

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Zobrazovací metody v lékařství



MUDr. Vojtěch Sedlák

Využití technik difuzního MR zobrazení v diagnostice nádorů mozku

Use of diffusion MR techniques in diagnosis of brain tumors

Disertační práce

Školitel:

MUDr. Tomáš Belšan, CSc.

Konzultanti:

prof. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

Ing. Milan Němý, Ph.D.

Praha, 2025

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31. 5. 2025

VOJTĚCH SEDLÁK

.....

Poděkování

Poděkovat bych chtěl mému věrnému dobrovolníkovi Jakubovi Papežovi, jehož mozek byl zvětšen v této práci. Poděkování patří i mému školiteli, MUDr. Tomáši Belšanovi, CSc., že mi umožnil konat vědu na jeho pracovišti. Zároveň děkuji mým konzultantům prof. Bradáčovi a Ing. Němému a prof. Lambertovi za jejich připomínky k mojí práci. Dlužen jsem i mým přátelům radiologickým asistentům - Bc. Jacečkové, Bc. Csákymu, Bc. Rabajdovi a Ing. Choholaté, bez nich bych měl šedin o mnoho více. Velmi vděčný jsem prof. Netukovi za všechnu podporu kterou věnoval mne i našim společným projektům. A hlavně bych rád poděkoval mojí přítelkyni za její podporu a za to, že to se mnou se zaťatými zuby vydržela.

Využití technik difuzního MR zobrazení v diagnostice nádorů mozku

Abstrakt

Difuzní magnetická rezonance představuje neinvazivní metodu pro analýzu mikrostruktury mozkové tkáně a klasifikaci nádorů. První část této práce podává ucelený přehled o principech dMRI, vývoji akvizitních technik, problematice optimalizace difuzních sekvencí a pokročilých zobrazovacích metodách nad rámec klasického difuzně tenzorového modelu. Praktická část se zaměřuje na využití pokročilých difuzních metod jako je Diffusion Kurtosis imaging či Spherical Mean Technique v predikci mutačního statusu izocitrát dehydrogenázy a histologického gradování difuzních gliomů. Studie na 80 pacientech prokázala, že pokročilé difuzní techniky v kombinaci s komplexním zpracováním MR dat, umožňují přesnou a neinvazivní predikci IDH statusu i grading nádoru s vysokou diagnostickou přesností. Výsledky ukazují potenciál pokročilých difuzních technik pro klinickou praxi v oblasti neuroonkologie a potvrzují význam pokročilých difuzních metod na počátku éry kvantitativního multiparametrického zobrazování.

Klíčová Slova

difuzní magnetická rezonance, difuzní tenzorové zobrazování, pokročilá difuzní MRI, Spherical Mean Technique, gliom, IDH mutace, DTI, neuroonkologie, radiogenomika

Use of diffusion MR techniques in diagnosis of brain tumors

Abstract

Diffusion magnetic resonance imaging represents a non-invasive method for analyzing brain tissue microstructure and tumor classification. The first part of this thesis provides a comprehensive overview of the principles of dMRI, the development of acquisition techniques, the challenges of optimizing diffusion sequences, and advanced imaging methods beyond the conventional diffusion tensor model. The second part focuses on the use of advanced diffusion techniques, such as Diffusion Kurtosis Imaging and the Spherical Mean Technique, in predicting isocitrate dehydrogenase mutation status and histological grading of diffuse gliomas. A study of 80 patients demonstrated that advanced diffusion techniques, combined with comprehensive MR data processing, enable accurate and non-invasive prediction of IDH status and tumor grading with high diagnostic precision and compare favorably to DTI and conventional MRI sequences. The results highlight the potential of advanced diffusion techniques for clinical practice in neuro-oncology and emphasize the importance of advanced diffusion methods at the beginning of the era of quantitative multiparametric imaging.

Keywords:

diffusion magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, advanced diffusion MRI, Spherical Mean Technique, glioma, IDH mutation, DTI, neuro-oncology, radiogenomics

Seznam Zkratek

AD: Axial Diffusivity

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ADEM: Acute Disseminated Encephalomyelitis

AI: Artificial Intelligence

AK: Axial kurtosis

AP: Anterior-Posterior

ASL: Arterial spin labeling

CEST: Chemical exchange saturation transfer

CHARMED: composite hindered and restricted model of diffusion

CNS: Centrální nervový systém

DKI: Diffusion kurtosis imaging

DSC: Dynamic susceptibility contrast

DSG: Diffusion-sensitizing gradients, difuzně kodující gradienty

DSI: Diffusion spectrum imaging

DTI: Diffusion Tensor Imaging

DWI: Diffusion-Weighted Imaging

EPI: Echo-Planar Imaging

ET: Echo train

ETL: Echo train length

FA: Fractional Anisotropy

FAST: FMRIB's Automated Segmentation Tool

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

FLIRT: FMRIB's Linear Image Registration Tool

FOD: Fiber Orientation Distribution

FOV: Field of View

FSE: Fast Spin Echo

FSL: FMRIB's software library

GEHC: GE Healthcare

GRAPPA: GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition

GRE: Gradient echo

GRE-EPI: Gradient echo echo-planar imaging

HARDI: High Angular Resolution Diffusion Imaging

HASTE: Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin Echo
HW: Hardware
IDH: Isocitrát dehydrogenáza
IVIM: Intravoxel Incoherent Motion
LR: Left-right
MB: Multiband
MD: Mean diffusivity
MK: Mean kurtosis
ML: Machine Learning
MP-PCA: Marchenko-Pastur principal component analysis
MR: Magnetická rezonance
MRI: Magnetic resonance imaging
NDI: Neurite density index
NEX: Number of Excitations
NODDI: Neurite orientation dispersion and density imaging
ODF: Orientation distribution function
ODI: Orientation dispersion index
PA: Posterior-anterior
PCA: Principal Component Analysis
PET: Positron-emission tomography
PGSE: Pulsed gradient spin echo
PI: Parallel imaging
QBI: Q-ball imaging
RD: Radial diffusivity
RF: Radio frequency
RK: Radial Kurtosis
RS: Roztroušená sklerosa
RSI: Restriction spectrum imaging
SAR: Specific absorption rate
SE: Spin echo
SE-EPI: Spin echo echo-planar imaging
SENSE: Sensitivity encoding
SID: Susceptibility-induced distortion, susceptibilitou indukované distorze
SMS: Simultaneous multi-slice

SMT: Spherical mean technique

SNR: Signal-to-noise ratio

SSFP: Steady-state free precession

STE: Stimulated echo

STEAM: Stimulated echo acquisition mode

TE: Echo time

TR: Repetition Time

VERDICT: Vascular, extracellular and restricted diffusion for cytometry in tumors

WHO: World Health Organization

Obsah

Obsah	10
<u>Část 1.: Úvod do difuzní MRI</u>	<u>17</u>
1. Úvod do difuzní MRI	18
1.1 Historický kontext	19
1.2 Základní principy difuzní MRI	20
2. Technické základy difuzní MRI	22
2.1 Difuzně kódující gradienty	22
2.1.1 Úloha difuzně kódujících gradientů	23
2.1.2 Klíčové parametry difuzně kódujících gradientů (DSG)	24
2.1.2.1 Síla gradientu (G)	24
2.1.2.2 Doba trvání gradientního pulzu (δ)	25
2.1.2.3 Časový rozestup gradientů (Δ)	26
2.1.2.4 b-hodnota a vztah k biologickým procesům	27
2.2 Pulzní sekvence v dMRI	30
2.2.1 Úloha pulzních sekvencí v dMRI	30
2.2.2 Echo-planar imaging (EPI) sekvence	30
2.2.2.1 Základní principy EPI	31
2.2.2.2 SE-EPI sekvence	31
2.2.2.3 Výhody EPI v difuzní MRI	38
2.2.2.4 Omezení EPI v difuzní MRI	39
2.2.2.5 Základní varianty EPI pro dMRI	40
2.2.3 Alternativy k SE-EPI v difuzním MR zobrazení	44
2.2.3.1 Spin-echo DWI (např. ssFSE / HASTE)	44
2.2.3.2 Stimulated echo sekvence	45
2.2.3.3 Další alternativní přístupy	45
2.2.3.4 Porovnání a použití v praxi	46
2.2.3.5 Shrnutí	47

2.2.4 Závěr	47
2.3 Akviziční parametry	48
2.3.1 Repetiční čas	48
2.3.1.2 TR a SNR	48
2.3.1.3 TR a T1 heterogenita vyšetřovaných tkání	48
2.3.1.4 TR a Multi-shell protokoly	49
2.3.1.5 TR a doba skenování	49
2.3.1.6 Shrnutí	50
2.3.2 Echo Time	50
2.3.2.1 T2 relaxace a SNR	50
2.3.2.2 Interakce TE a DSG	51
2.3.2.3. TE a SID artefakty	52
2.3.2.4. TE a Chemický posun	52
2.3.2.5. Shrnutí	52
2.3.3 Field of View	53
2.3.3.2 FOV a velikost voxelu:	54
2.3.3.3 Reduced FOV neboli „zoomed“ zobrazování	54
2.3.3.4 Shrnutí	55
2.3.4 Akviziční matice	56
2.3.4.2 Matice a SNR	56
2.3.4.3 Matice a artefakty	56
2.3.4.6 Shrnutí	57
2.3.5 Phase Field of View a směr fázového kodování	58
2.3.5.1 Phase FOV a SNR	58
2.3.5.2 Phase FOV a artefakty	58
2.3.5.3 Shrnutí	59
2.3.6 Partial Fourier Acquisition	59
2.3.6.1 Partial Fourier a TE	59
2.3.6.2 Partial fourier a SNR	60
2.3.6.3 Partial fourier a artefakty.	60

2.3.6.4 Partial Fourier a ostrost obrazu	60
2.3.7 Parallel Imaging	62
2.3.7.1 Parallel imaging a susceptibilitní artefakty	63
2.3.7.2 Akcelerační faktor	63
2.3.7.3 Parallel Imaging, g-faktor a SNR	63
2.3.7.5 Shrnutí	64
2.3.8 Multiband/Hyperband Imaging	65
2.3.8.1 MB faktor	65
2.3.8.2 Vliv MB na dobu skenu a pokrytí	65
2.3.8.3 MB a kontrast obrazu	66
2.3.8.4 Artefakty a složitost rekonstrukce	66
2.3.9 Výběr b-hodnot	67
2.3.9.1 Význam b-hodnoty v difuzní MRI	67
2.3.9.2 Kompromisy při volbě b-hodnot	69
2.3.9.4 Shrnutí	71
2.3.10 Výběr difuzních směrů	71
2.3.10.1 b-table a úhlové pokrytí	71
2.3.10.2 Spherical, hemispherical a grid sampling	72
2.3.10.3 Kdy lze využít nízký počet difuzních směrů	73
2.3.10.4 Kdy je potřeba vysoký počet difuzních směrů	73
2.3.10.5 Výhody použití vícero difuzních směrů	73
2.3.10.6 Efektivita náběru difuzních směrů	73
2.3.10.7 Koncept q-prostoru	74
2.3.10.8 Závěr	74
2.3.11 Závěr	75
3. Pokročilé metody difuzní MRI	76
3.1 Diffusion Tensor Imaging (DTI)	77
3.1.1 Základy tenzorového modelu difuze	77
3.1.1.1 Matematické vyjádření	77
3.1.1.2 Od útlumu signálu k odhadu tenzoru	78

3.1.1.3 Vlastní rozklad	78
3.1.2 Skalární metriky odvozené z DTI	79
3.1.2.1 Frakční anizotropie (FA)	79
3.1.2.2 Střední difuzivita (MD)	79
3.1.2.3 Axiální difuzivita (AD) a radiální difuzivita (RD)	80
3.1.2.4 Další indexy	80
3.1.3 Využití DTI v neurovědách a medicíně	80
3.1.3.1 Vývoj CNS	80
3.1.3.2 Neurodegenerativní onemocnění	81
3.1.3.3 Psychiatrické poruchy	81
3.1.3.4 Traumatické poškození mozku	81
3.1.3.5 Nádory mozku	82
3.1.4 Technická hlediska pro spolehlivé DTI	82
3.1.4.1 Počet a rozmístění gradientových směrů	82
3.1.4.2 b-hodnoty a útlum signálu	83
3.1.4.3 Artefakty	83
3.1.4.4 Prostorové rozlišení vs. doba skenování	83
3.1.5 Omezení DTI a současný vývoj	84
3.1.5.1 Předpoklad jediné gaussovské komponenty	84
3.1.5.3 Komplexní vlivy patologie	86
3.1.7 Shrnutí	87
3.2 Beyond-DTI metody	89
3.2.1 Akviziční strategie	89
3.2.1.1 HARDI	89
3.2.1.2 Multi-shell akvizice	90
3.2.2. Rekonstrukční metody	92
3.2.2.1 Diffusion Kurtosis Imaging	92
3.2.2.2 Ball-and-Stick model	93
3.2.2.3 Q-Ball Imaging	96
3.2.2.4 Spherical Deconvolution	96

3.2.2.5 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging	97
3.2.2.6 Intravoxel Incoherent Motion	98
3.2.6 Praktické aspekty a budoucí směřování	99
3.2.7 Závěr	100
4. Preprocessing difuzních dat	101
4.1 Odstranění šumu	101
4.1.1 Metody	101
4.1.1.1 Prostorové vyhlazování (Gaussova filtrace)	101
4.1.1.2 Denoising založené na PCA (MP-PCA)	101
4.1.1.3 AI-based denoising (Patch2Self, P2S)	102
4.2 Korekce Gibbsových artefaktů	102
4.2.1 Způsoby korekce	104
4.2.1.1 Subvoxel shift reconstruction	104
4.2.1.2 Total Generalized Variation Regularization	104
4.3 Korekce susceptibilitou indukovaných distorzí	104
4.3.2 Způsoby korekce	105
4.3.2.1 Korekce na základě B0 mapy	105
4.3.2.2 Phase-Encoding Reversal	106
4.3.2.3 Synb0-DISCO a syntetické B0 obrazy	106
4.3.2.4 Nelineární registrace na strukturální MRI	106
4.4 Korekce pohybu	107
4.4.1 Způsoby korekce	107
4.4.1.1 Rigid-Body Registration	107
4.4.1.2 Korekce pohybu v rámci 3D volumu	107
4.4.1.3 Outlier detection and replacement	108
4.5 Korekce vířivých proudů (Eddy Currents)	108
4.5.1 Metody korekce	108
4.5.1.1 Iterativní kompenzace vířivých proudů	108
4.6 Bias Field korekce	109
4.6.1 Metody korekce	109

4.6.1.1 N3 a N4 Bias Field Correction	109
4.6.1.2 FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool)	110
4.6.1.3 Hybridní přístupy	110
4.7 Závěr	110
5. Klinické aplikace dMRI v zobrazování mozku	111
5.1 Nádory mozku	111
5.1.1 Charakterizace nádorů a stanovení stupně	111
5.1.2 Predikce molekulárního profilu a genetických mutací	112
5.1.3 Rozlišení mezi tumorem a edémem	112
5.1.4 Předoperační plánování	113
5.1.5 Rozlišení recidivy od pseudoprogrese	113
5.2 Difuzní zobrazování u nenádorových patologií mozku	113
5.2.1 Akutní ischemická cévní mozková příhoda	114
5.2.2 Traumatické poškození mozku	114
5.2.3 Demyelinizační a zánětlivá onemocnění	114
5.2.4 Infekční a metabolické encefalopatie	115
5.2.5 Neurodegenerativní poruchy	115
5.3 Závěr	115
6. Budoucí směry	117
6.1 Pokroky v hardwaru a akvizici	117
6.2 Pokročilé difuzní modely	117
6.3. Strojové učení a umělá inteligence v dMRI	118
6.3 Multimodální integrace	118
6.4 Klinický přínos a personalizovaná medicína	119
6.5 Limitace	119
6.6 Shrnutí	120
7. Závěr	121
Část 2.: Praktická část	123
1. Cíle práce a hypotézy	124

2. Materiál a metody	125
2.1 Výběr pacientů	125
2.2 Sběr dat	125
2.2.1 MRI akvizice	125
2.2.2 Histopatologické údaje a IDH status	126
2.2.3 Segmentace nádorů	127
2.3 Extrakce neurovizuálních parametrů	128
2.3.1 Perfuzní analýza pomocí ASL	128
2.3.2 Difuzní analýza	129
2.3.3 Extrakce difúzních parametrů	130
2.3.4 Kontrolní soubor dat	130
2.4 Statistická analýza	130
3. Výsledky	131
3.1 Charakteristika souboru	131
3.2 Predikce IDH statu	132
3.3 Predikce histologického stupně	132
3.4 Kontrolní soubor dat	134
4. Diskuse	134
5. Závěr	136
6. Souhrn	137
7. Summary	138
Část 3.: Literatura a přílohy	139
1. Literatura	140
2. Seznam Publikací	165
10. Přílohy	169

Část 1.:

Úvod do difuzní MRI

1. Úvod do difuzní MRI

Difuzní magnetická rezonance (dMRI) je sofistikovaná zobrazovací metoda, která využívá pohybu molekul vody v biologických tkáních k získání detailních informací o jejich mikrostruktúře (*Le Bihan et al., 2001*). Na rozdíl od ostatních MRI metod, které většinou zobrazují kontrast v závislosti na hustotě protonů či relaxačních vlastnostech tkání, se dMRI soustředí na difuzi vody jako sondu buněčného prostředí (*Assaf and Pasternak 2008*). Tato jedinečná schopnost učinila dMRI nepostradatelným nástrojem v neurovědách, neboť poskytuje neinvazivní vhled do architektury a integrity nervové tkáně (*Beaulieu et al., 2002*).

Princip dMRI vychází z pozorování, že molekuly vody v neustálém Brownově pohybu podléhají omezené nebo anizotropní difuzi v přítomnosti buněčných struktur, jako jsou buněčné membrány, myelinové pochvy či orgány (*Mori a Zhang, 2006*). Tyto difuzní vzorce lze kvantifikovat a zobrazit, což vědcům a klinikům umožňuje usuzovat na mikrostrukturní vlastnosti tkání. V mozku je dMRI obzvláště cenné pro studium bílé hmoty, protože zachycuje organizaci a konektivitu nervových drah, které jsou základem mezineuronové komunikace (*Jbabdi a Johansen-Berg 2011*).

Cílem této úvodní, přehledové části je poskytnout komplexní pohled na technické aspekty dMRI, od jeho základních principů až po pokročilé techniky a aplikační možnosti (*Tournier et al., 2019*). Pochopení principů, jimiž se dMRI řídí, a způsobu, jakým využívá difuzi vody k odhalování mikrostruktury tkání, nám umožňuje lépe ocenit její přínos v neurozobrazování i potenciál pro budoucí objevy v základním i klinickém výzkumu neurověd. V následujících oddílech se podrobněji zaměříme na historický vývoj, základní principy, technické aspekty a využití tohoto zobrazovacího přístupu.

1.1 Historický kontext

Počátky dMRI lze vystopovat do poloviny 19. století, kdy se začaly zkoumat základní principy difuze v laboratorních podmínkách (*Fick 1855; Graham 1862*). Zlomovou byla Einsteinova práce z roku 1905, která nabídla matematický rámec pro popis náhodného pohybu molekul v prostředí a propojila Brownův pohyb s difuzním koeficientem (Einstein 1905). Tyto fyzikální principy byly posléze využity v zobrazování, jakmile pokrok v oblasti MRI otevřel možnost neinvazivně měřit difuzi vody.

První difuzně vážené zobrazení, jež předcházelo modernímu dMRI, se objevilo v 80. letech 20. století (Le Bihan et al. 1986). Vědci tehdy využili citlivosti MRI k měření posunu molekul vody v čase za pomoci lokálních variací magnetického pole, což bylo zpočátku demonstrováno pomocí pulzních gradientních spin-echo (PGSE) sekvencí. Tyto sekvence, zavedené Stejskalem a Tannerem (*Stejskal a Tanner 1965*), umožnily vůbec poprvé kvantifikovat difuzi za kontrolovaných podmínek. Rané implementace DWI trpěly nízkým prostorovým rozlišením, nízkým poměrem signálu k šumu (SNR) a vysokou náchylností k artefaktům, položily ale základ pro budoucí inovace.

K zásadnímu průlomů došlo v 90. letech 20. století s nástupem diffusion tensor imaging (DTI), který zavedl matematický model pro popis anizotropní difuze vody v tkáních, zejména v bílé hmotě mozku (Basser, Mattiello, a LeBihan 1994). V rámci tohoto modelu vznikly metriky, jako je frakční anizotropie (FA) či střední difuzivita (MD), jež se staly standardními nástroji pro studium konektivity a mikrostruktury mozku. Současně se zlepšilo i hardwarové vybavení, přibývaly silnější gradienty, pokročilejší cívky a rozvíjely se další zobrazovací a akcelerační techniky. To vše přispělo k širšímu a nakonec i rutinnímu využití difuzního zobrazení jak ve výzkumu, tak v klinické praxi.

S nástupem 21. století se dMRI dále rozvíjelo prostřednictvím technik s vysokým úhlovým rozlišením (HARDI), multi-shell akvizic a nových modelovacích přístupů, jako je např. spherical deconvolution, které jdou nad rámec tenzorového modelu a umožňují komplexněji zachytit strukturu bílé hmoty (*Tuch et al. 2002; Tournier et al., 2007*). Tyto pokroky rozšířily pole působnosti dMRI, čímž přinesly detailnější pohled na stavbu mozku, neurologický vývoj a patologické procesy.

Znalost historického vývoje nám umožňuje lépe ocenit současné možnosti dMRI i překážky, které bylo nutné překonat. Od původní teoretické koncepce až po dnešní klíčové postavení v neurozobrazování představuje historie dMRI zajímavou souhru teoretické fyziky, technického inženýrství a neurověd, která jej dovedla k současnému postavení jednoho z klíčových nástrojů pro studium lidského mozku.

1.2 Základní principy difuzní MRI

dMRI stojí na poznání, že molekuly vody v biologických tkáních vykazují neustálý, náhodný pohyb v důsledku tepelné energie, známý jako Brownův pohyb (Einstein 1905). V živých systémech však tento pohyb není zcela volný, nýbrž je ovlivňován buněčnými strukturami (od membrán a myelinových pochev po různé organely) a též extracelulární matrix (Beaulieu *et al.*, 2002). Měřením difuzních vlastností vody tak lze nepřímo odhalit informace o mikrostrukturní organizaci tkání.

Z technického hlediska dMRI využívá speciálních difuzně kódujících gradientů (anglicky “diffusion sensitising gradients”) v rámci pulzních MRI sekvencí (Stejskal a Tanner, 1965). Tyto gradienty kódují posun molekul vody v konkrétních prostorových směrech, čímž umožňují mapovat velikost i orientaci jejich pohybu v průběhu daného časového intervalu. Kvantitativním popisem tohoto pohybu je difuzní koeficient, který vypovídá o míře pohyblivosti molekul vody v dané tkáni (Mori a Zhang 2006).

