

Санкт-Петербургский государственный университет

Ершов Александр Сергеевич

Выпускная квалификационная работа

Анализ и визуализация данных МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Уровень образования: магистратура

Направление *02.04.03 «Математическое обеспечение и администрирование
информационных систем»*

Основная образовательная программа *ВМ.5665.2022 «Математическое обеспечение и
администрирование информационных систем»*

Научный руководитель:
профессор кафедры информатики, д. ф.-м. н., Косовская Т. М.

Рецензент:
профессор кафедры вычислительной техники, СПбГЭТУ «ЛЭТИ», д. т. н,
Шичкина Ю. А.

Санкт-Петербург
2024

Saint Petersburg State University

Ershov Aleksandr

Master's Thesis

MRI brain data analysis and visualisation

Education level: master

Speciality *02.04.03 "Software and Administration of Information Systems"*

Programme *BM.5665.2022 "Software and Administration of Information Systems"*

Scientific supervisor:
Sc.D, prof. T.M. Kosovskaya

Reviewer:
Sc.D, prof. "Saint Petersburg State Electrotechnical University" Y.A. Shichkina

Saint Petersburg
2024

Оглавление

Введение	4
1. Постановка задачи	5
2. Обзор	6
2.1. Мозг человека и диагностика патологий	6
2.2. Существующие решения обработки данных	16
2.3. Выводы	20
3. Описание решения	22
3.1. Ранняя версия компонента	22
3.2. Новая версия компонента	24
3.3. Сравнение версий компонента и его роль в программном комплексе	36
Заключение	38
Список литературы	39

Введение

Головной мозг человека является одним из наименее изученных органов человеческого тела. В его исследованиях задействовано как различное диагностическое оборудование, так и вычислительные устройства. С развитием последних происходит постепенное совершенствование диагностических возможностей и данных, которые они предоставляют.

Магнитно-резонансная томография — это один из основных методов неинвазивного исследования мозга наряду с компьютерной томографией. Для таких исследований используются магнитно-резонансные томографы, обычно поставляемые в комплекте с программным обеспечением от производителя. В зависимости от использованной импульсной последовательности в результате получают данные разных модальностей, среди которых выделяют структурную, функциональную и диффузионную. По сырым данным первой специалист лучевой диагностики может оценить анатомические особенности, однако две оставшиеся требуют обработки, после которой возможен анализ логической и структурной связанности отделов мозга.

Обработка сырых данных может быть осуществлена при помощи различного программного обеспечения. Существующие решения разнятся по своему функционалу и поддерживаемым модальностям. Также, зачастую предполагается погружение в специфику конкретного ПО и навыки работы в Unix-подобных операционных системах, что затрудняет его использование исследователями и усложняет внедрение последних достижений в повседневную практику специалистов.

Для упрощения использования разнородного ПО в рамках совместного проекта со специалистами лучевой диагностики разрабатывается программный комплекс. Он представляет из себя клиент-серверное веб-приложение, реализующее возможности по анализу и визуализации данных МРТ головного мозга в формате *единого окна*. В рамках данной работы описана разработка подходов и алгоритмов, применяемых для совершенствования компонента обработки данных диффузионно-тензорной МРТ.

1. Постановка задачи

Целью данной работы является совершенствование компонента анализа данных диффузионно-тензорной МРТ головного мозга. Для её выполнения были поставлены следующие задачи:

1. выполнить обзор предметной области и существующих решений;
2. определить недостатки разработанного ранее компонента;
3. устранить выявленные недостатки в компоненте;
4. реализовать совместить с другими компонентами программного комплекса;
5. усовершенствовать возможности компонента по обработке данных.

2. Обзор

В этом разделе приводится информация, основные понятия и технологии предметной области, которые необходимы для последующего описания работы.

2.1. Мозг человека и диагностика патологий

2.1.1. Мозг, его строение и патологии

Мозг человека — это один из самых сложных и неизученных органов. Он управляет дыханием, памятью, эмоциями и отвечает за регуляцию всех процессов организма. Вместе со спинным мозгом он образует центральную нервную систему (ЦНС). В среднем [3] мозг взрослого человека весит около 1.3 кг, примерно на 60% состоит из жира и на 40% из воды, белков, углеводов и солей.

Мозг состоит из трех отделов: передний (forebrain), средний (midbrain) и задний (hindbrain) мозг, показано на рисунке 1 слева. Задний мозг состоит из верхней части спинного мозга, ствола головного мозга и мозжечка (cerebellum) и управляет жизненно важными функциями организма, такими как дыхание и частота сердечных сокращений. Средний мозг контролирует некоторые рефлекторные действия и является частью цепи, участвующей в контроле движений глаз и других произвольных движений. Передний мозг — самая большая часть человеческого мозга, он состоит в основном из головного мозга (cerebrum, рисунок 1 справа) и структур, соединяющих спинной и головной мозг.

Головной мозг расположен в самой верхней части мозга и является источником мыслей и действий, также сохраняя воспоминания и позволяя планировать, представлять и размышлять. Он разделен на две половины — полушария — бороздой (cerebral fissure). Два полушария головного мозга сообщаются друг с другом через канал нервных волокон, который находится у основания борозды и называется мозолистым телом. По неизвестной на данный момент причине почти все сигналы, поступающие от мозга к телу и наоборот, пересекаются на пути к моз-

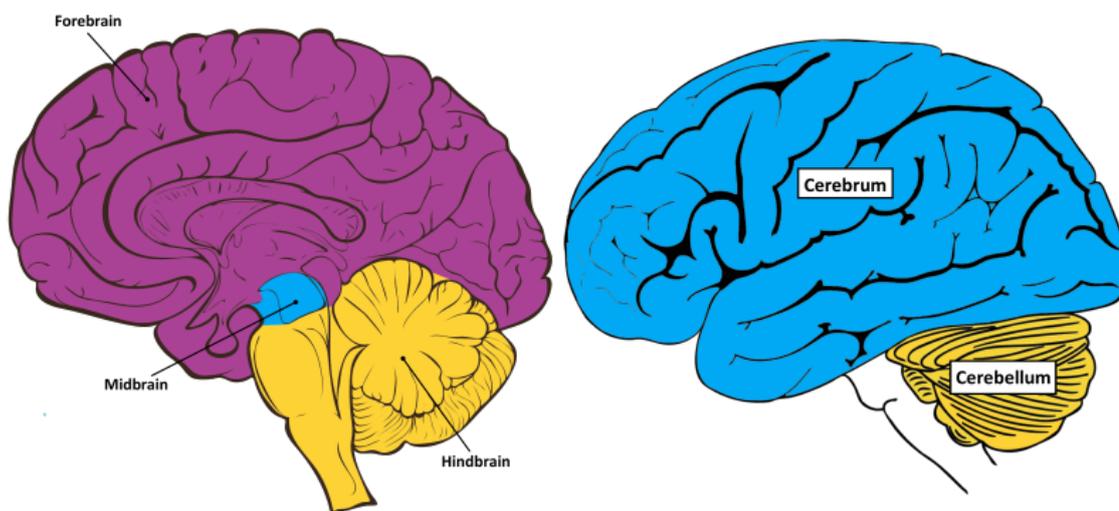


Рис. 1: Структура и отделы мозга

гу и обратно. При этом правое полушарие в основном контролирует левую сторону тела, а левое полушарие в основном контролирует правую сторону. Когда повреждается одна сторона мозга, поражается и противоположная сторона тела [4].

Мозг, как и другие органы человеческого человека, подвержен различным патологиями. В настоящее время известно о нескольких тысячах болезней головного мозга. Они делятся на нейродегенеративные заболевания и нервно-психические расстройства [11], как показано на рисунке 2. Одними из самых распространённых являются расстройства первой группы, сопряженные с возрастом человека: Боковой амиотрофический склероз (Amyotrophic lateral sclerosis), болезнь Альцгеймера (Alzheimer's Disease) и болезнь Паркинсона (Parkinson's Disease). По некоторым прогнозам к 2030 году количество пациентов с такими диагнозами удвоится, а к 2050 увеличится в 4 раза [19]. Развитие данных патологий может происходить на протяжении нескольких лет, при этом на начальных этапах изменения в поведении и жизни человека малозаметны. По этой причине к моменту обращения за медицинской помощью заболевание успевает развиваться, что затрудняет лечение.

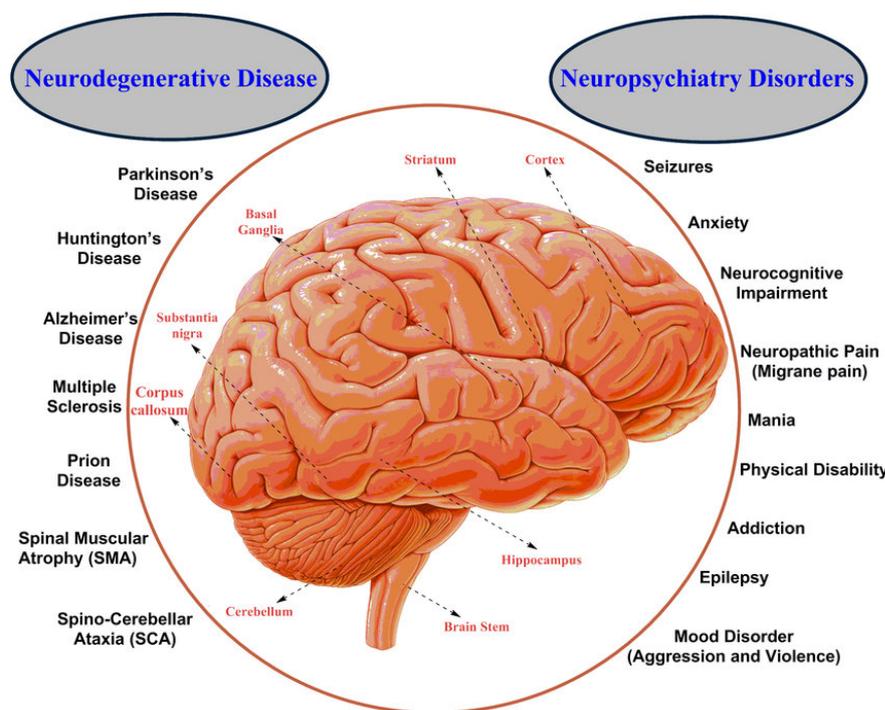


Рис. 2: Основные патологии мозга

2.1.2. Диагностика патологий

Для постановки диагноза и контроля хода лечения в основном применяют неинвазивные методы. Из-за своей природы они являются косвенными и требуют анализа и обработки. При этом они не являются источником абсолютной истинны и должны интерпретироваться в совокупности с клиническими данными.

