nové aspekty. Zobrazení difuze jako takové zabíhá od klasického strukturálního zobrazení do oblasti ultrastrukturální a funkční diagnostiky, nachází dnes uplatnění v každodenní praxi a napomáhá v diferenciální diagnostice nejrůznějších lézí mozku či míchy.

V současnosti též dochází k rozšiřování dostupnosti sekvencí DTI i softwarových aplikací vhodných pro zpracování získaných dat. Nejrůznější metody traktografie umožňují zobrazení drah bílé hmoty pomocí detekce dominantního směru difuze v anizotropním prostředí, což může posloužit v praktické neurodiagnostice v rámci předoperačního vyšetření. Vítaným aspektem této metody je možnost kvantifikace, což umožňuje objektivnější přístup v rámci vědeckých aplikací. Zde je nutno podotknout, že závěry velké části prací jsou založené na statistickém vyhodnocení dat velkých souborů, kde jde mnohdy spíše o studium patofyziologických procesů než o přínos pro vlastní diagnostiku v rámci individuálních vyšetření. Nicméně i práce orientované tímto směrem lze nalézt a je možné, že v budoucnu se hodnocení DTI může stát jedním z uznávaných diagnostických kritérií u nejrůznějších onemocnění CNS.

Při hodnocení a interpretaci výsledků DTI je nutné mít na paměti technické limity vlastní akvizice dat i softwarových algoritmů, které pro analýzu dat používáme. K zavádějícím výsledkům může vést například nízký poměr S/Š, při zpracování dat pomocí traktografie je nutné brát v potaz limitace plynoucí z křížení vláken, s obezřetností je nutné přistupovat k interpretaci nálezů traktografie v patologicky změněném terénu například u pacientů s mozkovým nádorem.

Závěrem lze říci, že technika DTI je zcela neinvazivní metoda realizovatelná v rozumném čase, která poskytuje velké množství přídatných informací. Je proto záhodno na ni v dnešní době pohlížet jako na jeden ze standardních nástrojů MR diagnostiky, který je vhodné zařadit do diagnostických protokolů ve vybraných indikacích.

Seznam zkratk

ADC – apparent diffusion coefficient

CNS – centrální nervový systém

DSI – diffusion spectrum imaging (spektrální zobrazení difuze)

DTI – diffusion tensor imaging, (zobrazení tenzorů difuze)

DWI – diffusion weighted imaging (difuzně vážené zobrazení)

EPI – echo-planární zobrazení

FA – frakční anizotropie

FACT - fiber assignment by continuous tracking (identifikace vláken pomocí kontinuálního stopování)

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

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 – magnetická rezonance

MSA – multisystémová atrofie

NPH – normal pressure hydrocephalus (normotenzní hydrocefalus)

PANSS - positive and negative syndrome scale (škála pozitivních a negativních příznaků)

QBI – Q-ball imaging

RD – radial diffusivity (radiální difuzivita)

ROI – region of interest (oblast zájmu)

RS – roztroušená skleróza

S/Š – poměr signálu vůči šumu

SENSE – sensitivity encoding

STIR – short-tau inversion recovery

TBSS – tract-based spatial statistics

Citovaná literatura

1. **Le Bihan D.** Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995;8:375-386.
2. **Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M.** MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
3. **Stejskal EO, Tanner JE.** Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-292.
4. **Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M.** Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
5. **Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG.** Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:632-641.
6. **Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J.** Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990;177:407-414.
7. **Mitchell DG.** *MRI Principles.* Saunders, Philadelphia 1999:201-202.
8. **Pierpaoli C, Basser PJ.** Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996;36:893-906.
9. **Tintěra J, Vymazal J.** Funkční a metabolické MR zobrazení mozku. *Ces Radiol* 2005;59:3-14.
10. **Moseley EM, Bammer R.** Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. In: Latchaw RE, Kucharczyk J, Moseley ME (eds). *Imaging of the nervous system: diagnostic and therapeutic applications.* Elsevier, Philadelphia 2005:227-228.
11. **Provenzale JM, Engelter ST, Petrella JR, Smith JS, MacFall JR.** Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 "shine-through" effect. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:537-539.