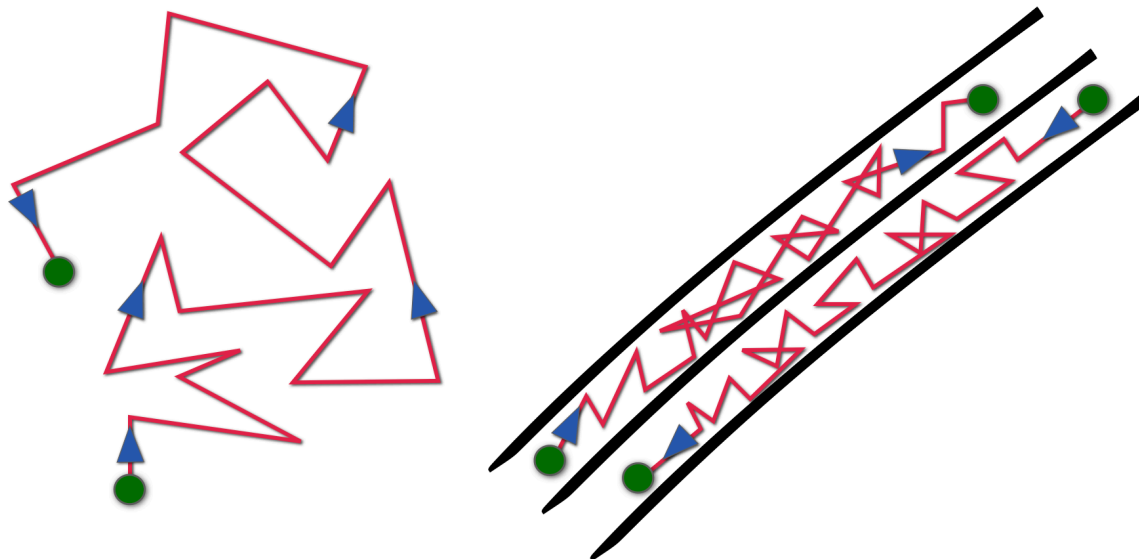
V izotropním prostředí, například v mozkomíšním moku, je difuze molekul vody stejná ve všech směrech, a má proto sférický difuzní profil. Naopak v anizotropních prostředích, jako je bílá hmota mozku, je difuze směrově omezena, například axony a jejich myelinovými pochvami. Tato anizotropie poskytuje klíčové informace o struktuře a uspořádání tkání, zejména tam, kde orientace a soudržnost vláken hraje stěžejní roli (tj. v nervových drahách) (Basser *et al.*, 1994).

Míra difuzního vážení je řízena bezjednotkovým parametrem, tzv. b-hodnotou (b-value), který je dán silou, trváním, profilem a načasováním difuzně kódujících gradientů. Vyšší b-hodnoty zvyšují citlivost na difuzní jevy a umožňují zachytit jemnější mikrostrukturní

rozdíly, avšak za cenu nižšího získaného signálu a tedy většího relativního zastoupení šumu v obraze (*Tournier et al, 2011*).

Základním výstupem dMRI jsou série difuzně vážených obrazů, z nichž každý je senzitivní na difuzi vody v určitém směru. Kombinací dat z více směrů a b-hodnot lze aplikovat sofistikovanější modely, např. DTI, a odvozovat biologicky interpretovatelné metriky. Mezi nejčastěji využívané patří frakční anizotropie (FA) a střední difuzivita (MD), jež informují o integritě a hustotě nervové tkáně (*Assaf a Pasternak 2008*).

Porozumění těmto základním principům je klíčové pro plné docenění všestranného potenciálu dMRI. Tím, že se přirozený, náhodný pohyb molekul vody převádí do biologicky smysluplných parametrů, vytváří dMRI důležitý most mezi biofyzikálními principy a klinickými či výzkumnými aplikacemi. Nabízí tím jedinečný náhled na strukturu lidského mozku i jiných biologických systémů a usnadňuje pokroky v neurovědách, diagnostice onemocnění i sledování léčebných intervencí.



Obr. 1: Brownův pohyb. Schéma znázorňuje brownův pohyb v případě volné, izotropní difuze (vlevo) a difuze anizotropní, kterou lze najít např. v bílé hmotě mozku (vpravo)

2. Technické základy difuzní MRI

dMRI je rozsáhlá oblast, v níž se vyvinuly rozmanité přístupy a pulzní sekvence, aby bylo možné spolehlivě měřit pohyb molekul vody v živých tkáních. Tyto sekvence se liší svým designem i kombinací RF pulzů a gradientů: některé vycházejí z konvenčního spin-echo principu (SE), jiné ze stimulated echo (STE) nejčastěji však využívají pokročilé echo-planární techniky (EPI) (*Le Bihan et al. 2001*). Existují také varianty s dlouhými či krátkými dobami difuze, s jedním či dvěma difuzními kódováními (např. double diffusion encoding), anebo speciální schémata s oscilujícími gradienty (*Tournier et al., 2011*). Přestože škála dostupných dMRI sekvencí je velmi pestrá, všechny mají jedno společné: nezbytnou přítomnost difuzně kódujících gradientů (diffusion sensitising gradients, DSG), které umožňují citlivou detekci a kvantifikaci difuzního pohybu vody (*Stejskal a Tanner, 1965*).

V této kapitole se proto nejprve zaměříme na princip a návrh difuzně kódujících gradientů, neboť právě DSG reprezentují jádro všech difuzně vážených sekvencí, bez ohledu na jejich další variace. Pokračovat budeme typy difuzního kódování a následně se budeme věnovat přímo různým typům pulzních sekvencí, včetně tradičních spin-echo režimů, moderních EPI přístupů či specializovaných schémat pro studium jemných mikrostruktur. Tento systematický rozbor objasní, jak lze volbou gradientů a vhodným výběrem sekvence cíleně ovlivnit jak citlivost k difuzi, tak míru artefaktů a výslednou kvalitu obrazu (*Tournier et al., 2011*).

2.1 Difuzně kódující gradienty

Difuzně kódující gradienty (DSG) představují jádro každé pulzní sekvence pro difuzní dMRI, protože umožňují měřit pohyb molekul vody v biologických tkáních. Pečlivým řízením těchto gradientů lze v dMRI tento mikroskopický pohyb molekul vody popsat a převést jej na cenné informace o mikrostruktuře tkání (*Mori a Zhang, 2006*). Tato část se podrobně zabývá návrhem, funkčností a dopadem difuzně kódujících gradientů na difuzní zobrazování.

2.1.1 Úloha difuzně kódujících gradientů

Difuzně kódující gradienty jsou časově proměnné gradienty magnetického pole, které se aplikují v průběhu pulzní sekvence za účelem zakódování prostorového posunu molekul vody. Tyto gradienty vyvolávají fázové posuny ve spinech molekul vody, které se pohybují, zatímco stacionární molekuly si zachovávají svou původní fázi. Rozsah rozptylu fáze odráží míru difuze a v DWI se projevuje jako útlum signálu (*Stejskal and Tanner 1965*).

Útlum signálu způsobený difuzí se řídí Stejskal-Tannerovou rovnicí:

$$S = S_0 * e^{-bD}$$

Kde:

S_0 je intenzita signálu před difuzním vážením.

S je intenzita signálu po difuzním vážení.

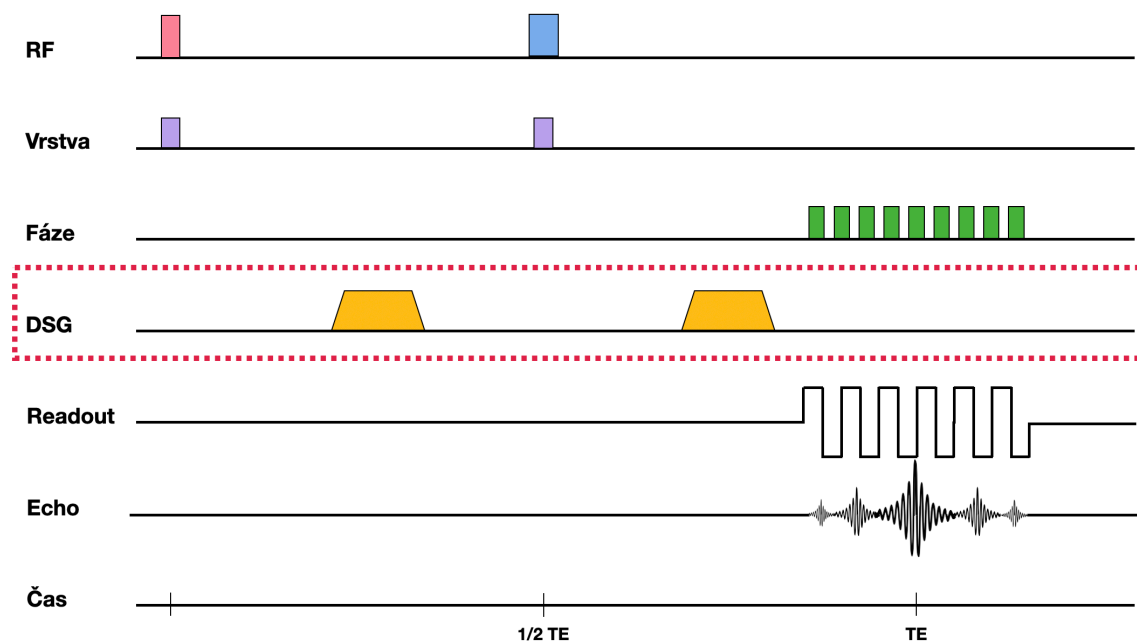
b je b-hodnota, která je daná parametry sekvence.

D je difuzní koeficient tkáně.

Tato rovnice vyjadřuje vztah mezi technickými parametry aplikovaných difuzně kódujících gradientů (b-hodnotou) na jedné straně a výsledným útlumem signálu (v důsledku difuze) na straně druhé. Tímto způsobem je možné kvantifikovat difuzní vlastnosti tkáně, např. pomocí výpočtu koeficientu difuze (D) (*Basser, Mattiello, and LeBihan 1994*)

2.1.2 Klíčové parametry difuzně kódujících gradientů (DSG)

Difuzně kódující gradienty (Diffusion-Sensitizing Gradients, DSG) hrají zásadní roli při vytváření difuzního kontrastu v MRI. Jejich hlavní parametry: **síla** (amplituda, G), **doba trvání** (tzv. „small delta“, δ) a **časový rozestup** (tzv. „large delta“, Δ) společně umožňují citlivé a směrové kódování pohybu molekul vody. Každá z těchto veličin se podílí na výsledné b-hodnotě, určující stupeň difuzního vážení, a tudíž ovlivňuje, jaké difuzní procesy dokáže daná sekvence zachytit (*Stejskal a Tanner, 1965*). Pečlivé nastavení a vzájemné sladění těchto parametrů je proto nezbytné pro optimalizaci protokolu s ohledem na diagnostické cíle, biologické charakteristiky zkoumaných tkání i technické limity skeneru (*Tournier et al., 2011*).

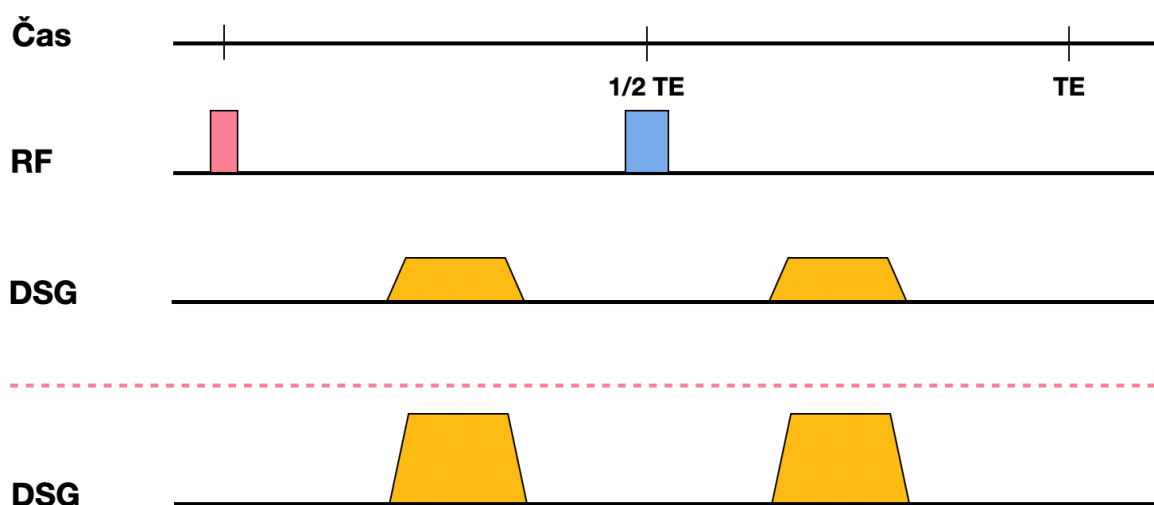


Obr. 2: Stejskal-Tannerova metoda. Schéma SE-EPI single diffusion encoding difuzní sekvence s vyznačenými difuzně kodujícími gradienty (DSG)

2.1.2.1 Síla gradientu (G)

Síla (amplituda) gradientu G je maximální hodnota magnetického pole aplikovaného v průběhu každého DSG. V praxi se vyjadřuje v jednotkách mT/m (miliTesla na metr) a vychází z konstrukčních možností gradientních cívek (*Bammer et al., 2003*). Zvyšování amplitudy G vede ke kvadratickému růstu b-hodnoty, což znamená, že dvakrát silnější gradient může čtyřnásobně navýšit difuzní kontrast. Vyšší gradientní amplituda ale klade

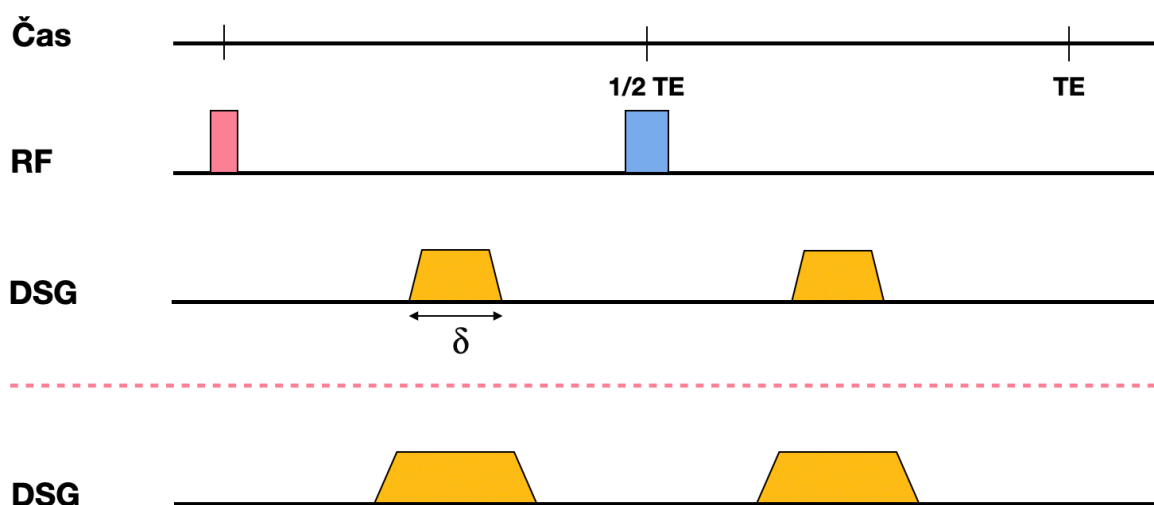
nároky na hardware a chlazení a zároveň silnější a rychlejší přepínání gradientů zvyšuje riziko vířivých proudů a periferní nervové stimulace (Jezzard *et al.*, 2009). Ve výzkumné či pokročilé klinické praxi mohou být gradienty silné až několik set mT/m, což umožňuje dosáhnout vysokého difuzního vážení bez neúměrně dlouhých TE. Tím se šetří signál, ale je nutné počítat s vyšší akustickou zátěží i s možnými bezpečnostními limity (SAR) a potenciálně nižší životností gradientních cívek.



Obr. 3: Příklad DSG s nižší a vyšší gradientní amplitudou (G).

2.1.2.2 Doba trvání gradientního pulzu (δ)

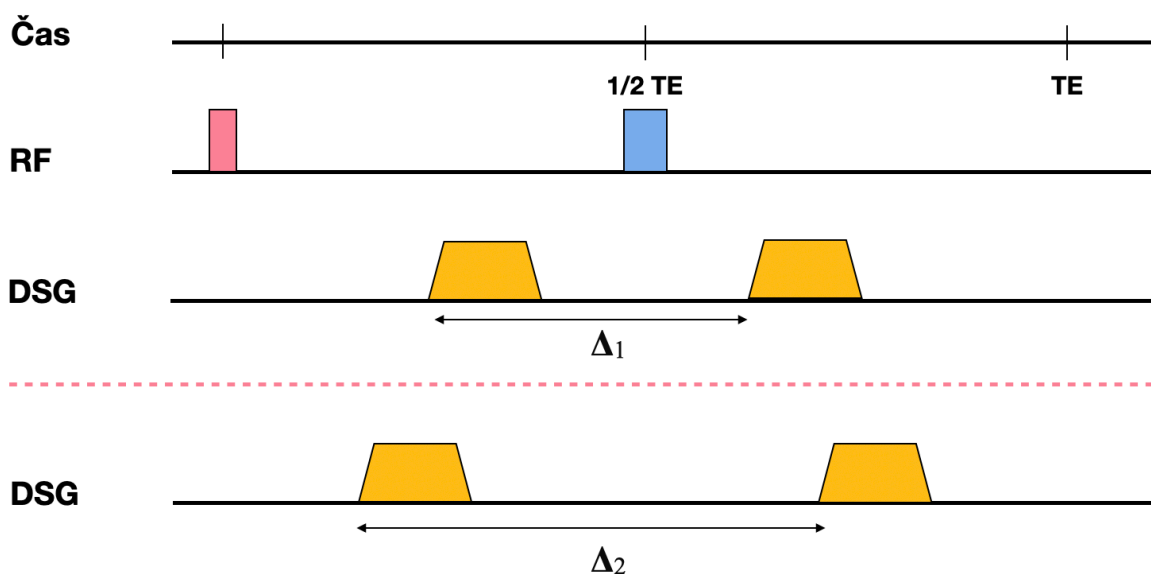
Doba trvání DSG, označovaná jako „small delta“ (δ), představuje časový úsek, během něhož je gradient udržován na požadované (obvykle maximální) amplitudě. Vzorec pro hodnotu ukazuje, že b roste se čtvercem δ , takže i mírné prodloužení tohoto intervalu může podstatně zvýšit difuzní kontrast (Mori a Zhang, 2006). Na druhou stranu je nutné brát ohled na prodlužování TE, neboť delší gradientové pulzy obecně odsouvají vlastní odečet signálu do pozdější fáze, kdy je kvůli T2 relaxaci k dispozici menší množství využitelného signálu. Delší δ také zvyšuje citlivost sekvence k mikroskopickým i makroskopickým pohybům (např. pohyb molekul, pohyb pacienta), což může generovat různé pohybové artefakty.



Obr. 4: Příklad DSG s kratším a delším trvání gradientního pulzu

2.1.2.3 Časový rozestup gradientů (Δ)

Rozestup mezi začátkem dvou difuzně senzitivních pulzů, tzv. „large delta“ (Δ), určuje, jak dlouho se molekuly vody mohou relativně volně pohybovat, než se jejich fáze znovu zčásti nebo zcela refázuje. Čím delší Δ , tím větší vzdálenost molekuly urazí, a tím citlivěji se detekují pomalejší či omezené difuzní procesy. Delší Δ však opět znamená delší celkový



Obr. 5: Příklad DSG s kratším a delším intervalem mezi DSG

čas sekvence a pozdější echo, což vede k nižšímu SNR (*Basser et al., 1994*). Zvyšuje se také riziko rušivých efektů, jako je pohyb pacienta, cévní pulzace nebo jiné dynamické děje, jež mohou výrazně zkreslit měření. Některé pokročilé sekvence záměrně modifikují Δ tak, aby mapovaly různé časové škály difuze, například pro studium intracelulární vs. extracelulární difuze v tkáních (*Panagiotaki et al., 2015*).

2.1.2.4 b-hodnota a vztah k biologickým procesům

Parametry G , δ a Δ jsou spojené do výsledné b-hodnoty, která vyjadřuje celkovou sílu difuzního vážení sekvence. Obecně platí, že vyšší b-hodnota zvýrazní tkáně či oblasti s omezenou difuzí (např. vysoce buněčné nádory), zatímco signál v oblastech s volnou difuzí rychle zaniká. V onkologii se tak lépe zviditelňují maligní léze, v neurovědách je možné přesněji sledovat organizaci vláken, a v akutní cévní diagnostice se detekují ischemické léze. Avšak s rostoucím b narůstá šum a často i různé artefakty, takže klinické protokoly typicky pracují s hodnotami kolem 1000 s/mm², zatímco výzkumné studie mohou běžně dosahovat i 2000-3000 s/mm² (za cenu ztráty SNR a delší doby akvizice).

Na začátku této kapitoly jsme popsali získaný signál po difuzním vážení rovnicí dle Stejskal-Tannerova modelu:

$$S = S_0 * e^{-bD}$$

kde S je naměřený signál po aplikaci difuzně kódujících gradientů, S_0 je referenční signál bez difuzního vážení (např. při $b = 0$), D je skalarizovaný difuzní koeficient tkáně a b je **b-hodnota**, která je dána zvolenými parametry sekvence a charakterizuje sílu difuzního vážení. Při použití idealizovaných pravoúhlých DSG pulzů lze b-hodnota lze vyjádřit jako:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \delta/3 \right)$$

kde

γ je gyromagnetický poměr pro protony (přibližně 42,58 MHz/T),

G označuje amplitudu (DSG,

δ je doba trvání každého DSG,

Δ je časový rozestup mezi počátky obou gradientových pulzů.

Spojením obou vztahů dostaneme úplný popis vztahu mezi **signálem** a **parametry difuzně kódujících gradientů**:

$$S = S_0 * e [- \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \cdot D]$$

Tato rovnice zachycuje, jak síla gradientu, doba trvání a časový rozestup (společně s gyromagnetickým poměrem) ovlivňují b-hodnotu, a tím i výsledek difuzně váženého obrazu. Veškeré změny v DSG parametrech se promítají do velikosti útlumu signálu – čím větší je výsledná b-hodnota, tím výrazněji se potlačí difuzní složka signálu v oblastech, kde je difuze vysoká, zatímco restriktivní difuze (např. uvnitř hustě buněčných nádorů) se projeví pomalejším poklesem signálu.