В диагностике патологий мозга используются методы, основанные на различных принципах. К основным лучевым методам относятся магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография и рентген.

В лучевых исследованиях используется понятие проекции и плоскости, в которой получают срезы (слайсы) тела: аксиальная проекция — срез в поперечной плоскости (axial slice), сагиттальная — срез вдоль передне-задней оси тела (sagittal slice), коронарная — срез в плоскости двусторонней симметрии тела (coronal slice, перпендикулярен сагиттальному). На рисунке 3 представлено наглядное соотношение плоскостей и срезов [1].

МРТ обычно используют для изучения мягких тканей. Оно исполь-

зует магнитное поле для получения информации о мозге в разных проекциях, с разным разрешением и количеством срезов (слайсов). Во время проведения исследования могут возникать различные артефакты, которые ухудшают качество изображения. Одни из самых существенных факторов это движения пациента (дыхание, движение глаз, пульсация крови) и металлические предметы. Последние могут являться основанием для отказа в исследовании, а неферромагнитные металлы способны давать артефакты в высокопольных¹ томографах.

Разные наборы радиочастот и градиентных импульсов, которые повторяются во время проведения исследования, образуют импульсные последовательности (ИП). За счет изменения интервала между повторами, амплитуды и формы возможно изменять характеристики выходных изображений [20]. Среди ИП в том числе выделяют T1, T2, DTI, FLAIR и другие [12], пример снимков показан на рисунке 4. Данные, полученные с использованием

этих последовательностей, можно разделить на модальности: T1 относят к анатомической (структурной), DTI — к диффузионной и fMRI — к функциональной. Добавление ИП в протокол исследования пациента увеличивает время процедуры, одновременно позволяя получать больше данных для дальнейшего анализа и постановки диагноза и/или мониторинга процесса лечения.

В КТ применяется рентгеновское излучение, в определенном смысле его можно рассматривать как вариант рентгена, позволяющий получить объёмное изображение, а не проекцию. Чаще применяется для

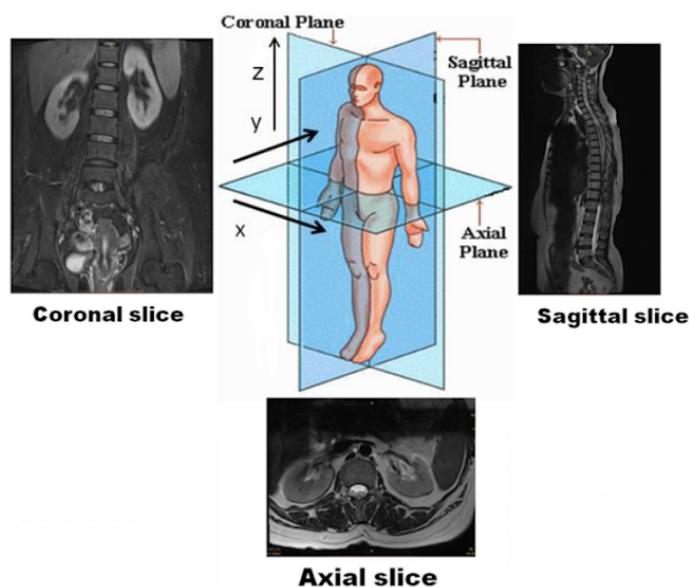


Рис. 3: Плоскости и их соотношение с телом при проведении лучевых исследований

¹МРТ аппараты с напряженностью магнитного поля 3 Тесла, 7 Тесла

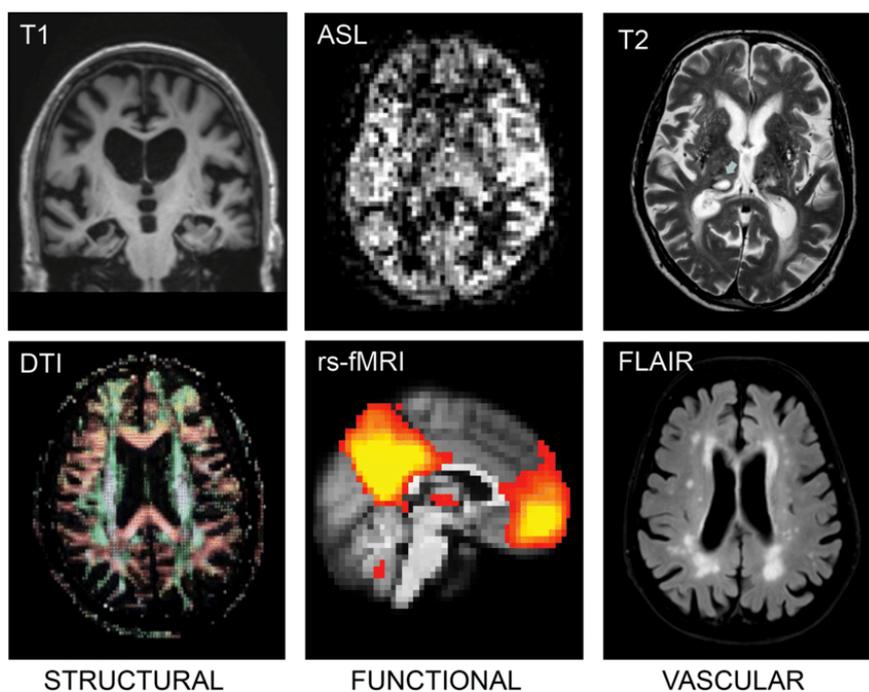


Рис. 4: Снимки МРТ с разными импульсными последовательностями

исследований твердых тканей, например костей черепа. Из-за использования рентгена изменяются как противопоказания, так и результаты — нет противопоказаний из-за наличия металлов организме, однако из-за лучевой нагрузки частота возможных исследований может быть меньше, чем при МРТ. На рисунке 5 показан пример КТ и МРТ снимка в аксиальной проекции [17].

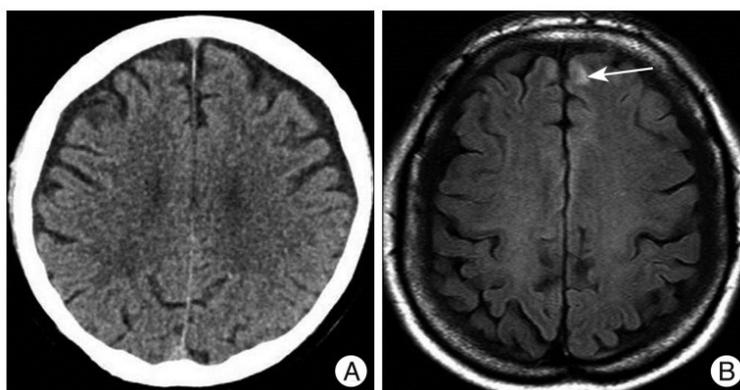


Рис. 5: КТ (А) и МРТ (В) мозга

Также в диагностике используются нейросонография, электроэнцефалография, краниография и другие исследования.

Все упомянутые выше исследования способны дать диагностиче-

скую информацию как сами по себе, так и дополнять друг друга при ручном анализе специалистом или после обработки и преобразований.

2.1.3. Шаблоны и модели мозга

В рамках МРТ исследований головного мозга данные получают с разных томографов, в результате исследований разных людей и с разными импульсными последовательностями.

Между исследуемыми субъектами всегда существуют отличия. Сырые данные МРТ обычно представлены в *subject space*, т. е. пространстве, специфичном для исследуемого субъекта. Иными словами, полученные в результате исследования значения привязаны к точкам пространства, которое отличается у разных субъектов. Сравнение результатов затруднено как в индивидуальных, так и в групповых исследованиях. Перед анализом и сравнением необходимо иметь возможность сопоставлять полученные данные.

В зависимости от истории создания и развития программных инструментов для обработки сырых данных МРТ в них используются разные модели мозга (шаблоны). Рассмотрим модели, задействованные в инструментах для обработки данных разных модальностей.

Для выполнения функционального МРТ в *CONN Toolbox* данные регистрируются с анатомическим шаблоном MNI152. Он разработан Монреальским неврологическим институтом (MNI) и представляет собой стандартизированный шаблон мозга на основе анатомии мозга 152 здоровых взрослых субъектов, полученной с помощью T1-взвешенных МРТ высокого разрешения.

Freesurfer для выполнения МР-морфометрии регистрирует данные с моделью Talairach. Она разработана французским нейрохирургом Жаном Талайраком и его коллегами в 1980-х годах. Модель основана на анализе структур мозга посмертно и направлена на предоставление стандартизированной системы для идентификации и маркировки структур мозга *in vivo*.