12. **Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D.** MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259-267.
13. **Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A.** In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000;44:625-632.
14. **Assaf Y, Pasternak O.** Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 2008;34:51-56.
15. **Pajevic S, Pierpaoli C.** Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999;42:526-540.
16. **Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS et al.** Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10422-10427.
17. **Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC.** Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265-269.
18. **Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, Hasan KM, Arfanakis K, Meyerand ME et al.** White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp* 2003;18:306–321.
19. **Hattingen E, Rathert J, Jurcoane A, Weidauer S, Szelényi A, OGREZEANU G et al.** A standardised evaluation of pre-surgical imaging of the corticospinal tract: where to place the seed ROI. *Neurosurg Rev.* 2009;32:445-456.
20. **Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S et al.** Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003;50:1077-1088.
21. **Sharman M, Valabregue R, Perlberg V, Marrakchi-Kacem L, Vidailhet M, Benali H et al.** Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Mov Disord* 2013;28:447-454.
22. **Ciccarelli O, Behrens TE, Altmann DR, Orrell RW, Howard RS, Johansen-Berg H et al.** Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2006;129:1859-1871.

23. **Jeurissen B.** Estimating the number of fiber orientations in diffusion MRI voxels: a constrained spherical deconvolution study. In: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, 2010.
24. **Callaghan PT.** NMR imaging, NMR diffraction and applications of pulsed gradient spin echoes in porous media. *Magn Reson Imaging* 1996;14:701–709.
25. **Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM.** Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;54:1377–1386.
26. **Tuch DS.** Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2004;52:1358–1372.
27. **Thurnher MM, Bammer R.** Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in spinal cord ischemia. *Neuroradiology* 2006;48:795-801.
28. **Holder CA, Muthupillai R, Mukundan S Jr, Eastwood JD, Hudgins PA.** Diffusion-weighted MR imaging of the normal human spinal cord in vivo. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1799-1806.
29. **Ducreux D, Fillard P, Facon D, Ozanne A, Lepeintre JF, Renoux J et al.** Diffusion tensor magnetic resonance imaging and fiber tracking in spinal cord lesions: current and future indications. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17:137-147.
30. **Lee JW, Kim JH, Kang HS, Lee JS, Choi JY, Yeom JS et al.** Optimization of acquisition parameters of diffusion-tensor magnetic resonance imaging in the spinal cord. *Invest Radiol* 2006;41:553-559.
31. **Cercignani M, Horsfield MA, Agosta F, Filippi M.** Sensitivity-encoded diffusion tensor MR imaging of the cervical cord. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1254-1256.
32. **Berman J.** Diffusion MR tractography as a tool for surgical planning. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:205-214.
33. **Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E et al.** Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage* 2008;39:369-382.

34. **Berman JI, Berger MS, Chung SW, Nagarajan SS, Henry RG.** Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg* 2007;107:488-494.
35. **Wei CW, Guo G, Mikulis DJ.** Tumor effects on cerebral white matter as characterized by diffusion tensor tractography. *Can J Neurol Sci* 2007;34:62-68.
36. **Zolal A, Sameš M, Vachata P, Bartoš R, Nováková M, Derner M.** Použití DTI traktografie v neuronavigaci při operacích mozkových nádorů: kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2008;71/104:352-357.
37. **Mori S, van Zijl PC.** Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:468-480.
38. **Smits M, Vernooij MW, Wielopolski PA, Vincent AJ, Houston GC, van der Lugt A.** Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1354-1361.
39. **Sherbondy AJ, Dougherty RF, Napel S, Wandell BA.** Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fiber tractography. *J Vis* 2008;17;8:12.1-11.
40. **Nilsson D, Starck G, Ljungberg M, Ribbelin S, Jönsson L, Malmgren K et al.** Intersubject variability in the anterior extent of the optic radiation assessed by tractography. *Epilepsy Res* 2007;77:11-16.
41. **Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S, Cercignani M, Acheson J, Parker GJ et al.** Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* 2009;132:1656-1668.
42. **Field AS, Alexander AL, Wu YC, Hasan KM, Witwer B, Badie B.** Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *J Magn Reson Imaging.* 2004;20:555-562.
43. **Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y.** Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage.* 2006;30:1100-1111.