Polarity a tvar gradientního pulzu

Výše zmíněná rovnice pro výpočet b-hodnoty platí pro idealizované, pravoúhlé DSG pulzy v praxi se ale místo tohoto profilu DSG gradientů využívají trapezoidní nebo sinusoidní profily. Vyhlazené rampy trapezoidních a sinusoidních DSG zmírňují prudké přepínání amplitudy, a tím omezují eddy proudy a nelineární distorze obrazu, avšak mírně se komplikuje přesný výpočet b-hodnoty podle zjednodušených analytických vzorců (*Callaghan 1993*). Pro sinusoidální pulzy lze b-hodnotu vypočítat jako:

$$b = 4\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/4) / \pi^2$$

a pro trapezoidní pulzy s rise time ξ :

$$b = \gamma^2 G^2 [\delta^2 (\Delta - \delta/3) + \xi^3/30 - \delta \xi^2/6]$$

Technické limity, bezpečnost a optimalizace

Síla a časové charakteristiky DSG jsou omezeny konstrukcí gradientních cívek, zesilovačů i bezpečnostními limity. Vyšší amplitudy gradientů a kratší ramp time mohou způsobovat vyšší akustickou zátěž, periferní nervovou stimulaci a větší tepelné zatížení přístroje i pacienta. Moderní MRI systémy ale nabízejí vysokou variabilitu nastavení, a tak je možné přizpůsobit parametry jednotlivým klinickým či výzkumným potřebám. V praxi se proto často navrhuje sekvence tak, aby bylo dosaženo optimální rovnováhy mezi vysokým difuzním kontrastem, akceptovatelnou dobou skenování a minimalizovanými artefakty spojenými s pohybem a vířivými proudy.

Celkový dopad na dMRI protokoly spočívá v tom, že pečlivá volba každého parametru DSG (G , δ , Δ a tvar pulzu) umožňuje cíleně nastavovat citlivost k různým difuzním procesům v tkáni. Správné nastavení těchto gradientů má přímo vliv na kvalitu a využitelnost výsledných map difuzních koeficientů, frakční anizotropie či jiných metrik. Některé difuzní modely navíc vyžadují přesný popis použitých DSG (G , δ , Δ) ke správnému výpočtu svých metrik. Příkladem je např. VERDICT model (*Panagiotaki et al. 2014*).

2.2 Pulzní sekvence v dMRI

Pulzní sekvence jsou základním stavebním kamenem dMRI, jelikož určují způsob, jakým systémy magnetické rezonance generují, manipulují a detekují signály pro měření difuze vody v biologických tkáních (*Callaghan 1993; Bammer 2003*). Volba pulzní sekvence významně ovlivňuje kvalitu, rozlišení a robustnost získaných dat, stejně jako schopnost minimalizovat artefakty a dosáhnout konkrétních výzkumných či klinických cílů (*Jezzard et al., 2009*). Tato kapitola podává přehled základních pulzních sekvencí a akvizičních parametrů důležitých v kontextu dMRI a zdůrazňuje jejich principy, výhody a omezení.

2.1.1 Úloha pulzních sekvencí v dMRI

V samotném jádru je pulzní sekvence sledem radiofrekvenčních (RF) pulzů a změn gradientního pole, které podněcují a kódují signály z vybrané tkáně. V dMRI jsou tyto sekvence doplněny v předchozím textu popsanými difuzně kódujícími gradienty (DSG), jež umožňují zkoumat pohyb molekul vody (*Stejskal and Tanner, 1965*). Tyto gradienty jsou koncipovány tak, aby kódovaly difuzi ve specifických směrech, což umožňuje kvantifikaci vlastností difuze vody (*Basser et al., 1994*).

Všeobecnou výzvou při návrhu pulzních sekvencí v MRI je nalézt rovnováhu mezi prostorovým rozlišením, SNR, rychlostí akvizice a její odolností vůči artefaktům (*Tournier et al., 2011*). V případě dMRI navíc přibývá problematika citlivosti na difuzní jevy, které dělá design dMRI sekvencí ještě komplexnější. Následující text popisuje nejčastější přístupy k designu dMRI sekvencí.

2.2.2 Echo-planar imaging (EPI) sekvence

Echo-planar imaging (EPI) představuje nejčastěji používanou akviziční strategii pro dMRI, a to především díky své rychlosti, flexibilitě a schopnosti minimalizovat pohybové artefakty (*Mansfield et al., 1977*). Princip EPI spočívá v tom, že se během jediné RF excitace rychle odečtou k-prostorová data z celé anatomické vrstvy. To se provádí extrémně rychlým přepínáním fázových a frekvenčních gradientů, které postupně vyplňují k-prostor v několika desítkách (50-100) milisekund. Tento extrémně rychlý odečet k-prostoru (readout) je nutný m.j. pro eliminaci efektu pulzace tkáně na měření difuze,

poněvadž sledované difuzní fenomény se odehrávají na mnohem menší prostorové škále než makroskopická pulzace vzniklá srdeční akcí (*Jezzard et al., 2009*).

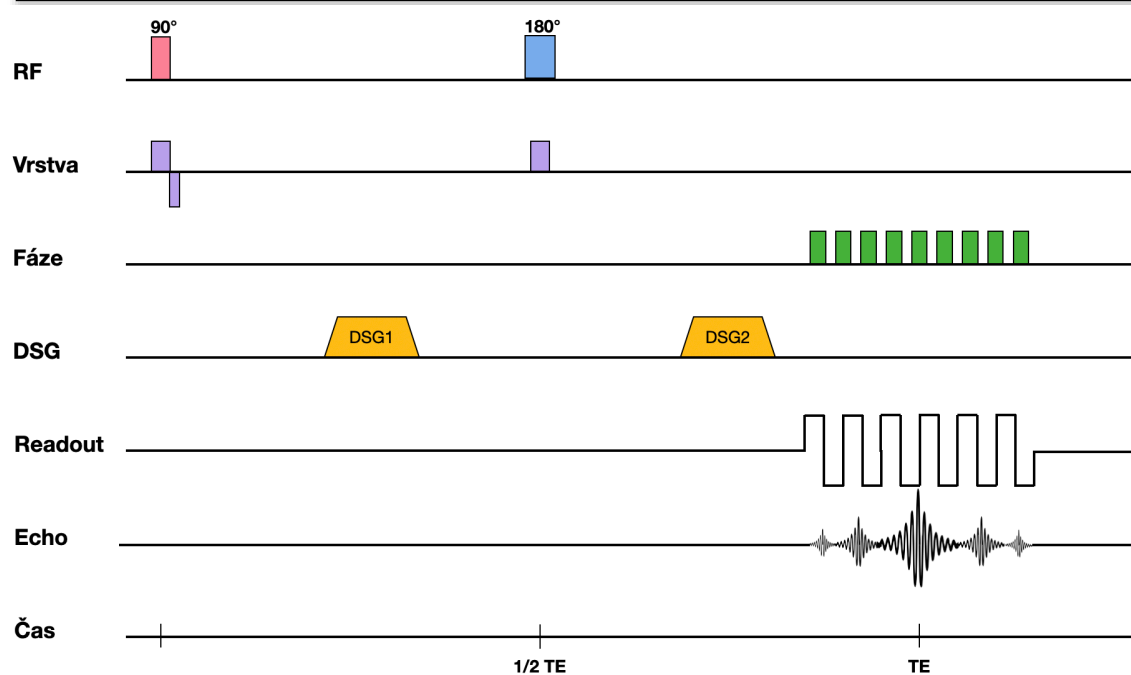
2.2.2.1 Základní principy EPI

V klasickém EPI se po excitačním RF pulzu a případném refokusujícím pulzu (např. 180° u spin-echo EPI) snímá celý k-prostor v rámci jednoho tzv. echo trainu (ET), během kterého se naberou data všech řádků k-prostoru. Každý echo train sestává z rychle se střídajících gradientních pulzů, které se mění v ose fázového kódování (tzv. blips) nebo v ose frekvenčního kódování (readout gradient). Tím se po každé jednotlivé excitaci snímá celá 2D rovina dané vrstvy. Tato strategie přináší zásadní výhodu v potlačení artefaktů způsobených pohybem (vč. pulsace), neboť celá rovina je zpravidla nasnímána za čas kratší, než se výrazněji projeví makroskopický pohyb pacienta (*Bammer et al., 2003*). EPI strategie se dá kombinovat s vícero typy pulzních sekvencí, v případě dMRI je to dominantně Spin-Echo (SE-EPI), vzácněji se používá stimulated echo (STE-EPI). GRE-EPI přístup, hojně používaný ve fMRI a perfuzním zobrazování se pro dMRI příliš nehodí z vícero důvodů, například kvůli rychlému $T2^*$ poklesu signálu omezující prakticky dosažitelné b-hodnoty či přidané náchylnosti k susceptibilitním artefaktům (chybějící refokusační 180° SE pulz).

2.2.2.2 SE-EPI sekvence

Pro difuzní vážení se EPI sekvence nejčastěji kombinuje s principem spin-echo (tzv. SE-EPI). Spin-echo (SE) mechanismus využívá dvojici RF pulzů - první je excitační (typicky 90°) a druhý (180°) slouží k refokusaci rozfázovaných spinů (*Stejskal a Tanner 1965*). Tím vzniká klasické spinové echo, které je mnohem odolnější vůči statickým nehomogenitám B_0 pole (na rozdíl od GRE). EPI readout poté zajistí velmi rychlé vzorkování k-prostoru v rámci jednoho echo trainu (v případě single-shot SE-EPI, tzv. ssSE-EPI).

Difuzní senzitivita je do sekvence zakomponována sadou **DSG** - zpravidla dvojicí identických gradientních pulzů, symetricky umístěných před a za 180° RF pulzem. Každá taková dvojice (stejně amplitudy a doby trvání) vyvolá defázování spinů v závislosti na jejich pohybu (tj. difuzi).

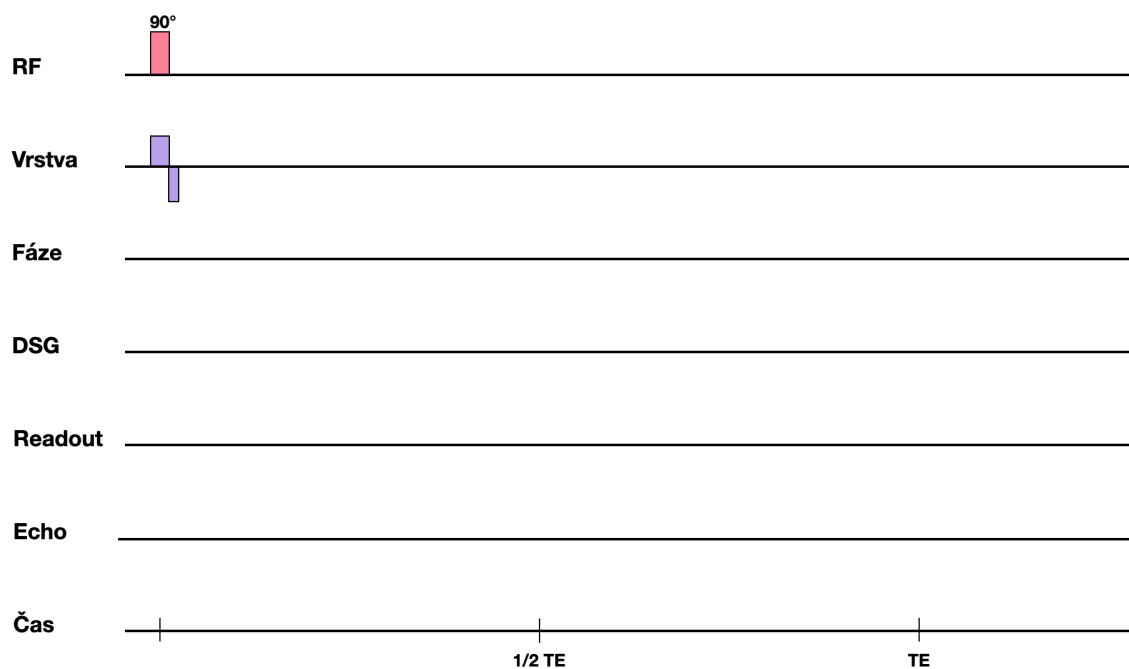


Obr. 6: Přehledné schéma difuzně vážené pulzní SE-EPI sekvence dle Stejskala a Tannera.

Abychom si dokázali představit reálný timing, můžeme sekvenci rozdělit do několika klíčových fází:

1. Excitační RF pulz a přípravné gradienty

- *RF pulz*: Na počátku sekvence se aplikuje 90° RF pulz, který překlápí longitudinální magnetizaci do transverzální roviny. Jeho profil a amplituda jsou zvoleny tak, aby došlo k rovnoměrné excitaci příslušné vrstvy.
- *Selektivní gradient*: Současně s 90° pulzem bývá zapnut tzv. slice-select gradient, který umožní excitovat pouze požadovanou anatomickou rovinu. Po vypnutí RF pulzu se obvykle přidává další gradientní pulz, tzv. dephasing/rephasing lobe pro vyrovnání fázových posunů uvnitř vrstvy.



Obr.7: Iničiální fáze SE-EPI sekvence sestává z 90° st. excitačního pulzu a slice-select gradientu.

2. První difuzně kódující gradient

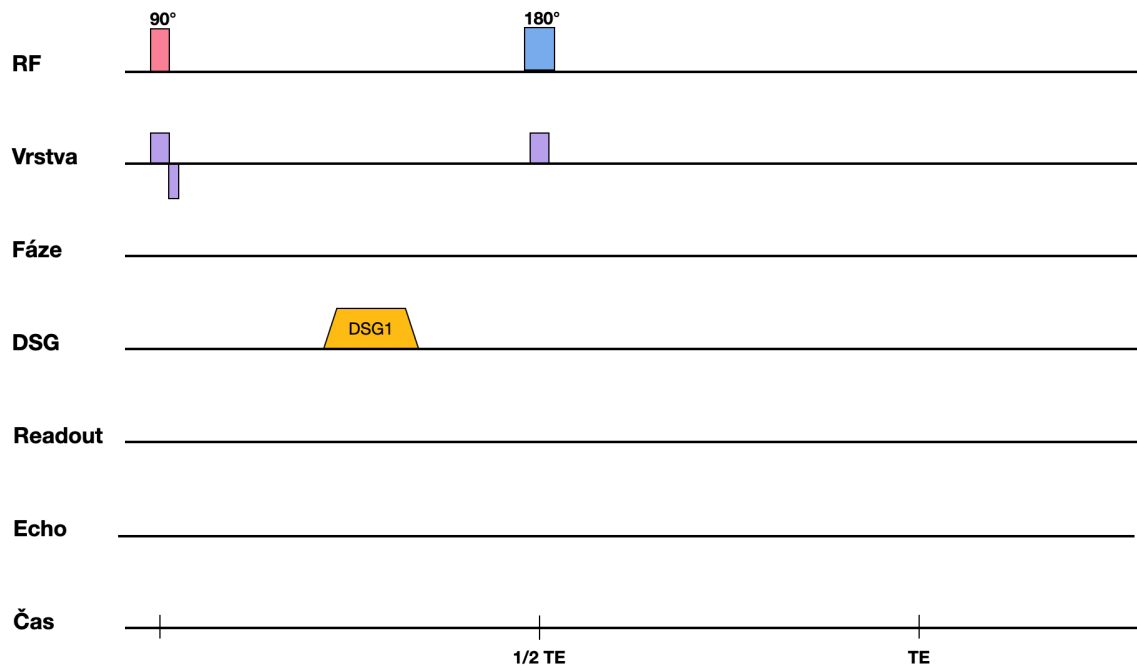
- V rámci difuzně vážených sekvencí se do intervalu mezi 90° a 180° pulzem vkládá první DSG. Tomu se někdy říká „dephasing lobe“ z pohledu spinů, které budou následně refázovány.
- Jak zmíněno v předcházejícím textu, amplituda a trvání tohoto a následujícího DSG pulzu určují b-hodnotu. Ve standardním monopolárním SE-EPI je gradient aplikován ve směru (x, y nebo z) dle příslušného difuzního směru pro aktuální měření. V případě bipolární akvizice je každý DSG rozložen do 2 pulzů v opačné rovině, jinak identických.



Obr. 8: První DSG v SE-EPI sekvenci

3. Refokusuující RF pulz

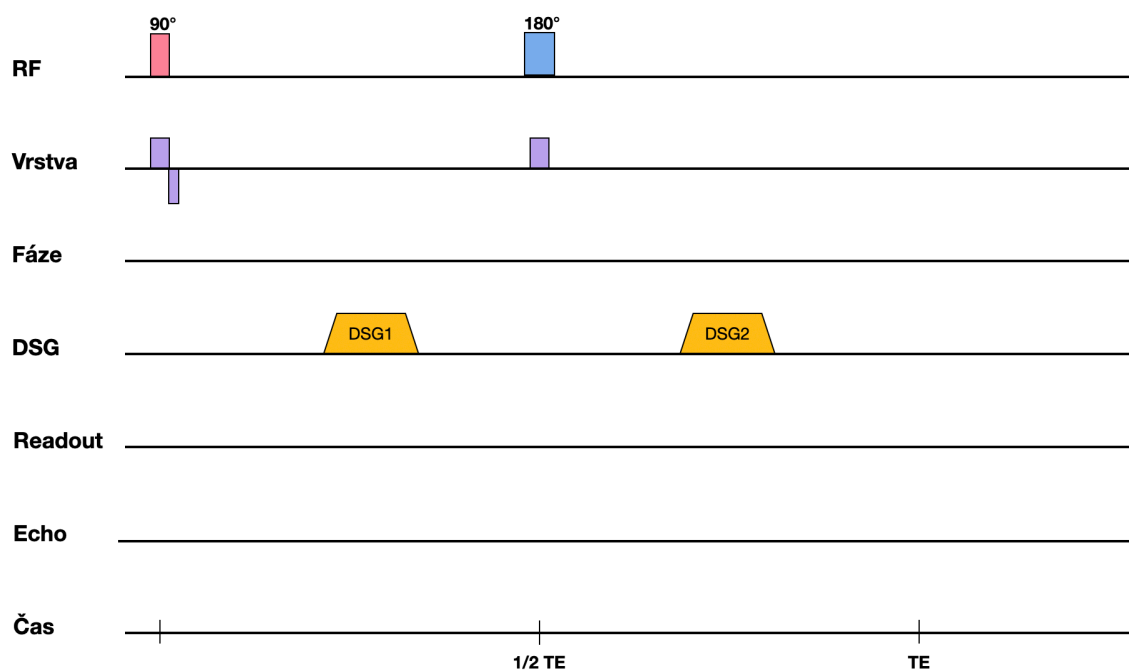
- Přibližně v polovině echa se aplikuje 180° refokusační pulz, který otočí vektory magnetizace o 180° . Tím se zruší dopad statických nehomogenit B_0 .
- Současně je opět zapnut gradient pro výběr vrstvy, ovšem s inverzním znaménkem, aby refokusoval pouze danou excitovanou rovinu.



Obr. 9: Refokusuující 180 st. pulz se zapnutým slice-select gradientem

4. Druhý difuzně kódující gradient

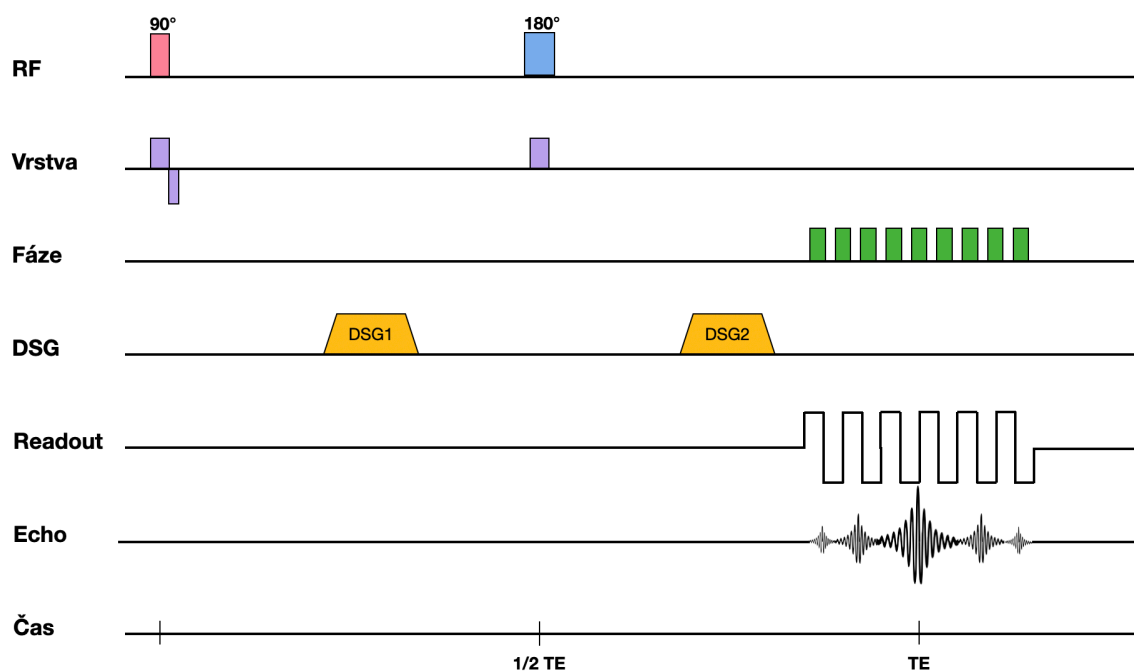
- Druhý DSG pulz se objevuje symetricky za 180° RF pulzem. Jeho amplituda a trvání jsou stejné jako u prvního pulzu, jen se liší polaritou z pohledu excitovaných spinů, které prošly 180° RF pulzem.
- Molekuly vody, které se během intervalu mezi těmito dvěma DSG gradienty pohnuly, nezískají identickou fázi jako spinová populace, která zůstala stacionární. Výsledkem je signálové zeslabení úměrné difuzi.



Obr. 10: Druhý DSG se přidává symetricky za 180° st. refokusační puls.

5. EPI readout

- Po odeznění druhého difuzního gradientu nastává *čtení (readout)*, kdy se pomocí rychlého přepínání gradientů v ose frekvenčního kódování a malých „blip“ gradientů v ose fázového kódování postupně vyplní k-prostor.
- V *single-shot EPI* se sebere celý 2D k-prostor jedním echo trainem (tj. mnoho řádků k-prostoru v rychlém sledu). Mezi jednotlivými echy se mění fázový kódovací gradient (blip) o malý krok, zatímco readout gradient periodicky invertuje svou polaritu.
- *Centrální echo* (spojené s momentem T2-refokusace) se objeví zhruba v polovině EPI sběru. V té době je navázáno i spin-echo maximum.
- U *multi-shot EPI* se k-prostor rozdělí do více segmentů, čímž se zkracuje délka echo trainu, ale vyžaduje se více excitací.



Obr. 11: EPI Readout. Po ukončení DSG2 může začít vrozkování k-prostoru - readout.

6. Ukončení a relaxace

- Po skončení echo-planárního čtení se většinou aplikují malé spoiler gradienty k potlačení zbytkové magnetizace.
- Sekvence končí a magnetizace se následně vrací k ekvilibriu v čase TR, než se začne další cyklus, buď se stejným, nebo jiným difuzním směrem (resp. b-hodnotou).