На исследование также оказывает выбор шаблона диффузионно-тензорной МРТ либо T1 МРТ. За время развития нейровизуализации

было создано несколько шаблонов данных модальностей, которые отличаются параметрами (количество субъектов, параметры импульсных последовательностей, способы удаления шумов, методы пост-обработки и другие).

2.1.4. Тракты и трактография

Функционирование нервной системы человека строится импульсах. После возникновения они передаются по цепочке нейронов для формирования ответной реакции — рефлекса. Он является ответом на внешнее или внутреннее раздражение и исполняется при участии нервной систем, проходя по рефлекторной дуге — маршруту рефлекса в организме. Она состоит из рецептора, чувствительного, двигательного и нескольких ассоциативных нейронов, а также нервного окончания. Дуги безусловных базовых рефлексов замыкаются в нервных центрах головного мозга и спинного мозга.

Пути прохождения импульсов от рецепторов до нервных центров головного мозга или между ними называются проводящими путями. Более строго, проводящие пути — это наборы взаимосвязанных по анатомическому строению и функциональному предназначению нейронов, которые обеспечивают прохождение однородных импульсов в точно определенном направлении. Часть этих путей в области центральной нервной системы составляет проводящие пути ЦНС — нервные тракты [18].

В основном информацию о них получают при помощи МРТ с импульсной последовательностью DTI (диффузионный тензор, диффузионное взвешивание). Она называется диффузионно-тензорной МРТ. Как и другие последовательности, она базируется на физико-химических свойствах молекул воды и широко описывает скорость хаотичного теплового перемещения молекул воды или диффузию. Диффузия происходит повсеместно, включая мозг, причем как в живых, так и в неживых тканях, за исключением случаев, когда образцы находятся в замороженном состоянии.

Диффузию можно более наглядно представить на примере капли

чернил на бумаге. При впитывании бумагой распространение чернил по её поверхности зависит от её волокон и структуры. По форме пятна можно судить о виде диффузии: круглое пятно указывает на изотропную (равномерную во всех направлениях), а вытянутое пятно — на анизотропную, показывая направление волокон бумаги.

Эффект анизотропии применяется при изучении аксонов в головном мозге. От основной части каждого нейрона отходит «кабель», который и называется аксоном (аксон), как показано на рисунке 6. Он в несколько раз тоньше человеческого волоса, именно по нему электрические импульсы от нейрона передаются другим нейронам [2]. Некоторые аксоны заключены в жировую оболочку — миелин (myelin sheath), за счет которой белое вещество мозга является белым. Миелин служит «изоляцией», позволяя передавать сигналы на большие расстояния и в основном содержится в нейронах, соединяющих различные области мозга.

При повреждении аксонов нейроны теряют возможность взаимодействовать по заложенному в них принципу. В том числе это происходит при нейродегенеративных заболеваниях, упомянутых ранее.

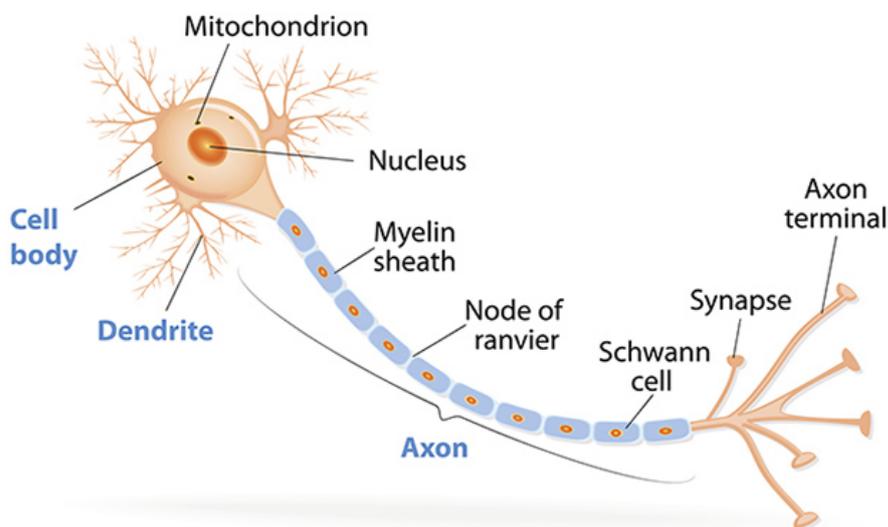


Рис. 6: Устройство аксона

Когда молекулы движутся вдоль аксона, они встречают гораздо меньшее сопротивление, чем при движении в любом другом направлении. За счет измерения диффузии можно получить информацию о

целостности и ориентации проводящих путей. Это позволяет визуализировать белое вещество мозга с более высоким разрешением и точностью, которые недоступны при использовании других импульсных последовательностей. Проводящие пути обеспечивают передачу информации между различными областями мозга и играют одну из основных ролей в выявлении нарушений в его работе и обнаружении патологий.

Итак, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография позволяет неинвазивно получить качественную и количественную оценку направленности диффузии воды в мозге человека. Полученные снимки являются входными данными для трактографического исследования (трактографии).

Трактография — это способ математической обработки диффузионно-тензорных изображений. Он основан на оценке расположенных рядом тензоров посредством определения максимальных направлений анизотропии в каждом из них. При минимальном их отклонении друг от друга выполняется построение тракта, а если отклонение превышает порог, то построение завершается. Применение этого способа даёт возможность построить трехмерные виртуальные тракты головного мозга [7] как в примере на рисунке 7. Кроме непосредственно трактов, при обработке ДТ МРТ можно получать различные метрики: фракционная анизотропия, количественная анизотропия и др.

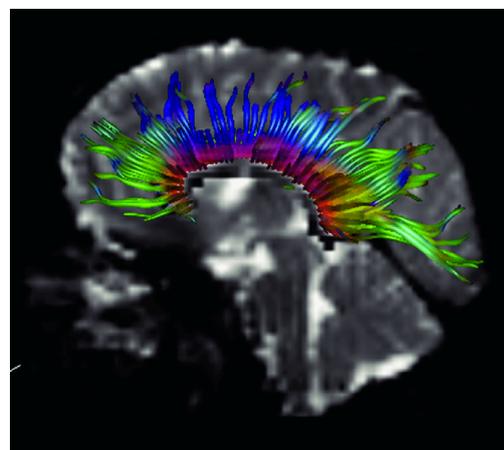


Рис. 7: Снимок ДТТ и построенные тракты

2.1.5. Кластеризация трактов

Кластеризация трактов является важной задачей в области нейровизуализации. Она заключается в группировке схожих трактов на основе их структурных и функциональных характеристик. При этом кластеризация обычно сопровождается распознаванием трактов. Это позволяет лучше понять организацию и взаимосвязи между различными областями

ми мозга, а также выявить изменения в проводящих путях при различных неврологических и психиатрических заболеваниях.

Подходы к кластеризации можно разделить на несколько групп:

1. Методы, основанные на регионах интереса (ROI, region of interest). Они основываются на предварительном определении регионов интереса в мозге, которые затем используются для идентификации и кластеризации трактов.
2. Методы, основанные на данных. Эти методы не требуют предварительного определения регионов интереса и основываются на непосредственном анализе данных трактографии.
3. Методы, основанные на моделях. Эти методы используют математические модели для кластеризации трактов.
4. Методы, основанные на графах. В этой группе методы представляют тракты в виде графов, где узлы соответствуют регионам мозга, а ребра – самим трактам.

Кроме самих методов кластеризации важным является качество кластеризации трактов головного мозга. Оценка качества кластеризации может помочь выявить преимущества и недостатки используемых методов, а также оптимизировать их параметры для достижения наилучших результатов.

Среди способов оценки можно выделить несколько групп:

1. Методы внутренней валидации основаны на оценке качества кластеризации на основе самих данных, без использования внешней информации. Эти методы позволяют оценить степень схожести трактов внутри кластеров и степень их различия между кластерами.
2. Методы внешней валидации основаны на сравнении результатов кластеризации с внешней информацией, такой как данные экспертной оценки или результаты других методов кластеризации.

Они позволяют оценить степень соответствия результатов выполненной кластеризации и внешней информации для определения среди них наиболее эффективных.

3. Статистический анализ позволяет оценить степень статистической значимости результатов кластеризации и выявить закономерности в структуре и функционировании проводящих путей мозга.
4. Визуализация результатов кластеризации является важным инструментом для оценки их качества. Она может включать в себя построение трехмерных моделей трактов, цветных карты их направлений, графов связности и других видов представления данных и позволяет оценить степень соответствия результатов кластеризации анатомическим и функциональным особенностям мозга, а также выявить артефакты и ошибки кластеризации.

Разделение подходов к кластеризации и способов оценки на группы является условным, более того, комбинирование, например, различных оценок может дать больше данных для анализа результатов кластеризации.

2.2. Существующие решения обработки данных

Анализ и интерпретация данных ДМ МРТ человеком, в отличие данных T1 МРТ, без обработки почти невозможны. Область разработки и тестирования новых алгоритмов обработки данных для построения трактов активно развивается. Несмотря на относительно небольшую историю развития трактографии было разработано, заброшено и поддерживается в настоящее время несколько программных пакетов для обработки данных.

Diffusion Toolkit [8] входит в состав пакета TrackVis, разработан центром биомедицинской визуализации отделения радиологии Массачусетской больницы общего профиля. Представляет из себя инструменты командной строки и графический интерфейс с возможностью реконструкции и трактографии белого вещества головного мозга.