44. **Neuman E, Svoboda T, Fadrus P, Keřkovský M, Šprláková-Puková A.** Využití traktografie začleněné do neuronavigace při operacích intraaxiálních tumorů mozku uložených v těsné blízkosti kortikospinální dráhy. *Cesk Slov Neurol N* 2011;74/107:675-680.
45. **Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, de Sousa PL et al.** Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res* 2006;83:392-402.
46. **Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BC, Almlí CR et al.** Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;221:349-358.
47. **Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ et al.** Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1445-1456.
48. **Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH.** Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003;20:1714-1722.
49. **Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM.** Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 2002;222:729-736.
50. **Andrade RE, Gasparetto EL, Cruz LC Jr, Ferreira FB, Domingues RC, Marchiori E et al.** Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:561-564.
51. **Bester M, Heesen C, Schippling S, Martin R, Ding XQ, Holst B et al.** Early anisotropy changes in the corpus callosum of patients with optic neuritis. *Neuroradiology* 2008;50:549-557.
52. **Hong YH, Sung JJ, Kim SM, Park KS, Lee KW, Chang KH et al.** Diffusion tensor tractography-based analysis of the pyramidal tract in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimaging* 2008;18:282-287.

53. **Shiga K, Yamada K, Yoshikawa K, Mizuno T, Nishimura T, Nakagawa M.** Local tissue anisotropy decreases in cerebellopetal fibers and pyramidal tract in multiple system atrophy. *J Neurol* 2005;252:589-596.
54. **Prakash N, Hageman N, Hua X, Toga AW, Perlman SL, Salamon N.** Patterns of fractional anisotropy changes in white matter of cerebellar peduncles distinguish spinocerebellar ataxia-1 from multiple system atrophy and other ataxia syndromes. *Neuroimage*. 2009;47 Suppl 2:T72-81.
55. **Larson EB, Reifler BV, Featherstone HJ, English DR.** Dementia in elderly outpatients: a prospective study. *Ann Intern Med* 1984;100:417–423.
56. **Krauss JK, Regel JP, Vach W, Jüngling FD, Droste DW, Wakhloo AK.** Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery* 1997;40:67-73.
57. **Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M et al.** White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:97-103.
58. **Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T et al.** Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1681-1687.
59. **Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH et al.** Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1496-1503.
60. **Falkai P, Honer WG, Kasper T, Dustert S, Vogele K, Schneider-Axmann T et al.** Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:805-813.
61. **Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE.** Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies . *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-2245.

62. **Van Essen DC.** A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997;385:313-318.
63. **Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ.** Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:929-939.
64. **Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R et al.** A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:15-30.
65. **Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S.** Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008;23:255-273.
66. **Shin YW, Kwon JS, Ha TH, Park HJ, Kim DJ, Hong SB et al.** Increased water diffusivity in the frontal and temporal cortices of schizophrenic patients. *Neuroimage* 2006;30:1285-1291.
67. **Do-Dai DD, Brooks MK, Goldkamp A, Erbay S, Bhadelia RA.** Magnetic resonance imaging of intramedullary spinal cord lesions: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol* 2010;39:160-185.
68. **Smrčka M, Šprláková A, Smrčka V, Keřkovský M.** Problematika indikace operační léčby u intramedulárních lézí. *Cesk Slov Neurol N* 2010;73/106:393-397.
69. **Loher TJ, Bassetti CL, Lövblad KO, Stepper FP, Sturzenegger M, Kiefer C et al.** Diffusion-weighted MRI in acute spinal cord ischaemia. *Neuroradiology*. 2003;45:557-617.
70. **Küker W, Weller M, Klose U, Krapf H, Dichgans J, Nägele T.** Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction--high resolution imaging and time course of diffusion abnormality. *J Neurol* 2004;251:818-824.
71. **Keřkovský M, Šprláková-Puková A, Bednařík J, Smrčka M, Mechl M.** Význam MR zobrazení difuze míchy v diferenciální diagnostice míšních lézí. *Cesk Slov Neurol N* 2013;76/109:477-481.
72. **Ducreux D, Lepeintre JF, Fillard P, Loureiro C, Tadié M, Lasjaunias P.** MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in 5 spinal cord astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:214-216.

73. **Vargas MI, Delavelle J, Jlassi H, Rilliet B, Viallon M, Becker CD et al.** Clinical applications of diffusion tensor tractography of the spinal cord. *Neuroradiology* 2008;50:25-29.
74. **Lee JW, Park KS, Kim JH, Choi JY, Hong SH, Park SH et al.** Diffusion tensor imaging in idiopathic acute transverse myelitis. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:52-57.
75. **Cruz LC Jr, Domingues RC, Gasparetto EL.** Diffusion tensor imaging of the cervical spinal cord of patients with relapsing-remising multiple sclerosis: a study of 41 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:391-395.
76. **Ohgiya Y, Oka M, Hiwatashi A, Liu X, Kakimoto N, Westesson PL et al.** Diffusion tensor MR imaging of the cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Eur Radiol* 2007;17:2499-2504.