2.2.2.3 Výhody EPI v difuzní MRI

EPI zobrazení poskytuje mimořádnou rychlost akvizice, díky čemuž snižuje vliv pohybových artefaktů, ať už jde o dýchání, srdeční pulzaci, nebo mimovolní pohyby hlavy. Celá 2D rovina snímku se nasnímá během několika desítek milisekund, což je zásadní pro difuzně vážené protokoly, kde se vyžaduje mnoho difuzních směrů nebo vícero b-hodnot. Krátká doba na jeden snímek navíc usnadňuje kompenzaci nižšího SNR u difuzních sekvencí, protože lze SNR jednoduše zvýšit opakováním akvizice s průměrováním, nebo ještě lépe přidáním unikátních difuzních směrů, což má i pozitivní vedlejší efekt zvýšeného směrového rozlišení.

Důležitou předností je i vysoká efektivita, neboť v rámci rozumného časového intervalu lze pořídit velké množství dat, která mohou být nezbytná pro pokročilé metody zpracování (např. multi-shell modely). EPI současně dobře koexistuje s požadavkem současného vysokého prostorového a úhlového rozlišení, protože rychlé odečítání minimalizuje prodloužení skenu, ke kterému by jinak docházelo při jemnější matici nebo větším počtu difuzních směrů.

Popularita a dominantní postavení SE-EPI DWI sekvencí v neurovědách také znamená, že softwarová knihovna pro tento typ sekvencí je zdaleka nejbohatší, což jednak usnadňuje sestavení optimální post-processingové pipeline, ale i existuje i mnoho možností post-processingu, které kompenzují mnohá negativa tohoto designu.

2.2.2.4 Omezení EPI v difuzní MRI

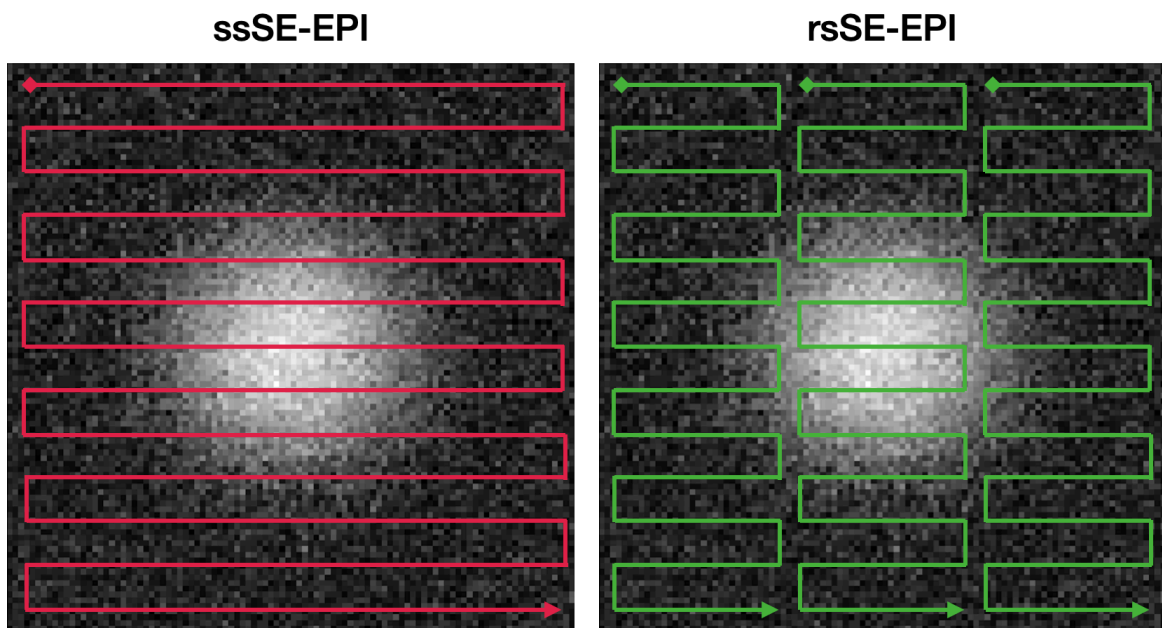
Navzdory výhodám zůstává EPI citlivé k susceptibilitním artefaktům, zejména v oblastech, kde se střetává vzduch a tkáň, jako je báze lební nebo okolí paranasálních dutin. Nehomogenity v magnetickém poli zde mohou vést k výraznému geometrickému zkreslení obrazu, které se obvykle projevuje natažením či smrštěním struktur ve směru fázového kódování. To relativně běžně vede k sumaci signálu z větší anatomické oblasti do jednoho nebo několika málo voxelů, což komplikuje anatomicky správnou alokaci difuzních dat během post-processingu. V krajních případech může dojít i k úplnému vypadnutí signálu (signal drop-out).

Dalším limitujícím faktorem je vysoká citlivost k vířivým proudům (eddy currents), vznikajícím při prudkém přepínání gradientů v dMRI (Jezzard *et al.*, 2009). Tyto dočasné lokální pole se mohou lišit pro každý směr difuzního gradientu, což způsobuje prostorové deformace, které může být obtížné v postprocessingu sjednotit. Výsledkem bývají komplikace při registraci difuzních objemů na strukturální sekvence, případně i při koregistraci jednotlivých DWI volumů z jedné akvizice mezi sebou.

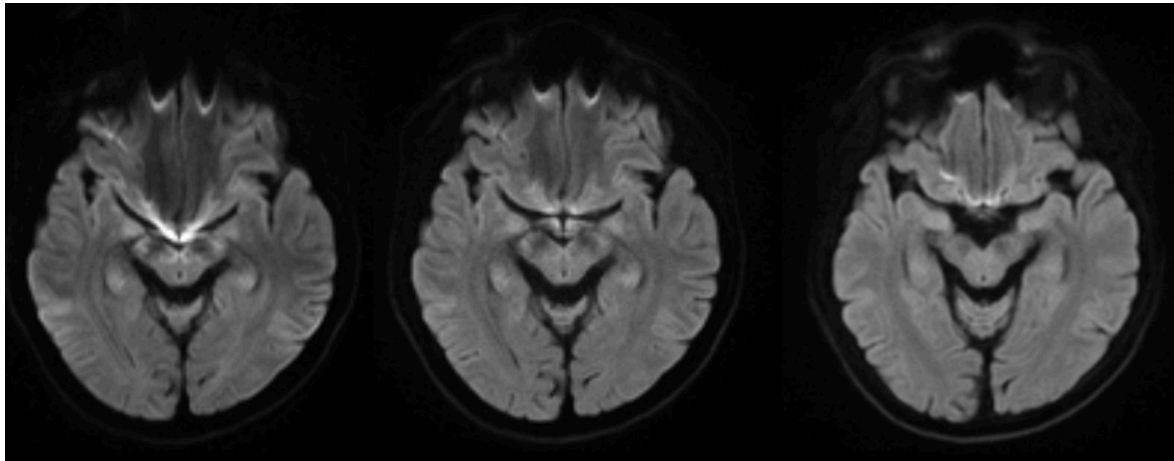
2.2.2.5 Základní varianty EPI pro dMRI

Readout-Segmented SE-EPI (rsSE-EPI nebo msSE-EPI)

Tato varianta rozděluje k-prostor do několika segmentů neboli „shotů“. Každý shot nasnímá pouze část k-prostoru v rámci jedné expozice, a teprve následně se segmenty spojí do celistvého obrazu. Díky kratším ETL dochází ke zmírnění susceptibilitních deformací, T2/T2*-indukovaného rozmazání i k navýšení SNR (*Porter a Heidemann, 2009*). Takto získaný obraz je ostřejší, což se uplatní zejména v zadní jámě lební a dalších oblastech se silnými magnetickými nehomogenitami. Na druhé straně se úměrně počtu shotů prodlužuje doba skenování, čímž se omezuje maximální počet difuzních směrů a b-hodnot, které lze pořídit. Navíc je rekonstruování snímku složitější a citlivější na pohyby pacienta mezi shoty.



Obr. 12: Vzorkování k-prostoru u ss-EPI a rs-EPI. Ilustrace readoutu u ss-EPI sekvence (vlevo) a 3-shot rs-EPI sekvence (vpravo). Kratší readout umožňuje výraznou redukci např. SID artefaktů (viz Obr. 13)



Obr. 13: Dopad délky readoutu na susceptibilitní artefakty. Neakcelerovaná ss-EPI (vlevo) s dlouhým readoutem, akcelerovaná ss-EPI readoutem zkráceným na polovinu (GRAPPA faktor 2, uprostřed) a 7-shot rs-EPI (vpravo). Vidět je výrazné snižování distorzí při zkracujícím se readoutu.

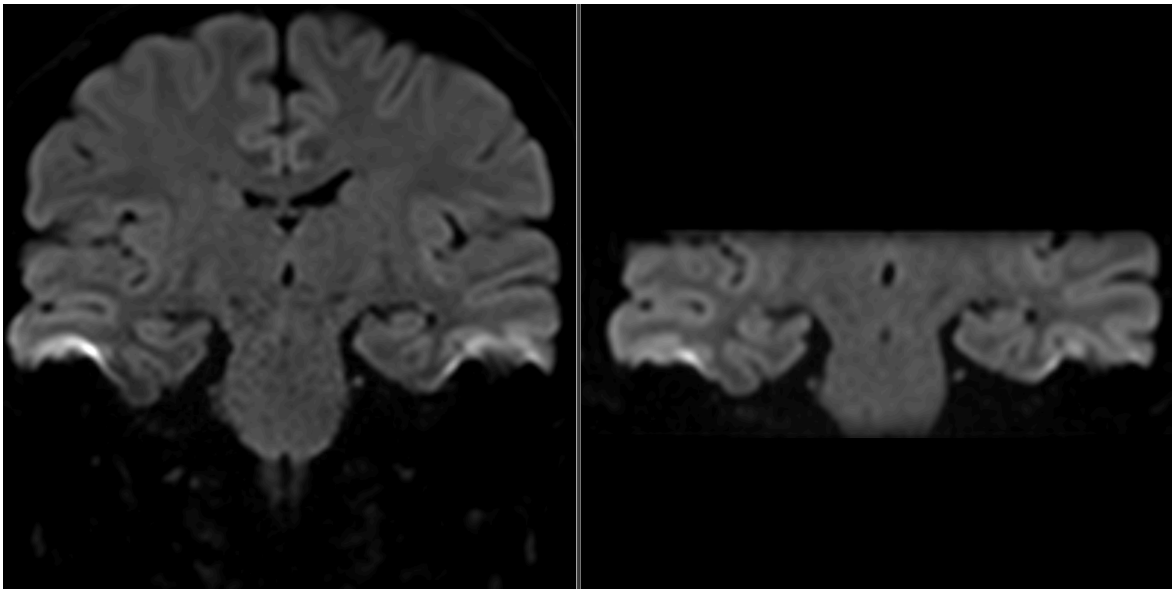
Reduced-FOV EPI

Nejčastěji používaný přístup při vyšetřování o malém zorném poli (small field-of-view, sFOV) je v MR obecně akvizice s malým rekonstrukčním FOV doplněná akvizičním oversamplingem ve směru fázového kodování. Tohoto přístupu se používá například při cíleném T1 či T2 zobrazení hypofýzy nebo prostaty. Tato metoda je ale pro EPI sekvence nevýhodná, poněvadž fázový oversampling v jejich případě znamená prodlužování ETL, což vede k akcentaci susceptibilních artefaktů, neostrosti obrazu a nižšímu dosažitelnému SNR za daný časový úsek.

Vhodnějším postupem pro sFOV zobrazování v případě EPI sekvencí je akvizice s malým FOV, bez oversamplingu, ale se zajištěním cílené excitace zaměřené jen na oblast zájmu. V praxi se používají 2 různé přístupy. Tzv. inner volume excitation, používá 2 nebo 3 navzájem kolmé RF pulzy, které excitují pouze požadovanou oblast - podobně jako v případě STEAM MR spektroskopie (*Saritas et al., 2008*). Outer volume suppression metoda naopak využívá saturačních pulzů mimo oblast zájmu (*Wilm et al., 2007*).

Zmenšením FOV při zachování rozlišení dochází ke snížení počtu fázových (i frekvenčních) kroků, zkracuje se ETL a tím i susceptibilitní efekty. Nevýhodou je ztráta

kontextu okolních struktur a vyšší komplexita akvizičních a rekonstrukčních kroků. Nutnost selektivních RF pulzů či dalších saturačních pulzů může navíc vést k navýšení SAR a prodloužení minimálního TE.



Obr. 14: Reduced-FOV EPI. Při použití reduced-FOV EPI (vlevo) se zkracuje ET, což vyústí v ostřejší obraz méně zatížený EPI artefakty, jako jsou například susceptibilitou indukované anatomické distorze. Aliasingu je zabráněno buď inner volume excitation or outer volume suppression přístupy.

Multiband EPI

Multiband (MB) EPI, známé též jako Hyperband nebo Simultaneous Multi-Slice (SMS), se uplatňuje tam, kde je potřeba urychlit sběr mnoha difuzních směrů nebo b-hodnot. V jediné RF expozici se totiž simultánně excituje více rovin (například dvě, tři nebo i čtyři), což značně zkracuje celkový čas náběru (*Feinberg et al., 2010*). Pro oddělení signálu z více vrstev se ovšem používají pokročilé algoritmy paralelního zobrazování a rekonstrukce, které musí zabránit aliasingu mezi vrstvami a omezit nárůst šumu. Multiband dokáže zachovat kvalitu obrazu při rychlejší akvizici, nicméně vyžaduje vhodnou cívku, správné nastavení parametrů sekvence a v neposlední řadě i robustní rekonstrukční software.

2.2.2.6 Akviziční přístupy minimalizující nedostatky EPI

Ačkoli EPI trpí zmíněnými omezeními, existuje více cest, jak je zmírnit. Paralelní zobrazování (SENSE, GRAPPA) dokáže zkrátit ETL a tím i susceptibilitní deformace (*Blaimer et al., 2004*). Paralelní zobrazování je primárně akcelerační technika, dovoluje tedy i zvýšit počet difuzních směrů či b-hodnot. Pokles signálu lze jednoduše kompenzovat více difuzními směry. Správný profil DSG gradientů nebo jejich bipolární schéma snižují výskyt eddy currents (*Bodammer et al., 2004*). Některé protokoly používají také navigační echa či externí senzory pro korekci makroskopického pohybu v reálném čase. Tyto úpravy v konečném důsledku vylepšují kvalitu a spolehlivost difuzních dat, aniž by se ztratila hlavní přednost EPI, tedy velmi rychlá akvizice.

2.2.2.7 Shrnutí EPI sekvencí v dMRI

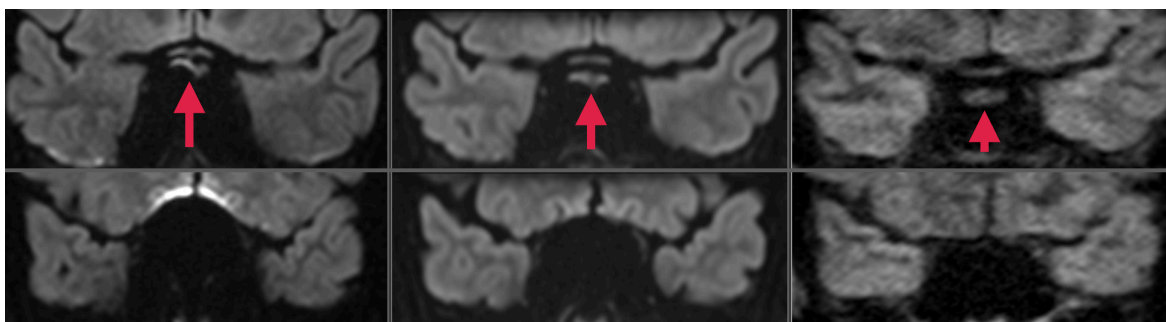
EPI je v současné době páteří difuzního zobrazení, neboť umožňuje během extrémně krátkého intervalu akvizici difuzně vážených obrazů a vytvořit tak velké datové sady pro analýzu širokého spektra difuzních vlastností a modelů. Kvůli své podstatě (dlouhé echo trainy, vysoká citlivost k B0 nehomogenitám a vířivým proudům) však EPI nese značnou zátěž ve formě susceptibilitních artefaktů, případně sníženého SNR a kompromisního prostorového rozlišení. Varianty jako segmented EPI, reduced-FOV EPI a multiband EPI řeší tyto problémy různými způsoby, např. segmentováním sběru k-prostoru, zmenšením zorného pole nebo simultánní excitací více vrstev. Vývoj paralelního zobrazování, navigátorů a optimalizovaných gradientů navíc neustále rozšiřuje možnosti, jak tyto limity EPI omezit a zachovat vysokou prostorovou i úhlovou flexibilitu. Popularita DWI SE-EPI též umožňuje široký výběr post-processingového software pro kompenzaci nedostatků tohoto přístupu (*Garyfallidis et al., 2014*). Díky těmto pokrokům se EPI udržuje v popředí výzkumných i klinických aplikací difuzního zobrazování, a to zejména díky jedinečné rychlosti akvizice a bohatství difuzních informací, které dovede ve velmi krátkém čase poskytnout.

2.2.3 Alternativy k SE-EPI v difuzním MR zobrazení

Ačkoli SE-EPI zůstává klinickým i výzkumným standardem pro difuzní MRI, existují situace, kdy jsou jeho inherentní limity (především náchylnost k susceptibilitním artefaktům a geometrickému zkreslení) natolik výrazné, že je žádoucí zvolit jinou pulzní sekvenci. V současné praxi proto nacházejí uplatnění různé „alternativní“ přístupy, které mohou lépe potlačovat pohybové či susceptibilitní chyby nebo poskytnout větší flexibilitu pro delší difuzní časy. Mezi ně patří především SE-DWI na bázi turbo spin echa, tzv. HASTE či ssFSE, dále stimulated echo (STE) sekvence a v některých specializovaných případech také varianty steady-state free precession (SSFP) či SE akvizic s radiálním readoutem.

2.2.3.1 Spin-echo DWI (např. ssFSE / HASTE)

Základem je spin-echo mechanismus, avšak místo echo-planárního (EPI) odečítání se používá FSE akvizice, často ve variantě single-shot (ssFSE, HASTE). Tím se do jisté míry snižuje citlivost k susceptibilitním nehomogenitám, typickým pro EPI, protože se k-prostor nevyplňuje jedním dlouhým de facto gradientním echo trainem, ale sérií kratších spin-echo refokusací. Výsledkem je menší zkreslení zejména v oblastech s velkými rozdíly magnetické susceptibility (např. zadní jáma, okolí vedlejších dutin) (*Pokorney et al., 2017*). Z praktického hlediska s sebou ovšem SE-DWI nese obvykle delší dobu akvizice, geometrický blurring a relativně nižší SNR, neboť je nutné využívat řadu 180° pulzů což



Obr. 15: Srovnání konvenční SE-EPI, reduced-FOV EPI a FSE-DWI. Na reduced-FOV EPI (uprostřed) a hlavně FSE-DWI (vpravo) je patrné snížení deformace a anatomického posunu hypofýzy při srovnání s konvenční SE-EPI DWI. Na řádku níže patrna redukce anatomických distorzí frontálních laloků z ethmoidálních sinu (stejně pořadí sekvencí).

neúměrně prodlužuje efektivní TE. Pro některé situace (např. zadní jáma) ale představuje potenciální variantu k SE-EPI.

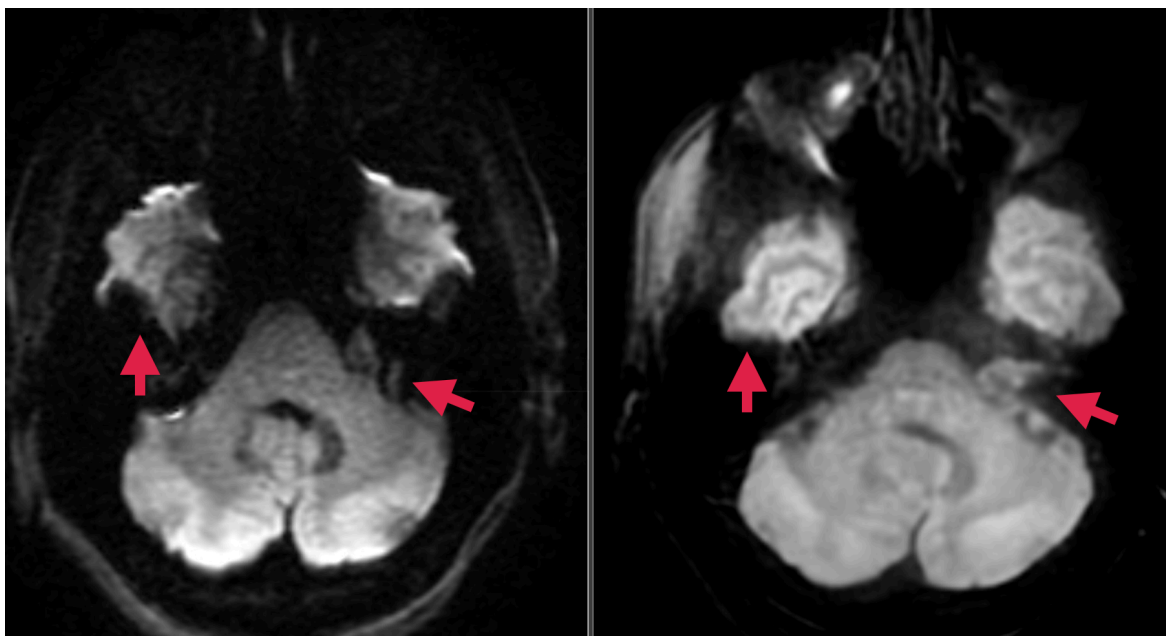
2.2.3.2 Stimulated echo sekvence

Stimulated echo představuje další spin-echo alternativu, kde je odlišnost v tom, že se nepracuje s klasickým 180° pulzem, nýbrž se třemi 90° - 90° - 90° RF pulzy (Frahm et al., 1985). Hlavní výhodou STE je, že po prvních dvou pulzech se část magnetizace „uloží“ do podélného směru a nedochází k další T2 relaxaci (místo toho signál klesá dle T1 relaxace). Díky tomu lze využít delší difuzní časy, což může být výhodné pro aplikace cílené na velmi pomalé difuzní procesy či v případech, kde jsou T2 hodnoty tkáně příliš krátké (např. v tkáních s krvácením či vyšší hustotou buněk). Na druhou stranu bývá STE sekvence relativně složitá na implementaci a samotný poměr signálu k šumu (SNR) je nižší než u konvenčního spin-echo (Deuster et al., 2016). Zároveň po druhém 90° RF pulzu se magnetizace vytrácí longitudinální relaxací, výsledný signál během čtení je tedy nejen obvyklou kombinací T2 hodnot tkáně a difuzního vážení, ale navíc závisí i na T1 hodnotách měřené tkáně. Proto se STE používá spíše ve specializovaných výzkumných aplikacích nebo při omezené síle gradientů, kde klasický SE-EPI naráží na své vlastní technické limity.