Заявлена поддержка нескольких видов исследований: диффузионно-тензорная визуализация (Diffusion Tensor Imaging), диффузионно-спектральная визуализация (Diffusion Spectrum Imaging), Q-Ball визуализация (Q-Ball Imaging), HARDI трактография (High Angular Resolution Diffusion Imaging data) и нескольких операционных Windows, Linux и Apple Mac OS. Кроме того, процесс обработки позволяет производить выполнение отдельных шагов от независимо один от другого и может быть изменен с помощью пользовательских скриптов. Основным недостатком — последняя версия вышла в 2017 году.

UCL Camino Diffusion MRI Toolkit [5] разработан в центре обработки медицинских изображений Университетского колледжа Лондона. Для работы предлагается графический интерфейс и командная строка и несколько методов обработки: подгонка тензора диффузии (diffusion tensor fitting), картирование фракционной анизотропии и средней диффузии (mapping fractional anisotropy and mean diffusivity), детерминированная и вероятностная трактография (deterministic and probabilistic tractography), моделирование диффузии Монте-Карло (Monte-Carlo diffusion simulation), методы реконструкции многоволоконных структур (multi-fibre reconstruction techniques), HARDI, многоволоконная PICO (multi-fibre PICO). Декларируется возможность организации пользовательских конвейеров обработки, использование подключенных функций из других программ и пакетная обработка преимущественно на Unix-подобных операционных системах. Актуальная на данный момент версия была опубликована в 2019 году.

ExploreDTI [9] разрабатывается сотрудниками Медицинского центра Утрехтского университета и реализован написан на языке MATLAB. Предоставляет набор инструментов для предобработки входных данных с коррекцией искажений, контроля их качества и обработки в соответствии с различными методиками, описанными в литературе, а также визуализации результатов. В отличие от предыдущих пакетов, имеет только графический интерфейс. Заявлена поддержка ОС Microsoft Windows, Linux и Apple Mac OS.

TRACULA [14] входит в состав пакета FreeSurfer, который изначально-

но акцентировался на обработке данных T1 МРТ и выполнении морфометрического исследования на их основе. Разрабатывается на языках C и C++, поддерживается лабораторией вычислительной нейровизуализации Гарвардского университета. Доступен только интерфейс командной строки для автоматической реконструкции закрытого списка проводящих путей мозга и последующей визуализацией.

Процесс работы схож с таковым у упомянутых выше программ: предварительная обработка, выявление движений головы пациента для дальнейшего использования в анализе, сопоставление анатомических и диффузионно-взвешенных изображений пациента, реконструкция белого вещества, расчёт диффузионных показателей для каждого из реконструированных трактов и визуализация результатов работы. Важно отметить этап сопоставления, из-за которого для работы необходимы обработанные средствами FreeSurfer анатомические данные T1 МРТ, замедляющие непосредственно обработку ДТ МРТ.

Одним из важных отличий является активная разработка данного пакета, последняя версия была выпущена в июле 2023 года² и разработка продолжается. Заявлена поддержка ОС Linux и Apple Mac OS, а также Microsoft Windows с использованием «подсистемы Windows для Linux» (Windows Subsystem for Linux).

DSI Studio [6] разработан и развивается кафедрой неврологической хирургии Питсбургского университета, реализован на языке программирования C++. Предлагается как графический интерфейс, так и интерфейс командной строки, предусмотрена функциональность пакетной обработки.

Доступен ряд методов обработки данных — диффузионная тензорная визуализация (diffusion tensor imaging), обобщенная q-сэмплинг визуализация (generalized q-sampling imaging), диффеоморфная реконструкция q-пространства (q-space diffeomorphic reconstruction), диффузионная МРТ коннектометрия (diffusion MRI connectometry), обобщенное детерминированное отслеживание волокон (generalized deterministic

²Примечания к выпуску <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/ReleaseNotes>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

fiber tracking) и несколько режимов анализа — анализ по областям (Region-Based Analysis), дифференциальная трактография (Differential Tractography), матрица связанности (Connectivity matrix), корреляционная трактография (Correlational Tractography), трактометрия (Tractometry).

Декларируется поддержка Microsoft Windows начиная с седьмой версии, Apple Mac OS 11 и выше, Ubuntu 16.04 и выше. Актуальная версия программы датируется декабрём 2023 года, разработка продолжается.

Упомянуты выше программные пакеты обладают разными достоинствами и недостатками:

- Программы *UCL Camino Diffusion MRI Toolkit* и *Diffusion Toolkit* получали последние обновления более 4 лет назад, что не позволяет применять новые и улучшенные методы обработки, за счет чего качество и точность результатов ниже.
- *TRACULA* не предоставляет графический интерфейс, также список отслеживаемых трактов ограничен.
- Общим достоинством является возможность изменения стандартных конвейеров обработки для подстройки под исследовательские цели.
- *TRACULA* и *DSI Studio* работают на разных ОС без использования дополнительного ПО, например, MATLAB, требующего покупки лицензии.

В контексте разрабатываемого программного комплекса все вышеуказанные программы обладают общим недостатком — поддержка только одной модальности и исследований только в её рамках. Впрочем, даже в таком состоянии внедрение ПО в исследовательскую и клиническую практику затрудняется обширным числом настроек в графическом интерфейсе, если он присутствует, и командной строкой, если он графический интерфейс отсутствует. То же самое справедливо и для ПО, работающего с исследованиями в других модальностях.

Однако, для компонента обработки данных диффузионно-тензорной МРТ использование отдельных возможностей рассмотренных пакетов оправдано. Это позволяет задействовать последние достижения в области для исследовательских целей, не обладая углубленными специфическими знаниями на стыке медицины и программирования.

Кроме описанных решений существуют продукты, поставляемые производителями томографов. Впрочем, их функциональность и возможности остаются неизвестными: открытые данные ограничиваются маркетинговыми буклетами, а получение доступа непосредственно к программному обеспечению на данный момент реализовать не удалось.

В дополнение к упомянутым выше пакетам существуют отдельные библиотеки, позволяющие работать с данным МРТ: библиотеки Python DIPY³, pydicom⁴ и утилита MRTrix⁵, а также библиотеки для визуализации — VTK⁶, Cornerstone⁷.

2.3. Выводы

Мозг человека является сложной системой и к настоящему моменту малоизучен. Как и другие органы, он подвержен различным патологиям, каждая из которых в той или иной мере ухудшает качество жизни человека.

Для диагностики патологий разработано и используется несколько видов неинвазивных исследований головного мозга. Одними из самых распространенных являются магнитно-резонансная томография и компьютерная томография.

Кроме непосредственно исследований, разрабатываются программные инструменты для анализа полученных данных. В области обра-

³Официальная документация и исходный код проекта могут быть найдены по ссылке <https://dipy.org/>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

⁴Официальная документация и исходный код проекта могут быть найдены по ссылке <https://pydicom.github.io/pydicom/dev/>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

⁵Официальная документация и исходный код проекта могут быть найдены по ссылке <https://www.mrtrix.org/>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

⁶Официальная документация и исходный код проекта могут быть найдены по ссылке <https://vtk.org/>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

⁷Официальная документация и исходный код проекта могут быть найдены по ссылке <https://www.cornerstonejs.org/>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

ботки данных МРТ существуют инструменты для разных модальностей с разным набором возможностей. Их использование и внедрение в практику специалистов лучевой диагностики, невропатологов и других заинтересованных специалистов затруднено из-за высокого порога входа: в зависимости от инструмента пользователю необходимо уметь использовать в своей работе командную строку, разрабатывать скрипты и ориентироваться в графическом интерфейсе (при наличии), что требует неоднократных обращений к документации и тестовых прогонов обработки данных.

В то же время, совместная обработка и визуализации данных МРТ разных модальностей требует использования одновременно нескольких программных пакетов, тем самым ещё больше поднимая порог входа. При этом проведение мультимодальных исследований позволяет увеличить качество диагностики патологий, обогащая картину состояния пациента. Программный компонент, совершенствование которого выполняется в данной работе, решает эту задачу в отношении данных ДТ МРТ.

3. Описание решения

Основная задача данной работы — расширение функционала, предоставляемого программным компонентом анализа данных диффузионно-тензорной МРТ. Он работает в составе программного комплекса по обработке данных МРТ мозга.

В этом разделе представлены предпосылки, описание проделанной работы и полученный результат.

3.1. Ранняя версия компонента

В рамках выполненных ранее работ был реализован компонент, который являлся начальным вариантом автоматизации обработки данных ДТ МРТ (далее — ранняя версия компонента). Глобально он представлял из себя совокупность двух Docker контейнеров и скрипта:

- Контейнер DSI Studio, предоставляющий интерфейс командной строки для обработки данных, проведения трактографии.
- Контейнер веб-приложения, предназначенный для визуализации результатов работы в интерактивном формате.
- Управляющий скрипт, отвечающий за прием и передачу результатов работы контейнеров и взаимодействие с пользователем по средствам командной строки.

На рисунках 9 и 10 приведен пример работы ранней версии компонента, а на рисунке 8 схема его работы⁸.

Ранняя версия компонента имеет ряд недостатков:

- Результат исследования представлен в системе координат (атласе), несовместимой с другими модальностями.

⁸DICOM — аббревиатура от Digital Imaging and Communications in Medicine. Это стандарт для цифрового хранения и передачи медицинских изображений и связанной с ними информации. Официальная документация доступна по ссылке <https://www.dicomstandard.org/>. Дата последнего обращения 4 мая 2024 г.

- Представлен только интерфейс командной строки, что усложняет использование компонента медицинским специалистом.
- Изменение настроек исследований недоступно, выполняется реконструкция проводящих путей только одного субъекта.
- Интеграция в комплекс и совместная работа с другими исследованиями не реализована.



Рис. 8: Схема процесса работы ранней версии компонента

```

ershov@ubuntu-vm:~/Documents/SOFT/Git/VKR$ ./dti_handler.sh /home/ershov/Documents/DATA/MRI-data
--- Stage 1: Data preprocessing
Starting DSI Studio docker container...
done
Sorting and converting DICOMs...
  
```

Рис. 9: Запуск в ранней версии компонента

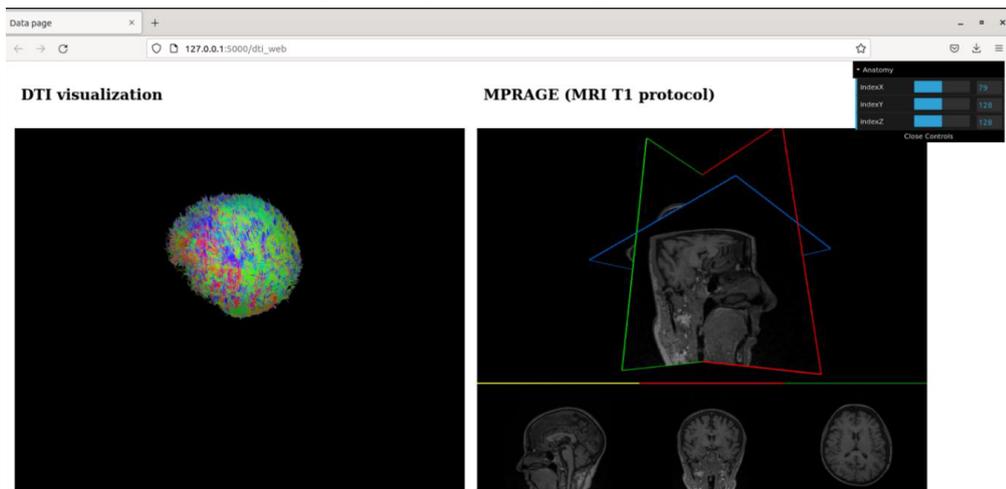


Рис. 10: Визуализация в ранней версии компонента

Ранняя версия компонента вместе с информацией и знаниями, полученными за время работы над ним, легли в основу новой версии компонента. В отличие от ранней версии, новая неспособна работать в отрыве

от комплекса. Необходимо подчеркнуть, что новая версия с самого начала разрабатывалась как составная часть комплекса и неразрывно с ним связана.

3.2. Новая версия компонента

В программном комплексе происходит работа с ИП T1 (T1-взвешенное МРТ), DTI (диффузионно-тензорное МРТ, ДТ МРТ) и fMRI (функциональное МРТ, ФМРТ). Соответственно, в рамках компонента происходит работа с данным ДТ МРТ. В новой версии компонента расширяется поддерживаемый функционал. Далее подробно рассматривается каждая новая опция.

3.2.1. Гармонизация данных

Один из важных вопросов при проведении мультимодальных исследований — соответствие результатов исследований, выполненных на основе разных данных. Согласование данных называется гармонизация (data harmonization), в процессе выполнения которой в том числе может выполняться регистрация данных к заданному «шаблонному» мозгу.

На сегодняшний день не было обнаружено единого или общепринятого подхода к выполнению гармонизации. В качестве базового способа можно выделить выбор единого шаблона мозга и его использование для регистрации («приведения») результатов к нему. Другую большую область составляют преобразования данных на всех этапах выполнения для получения схожего результата. Оба варианта требуют верификации, для которой также не обнаружено устоявшегося подхода [10]. Поэтому для тестирования использована визуальная оценка на этапе внедрения и затем экспертная оценка специалистом в предметной области.

Данные любого исследования, включая трактографического, можно разделить на 3 вида: входные («сырые»), промежуточные, выходные. Выполнение гармонизации теоретически может быть осуществлено для каждого вида, однако это не всегда необходимо:

- Входные данные нуждаются в предварительной обработке для устранения артефактов и искажений, соответствие с другими данными не важно. Также, регистрация может быть нивелирована последующими этапами, приводя к несовпадению результатов с шаблоном, как это показано рисунке 11.
- Напротив, промежуточные данные являются наиболее подходящими для гармонизации. Они уже предварительно обработаны и перед расчетом необходимых метрик и проведением непосредственно исследования их можно привести к необходимому шаблону.
- Преобразования выходных данных также возможны, в то же время необязательны. Если на предыдущем шаге были выполнены необходимые преобразования, то здесь в них не будет необходимости, тем более что для трактов они не всегда выполнимы.

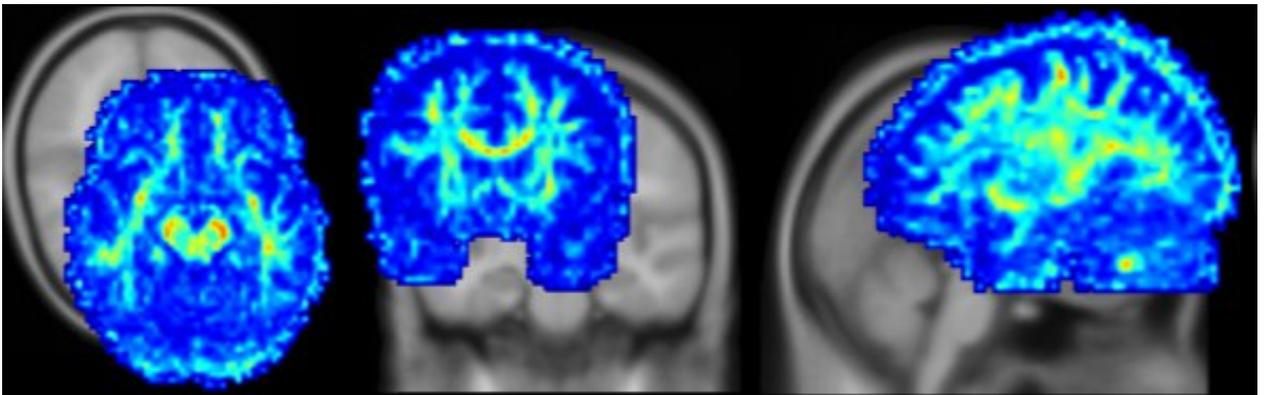


Рис. 11: Несовпадение результата расчёта фракционной анизотропии (красно-синие тепловые карты) и шаблона (серый мозг на фоне), слева направо аксиальная, коронарная и сагиттальная проекции соответственно

Учитывая изложенное, в компоненте реализованы две возможности гармонизации:

1. Регистрация выходных данных средствами *mri_vol2vol* из пакета FreeSurfer — только для результатов расчета анизотропии.

2. Использование заданного шаблона головного мозга при обработке промежуточных данных — позволяет получать анизотропию и тракты (выходные данные), не требующие преобразований.

В контексте схемы работы компонента, изображенной на рисунке 8, эти возможности реализуются соответственно как показано на рисунке 12.

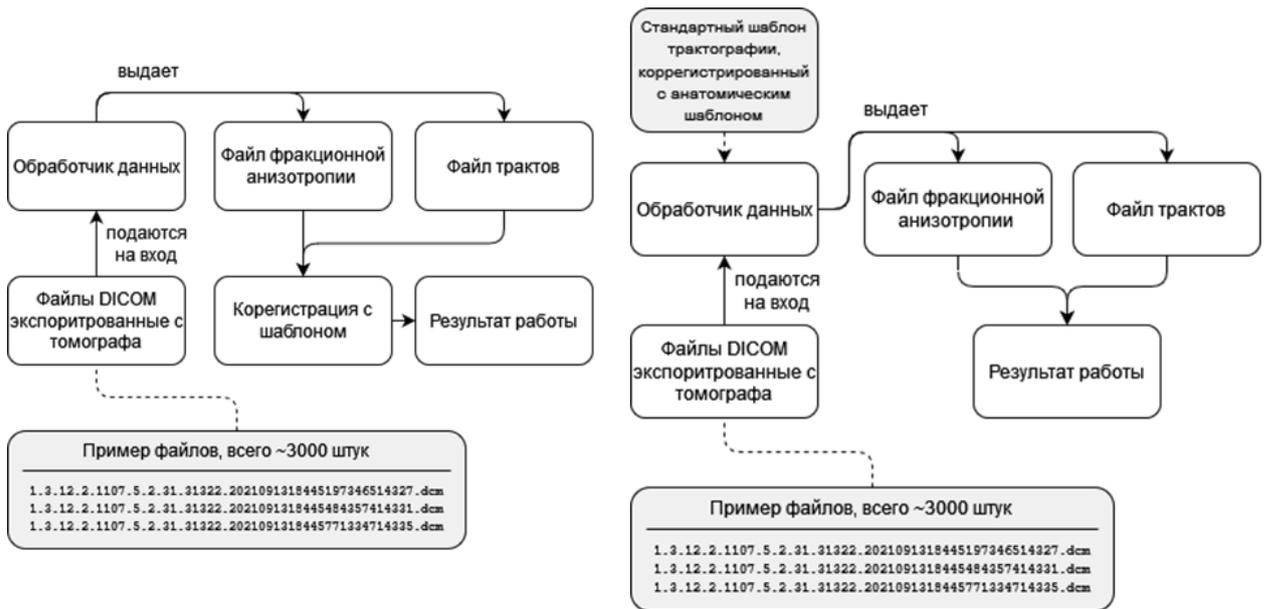


Рис. 12: Схемы использования единой модели мозга для гармонизации

Регистрация позволяет выполнять наложение результатов исследований разных модальностей при условии использования одного и того же шаблона. Необходимо качественно и/или количественно проверить как повлияла замена шаблона на результаты исследования в данной модальности. В контексте диффузионно-тензорной МРТ количественной метрикой может выступать число трактов, полученных при расчёте трактов (fiber-tracking) всего мозга без фильтрации по областям.