2.2.3.3 Další alternativní přístupy

Mimo HASTE a STE lze nalézt i pokročilejší varianty, které minimalizují susceptibilitní a pohybové artefakty jinými způsoby. Například sekvence typu PROPELLER (resp. BLADE) sbírají k-prostor v rotačních pruzích, čímž zlepšují robustnost vůči makroskopickému pohybu či nehomogenitám pole (Pipe et al., 1999). Nevýhodou jsou akviziční časy ještě delší než v případě kartézských non-EPI SE DWI sekvencí. Relativní podvzorkování periferie k-prostoru, inherentní pro radiální readout navíc akcentuje geometrický blurring (Arfanakis et al., 2005). DWI založená na SSFP sekvenci pak může nabízet vysoký SNR i rychlou akvizici, avšak vyžaduje sofistikované gradientní schéma pro skutečné difuzní vážení a pečlivou kontrolu RF cyklů (McNab et al., 2010). V zásadě

tyto techniky představují kompromisy mezi časem skenování, mírou zkreslení a složitostí sekvence.



Obr. 16: Srovnání SE-EPI and PROPELLER DWI sekvence. PROPELLER DWI sekvence (vlevo) výrazně snižuje přítomnost SID artefaktů ve srovnání s konvenční SE-EPI a umožňuje lepší přehlednost patologií v oblasti baze lební - v tomto případě schwannomu v levém meatus acusticus internus. Daní za to je zvýrazněný blurring obrazu, i kvůli radiálnímu vzorkování k-prostoru.

2.2.3.4 Porovnání a použití v praxi

SE-EPI si stále drží prvenství, jelikož je rychlé a poskytuje dostatečně vysoký difuzní i směrová kontrast pro běžné klinické i vědecké aplikace. V momentech, kde EPI degraduje kvůli výrazným susceptibilitním odchylkám nebo je potřeba extrémně dlouhých difuzních dob, může být výhodnější přechod k HASTE, STE či jiným metodám. V reálném klinickém provozu je nicméně třeba vyhodnotit, zda přínos (např. menší zkreslení) vyváží omezení v podobě delší doby akvizice, komplikovanější přípravy pulzů, menšího SNR nebo dalších technických obtíží.

2.2.3.5 Shrnutí

Alternativy k SE-EPI v difuzním zobrazování nejsou pouhými „druhořadými“ postupy, nýbrž specializovanými sekvencemi řešícími problémy klasické EPI: susceptibilitní distorze, pohyb, nízké SNR či omezenou možnost prodloužit difuzní časy. Ať už se jedná o single-shot FSE sekvence (ssFSE nebo HASTE), stimulated echo (STE) či jiné pokročilé koncepty, jejich nasazení obvykle vychází z konkrétních potřeb daného vyšetření, například nádorů v oblastech s výraznými magnetickými nehomogenitami, detekce velmi pomalých difuzních procesů nebo potlačování vysoce viditelných eddy proudů. Každá z uvedených variant má své specifické výhody a nevýhody a je na erudici inženýrů i kliniků vybrat takovou kombinaci, která nejlépe splňuje diagnostické i časové nároky.

2.2.4 Závěr

Správně zvolená pulzní sekvence je stěžejním prvkem úspěšného využití dMRI, přičemž každá z nich nabízí jiné výhody a omezení v závislosti na požadavcích konkrétního zobrazovacího protokolu. Od základních EPI sekvencí až po pokročilé techniky se vývoj pulzních sekvencí nepřetržitě posouvá vpřed. Díky tomu se rozšiřuje pole působnosti dMRI a otevírají se nové aplikační možnosti i přístupy k detailnímu zkoumání mikrostruktury tkání. Spolu s dalším technologickým pokrokem lze očekávat, že další vylepšení v návrhu pulzních sekvencí ještě více zpřesní a rozšíří využití difuzního zobrazování.

2.3 Akviziční parametry

Kvalita, rozlišení i interpretovatelnost dat z dMRI do značné míry závisí na volbě parametrů akvizice obrazu. Každý z těchto parametrů přímo ovlivňuje SNR, prostorové rozlišení, náchylnost k artefaktům a také biologickou informaci, kterou lze z dat vyvodit (*Jones et al., 2013*). V této části se zaměříme na klíčové parametry akvizice a podrobně rozebereme jejich dopad na výsledné charakteristiky obrazu.

2.3.1 Repetiční čas

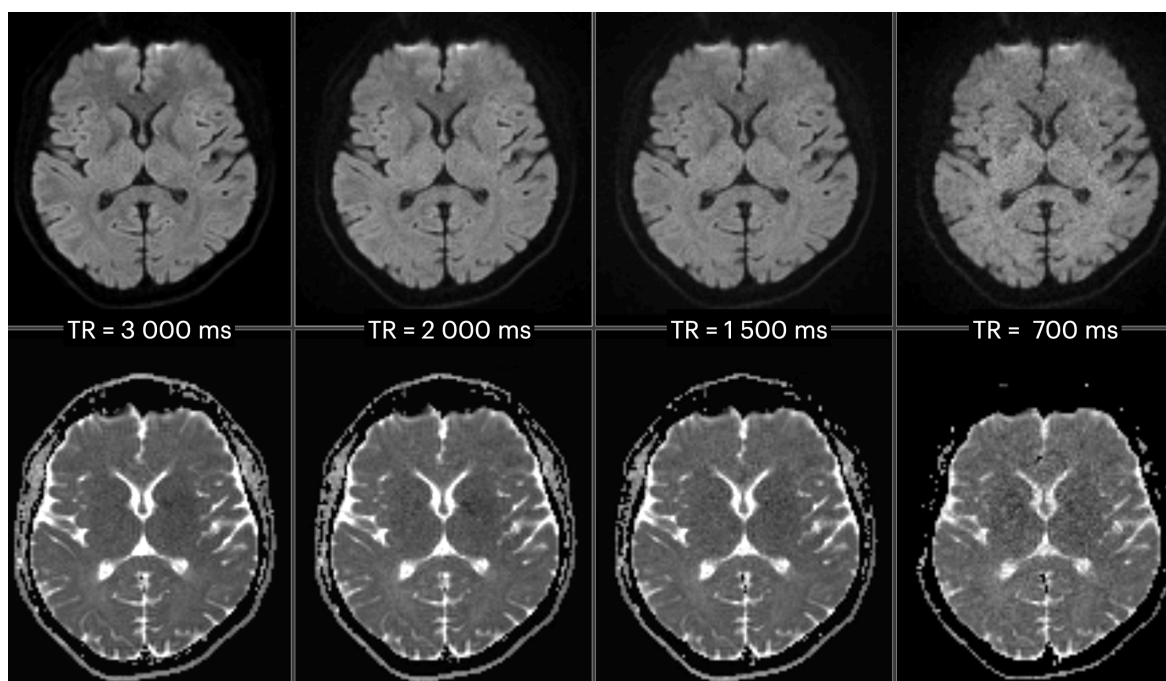
Repetiční čas (TR) představuje interval mezi začátkem jednoho RF excitačního pulzu a začátkem pulzu následujícího. U spin-echo sekvencí zahrnuje tento interval nejen excitační a refokusující pulzy, ale také případné DSG a odečet MR signálu. TR určuje, jak dlouho se může podélná magnetizace zotavovat před další excitací. To má zásadní vliv na kontrast a intenzitu signálu.

2.3.1.2 TR a SNR

Zatímco maximální dosažitelné TR je de facto neomezené a v praxi pouze omezeno dobou vyšetření, minimální dosažitelné TR závisí na mnohých dalších parametrech sekvence - např. počtu řezů, akviziční matrix, zvolených akceleračních technikách. Kratší TR sice urychlí akvizici, ale může vést k neúplné obnově magnetizace, a tím ke snížení výsledného SNR. V případě fyziologických tkání mozku kdy bílá hmota má T1 hodnotu kolem 1150ms a šedá hmota 850ms, se jako teoretické minimální vhodné TR jeví 4 000ms - při které dochází k téměř úplné longitudinální relaxaci obou tkání. V případě běžného klinického provozu za použití relativně nízkých b-hodnot se dá spokojit s minimálním TR kolem 3 000 ms (*Celik, 2015*). V případě pokročilých protokolů s vysokými b-hodnotami a hodnoticímí patologie s dlouhými T1 relaxačními časy je ale ke zvážení TR prodloužit i nad udávané 4 000 ms.

2.3.1.3 TR a T1 heterogenita vyšetřovaných tkání

Krátké TR může zároveň zvýraznit rozdíly v T1 mezi různými tkáněmi. V mozkových nádorech se T1-relaxační časy mohou výrazně lišit (kvůli edému, krvácení, vysoké buněčnosti nebo nekróze), a příliš krátký TR by mohl tyto rozdíly neúměrně zvýraznit či



Obr. 17: Dopad změny TR na DWI. Se snižujícím se TR klesá SNR, především při snížení TR pod 2000 ms. Na TR jsou závislé i naměřené ADC hodnoty, hlavně v případě tkání s dlouhým T1 relaxačním časem jako je likvor. Naměřené ADC likvoru byly 3100, 2900, 2700 a 2000 s/mm² při TR 3000, 2000, 1500 a 700 ms.

naopak některé tkáně nadměrně saturovat. Ačkoliv hlavní kontrast v dMRI vychází z difuze, výchozí úroveň signálu před aplikací difuzního vážení je stále důležitá a může být ovlivněna T1 obnovou (Celik, 2015).

2.3.1.4 TR a Multi-shell protokoly

Multi-shell protokoly využívají kromě vícero směrů difuze i kombinací vícero b-hodnot. Použití příliš krátkého TR při kterém by nedošlo k dostatečné T1 relaxaci ve všech použitých b-hodnotách by mohlo vytvářet nepřesnosti v měření difuzních parametrů dle použitého modelu (Celik, 2015).

2.3.1.5 TR a doba skenování

Krátké TR má ale i své nesporné výhody. Ty vycházejí z faktu, že v rámci jednoho TR je v případě SE-EPI sekvencí nasnímán k-prostor pro všechny zobrazované vrstvy (tzv. 3D volum) - jinými slovy, během jednoho TR se naberou všechna data pro daný difuzní směr o zvolené b-hodnotě. Kratší TR tedy zkracuje dobu akvizice každého jednotlivého difuzního směru a umožňuje nám za stejný čas náběr více difuzních směrů a b-hodnot.

2.3.1.6 Shrnutí

TR je stěžejním parametrem v difuzním zobrazování, protože ovlivňuje obnovu signálu, celkovou dobu vyšetření i výsledné SNR. V zobrazování mozkových nádorů je optimalizace TR zvláště náročná, neboť je nutné zohledňovat heterogenitu T1-relaxačních vlastností nádoru, potřebu vyšších b-hodnot a současně zajistit pacientům snesitelnou délku vyšetření. Pečlivá volba TR nám umožní získat kvalitní difuzní data s maximem možných difuzních směrů a b-hodnot, lépe odrážející reálnou mikrostrukturu nádorů.

2.3.2 Echo Time

Echo Time (TE) představuje časový interval mezi RF excitačním pulzem a vrcholem naměřeného MR signálu (echo). Spolu s TR patří k ústředním parametrům, které ovlivňují kontrast a množství detekovaného signálu. V kontextu dMRI je optimalizace TE obzvláště náročná, protože kromě T2 relaxace se musí zohledňovat i přítomnost difuzního vážení, které mohou prodlužovat čas potřebný k získání echa a zároveň snižovat výsledné SNR.

2.3.2.1 T2 relaxace a SNR

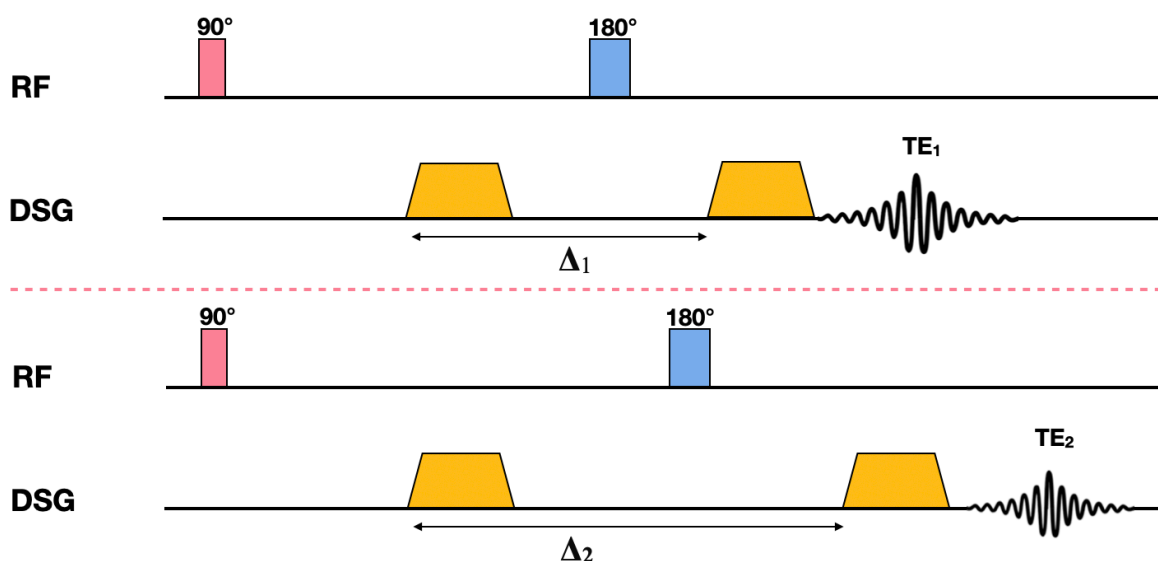
Během intervalu definovaného TE dochází k T2 relaxaci, při níž se spiny s transversální magnetizací postupně rozfázovávají. Delší TE umožňuje výraznější rozfázování, a tedy nižší výslednou intenzitu signálu v okamžiku akvizice. To vede k:

Vyššímu T2 vážení, protože delší TE více zdůrazňuje rozdíly v T2 časech mezi různými tkáněmi.

Nižšímu SNR, protože prodloužené TE zúsobuje větší rozfázování a tedy i ztrátu signálu, což může být problematické zejména u sekvencí, kde už je signál výrazně snížen vlivem difuzního vážení.

V SE-EPI zobrazování, obvyklém formátu pro DWI, se T2 útlum kumuluje s dodatečným útlumem způsobeným difuzními gradienty a dlouhým ET s gradientní readoutem. Vyvážit délku TE je tedy zásadní pro zachování dostatečného množství signálu, hlavně u vysokých b-hodnot, kde je samotná difuze příčinou značného signálového poklesu (*Jones, 2013*).

Tento pokles je obzvláště výrazný u tkání s relativně nízkou restrikcí difuze jako např. low-grade difuzní gliomy (Wang 2023).



Obr. 18: b-hodnota a minimální dosažitelné TE. Při vyšších b-hodnotách MR systémy již nemohou zvyšovat difuzní vážení zvýšením amplitudy či trvání DSG, uchylují se tedy k prodlužování intervalu mezi DSG. Vzhledem k nutnosti zachování symetrického uložení DSG před a za 180 st. refokusačním pulzem toto způsobuje posouvání efektivního TE do pozdější fáze, kdy je k dispozici méně signálu. Toto může být alespoň částečně kompenzováno akceleračními a partial Fourier technikami.

2.3.2.2 Interakce TE a DSG

Difuzně vážené scany vyžadují přidání DSG, které sondují pohyb molekul vody. Zařazení DSG prodlužuje interval nutný pro tvorbu echa a tím zvyšují minimální možnou hodnotu TE:

Vysoké b-hodnoty: K dosažení vyšších b-hodnot je třeba silnějších či déle trvajících difuzních gradientů. Zatímco v případě nižších b-hodnot lze manipulovat s amplitudou DSG, při vyšších b-hodnotách systém naráží na limity svého HW a vyšší citlivost na difuzi lze získat pouze prodloužením času po který se dovolí spinům difundovat. Toto natahuje celou pulzní sekvenci a nutí používat delší TE. I když vysoké b-hodnoty zdůrazňují restriktivní difuzi (např. v hypercelulárních oblastech nádorů), jde pouze o zvýraznění pouze relativní oproti tkáni s menší restrikcí difuze, prodloužené TE dále snižuje signál (Jones et al., 2013).

Časové omezení sekvence: Symetrické umístění DSG kolem 180° refokujícího pulzu může omezovat nejranější možný okamžik vzniku echa. U multi-slice či multi-shell dMRI navíc musí být difuzní kódování provedeno pro všechny řezy či b-hodnoty, což mnohdy vynucuje dlouhé TE i pro volumy s nižší b-hodnotou.

2.3.2.3. TE a SID artefakty

EPI je obecně náchylné ke geometrickým zkreslením a lokálním výpadkům signálu v oblastech s magnetickou susceptibilitou (např. v blízkosti vedlejších dutin, metalických svorek, okraje čerstvých poresekčních dutin). Samotné TE nemá v SE-EPI zásadní vliv na anatomické susceptibilitní distorze, ale ostatní proměnné, které s minimálním dosažitelným TE souvisejí (partial Fourier, akviziční FOV, akcelerační techniky atd.) již mohou mít na artefakty vliv a v takovém případě může snížení TE nepřímo signalizovat nižší náchylnost k off-resonance efektům (*Haskel et al., 2023*).

2.3.2.4. TE a Chemický posun

Volba TE rovněž může ovlivňovat efekt chemického posunu mezi tukem a vodou na výsledném obraze. Ačkoli u SE-EPI nejsou chemické posuny tak výrazné jako u GRE sekvencí, mohou i tak narušit přesnou interpretaci obrazu.

2.3.2.5. Shrnutí

TE je jedním z klíčových parametrů v dMRI, protože kromě obvyklého T2-indukovaného útlumu signálu musí vzít v potaz i silné DSG. Delší TE více zdůrazňuje T2 kontrast a může pomoci rozlišit tkáně s odlišnými T2 časy, ale zároveň prohlubuje celkový pokles signálu, který je již značně oslaben difuzními pulzy a vysokými b-hodnotami. V SE-EPI formátu se navíc T2 útlum kombinuje s efekty echo-planárního čtení, a tak je nutné volit TE tak, aby se minimalizoval úbytek signálu, zejména v oblastech s relativně menší restrikcí difuze (např. low-grade gliomy).

Pro získání vysokých b-hodnot je často nutné použít silnější či déle trvající DSG, které prodlužují nutné TE. Tím může klesat SNR do té míry, že výhody zvýrazněné restrikce difuze jsou vyváženy zhoršenou kvalitou obrazu. Delší TE zároveň může vést k vyšší náchylnosti k susceptibilitním zkreslením. Přesné nastavení TE je proto kompromisem

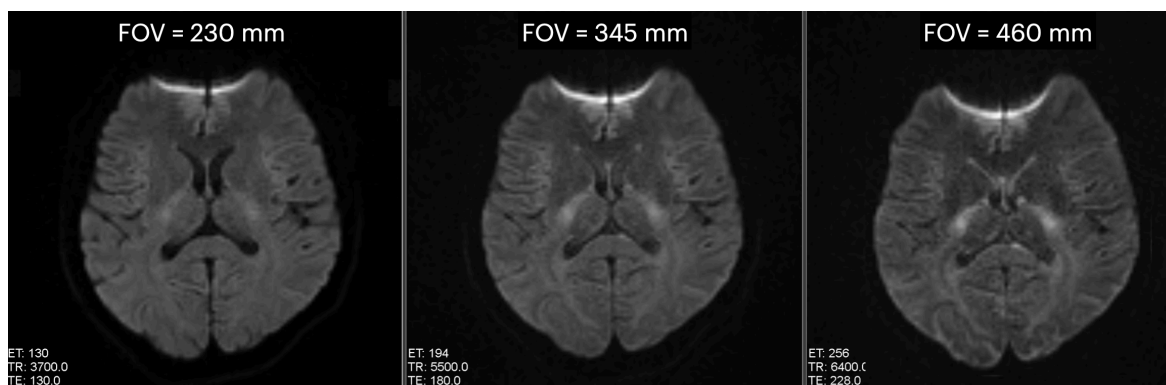
mezi potřebou vyšší difuzní citlivosti a zachováním přijatelného SNR i minimalizací artefaktů, jež mohou zkreslovat hranice lézí či bránit detekci drobných či infiltračních ložisek.

2.3.3 Field of View

Field of View (FOV) udává prostorový rozsah, v němž probíhá akvizice MR dat ve směru frekvenčního a fázového kódování. V dMRI je volba FOV obzvláště důležitá, protože kromě obvyklé problematiky FOV se zde přidává dimenze susceptibilitních artefaktů a efektů dlouhého gradientního readoutu SE-EPI sekvencí (*Shi, 2025*). V Při návrhu FOV se proto hledá rovnováha mezi těmito faktory a zároveň se zohledňují limity v délce skenu a toleranci pacienta.

2.3.3.1 FOV a off-resonance efekty

V případě vyšetřování mozku je ideální postup omezit FOV tak, aby pokrývalo celou hlavu, s minimem vzduchu okolo. Menší FOV umožní použití menší akviziční matice a tím pádem i kratšího ET, což sníží susceptibilitní artefakty a geometrický blurring (*Shi, 2025*). Drobný pokles SNR (kvůli menšímu počtu řádků k-prostoru - obdoba partial fourier) lze snadno vykompenzovat větším počtem akvizic (difuzních směrů) (*Hwang, 2018*). FOV by tedy mělo být vybráno minimální možné pro danou populaci na kterou bude sekvence použita. U dospělých je tedy vhodné se vyvarovat jinak běžně používanému FOV 256mm, které je prostorově velmi štědré a v případě SE-EPI sekvencí obsahuje příliš vzduchu kolem hlavy pacienta, který nijak nepřispívá ke kvalitě obrazu, naopak zbytečně protahuje ETL při daném prostorovém rozlišení. Pokud je ale FOV v ose fázového kódování menší, než je reálná velikost snímaného objektu, signál z oblastí mimo zorné pole se „překlopí“ do vyšetřovaného prostoru.