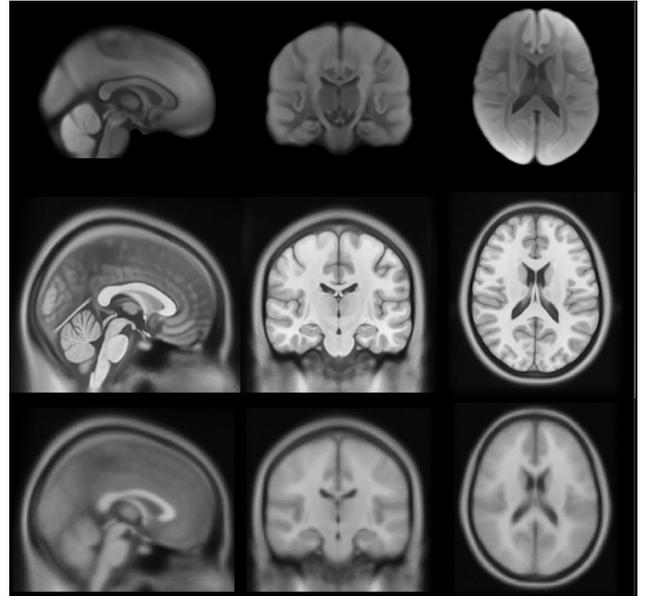
В рамках обработки только лишь данных ДТ МРТ выбор шаблона головного мозга для второго варианта практически не ограничен. Однако, так как обработка производится в рамках комплекса, существенным условием является «совместимость» выбранного шаблона с исследованиями в других модальностях.

Для тестирования были отобраны следующие шаблоны:

1. ICBM152 — встроенный шаблон DWI в *DSI Studio*.
2. ICBM 2009c Nonlinear Asymmetric⁹ — шаблон T1.
3. CONN¹⁰ — встроенный шаблон T1 в ПО *CONN Toolbox*.

Визуальное представление шаблонов показано на рисунке 13.

Шаблон №1 встроен в *DSI Studio* и полученное с ним количество трактов выбрано как «целевое» значение. Для индивидуальной трактографии шаблон №1 и №2 показали сходное количество трактов, шаблон №3 — меньшее количество трактов на 14–19%. По всей видимости это обусловлено меньшим пространственным разрешением и «детализацией» шаблона.



В групповом исследовании в роли качественной метрики выбрано наличие трактов, показавших корреляцию с целевой переменной. На тестовой выборке для шаблонов №1 и №2 была получена положительная и отрицательная корреляция (рисунок 14), для шаблона №3 — нет. Причина такого результата аналогична индивидуальному исследованию

Рис. 13: Шаблоны №1, №2, №3 (сверху-вниз)

Использование шаблона №3 (T1 из *CONN Toolbox*) позволяет получать результаты трактографического исследования — тракты и фракционную анизотропию — уже зарегистрированными и не регистрировать данные функционального исследования, однако влияет на базовую цель трактографического исследования — расчёт трактов. В связи с этим

⁹Шаблон может быть найден по ссылке <https://nist.mni.mcgill.ca/icbm-152-nonlinear-atlases-2009/>. Дата последнего обращения 3 мая 2024 г.

¹⁰Шаблон может быть найден по ссылке <https://github.com/alfnie/conn/blob/master/utils/surf/referenceT1.nii>. Дата последнего обращения 3 мая 2024 г.

использование этого шаблона не представляется возможным. По результатам тестирования шаблонов и консультаций с экспертами в предметной области был выбран шаблон №1. Он используется в компоненте и результаты других исследований регистрируются к нему, а точнее к его «анатомической» версии в модальности T1 МРТ.

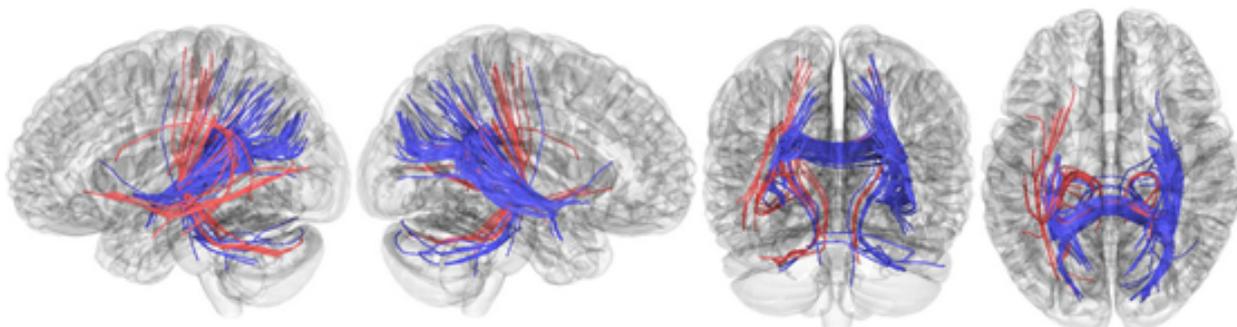


Fig. Correlational tractography showing increased QA in group=1 (red)(FDR $\leq 0,050000$) and decreased QA in group=1 (blue)(FDR $\leq 0,050000$).

Рис. 14: Результат групповой трактографии с шаблоном №1, в ходе которой была найдена корреляция

3.2.2. Фракционная анизотропия

Показатель фракционной анизотропии применительно к нейровизуализации дает возможность судить о целостности проводящих путей и процессе миелинизации белого вещества, позволяя количественно оценить степень повреждения нервных волокон вследствие повреждения миелиновых оболочек и изменений внеклеточного пространства.

Расчет этого показателя производится по данным диффузионно-тензорной МРТ, результатом расчёта являются значения фракционной анизотропии для каждого вокселя мозга субъекта. Он может быть выполнен разными способами:

- Ручной — эксперт вручную выполняет выравнивание, удаление шумов и артефактов и преобразование координат, визуально контролируя промежуточные результаты. Данный способ подходит для случаев, в которых необходима высокая точность регистрации, однако при увеличении числа субъектов необратимо возрастает время обработки.

- Автоматический подразумевает выполнение преобразований в автоматическом режиме с использованием, в том числе, алгоритмов обработки изображений и компьютерного зрения без возможности влияния на промежуточные результаты. Эксперт может оценить итоговый результат визуально и по метрикам, которые были рассчитаны в процессе работы.
- Комбинированный (полуавтоматический) способ позволяет частично автоматизировать регистрацию одновременно оставляя возможность эксперту вносить коррективы на промежуточных этапах работы.

В компоненте реализовано выполнение расчета фракционной анизотропии в автоматическом режиме. Для этого использованы возможности *DSI Studio*. Это позволяет получать NIfTI¹¹ файл со значениям фракционной анизотропии для каждого вокселя, который не требует дальнейшей регистрации и готов к передаче на визуализацию.

На рисунке 15 показана визуализация рассчитанной фракционной анизотропии (красно-синие тепловые карты). Важно отметить, что значения анизотропии визуально корректно наложены на выбранный шаблон мозга («не выходят» за пределы мозга), также визуализация производится в трёх проекциях и в «3D», что позволяет специалисту производить анализ как по слайсам, так и в пространстве.

¹¹NIfTI — это одноименная аббревиатура, происходящая от названия рабочей группы в НИИ (Национальный институт здравоохранения США) в начале 2000-х годов «Neuroimaging Informatics Technology Initiative». Целью группы было создание формата файла, который был бы похож на формат файла «Analyze» и улучшал бы его. Официальная документация доступна по ссылке <https://nifti.nimh.nih.gov/>. Дата последнего обращения 4 мая 2024 г.

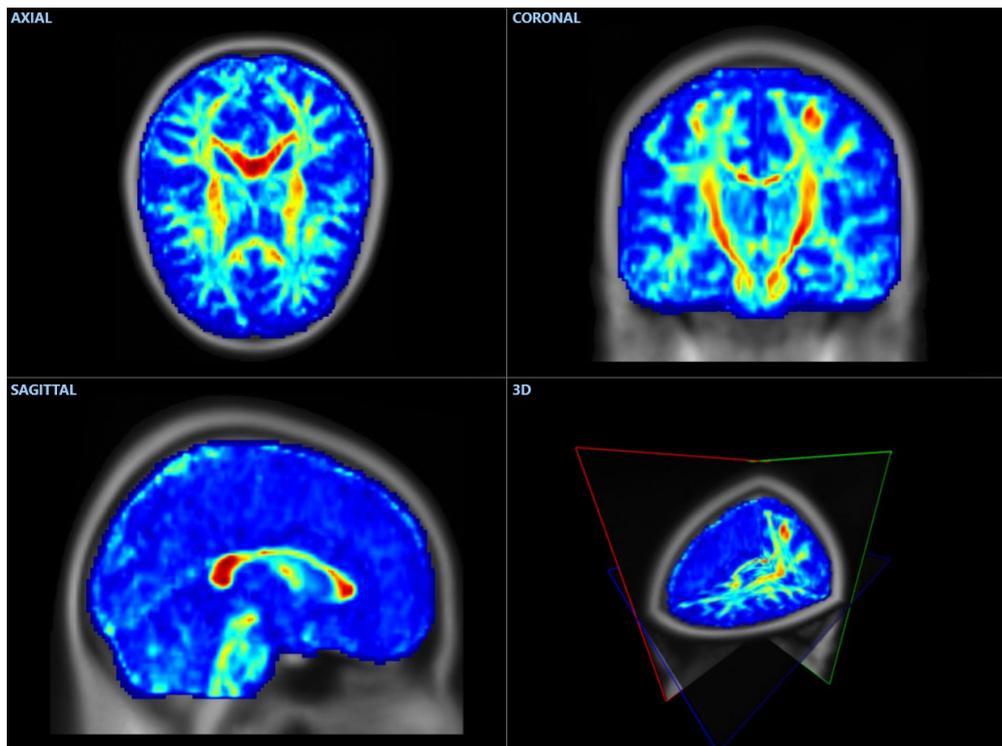


Рис. 15: Визуализация фракционной анизотропии

3.2.3. Индивидуальная и групповая трактография

В рамках трактографии в зависимости от дизайна и поставленных задач исследование может быть индивидуальным, межгрупповым и внутригрупповым.