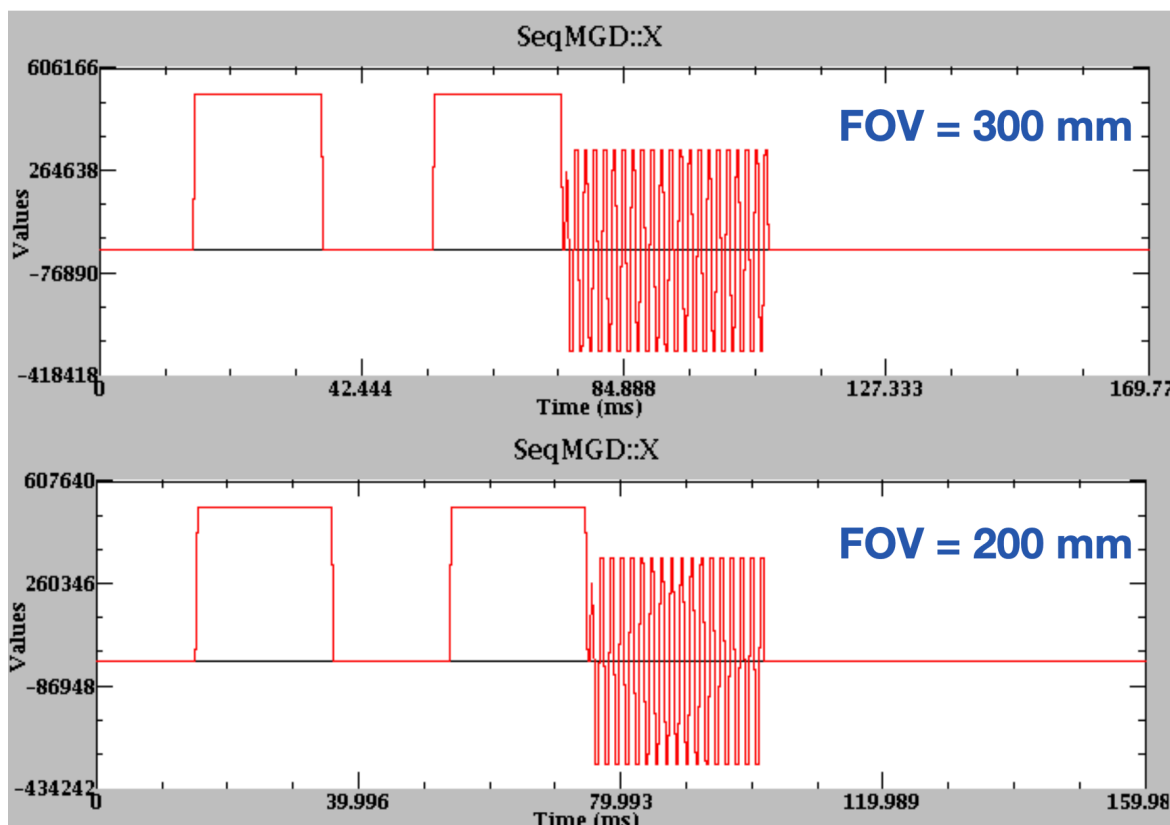
Obr. 19: FOV a jeho dopad na SID. Obrazy výše byly nabrány s identickým rozlišením 2mm isotropicky, liší se však v použitém FOV. Velké FOV v takovém případě prodlužuje ET, posouvá TE na pozdější čas a výrazně ovlivňuje dosažený kontrast obrazu. Dlouhé ET zároveň akcentuje SID artefakty.

2.3.3.2 FOV a velikost voxelu:

Pro danou velikost obrazové matice platí, že zvětšením FOV se zvětšuje také velikost voxelu (a tedy klesá prostorové rozlišení). V neurozobrazení je třeba počítat s anizotropií mozkové tkáně (hlavně bílé hmoty), která může způsobovat špatný výpočet difuzních metrik při špatně vybraných rozměrech akvizičního voxelu (*Oouchi, 2007*). Pro většinu vědeckých aplikací je vhodné dodržet isotropní voxel, například o rozměrech 2x2x2 mm. Takovéto rozměry voxelu jsou relativně snadno dosažitelné s dnešním hardwarem na 3T i 1,5T systémech.

2.3.3.3 Reduced FOV neboli „zoomed“ zobrazování

Reduced FOV techniky omezují excitovanou oblast na menší anatomický region prostřednictvím speciálních RF pulzů či úprav gradientů. Tím lze v cílové zóně dosáhnout vyššího rozlišení, protože více kroků fázového kódování se soustředí na menší plochu a současně se zkracuje ET, čímž klesá citlivost k off-resonance efektům (*Jin, 2011*). Tato výhoda se však pojí se ztrátou širšího anatomického kontextu, což představuje problém u multifokálních nádorů, difuzní infiltrace a neumožňuje komplexní hodnocení konektivity mozku.



Obr. 20: Dopad matice a FOV na ETL a TE. Zmenšení FOV při zachování velikosti voxelu (a tedy při současném zmenšení matice) způsobí zkrácení ETL a efektivního TE. Diagram vyexportován ze scanneru během vyšetření fantomu.

2.3.3.4 Shrnutí

FOV zásadně ovlivňuje rovnováhu mezi pokrytím anatomické oblasti, prostorovým rozlišením a náchylností k artefaktům v dMRI. V neurozobrazení je obvykle žádoucí zobrazení celého (nebo alespoň supratentoriálního) mozku. Optimální volba FOV vychází z typu nádoru, pravděpodobného rozsahu infiltrace a tolerance pacienta ke skenování. Důsledné sladění FOV s ostatními parametry (matice, velikost voxelu, akcelerační techniky) umožňuje získat kvalitní difuzní data, která jsou klíčová pro diagnostiku, charakterizaci nádorů a plánování terapie.

2.3.4 Akviziční matice

Akviziční matice (matrix) určuje počet vzorkovacích bodů ve směru frekvenčního kódování a fázového kódování v MR zobrazování. V kombinaci s definovaným FOV pak rozměry této matice přímo ovlivňují prostorovou velikost (délku hrany) jednotlivých voxelů v rovině snímku (in-plane).

$$\text{Velikost voxelu} = \text{FOV} / \text{Akviziční matice}$$

Zvětšení velikosti matice (při zachovaném FOV) vede k menším voxelům a lepšímu rozlišení, což je důležité pro detekci jemných anatomických detailů a odlišení tkání na jejich vzájemné hranici. Menší voxely však zachycují méně spinů, a tím snižují intenzitu signálu a snižují již omezený poměr signálu k šumu (SNR) v difuzně váženém zobrazování (DWI). Větší voxely jsou zase náchylnější k partial volume efektům, kdy stejný voxel může obsahovat vícero typů tkáně, jako např. viabilní tumor, nekrózu, edém i zdravou tkáň. Toto průměrování může maskovat důležité mikrostrukturální rozdíly a ztěžovat interpretaci difuzních parametrů (Gattu, 2009). Menší voxely tyto partial volume efekty zmírňují, ale mohou snížit celkové SNR natolik, že spolehlivé kvantifikace difuze se stávají náročnými.

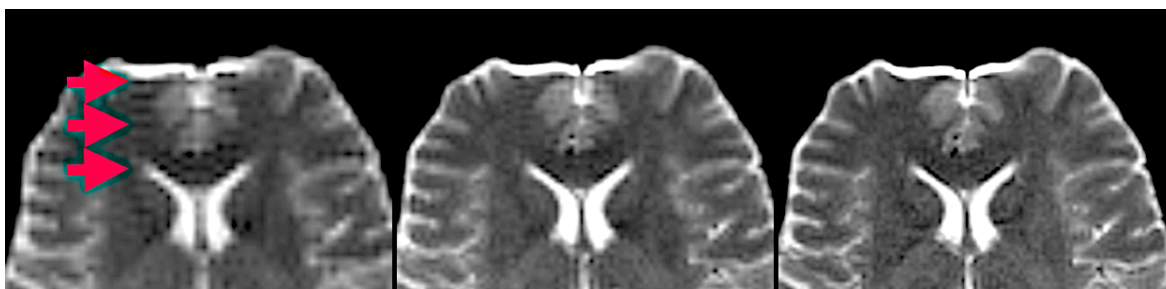
2.3.4.2 Matice a SNR

Co se týče vztahu mezi maticí a SNR, obecně platí, že SNR škáluje s objemem voxelů. Zjemňování matice tedy redukuje signál na voxel, a tím zhoršuje celkovou kvalitu obrazu. Mezi postupy, jež mohou úbytek SNR aspoň částečně vyvážit, patří například používání vysokých polí (3 T a více), paralelního zobrazování nebo multiband akvizicí, moderních vícekanálových cívek se sofistikovanými rekonstrukčními algoritmy, či vyššího počtu průměrů (NEX). Každá z těchto metod nicméně přináší i určitá omezení—například delší čas vyšetření, nárůst šumu či vyšší ukládání energie do pacienta (SAR).

2.3.4.3 Matice a artefakty

Zvětšování matice také obvykle zvyšuje počet kroků fázového kódování, což v single-shot EPI protahuje echo train a může vést k výraznějšímu T2* neostrostem a susceptibilitním

artefaktům (*Jin et al., 2011*). Jiné, například Gibbsovy artefakty ale s jemnější maticí klesají na intenzitě. Multi-shot EPI rozkládá sběr k-prostoru mezi několik segmentů, zkracuje echo train v každém shotu a umožňuje lepší rozlišení, ale současně prodlužuje dobu skenování a citlivost na pohyb mezi shoty. Při snaze o vyšší rozlišení se často uplatňuje paralelní zobrazování (SENSE, GRAPPA), které efektivně snižuje počet kroků fázového kódování, a tím zkracuje dobu akvizice, avšak obvykle s vyšším šumem. Techniky paralelního zobrazování lze s výhodou kombinovat s multiband akvizicí.



Obr. 21: Akviziční matrix a gibbsovy artefakty. S přibývajícím rozlišením klesá intenzita gibbsových artefaktů, které vznikají na ostrých přechodech intenzit. Jiné artefakty ale s přibývající maticí mohou nabírat na intenzitě (např. SID). Obrazová data jsou přednesena s úzkým oknem a zostřujícím filtrem pro lepší znázornění gibbsových artefaktů.

2.3.4.6 Shrnutí

Akviziční matice je klíčovým faktorem určujícím prostorové rozlišení, velikost voxelů a dobu trvání snímání v difuzní MRI. Zvětšení matice může zlepšit rozlišení v dané vrstvě, což je zásadní pro přesné vymezení hranic nádoru a odhalení jemných infiltrativních procesů, ale zároveň snižuje SNR, může prodloužit dobu akvizice, a zvýšit intenzitu susceptibilitních artefaktů.

2.3.5 Phase Field of View a směr fázového kodování

Phase FOV představuje zmenšení rozsahu zobrazení cíleně ve směru fázového kodování, přičemž rozměr ve směru čtení (readout) zůstává beze změn. Omezením počtu fázově kodovacích linií lze zkrátit dobu skenování či echo train, což se v neurozobrazování často využívá k efektivnější akvizici. Lidská hlava bývá rozměrnější v předozadní (AP) než v laterální (LR) ose, takže zvolením laterálního směru jako fázového kodování a zmenšením Phase FOV může být vhodně pokryta celá oblast s nižším počtem kodovacích kroků. SE-EPI však představuje výjimku, neboť anatomická zkreslení vyvolaná B0 nehomogenitou se obvykle propagují ve směru fázového kodování. Aby se tyto artefakty stranově symetricky rozložily, volí se u SE-EPI předozadní (AP) či zadopřední (PA) směr fázového kodování. V takové situaci je pak obvykle výhodnější zmenšit celkové nominální FOV, než zachovávat obdélníkový FOV s nadbytečným zobrazením okolního vzduchu u spánků.

2.3.5.1 Phase FOV a SNR

Snížení kroků fázového kodování znamená snížení SNR v každém voxelu (dle rovnice relativní SNR = $\sqrt{\text{počet kroků fázového kodování}}$) a úměrně i akviziční čas. V kontextu dMRI je ale důležitý fakt, že se téměř vždy používají sekvence s vyšším počtem akvizičních směrů a průměrů. Získaná časová úspora lze investovat do vyššího počtu difuzních směrů či průměrů, a tím si SNR navrátit. S ohledem na difuzní sekvenci (zejména EPI) navíc platí, že kratší echo train obvykle znamená méně susceptibilitních deformací a menší T2* blurring, takže výsledné obrazy mohou být paradoxně ostřejší a ve finále s lepším rozlišením detailů. Ikdyž nominální SNR v daném volumu se nezvýší, subjektivní o objektivní kvalita obrazu se často zlepšuje.

2.3.5.2 Phase FOV a artefakty

Při zmenšeném Phase FOV roste riziko aliasingu („wrap-around“), kdy se signál z oblastí mimo definované FOV promítne do obrazové roviny. Pro předcházení wrap-around je proto klíčové, aby hlavní anatomie byla přesně usazena v menším fázovém poli, nebo se doplní saturační pulzy na okrajích. Dalším aspektem je nakládání s susceptibilitními deformacemi. Menší počet fázových kroků znamená kratší ET, což snižuje susceptibilitní deformace a zvyšuje ostrost obrazu.

2.3.5.3 Shrnutí

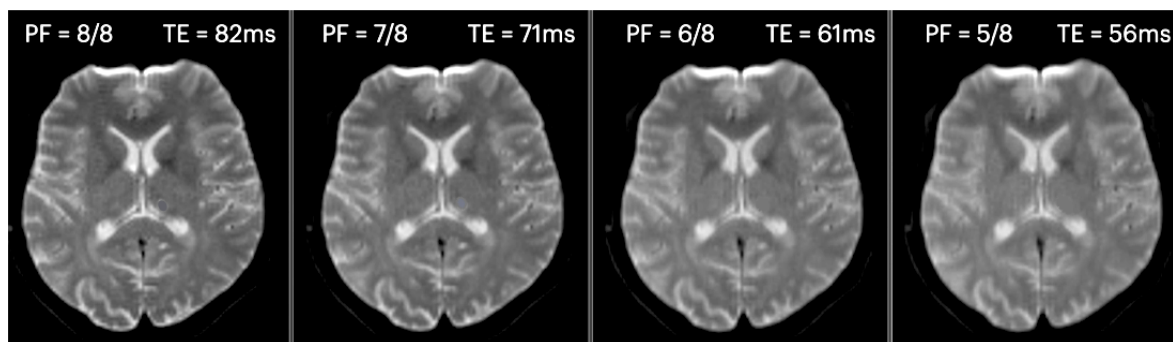
Reduced phase FOV je potenciálně užitečný nástroj pro optimalizaci EPI sekvencí, který zmenšením akvizičního prostoru ve směru fázového kódování snižuje počet nezbytných fázových kroků a tím zkracuje dobu skenování, echo train a redukuje výskyt asociovaných artefaktů. Tato strategie nachází uplatnění hlavně tam, kde anatomie nevyžaduje plnou šíři tradičního FOV, což se odvíjí jednak od vyšetřované oblasti a druhá od předpokládaných artefaktů. V případě hlavy je však žádoucí zachování směru fázového kódování v AP/PA rozměru pro symetrickou distribuci susceptibilitních artefaktů a v takovém případě se jako vhodnější alternativa nabízí menší čtvercové FOV (např. 220mm x 220mm) než obdélníkové FOV s omezeným počtem fázových kroků (např. 220mm x 256mm). Tento přístup krom snížení počtu fázových kroků navíc zkracuje i readout, což dále zvyšuje ostrost obrazu a SNR (*Holdsworth et al., 2008*).

2.3.6 Partial Fourier Acquisition

Částečná Fourierova akvizice (partial-fourier, někdy taky „half-Fourier“ nebo „fractional NEX“) je strategie zkrácení doby MRI skenování tím, že se získá pouze část (např. 62-75 %) k-prostoru (*Feinberg et al., 1986*). Chybějící linie v k-prostoru se následně rekonstruuji pomocí předpokladu o konjugované symetrii k-prostoru. V dMRI se částečná Fourierova akvizice nejčastěji používá ke snížení počtu kroků fázového kódování v single- i multi-shot EPI, a tím ke zkrácení délky echo trainu a celé akvizice.

2.3.6.1 Partial Fourier a TE

Částečná Fourierova akvizice zpravidla posouvá sběr centrálních linií k-prostoru na dřívější čas, čímž se snižuje efektivní TE, zlepšuje se SNR a snižují T2*-vázané artefakty a neostrosti (*Henzler, 2009*). V některých případech (například kombinace relativně nízké b-hodnoty, účinného gradientního systému a dlouhého readoutu) navíc může být limitujícím faktorem pro minimální TE vzdálenost od centra readoutu k centru druhého DSG pulzu, protože DSG pulzy musí být uloženy symetricky kolem 180 st. refokusačního pulzu a ten zase musí být uložen přesně mezi 90 st. excitačním pulzem a TE.



Obr. 22: Partial Fourier a jeho dopad na výsledný obraz. Identická akvizice optimalizovaná na minimální TE, jedinou změnou byl partial Fourier (značeno vlevo nahoře). S klesajícím procentem vzorkování k-prostoru se mění kontrast obrazu (méně T2 vážení) a jeho ostrost.

2.3.6.2 Partial fourier a SNR

Ačkoli částečná Fourierova akvizice zkracuje čas sběru dat, snižuje také množství surových dat. Toto ale může být částečně či zcela kompenzováno kratším TE a readoutem, což minimalizuje negativní dopady T2 a T2* relaxace na SNR. Navíc partial fourier může zkrátit čas akvizice jednotlivých volumů a tím pádem zvýšit SNR skrze zvýšení počtů NEX. Vhodně využitá partial fourier akvizice tedy může zvýšit kvalitu difuzních dat bez zásadní nevýhody (Lee, 2021)

2.3.6.3 Partial fourier a artefakty.

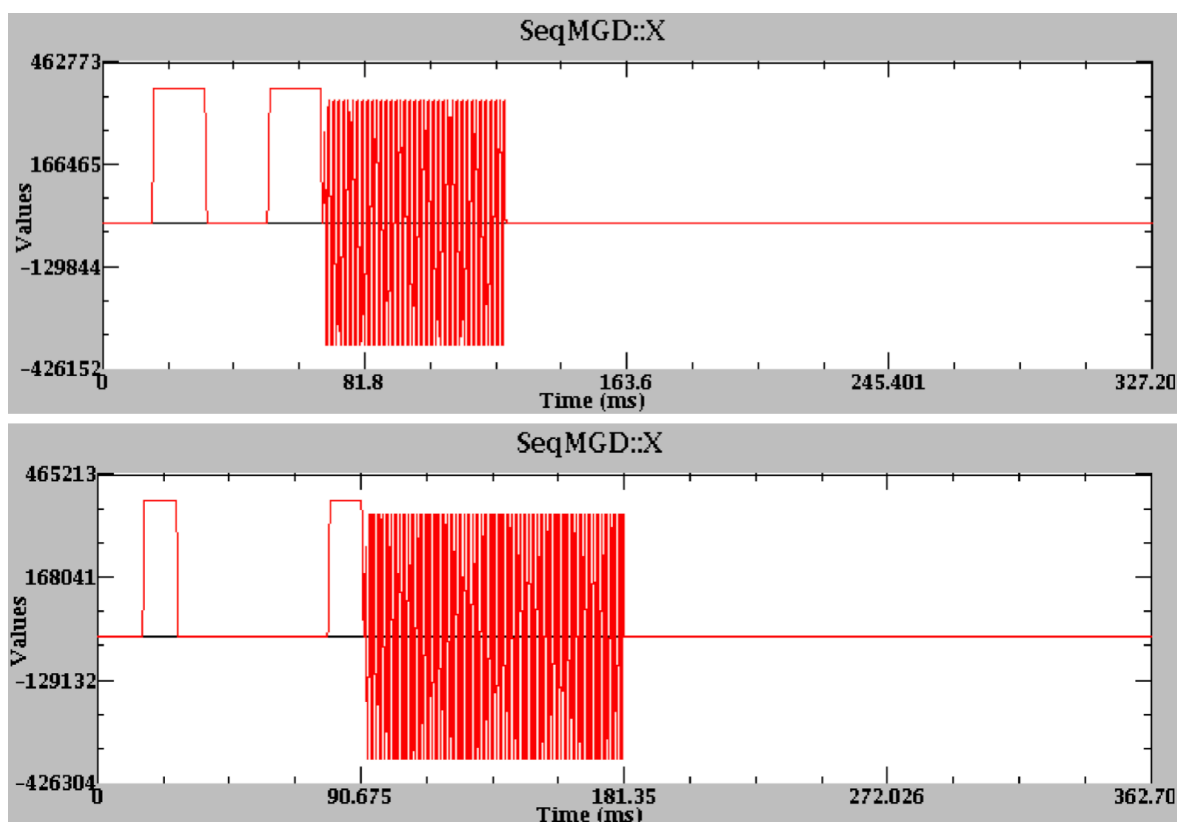
Partial Fourier rekonstrukce spoléhá na předpoklady o symetrii k-prostoru, které se nemusí ideálně naplnit, například z důvodu přítomnosti nehomogenit B₀, pohybu pacienta nebo suboptimální funkce gradientního systému. To může vést ke ztrátě SNR a v některých případech k artefaktům, jako je rozmazání či Nyquist ghosting (Reeder *et al.*, 1997). Zvýšený výskyt artefaktů se dá předpokládat při náběru méně jak 70% k-prostoru.

2.3.6.4 Partial Fourier a ostrost obrazu

Je několik možných strategií jak vzorkovat k-prostor u partial Fourier techniky. Nejčastěji se ale relativně hustě vzorkuje střed k-prostoru a více podvzorkovává periferie. To má výhodu v relativním zachování SNR, nevýhodou je ale ztráta vysokofrekvenční informace na periférii k-prostoru a tedy i ztráta ostrosti obrazu. Ta může být různě dobře kompenzována kratším TE a ET.

2.3.6.5 Shrnutí

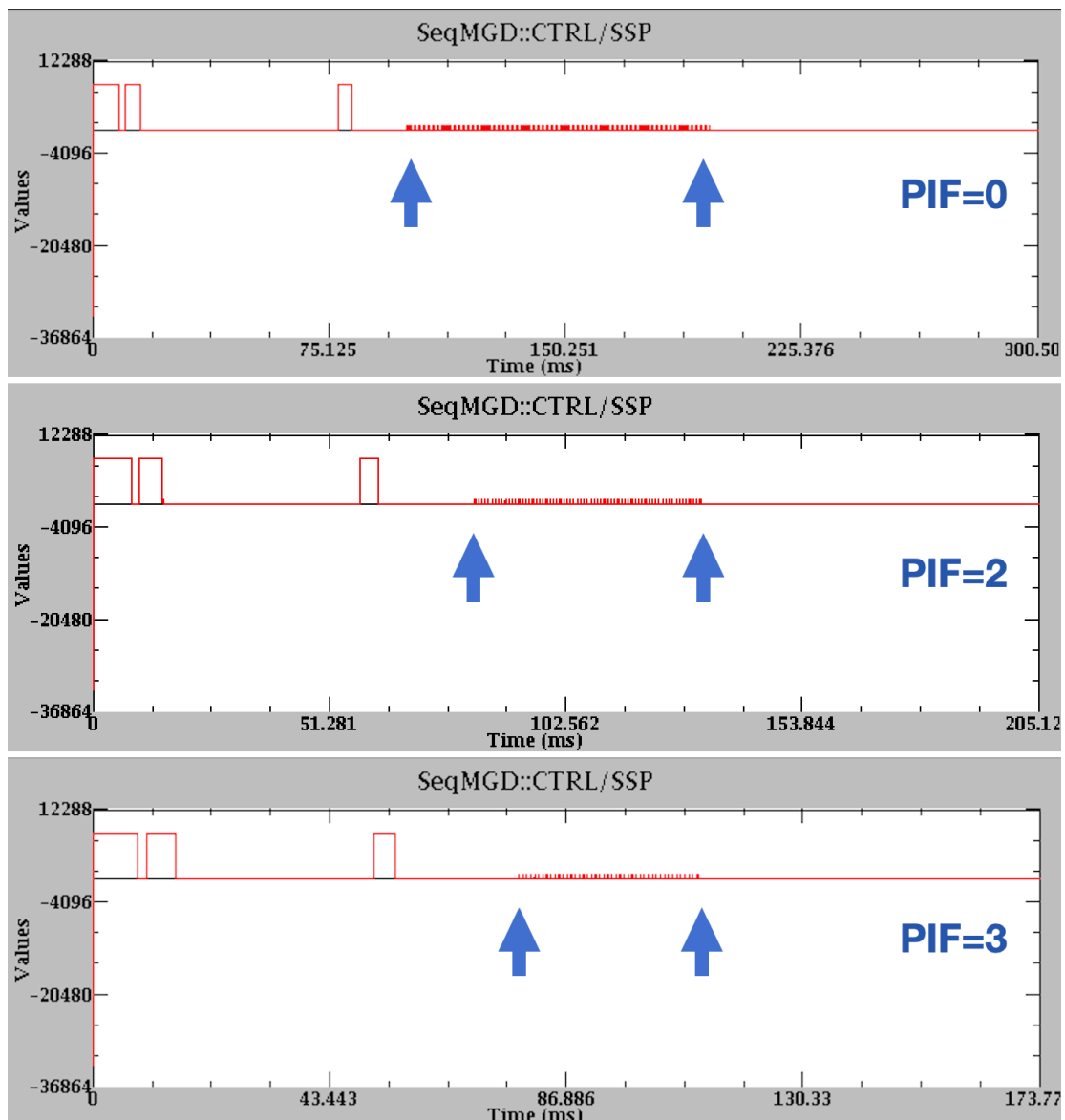
Částečná Fourierova akvizice představuje efektivní strategii pro zkrácení doby skenování a možné snížení TE v difuzní MRI. Ačkoli může akcentovat rekonstrukční artefakty a mít různorodý dopad na SNR a ostrost obrazu, tyto nevýhody jsou často vyváženy klinickými a výzkumnými přínosy, především v neuroonkologii, kde je důležité zajistit pacientům pohodlí a minimalizovat pohyb. Kombinace částečné Fourierovy akvizice s pokročilými cívkami, paralelním zobrazováním a robustním gradientním hardwarem umožňuje dMRI protokolům dosáhnout rychlejší a flexibilnější akvizice a tím i vysokého rozlišení, multi-shell či vysokých b-hodnot, jež přinášejí klíčové informace pro diagnostiku a léčbu mozkových nádorů.



Obr. 23: Partial Fourier a efektivní TE. Partial Fourier zkracuje readout, což spolu s navazujícími změnami v časování sekvence může znamenat významné zkrácení TE. Diagram nahoře zachycuje readout gradienty u 62,5% vzorkování k-prostoru s efektivním TE kolem 95ms. Diagram dole je s plným vzorkováním k-prostoru a efektivním TE kolem 135ms. Diagramy získány přímo z MR přístroje během vyšetřování fantomu.

2.3.7 Parallel Imaging

Techniky paralelního zobrazování (Parallel Imaging, PI) jako SENSE (Sensitivity Encoding) a GRAPPA (GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition) využívají prostorové citlivostní profily vícekanálových RF cívek k podvzorkování k-prostoru. Tento přístup umožňuje zredukovat počet potřebných kroků fázového kódování, což vede k celkovému zrychlení akvizičního procesu. Výsledkem je **zkrácení ET**, tedy doby potřebné pro sběr signálu po RF excitaci, což má zásadní dopad na kvalitu výsledných obrazů.



Obr. 24: Parallel Imaging a délka ETL. Se zvyšujícím se faktorem paralelního zobrazování (PIF) se zkracuje ETL a snižuje efektivní TE. Kratší ETL pomůže s redukcí SID a neostrotí obrazu, zatímco nižší efektivní TE kompenzuje úbytek signálu způsobený podvzorkováním k-prostoru. Diagramy získány přímo ze skeneru během vyšetřování fantomu.

Parallel imaging je dnes nedílnou součástí moderních protokolů v MR zobrazování, a to včetně dMRI, kde se klade důraz na rychlou akvizici kvůli omezení artefaktů a degradace signálu.

2.3.7.1 Parallel imaging a susceptibilitní artefakty

Jedním z hlavních přínosů využití parallel imagingu v difuzním zobrazování je **snížení susceptibilitních artefaktů**. Zkrácení délky ET pomocí parallel imagingu snižuje dobu, po kterou signál podléhá T2* relaxaci a během které dochází ke kumulaci fázových chyb způsobených off-resonance efekty. Tím se omezuje jak T2* rozmazání, tak i geometrické zkreslení obrazu. To je zásadní pro dosažení vyšší prostorové přesnosti a kvality difuzních map, což má přímý vliv na spolehlivost klinických i výzkumných aplikací difuzního MR zobrazování (*Ablefoni et al., 2022*).

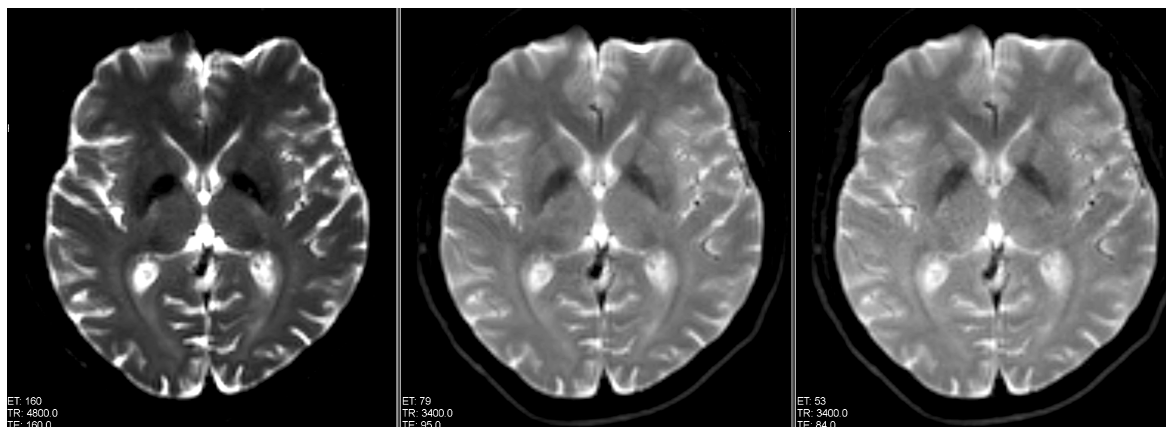
2.3.7.2 Akcelerační faktor

Obvykle značený R (např. R=2 nebo R=3) určuje, jak velkou část k-prostoru v ose fáze je možné „přeskočit“. Každý kanál cívky snímá signál s odlišnou citlivostní charakteristikou dle své polohy, což umožňuje rekonstrukčnímu algoritmu „rozbalit“ aliasovaná data.

2.3.7.3 Parallel Imaging, g-faktor a SNR

Při paralelním zobrazování (Parallel Imaging, PI) se část k-prostoru úmyslně vynechává (podvzorkovává), aby se zkrátila doba skenování nebo zmenšil echo train. Výsledný aliasovaný signál se poté „rozbaluje“ (unfold) pomocí citlivostních profilů vícero cívek (*Glockner et al, 2005*). Tento proces ovšem obecně nemá řešení bez určitých chyb a SNR penalizace, které se v souhrnu popisují tzv. **g-faktorem** (geometry factor).

Z matematického pohledu je g-faktor ukazatelem, jak moc se v dané lokalitě obrazu (daném voxelu) při rekonstrukci násobí a „zesiluje“ přítomný šum, jelikož rekonstrukční algoritmus se pokouší z jedné (aliasované) linie odvodit signál patřící k několika polohám ve „skutečném“ prostoru. Čím méně jsou cívky v dané oblasti schopny rozlišit aliasované signály (např. kvůli vzájemně podobným citlivostním profilům nebo malé geometrické rozdílnosti), tím vyšší bude g-faktor, a tedy i zesílení šumu.



Obr. 25: Parallel imaging a susceptibilitou indukované distorze. Kratší readout při použití PI snižuje intenzitu SID. Zároveň umožňuje kratší TE, což částečně či zcela kompenzuje úpadek signálu daný podvzorkováním k-prostoru a g-faktorem. Data nabrány s PIF 0, 2, 3 (zleva doprava)

Při paralelním zobrazování může být tedy pokles signálu větší, než očekávaný pouze dle sníženého počtu čtených řádků k-prostoru. Tento vztah mezi akcelerovaným SNR, neakcelerovaným SNR a g-faktorem lze popsat:

$$\text{SNR}_{\text{parallel}} = \text{SNR} / g\sqrt{R}$$

kde R je akcelerační faktor a g geometrický faktor. Pro moderní systémy a cívky je typický g-faktor v rozmezí 1.0 a 2.0, často však méně než 1.3.

2.3.7.5 Shrnutí

Fázová akcelerace pomocí paralelního zobrazování je klíčovým nástrojem v difuzní MRI, neboť umožňuje rychlejší akvizici a robustnější data díky podvzorkování k-prostoru. V kontextu mozkových nádorů je tato metoda využitelná pro minimalizaci zkreslení, zvládnutí úbytku signálu u vysokých b-hodnot a realizaci HARDI či multi-shell protokolů. Přestože paralelní zobrazování přináší inherentní penalizaci v podobě šumu, moderní konstrukce cívek a promyšlená optimalizace protokolů udržují kvalitu obrazu v diagnosticky využitelné rovině. Paralelní zobrazování se tak v pokročilých neuroonkologických dMRI protokolech stalo standardem.

2.3.8 Multiband/Hyperband Imaging

Multiband (MB) nebo Hyperband zobrazování—též označované jako Simultaneous Multi-Slice (SMS)—představuje akvizici, při níž je několik řezů excitováno a čteno současně. Místo pořizování jednoho řezu v každém TR bloku sbírá skener paralelně data z více řezů, čímž urychluje objemové pokrytí bez zhoršení časového nebo prostorového rozlišení.

Difuzní protokoly—zejména ty vyžadující desítky či stovky difuzních směrů—mohou být časově velmi náročné. Simultánní sběr více řezů dramaticky urychluje pokrytí, což umožňuje vyšší rozlišení nebo zahrnutí většího počtu difuzních směrů v rámci stejné doby skenování.

2.3.8.1 MB faktor

MB faktor (např. MB=2, 3 nebo více) udává, kolik řezů je excitováno naráz. Speciální RF pulzy a rekonstrukční algoritmy (např. slice-GRAPPA) poté oddělují aliasované signály jednotlivých řezů podle rozdílů v citlivostních profilech cívek, podobně jako u paralelního zobrazování ve směru řezu.

2.3.8.2 Vliv MB na dobu skenu a pokrytí

Při kombinaci se standardním paralelním zobrazováním může SMS nabídnout vysoké akcelerační faktory (např. 8-12× celkově). Tím se stává velmi rychlé difuzní snímání celého mozku reálnou možností, což je přínosné v klinické i výzkumné praxi, kde je prioritou komfort pacienta či omezení pohybu (*Wall et al., 2023*). Díky časové úspoře dosažené simultánním snímáním více řezů lze:

Zvýšit počet b-hodnot: a využít pokročilé difuzní modely (např. DKI, NODDI).

Zlepšit rozlišení v rovině: Získat detailnější strukturu či přesnější vymezení hranic nádoru.

Zvýšit počet směrů: Dosáhnout vyššího úhlového rozlišení pro pokročilé difuzní modely.

Zvýšit počet řezů: Vyšší pokrytí zvýší i robustnost sekvence a množství vyžitélných dat.

Tato vylepšení je ovšem nutné vyvažovat s možnými obtížemi při rekonstrukci a penalizací ve formě snížení SNR způsobené podvzorkováním ve směru řezu i fáze.

2.3.8.3 MB a kontrast obrazu

Protože multiband dokáže nabírat několik vrstev najednou, jeho použití zkracuje nutnou délku TR potřebnou k pokrytí všech vyšetřovaných vrstev. Například MB faktor 2 zkrátí minimální TR sekvence na polovinu, MB faktor 3 na $\frac{1}{3}$ atd. Plné využití MB tedy bude znamenat i změnu T1 vážení difuzní sekvence, které se projeví především při TR hodnotách pod 4000.

2.3.8.4 Artefakty a složitost rekonstrukce

Slice aliasing

U simultánní multi-slice akvizice se v surových datech překrývají signály z více řezů. Rekonstrukční algoritmy tak spoléhají na profily citlivosti cívek, aby tyto signály od sebe oddělily. Pokud cívková geometrie nedokáže dostatečně rozlišit jednotlivé řezy, může dojít k reziduálnímu aliasingu či ghostingu, který snižuje kvalitu obrazu (*McNabb et al., 2020*).

g-faktor a zesílení šumu

Stejně jako u paralelního zobrazování v rovině se i u SMS metod projevuje šumová penalizace vyjádřená g-faktorem. Vysoké MB faktory či méně optimální uspořádání cívek mohou tuto ztrátu zesílovat a vést k neúměrnému snížení SNR. V difuzní MRI, kde je výchozí signál již slabší, je tento jev obzvláště významný. V případech vhodně zvolené cívky, vyšetřované anatomie a kombinace akceleračních technik dokáže MB výrazně snížit dobu akvizice s relativně minimálním dopadem na SNR, často nižším, než při použití parallel imaging (*Zhang et al., 2023*)

SAR a konstrukce RF pulzů

Multiband excitační pulzy mívají vyšší energetické nároky a mohou zvyšovat specifickou míru absorpce (SAR) (*Blaimer et al., 2013*). Je třeba dbát na to, aby nebyly překročeny bezpečnostní limity pro pacienta, zejména u vysokých polí, rozsáhlých pacientů nebo při dlouhotrvajících difuzních gradientních pulzech.

2.3.8.5 Shrnutí

Multiband/Hyperband zobrazování urychluje objemové pokrytí v difuzní MRI tím, že simultánně excituje více řezů, čímž výrazně urychluje akvizice. V neurozobrazování tato metoda umožňuje pokročilejší dMRI protokoly (např. vyšší b-hodnoty, větší počet difuzních směrů, lepší rozlišení) při zachování klinicky přijatelných dob vyšetření. Navzdory přetrvávajícím výzvám, jako je aliasing řezů, SAR omezením a penalizace g-faktorem, se díky neustálým pokrokům v konstrukci cívek a rekonstrukčních algoritmech zvyšuje užitečnost těchto technik. Multiband zobrazování je tedy klíčovým nástrojem pro komplexní difuzní studie zaměřené v klinickém i výzkumném neurozobrazování

2.3.9 Výběr b-hodnot

2.3.9.1 Význam b-hodnoty v difuzní MRI

b-hodnota v DWI reflektuje sílu a trvání difuzně senzitivních gradientů a popisuje, do jaké míry je signál tlumen pohybem molekul vody. Matematicky je b-hodnota úměrná druhé mocnině amplitudy gradientu, trvání každého gradientního lobe a rozestupu mezi nimi. V klinických a výzkumných protokolech lze změnou b-hodnoty modulovat citlivost sekvence na difuzní děje a ovlivňovat tak kontrast obrazu i měřitelné difuzní parametry (DeLano, 2020).

Nízké b-hodnoty (např. 0-500 s/mm²)

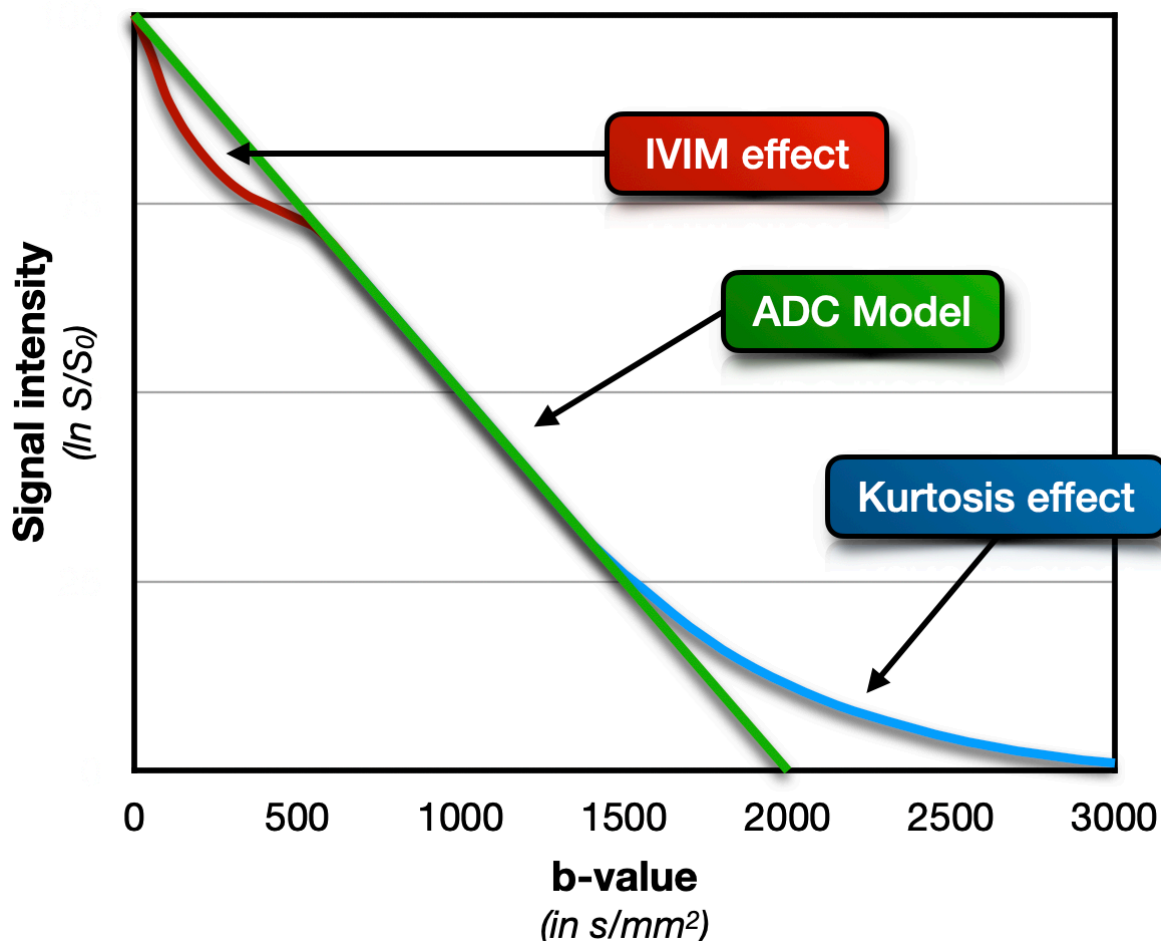
Zdůrazňují rychlou či méně omezenou difuzi vody, obvykle spojenou s extracelulárními prostory (Peckham *et al*, 2018). Zdrojová data také obsahují velké zastoupení T2 informace/vážení, což vede k možnému efektu „T2 shine-through“ v edematózních či tekutinou naplněných oblastech. Dalším fenoménem který ovlivňuje signál získaný při použití nízkých b-hodnot je tzv. intravoxel incoherent motion (IVIM) efekt (Bihan *et al.*, 1988). Ten vzniká pomalým tokem krve v drobných cévách který je jinak pod zobrazovací možností DWI. IVIM efekt způsobuje rychlejší pokles signálu při nízkých b-hodnotách, než by odpovídalo monoexponenciálnímu ADC modelu a může být využit pro kvantifikaci vaskularity vyšetřované tkáně.

Střední b-hodnoty (např. ~800-1200 s/mm²)

Běžné klinické DWI často využívá právě tuto oblast, aby vyvážilo difuzní kontrast a SNR. Naprostá většina neurozobrazovacích studií věnujících se ADC a DTI modelům byla provedena za použití těchto b-hodnot, což je důležité pro jejich interpretaci a reprodukovatelnost, protože získané hodnoty metrik z těchto (a mnohých dalších) modelů jsou závislé na zvolené b-hodnotě.

Vysoké b-hodnoty (≥ 2000 s/mm²)

Zvyšují citlivost na omezenou difuzi, například v oblastech s vysokou buněčnou hustotou (agresivní nádory). Silnější gradienty a nutnost delšího TE ovšem vedou k výraznějšímu poklesu signálu, zhoršují poměr SNR a mohou více trpět na susceptibilitní artefakty.



Obr. 27: ADC, IVM a DKI modely. Diagram ukazuje odchylky od předpokladů monoexponenciálního ADC v oblasti nízkých hodnot (IVIM efekt) a vysokých hodnot (efekt kurtozy)

Narozdíl od b-hodnot kolem 1000 s/mm² lze měřit komplexnější difuzní jevy a ubývající podíl T2 signálu pomáhá i v klinické praxi pro lepší rozlišení oblastí s omezenou difuzí (Kim et al., 2005).

Syntetické b-hodnoty

Syntetické b-hodnoty označují postup, kdy se z několika naměřených (skutečných) b-hodnot numericky extrapoluje či interpoluje výstup pro další, ve skutečnosti neměřenou b-hodnotu. Například z datasetu obsahujícího akvizice při b=0 a 1000 s/mm² lze odvodit „syntetický“ obraz pro b=2000 s/mm², aniž by byla skutečně pořízena data s danou hodnotou gradientů. Tohoto se dosahuje použitím matematických modelů (např. monoexponenciální fit), které však předpokládají idealizovaný průběh útlumu signálu s rostoucím b. I když tak lze někdy ušetřit čas či SNR při reálném měření, tyto syntetické b-hodnoty nepřesně odrážejí skutečnou fyzikální interakci molekul vody s gradienty a vnášejí do měření další chybu zejména u biologicky heterogenních tkání. Proto jsou zpravidla **nevhodné pro vědecké účely**, kde je potřeba robustní a validní popis difuzních procesů. Modelově dopočítané hodnoty mohou zkreslit vyhodnocení především v případech, kde skutečná difuze neodpovídá jednoduchému monoexponenciálnímu průběhu a jednoduchá extrapolace (komplexní, heterogenní tkáně - jako např. agresivní nádory) vede k chybným interpretacím.

2.3.9.2 Kompromisy při volbě b-hodnot

Citlivost na difuzi vs. SNR

Zvýšené b-hodnoty lépe odhalují oblasti s omezeným pohybem vody (například hustě zabalené nádorové buňky), ale zároveň výrazně snižují intenzitu signálu. Protože DWI už tak trpí nedostatkem SNR (zejména při vysokých b-hodnotách) je třeba pečlivě zvažovat, zda přínos vyššího kontrastu převyšuje riziko nedostatečného signálu k diagnóze.

T2 efekt

Při nižších b-hodnotách často dominuje T2 vážený signál v tkáních s dlouhým T2 (např. edém, cystické oblasti, nekrotická ložiska), což může ve zdrojových datech překrývat skutečné difuzní efekty. Při dlouhých TE naopak může nízký reziduální signál struktur s rychlejší T2 relaxací nepříznivě ovlivňovat výpočet difuzních metrik.