При индивидуальном исследовании [16] данные обрабатываются независимо друг от друга, для каждого субъекта реконструируются проводящие пути.

В групповых исследованиях [15], кроме реконструкции также вычисляется корреляция проводящих путей (их наличие и длина) с исследуемой переменной, например, полом субъекта, к обработке данных добавляется этап совместной обработки. В таком случае исследование называется «корреляционная трактография». Отличие внутригруппового и межгруппового исследований состоит в дополнительной переменной в последнем, определяющей принадлежность субъекта к группе.

Из рассмотренного в разделе 2.2 программного обеспечения для выполнения трактографии было выбрано *DSI Studio*. Данный программный пакет обладает необходимой функциональностью, а также ин-

терфейсом командной строки и обширной документацией. Кроме того, возможна связь разработчиком, что было неоднократно использовано в процессе разработки компонента. Также, не требуется обработка данных T1 МРТ, как при использовании *TRACULA*.

На рисунке 16 приведен пример визуализации одного из результатов трактографии — трактов (проводящих путей) и одного из результатов морфометрии — толщины коры головного мозга.

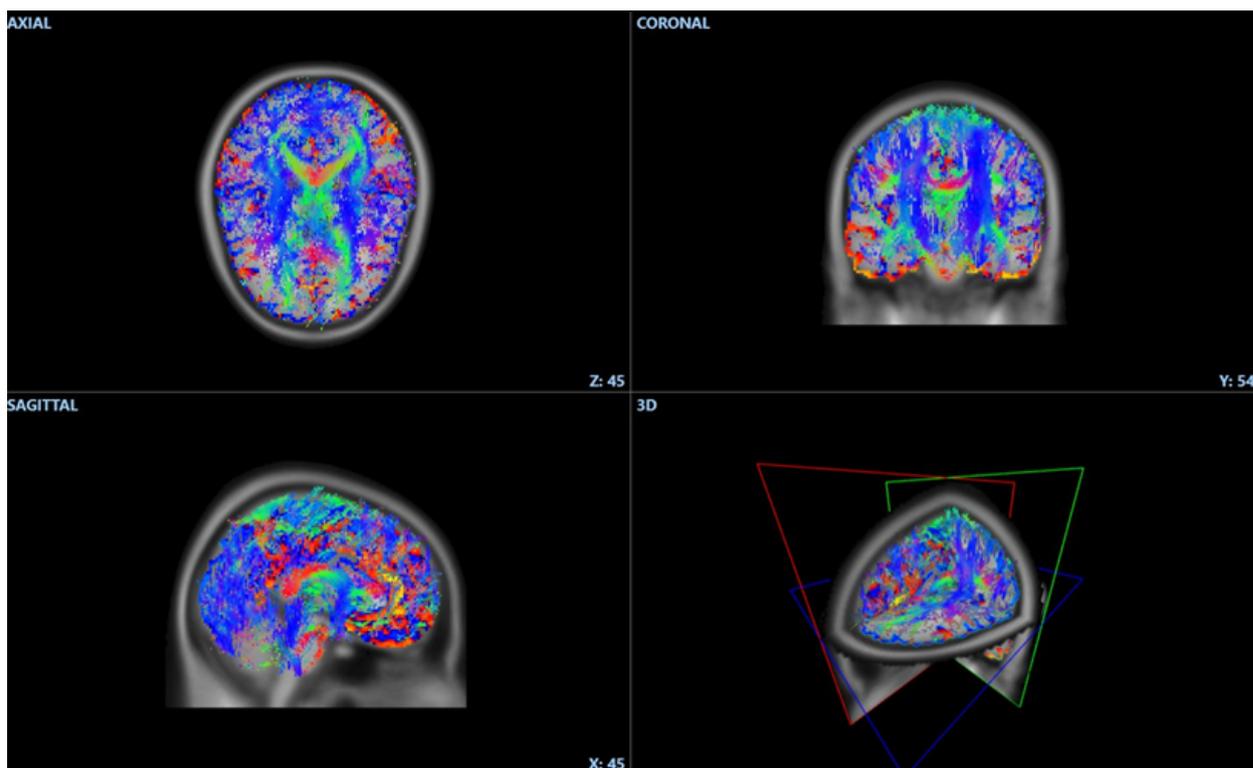


Рис. 16: Визуализация результатов трактографии и морфометрии

3.2.4. Контроль качества исследования

Как было указано ранее, для исследований головного мозга, помимо прочего, применяется трактография или трактографическое исследование. Входными данными являются результаты диффузионно-тензорной МРТ одного (в случае индивидуальной трактографии) или реконструированные данные ДТ МРТ нескольких субъектов (в случае групповой).

Важным параметром в исследованиях выступает возможность проверить качество проведенного исследования. На качество могут влиять

несколько факторов, которые можно разделить на 3 группы по этапу, на котором они могут возникнуть:

1. Проведение МРТ: движения субъекта во время сканирования, наличие металлических предметов в теле, недостаточный уровень SNR (signal-to-noise ratio, отношение сигнал/шум, внешние помехи).
2. Отбор данных: несовпадение пространственного разрешения, размерности, количества слайсов, поврежденных данных.
3. Проведение исследования: несоответствие выбранных данных и запрошенных исследований (отсутствие некоторых модальностей для части субъектов), низкое качество реконструкции, не позволяющее продолжать исследование.

Важно стремиться к устранению всех перечисленных факторов, однако средствами программного компонента устранение факторов из первой группы не представляется возможным. Рассмотрим возможности для анализа качества данных в рамках исследований на основе данных ДТ МРТ для двух других групп.

Расчёт фракционной анизотропии и выполнение индивидуального трактографического исследования имеют общие этапы, на которых существует возможность проверок:

- Сортировка, конвертация входных данных и составление групп – на этих этапах возможно проверить согласованность параметров полученных изображений. Может оказаться, что некоторые наборы изображений неполные. Такая проверка производится в смешанном формате, специалисту необходимо вручную оценить собранные характеристики файлов.
- Реконструкция — полученные после предыдущего шага файлы можно оценить визуально на наличие искажений.

Получение метрик выполняется посредством *DSI Studio*. Компонент выполняет проверку согласованности размеров изображений, разрешений, количества снимков и рассчитывает метрику корреляции соседних DWI («neighboring DWI correlation»), которая уменьшается, если есть заметные артефакты вихревых токов, движение головы или проблемы с катушкой томографа. Для оценки качества реконструкции используется метрика R^2 . Значение меньше 55 указывает на низкое качество исходных снимков.

Далее полученные метрики прикладываются к результатам исследования. На данный момент исследование не прерывается при обнаружении несогласованности параметров изображений или низкого качества реконструкции. Изменение принципа работы компонента в таких случаях возможно в дальнейшем, когда будет собрано больше информации для тонкой настройки.

3.2.5. Кластеризация трактов

При выборе варианта кластеризации и способа оценки необходимо отметить контекст, в котором предполагается реализация. Обработка и визуализация исследований в разных модальностях выполняется совместно и подразумевает три «больших» этапа:

1. Загрузка данных, настройка и запуск исследования.
2. Выполнение исследования.
3. Отображение результатов выполненного исследования.

На первом этапе кластеризация ещё невозможна – тракты будут рассчитаны только на втором этапе. Второй этап задействует в основном серверную часть программного комплекса с соответствующими техническими и временными ресурсами. На этом же этапе появляются тракты.

Третий этап подключает к работе клиентскую часть комплекса, которая предоставляет интерфейс для просмотра и анализа результатов

исследований. На этом этапе тракты визуализируются вместе с другими исследованиями.

Упомянутые ранее методы и способы оценки подразумевают большую вычислительную нагрузку, и, кроме визуализации, их реализация рациональна только на втором этапе.

Также существенное значение имеет проделанная ранее работа в части обработки ДТ МРТ. Для этого используется программный пакет *DSI Studio*, оказавшийся по результатам анализа заявленных возможностей и результатов тестирования наиболее подходящим для целей разработки. Подключение новых программных пакетов, также, как и реализация отдельной самостоятельной разработки «с нуля» для задачи кластеризации подразумевает проведение дополнительных исследований и дальнейшую поддержку решения с учетом выхода обновлений и изменяющегося функционала этих пакетов.

С учетом вышеизложенного, для распознавания и кластеризации была определена следующая методика:

1. Используется файл с трактами, полученный по результатам трактографии.
2. Средствами *DSI Studio* выполняется распознавание трактов – получение соответствия «проводящий путь – кластер» для каждого проводящего пути по трактографическому атласу на основе атласа Human Connectome Project.
3. Разделение файла с трактами на отдельные файлы в соответствии с атласом, каждый из которых содержит проводящие пути, относящиеся к данному кластеру.
4. Передача полученных файлов для визуализации, которая в том числе предоставляет возможность оценки результата кластеризации.

Как первый вариант была протестирована реализация всей методики средствами *DSI Studio*. Установлено, что реализация возможна, но

лишь при использовании графического интерфейса. Такой вариант приемлем при ручной обработке данных одного или нескольких субъектов, однако не отвечает требованиям, необходимым для массовой обработки данных в автоматическом режиме.

В ходе переписки с разработчиком [13] стало известно, что он неоднократно получал запрос о добавлении необходимой функциональности для интерфейса командой строки и на данный момент она находится в разработке. Тем не менее, сроков выпуска обозначено не было. Самостоятельная реализация недостающих функций для командной строки была отложена по нескольким причинам: сложность реализации и информация от том, что разработчик уже работает над тем же самым. Впрочем, возможность выполнения всей методики с помощью DSI Studio является предпочтительной, но пока невыполнимой.

В результате, для реализации используются выходные файлы после распознавания трактов средствами *DSI Studio*. Это два файла – *tracts.name.txt* и *tracts.label.txt*:

- *tracts.name.txt* — названия кластеров трактов через пробел в одну строку, которые есть в файле *tracts.trk*. Например: «Commissure_CorpusCallosum_ForcepsMajor
Commissure_CorpusCallosum_Tapetum
Cerebellum_MiddleCerebellarPeduncle
ProjectionBrainstem_CorticospinalTractL».

Индексация с нуля, то есть:

- 0 соответствует Commissure_CorpusCallosum_ForcepsMajor
- 1 соответствует Commissure_CorpusCallosum_Tapetum
- 2 соответствует Cerebellum_MiddleCerebellarPeduncle

- *tracts.label.txt* – соответствие тракта из файла *tracts.trk* и кластера трактов. Последовательно идут индексы кластеров из файла *tracts.name.txt*. Например: «1 0 0 0 0 2 2 2 2 2 1 2 2».

То есть «1 0 0» в начале означает:

- тракт №0 принадлежит кластеру 1
- тракт №1 принадлежит кластеру 0
- тракт №2 принадлежит кластеру 0

Для работы с файлами формата TRK выбрана библиотека TrkFileIO¹². Она содержит инструменты для чтения и записи для файлов формата TRK.

В целом, задача распознавания и кластеризации трактов сведена к реализации второй и третьего шагов методики. На основании файлов *tracts.label.txt* и *tracts.name.txt* разделяются волокна из файла *tracts.trk* по отдельным файлам TRK в соответствии с перечисленными в *tracts.name.txt* кластерами. Полученные файлы TRK передаются для визуализации на клиентскую часть комплекса с возможностью показа или скрытия отдельных кластеров волокон.

3.3. Сравнение версий компонента и его роль в программном комплексе

Перейдём к сравнению ранней версии компонента и новой версии, разработанной в рамках данной работы.

Как было указано в разделе 3.1, ранняя версия компонента имела ряд недостатков. В новой версии они были устранены:

- При выполнении трактографии используется единый шаблон мозга, за счет чего результаты используют ту же систему координат, что и результаты других модальностей.
- Вместо интерфейса командной строки используется общий графический интерфейс для всех модальностей, позволяющий устанавливать параметры исследования, следить за его выполнением и визуализировать результаты.
- Доступно выполнение индивидуальной и групповой трактографии

¹²Официальная документация и исходный код могут быть найдены по ссылке <https://github.com/lheric/libtrkfileio/>. Дата последнего обращения 25 апреля 2024 г.

- Компонент интегрирован в программный комплекс и работает совместно с другими компонентами, предоставляющими возможности по работе с другими модальностями.

Необходимо подчеркнуть, что новая версия компонента более не является самостоятельной и работает только в рамках программного комплекса. Разработанная версия компонента в рамках комплекса отвечает за выполнение трактографического исследования и подготовку данных для визуализации, работая на серверной стороне комплекса.

Как отмечалось в разделе 2, существуют несколько модальностей данных и соответствующие исследования на их основе – морфометрия, трактография и функциональное исследование. Именно совместное выполнение и визуализация этих исследований является основной целью разработки комплекса. Кроме этого, он позволяет снизить порог входа, необходимый для использования медицинским специалистом за счет формата «единого окна» для всех исследований.

Компонент, как и комплекс в целом, на данный момент предназначен только для исследовательских целей. По результатам тестирования компонента подтверждено его соответствие техническим требованиям по обработке данных, однако финальное подтверждение корректности выполняемой обработки и визуализации возможно только специалистами в предметной области. Комплекс развернут в виде веб-приложения и находится в процессе апробации медицинскими специалистами.

Заключение

В ходе выполнения выпускной квалификационной работы были достигнуты следующие результаты:

1. Выполнен обзор предметной области и существующих решений по обработке данных ДТ МРТ.
2. Определены недостатки разработанного ранее компонента обработки данных.
3. Устранены выявленные недостатки.
4. Реализована совместить компонента с другими компонентами программного комплекса.
5. Усовершенствованы возможности компонента по обработке данных: добавлена гармонизация данных, расчет фракционной анизотропии, выполнение групповой трактографии и контроля качества данных, а также кластеризация волокон проводящих путей.

Компонент встроен в программный комплекс, который в свою очередь развернут для апробации медицинскими специалистами, исходный код на данный момент закрыт.

Направления будущих исследований и разработок как в рамках компонента, так и комплекса в целом включают в себя:

- Расширение функционала за счет реализации анализа данных на наличие аномалий.
- Формирование на основе анализа отчета о найденных отклонениях.
- Преобразование комплекса в рекомендательную систему по диагностике патологий.

Список литературы

- [1] 3D Reconstruction of Spine Image from 2DMRI Slices along One Axis / Somoballi Ghoshal, Sourav Banu, Amlan Chakrabarti et al. // [IET Image Processing](#). — 2020. — 09. — Vol. 14.
- [2] Axons: the cable transmission of neurons. — URL: <https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/axons-cable-transmission-neurons> (дата обращения: 24 апреля 2024 г.).
- [3] Brain Anatomy and How the Brain Works. — URL: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-of-the-brain> (дата обращения: 25 апреля 2024 г.).
- [4] Brain Basics: Know Your Brain. — URL: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-know-your-brain> (дата обращения: 24 апреля 2024 г.).
- [5] Camino: Diffusion MRI reconstruction and processing / Philip A Cook, Yu Bai, Matt G Hall et al. — 2005.
- [6] DSI-Studio: A Tractography Software Tool for Diffusion MRI Analysis. — URL: <https://dsi-studio.labsolver.org/> (дата обращения: 24 апреля 2024 г.).
- [7] Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury / Elisabeth A Wilde, Zili Chu, Erin D Bigler et al. // *Journal of neurotrauma*. — 2006. — Vol. 23, no. 10. — P. 1412–1426.
- [8] Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography / Ruopeng Wang, Thomas Benner, Alma Gregory Sorensen, Van Jay Wedeen // *Proc Intl Soc Mag Reson Med / Berlin*. — Vol. 15. — 2007.

- [9] ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data / AJBSJJDK Leemans, Ben Jeurissen, Jan Sijbers, Derek K Jones // Proc Intl Soc Mag Reson Med. — Vol. 17. — 2009. — P. 3537.
- [10] Machine learning for brain MRI data harmonisation: a systematic review / Grace Wen, Vickie Shim, Samantha Jane Holdsworth et al. // Bioengineering. — 2023. — Vol. 10, no. 4. — P. 397.
- [11] Naz Falaq, Siddique Yasir. Human Brain Disorders: A Review // [The Open Biology Journal](#). — 2020. — 09. — Vol. 8. — P. 6–21.
- [12] Schwarz Christopher G. Uses of human MR and PET imaging in research of neurodegenerative brain diseases // Neurotherapeutics. — 2021. — Vol. 18, no. 2. — P. 661–672.
- [13] Tracts recognition and clustering via GUI and CLI | DSI Studio Google Groups. — URL: <https://groups.google.com/g/dsi-studio/c/gca7bFCJRhI> (дата обращения: 3 мая 2024 г.).
- [14] Using diffusion MRI data acquired with ultra-high gradient strength to improve tractography in routine-quality data / Chiara Maffei, C Lee, M Planich et al. // Neuroimage. — 2021. — Vol. 245. — P. 118706.
- [15] Yeh Fang-Cheng, Badre David, Verstynen Timothy. Connectometry: a statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome // Neuroimage. — 2016. — Vol. 125. — P. 162–171.
- [16] Yeh Fang-Cheng, Tang Pei-Fang, Tseng Wen-Yih Isaac. Diffusion MRI connectometry automatically reveals affected fiber pathways in individuals with chronic stroke // NeuroImage: Clinical. — 2013. — Vol. 2. — P. 912–921.
- [17] The usefulness of brain magnetic resonance imaging with mild head injury and the negative findings of brain computed tomography / Min Ho Kong, Se Youn Jang, Jung Hee Kim et al. // Journal of Korean Neurosurgical Society. — 2013. — Vol. 54, no. 2. — P. 100.

- [18] Жарикова О. Л., Чайка Л. Д., Давыдова Л. А. Краткие сведения о проводящих путях центральной нервной системы. — Минск : БГМУ, 2018. — С. 15.
- [19] Магжанов Р. В., Бахтиярова К. З., Первушина Е. В. Нейродегенеративные заболевания: учебное пособие. — Уфа : ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. — С. 96.
- [20] Минаков Е. И., Серегин П. С. Импульсные последовательности магнитно-резонансной томографии // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18, № 3. — С. 265–267.