Časové a TE omezení

Vyšší b-hodnoty obvykle vyžadují silnější nebo delší gradientní pulzy, což prodlužuje minimální dosažitelný TE a zvyšuje citlivost k T2 útlumu a off-resonance artefaktům. Při návrhu sekvence je nutné zachovat co nejkratší TE a současně dosáhnout požadované b-hodnoty.

Doba vyšetření a komfort pacienta

Protokoly zahrnující více b-hodnot (multi-shell) vyžadují delší dobu skenování či efektivnější akcelerační strategie (paralelní zobrazování, multiband). Pacienti s nádory mozku, kteří se mohou potýkat s bolestí či pohybovými problémy, mohou mít omezenou toleranci k prodlouženým vyšetřením. Je proto nutné pečlivě vyvážit počet b-hodnot s klinickou proveditelností.

2.3.9.3 Multi-Shell akvizice

Multi-shell dMRI představuje pokročilou akviziční strategii, při níž jsou difuzní snímky pořizovány s více b-hodnotami, nikoli pouze s jednou jako v případě konvenčních ADC a DTI modelů. Tento přístup umožňuje detailnější charakterizaci difuzních vlastností tkáně, neboť různá b-vážená sondují difuzi na odlišných prostorových škálách. Díky tomu lze aplikovat komplexnější biofyzikální modely, jako jsou NODDI, DKI či CHARMED, které jdou nad rámec jednoduchého tenzorového popisu tkáně a umožňují odhadovat např. hustotu a orientační rozptyl neuritů nebo míru negaussovské difuze. Multi-shell akvizice tak zásadně rozšiřují diagnostický i výzkumný potenciál dMRI, zejména v neurovědách a onkologii, kde poskytují bohatší a biologicky specifičtější informace o mikrostruktuře mozkové tkáně. (Jensen *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2012; Assaf *et al.*, 2005). Mozkové nádory často obsahují směs vysoce buněčných zón, edému, nekrózy a vaskulatury. Přístup s více b-hodnotami a pokročilejšími modely může tyto rozdílné kompartmenty rozlišit účinněji než jedno b (Panagiotaki *et al.*, 2015).

2.3.9.4 Shrnutí

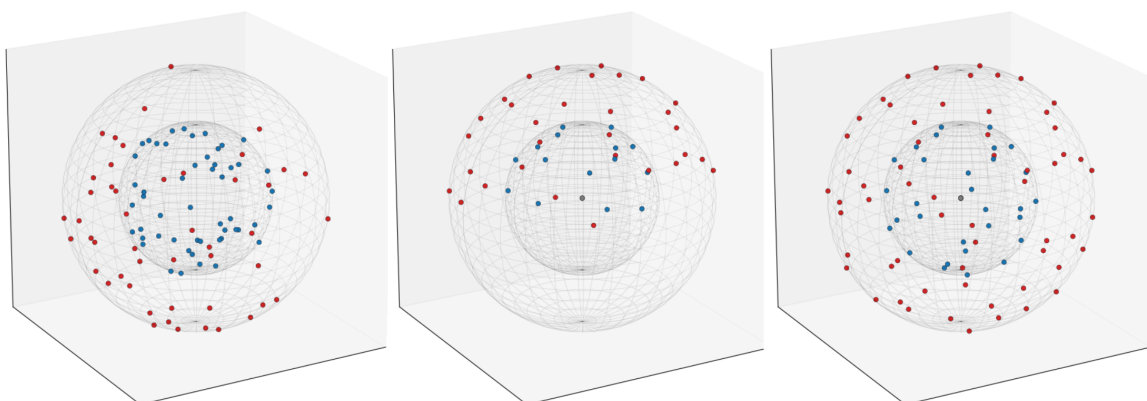
Volba vhodných b-hodnot představuje základní kámen při návrhu protokolu difuzní MRI a rozhoduje o kontrastu, SNR i diagnostickém přínosu výsledných obrazů. V kontextu mozkových nádorů umožňuje pečlivá optimalizace použitých b-hodnot detailnější hodnocení nádorové biologie, včetně charakterizace bílé hmoty, edému, či identifikace hypercelulárních a nekrotických zón. Každá další b-hodnota a silnější gradienty však znamenají kompromis v podobě delší doby vyšetření, větší zátěže pro pacienta či vyšších nároků na hardware a post-processing. Zároveň použití vyšších b-hodnot často znamená prodlužování TE, se všemi jeho negativními dopady na kvalitu obrazu. Vyvážení těchto faktorů je proto klíčové při zavádění b-hodnot do spolehlivých klinických nástrojů pro diagnostiku, plánování terapie a dlouhodobé sledování v neuroonkologii.

2.3.10 Výběr difuzních směrů

Volba difuzních směrů, společně s doprovázejícími hodnotami často označována jako „b-table“ (difuzní vektor + b-hodnota), představuje zásadní komponentu při návrhu protokolu pro dMRI. Počet a rozmístění směrů difuzních gradientů přímo ovlivňují schopnost popsat anizotropii a mikrostrukturu v tkáni, dobu skenování i míru šumu v datech. V praxi se obvykle vychází z definovaného schématu, které zajišťuje dostatečně homogenní úhlové pokrytí a zároveň zohledňuje časové či hardwarové limity.

2.3.10.1 b-table a úhlové pokrytí

b-table označuje uspořádání (orientaci) a počet difuzně kódujících gradientů, často znázorněných jako vektory na povrchu sféry. Ve zjednodušené podobě se v tabulce určí jednotlivé směry v prostoru (x, y, z) společně s příslušnou b-hodnotou. Následně se pro každý objem během měření aplikují gradienty dle této tabulky. Pro robustní anizotropní analýzu či vícekompartmentové modely je klíčové, aby byly směry rozvrženy rovnoměrně a vyhnuly se nadměrné koncentraci v některých oblastech/úhlech.



Obr. 27: Q-space sampling. Tři různé multi-shell akvizice vizualizované na dvou sférah - vnitřní (modrá) reprezentuje $b=1000$ a vnější $b=3000$. Na obrázku vlevo je viditelné nahromadění difuzních vektorů v jedné oblasti sféry, což může vnášet směrový bias během preprocessingu i analýze dat. Prostřední akvizice je takzvaná hemisférická akvizice, která ač někdy používaná (nemusí nutně trpět na směrový bias) je nevýhodná pro vyšší výskyt eddy currents. Akvizice vpravo má b-table vpořádku, difuzní vektory jsou rovnoměrně rozprostřeny po povrchu sféry, což eliminuje směrový bias a výskyt eddy currents.

2.3.10.2 Spherical, hemispherical a grid sampling

Spherical sampling znamená, že gradienty jsou rozmístovány rovnoměrně po celé ploše sféry, což minimalizuje směrový bias a umožňuje přesnější rekonstrukci tenzorů či vícerozměrných difuzních modelů. K dosažení rovnoměrnosti se používají algoritmy jako electrostatic repulsion (*Jones et al, 1999*) či Fibonacciho mřížka (*Song et al, 2014*).

V některých případech, zejména pokud z určitých anatomických nebo experimentálních důvodů není potřeba symetricky pokrývat všechny směry, může stačit hemispherical sampling, kde se gradienty soustředí jen do jedné polokoule. Pro kalkulace většiny difuzních jevů tento postup nemá zásadní dopad, jeho hlavní negativum je ale amplifikace artefaktů, hlavně vířivých proudů.

Jiným, méně používaným přístupem je grid sampling (*Yeh et al, 2010*), kdy se difuzní směry vyberou podle rovnoměrně rozmístěné mřížky na sféře (nebo v určitém úhlovém rozpětí).

2.3.10.3 Kdy lze využít nízký počet difuzních směrů

Pro základní odhad difuzního tenzoru postačuje v ideálním případě již šest unikátních difuzních směrů (plus $b=0$ volum), což dává nejmenší nutnou sestavu k výpočtu metrik jako FA (frakční anizotropie) či eigenvalues. Klinicky se lze setkat se 6-30 směry, protože šum a neideální rozložení difuzních směrů může vnášet do výpočtů chyby. Nízký počet směrů se dá akceptovat i tam, kde jsou cílem pouze konvenční parametry typu ADC, případně když pacient nemůže dlouho setrvat v klidu a akviziční čas je striktně omezen.

2.3.10.4 Kdy je potřeba vysoký počet difuzních směrů

HARDI běžně zahrnuje 30-100 směrů a pokročilé metody jako Q-ball imaging (Tuch, 2004) či spherical deconvolution (Dell'Acqua et al, 2018) vyžadují často i více. Takové schéma dovoluje mnohem přesněji zachytit komplexní architekturu bílé hmoty (např. křížení či kissing fibers) a snižuje citlivost na aliasing křížících se drah, který se v modelu jednoho tenzoru projevuje falešným poklesem anizotropie. V mozkovém zobrazení pro pokročilou traktografii, detailní mapování tumorů infiltrujících bílou hmotu či při multi-shell studiích je tudíž větší počet směrů nezbytný, aby se odhalily složité mikrostrukturní vztahy a vlastnosti.

2.3.10.5 Výhody použití vícero difuzních směrů

Vyšší počet difuzních směrů vede k přesnějšimu odhadu tenzorových i netenzorových modelů difuze, zlepšuje SNR a směrový bias a umožňuje lepší rekonstrukci složitých konfigurací vláken. Tím se zdokonaluje i traktografie, což může být výhodné pro chirurgické plánování, zejména v případech nádorů mozku zasahujících hlavní trakty. Mimo anizotropii a další klasické parametry (např. FA, RD, AD, MD) přinášejí více směrové datasety možnost uplatnit modely jako NODDI DKI, jež dokážou lépe popsat heterogenní nádory i edematózní oblasti.

2.3.10.6 Efektivita náběru difuzních směrů

V multi-shell protokolech, kde se sbírají data při více b -hodnotách, je vhodné rovnoměrně rozmísťovat difuzní směry (tzv. gradient vectors) na každém b -shellu pro zachování homogenní úhlové pokrývky. Navíc je přínosem, aby uspořádání směrů na různých shell-ech bylo vzájemně provázáno, což zvyšuje celkovou robustnost odhadu modelů. Důležitou

otázkou je **počet směrů na každý shell a celkový čas skenování**. Vysoké počty směrů zlepšují odhady mikrostrukturálních vlastností tkáně, protahuje ale vyšetření a zvyšuje riziko pohybu, zatímco příliš malý soubor dat může vést ke zkresleným či neurčitým výsledkům.

2.3.10.7 Koncept q-prostoru

Q-prostor je konceptuální rámec využívaný v dMRI, který popisuje, jak mění se DSG sondují mikroskopický pohyb molekul vody. V tomto kontextu je „q“ vektor úměrný velikosti, trvání a směru použitého gradientu a matematicky se definuje jako $q = (\gamma \cdot G \cdot \delta) / 2\pi$ (Yeh *et al.*, 2017), kde γ je gyromagnetický poměr, G je amplituda gradientu a δ je doba jeho trvání. Q-prostor si můžeme představit jako matematické zobrazení, které umožňuje z údajů získaných pomocí různě silných a orientovaných difuzních gradientů odhadnout, jakým způsobem se molekuly vody v tkáni pohybují. Jinými slovy, změny signálu v závislosti na parametrech akvizice nám umožňují nepřímě získat informace o rozložení trajektorií těchto molekul. Nízké q-hodnoty sondují volnější difuzi, zatímco vysoké q-hodnoty zachycují jemná mikrostrukturální omezení kladená molekulám vody, jako jsou např. buněčné membrány či axonální svazky. Z hlediska akvizice vyjadřuje vzorkování q-prostoru způsob, jakým jsou gradienty rozloženy, např. single-shell, multi-shell nebo grid sampling. Správné vzorkování q-prostoru je klíčové pro rekonstrukci pokročilých difuzních modelů a umožňuje získat detailní informace o mikrostruktuře tkání, které běžné DTI nepodchytí (Mao *et al.*, 2020).

2.3.10.8 Závěr

Rozložení difuzních směrů je klíčovým krokem při návrhu dMRI protokolu. Malý počet směrů stačí pro základní parametry jako ADC či FA. Vyšší počet směrů a pečlivé sférické uspořádání však otevírají prostor pro detailní rekonstrukci složitých vláknových architektur, různé multi-shell modely a lepší popis mikrostruktury a to nejen u mozkových nádorů. Konečná volba b-table proto vždy představuje kompromis mezi maximálním úhlovým rozlišením, SNR a časovým či technickým omezením, přičemž pečlivě navržené schéma gradientů je klíčem k robustním a klinicky i vědecky užitečným výsledkům.

2.3.11 Závěr

Volba a optimalizace akvizičních parametrů v difuzní MRI je proces, který balancuje potřebu robustního difuzního kontrastu, dostatečného prostorového rozlišení, přiměřeného poměru signálu k šumu (SNR) a proveditelné doby skenování. Parametry jako TR, TE a další určují, jak efektivně se připravuje a snímá magnetizace, čímž ovlivňují SNR i náchylnost akretakfům. Prostorové faktory, včetně FOV, akviziční matice a Phase FOV, pak definují rozměry voxelů a pokrytí, zatímco techniky jako partial Fourier, paralelní zobrazování (fázová akcelerace) a multiband excitace slouží ke zkracování času skenování a potlačování některých artefaktů.

Pečlivá volba b-hodnot a difuzních směrů (b-table) dále určuje citlivost akvizice k různým difuzním procesům a mikrostrukturálním vlastnostem dané tkáně, což je klíčové při popisu heterogenního prostředí mozkových nádorů. Vysoké b-hodnoty zlepšují detekci hypercelulárních oblastí, ale vyžadují robustnější sekvenci i hardware, aby se kompenzovala ztráta signálu, zatímco multi-shell akvizice odemykají možnosti pokročilého modelování za cenu delší doby vyšetření. Stejně tak zvýšený počet gradientových směrů zlepšuje úhlové rozlišení pro vizualizaci a hodnocení složité vláknové architektury.

V neurozobrazovacích aplikacích musí být tyto parametry vyladěny k zachycení jak rozsáhlé infiltrace nádorů, tak jemných mikrostrukturálních variací. Konzistentní protokoly jsou nutné pro dlouhodobé sledování, aby se změny v difuzních metrikách daly spolehlivě připsat léčebné odpovědi nebo progresi onemocnění, nikoli proměnlivým akvizičním podmínkám. Úspěšné dMRI protokoly vycházejí z důkladného porozumění tomu, jak každý parametr ovlivňuje kvalitu obrazu a diagnostickou hodnotu, což umožňuje klinikům a výzkumníkům generovat vysoce kvalitní data sloužící k přesnější diagnostice, plánování operací a terapeutických intervencí u pacientů s nádorem mozku.

3. Pokročilé metody difuzní MRI

Difuzní MRI se od svých počátků výrazně vyvinula a umožňuje stále sofistikovanější popis mikrostruktury tkání a jejich konektivity. Zatímco konvenční DTI přináší cenné informace o uspořádání bílé hmoty, má v oblastech komplexních vláknových struktur (křížení, „kissing“ či větvení vláken) své limity. Aby bylo možné tyto limity překonat, vznikly pokročilé metody dMRI s propracovanějšími akvizičními schémata, modelovacími přístupy a výpočetními algoritmy.

Díky těmto pokročilým technikám lze v dMRI zachytit detailnější mikrostrukturální vlastnosti a zpřesnit odhad orientace vláken. Metody z oblasti HARDI umožňují lépe modelovat více vláknových populací v jediném voxelu, zatímco multi-shell difuzní zobrazování dovoluje odhad jednotlivých mikrostrukturních kompartmentů (např. hustota neuritů či difuze v extracelulárním prostoru). Dále techniky jako DSI (*Wedeen et al., 2005*) a sférická dekonvoluce vylepšují rekonstrukci komplikovaných drah bílé hmoty a podporují pokročilé aplikace traktografie.

Integrace těchto přístupů nejen zvýšila spolehlivost mapování strukturální konektivity, ale také otevřela nové možnosti pro studium patologických procesů mozku. S postupujícím vývojem se synergie mezi hardwarovými inovacemi, akvizičními strategiemi a pokročilým modelováním nadále prohlubuje.

Tato kapitola se zpočátku věnuje DTI jakožto základnímu modelu pro kvantitativní hodnocení difuzních vlastností mozkové tkáně. Dále se zaměřuje na pokročilé dMRI techniky v pravém slova smyslu, včetně HARDI a multi-shell technik a nově vznikajících analytických přístupů. Pochopení jejich principů, výhod a úskalí nám umožňuje docenit, jak tyto metody přispívají k širšímu cíli neinvazivního zobrazení mozkové (a obecně biologické) mikrostruktury.

3.1 Diffusion Tensor Imaging (DTI)

DTI je základní metodou v dMRI, která poskytuje elegantní matematický rámec pro kvantifikaci a vizualizaci anizotropní difuze molekul vody v biologických tkáních (*Basser et al., 1994*). Od svých počátků v polovině 90. let se DTI stalo klíčovým nástrojem klinického i výzkumného neurozobrazování. Umožňuje získávat informace o organizaci bílé hmoty, patologických procesech a integritě tkání. Navzdory pokračujícímu vývoji pokročilejších dMRI metod si DTI zachovává své místo díky relativní jednoduchosti, kratší době akvizice a dobře zavedeným metrikám.

3.1.1 Základy tenzorového modelu difuze

Molekuly vody podstupují Brownův pohyb s gaussovským rozdělením výsledných posunů. V případě volné izotropní difuze (např. voda ve volném roztoku) je difuze stejná ve všech směrech. V bílé hmotě mozku je však difuze anizotropní, omezená buněčnými membránami, myelinovými pochvami, cytoskeletem a geometrií intra- i extracelulárního prostoru (*Roberts et al., 2020; Reveley et al., 2022*). Konvenční dMRI se senzitivním gradientem ve třech ortogonálních směrech poskytuje pouze skalární míru útlumu signálu, která však nepopisuje anizotropii. DTI překonává toto omezení měřením difuze ve více směrech, což umožňuje popsat celý 3D tvar difuzního elipsoidu.

3.1.1.1 Matematické vyjádření

Difuzní tenzor je symetrická matice, která popisuje, jak se difuze liší ve vzájemně kolmých osách:

$$\mathcal{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Na vzorci je patrna symetrie matice ($D_{xy} = D_{yx}$ apod.), která zmenšuje devět prvků na šest nezávislých parametrů. V praxi je tedy k určení těchto šesti neznámých prvků zapotřebí alespoň šest difuzně vážených snímků (s různými, unikátními směry gradientu)

plus jeden referenční snímek s $b=0$. Moderní protokoly však často toto minimum překračují - využívají 30 i více směrů, což zlepšuje odolnost sekvence vůči šumu či suboptimální distribuci gradientních směrů.

3.1.1.2 Od útlumu signálu k odhadu tenzoru

Základní vztah v DTI vychází ze Stejskal-Tannerovy rovnice, která spojuje logaritmus naměřeného signálu se zvolenou b-maticí a difuzním tenzorem :

$$\ln \left(\frac{S}{S_0} \right) = -\mathbf{b} : \mathbf{D},$$

kde S_0 je intenzita signálu při $b=0$ a dvojtečka „:“ představuje dvojitý skalární součin. Každý difuzně vážený snímek, pořízený s jiným směrem gradientu, poskytuje jednu instanci této rovnice. Z těchto naměřených hodnot se stanoví šest nezávislých komponent tenzoru. Artefakty (např. vířivé proudy, pohyb pacienta, odchylky B_0) mohou do měření vnášet systematické chyby, proto je důležité provádět korekce pohybu, eddy proudů či zkreslení pole k zpřesnění výsledků (*Oguz et al., 2014*).

3.1.1.3 Vlastní rozklad

Po odhadu tenzoru se často přistupuje k diagonalizaci, která poskytne eigenvalues ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) a eigenvectors ($\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$):

$$\mathbf{D} = \mathbf{V}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^{-1},$$

kde \mathbf{v} je matice vlastních vektorů a $\mathbf{\Lambda}$ je diagonální matice vlastních čísel. V koherentních svazcích bílé hmoty:

λ_1 (tzv. axiální difuzivita, AD) se orientuje podle hlavního směru vláken (\mathbf{v}_1),

λ_2, λ_3 (tzv. radiální difuzivity, RD) leží v rovině kolmé k \mathbf{v}_1 .

Tento vlastní rozklad poskytuje přímou informaci o tom, jak je pohyb vody v dané tkáni prostorově rozložen.

3.1.2 Skalární metriky odvozené z DTI

Ačkoli kompletní tenzor nese veškeré informace o difuzi, v praxi se často využívají skalární metriky shrnující různé aspekty integrity bílé hmoty.

3.1.2.1 Frakční anizotropie (FA)

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

Interpretace: FA vyjadřuje míru anizotropie, od 0 (izotropie, např. v mozkomíšním moku) po 1 (dokonalá lineární difuze). V bílé hmotě znamená vysoká FA často vysokou hustotu axonů, intaktní myelin a koherentní orientaci vláken.

Klinické využití: Snížená FA je typická pro stavy s narušeným myelinem, poškozenou cytoskeletální strukturou či edémem, který způsobí dezorganizaci vláken. FA je tedy citlivým, ale nikoli specifickým ukazatelem patologie bílé hmoty (*Alexander et al., 2007*).

3.1.2.2 Střední difuzivita (MD)

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

Interpretace: MD odráží celkový „objem“ difuze. Bývá vysoká v méně organizovaných tkáních (např. edém, nekróza) a nízká v hypercelulárních oblastech (např. některé nádory).

Klinické využití: MD bývá zvýšené například u neurodegenerací, low-grade gliomů či destrukci tkání, zatímco snížené MD se pojí s restriktivní difuzí (abscesy, agresivní tumory, cytotoxický edém).

3.1.2.3 Axiální difuzivita (AD) a radiální difuzivita (RD)

$$AD = \lambda_{\parallel} \equiv \lambda_1 > \lambda_2, \lambda_3$$

$$RD = \lambda_{\perp} \equiv (\lambda_2 + \lambda_3)/2$$

Interpretace: Rozlišují složku difuze rovnoběžnou s vlákny (AD) a kolmou k nim (RD). AD bývá citlivá na integritu samotných axonů, zatímco RD odráží myelinovou vrstvu.

Klinické využití: Snížená AD se často spojuje s axonálním poškozením (např. traumatické poškození mozku), zvýšená RD poukazuje na demyelinizaci (např. roztroušená skleróza či nádorová infiltrace) (Song *et al.*, 2002). Společné vyhodnocení AD a RD pomáhá lépe rozlišit změny tkáňové struktury než samotná FA či MD (Garcia-Lazaro *et al.*, 2016).

3.1.2.4 Další indexy

Někteří autoři používají tzv. mode of anisotropy či indexy „planar anisotropy“ a „linear anisotropy“, které dále rozlišují tvar difuzního elipsoidu. V praxi jsou však méně rozšířené a nacházejí využití hlavně ve specifických výzkumných studiích (Zhang *et al.*, 2004).

3.1.3 Využití DTI v neurovědách a medicíně

DTI je velmi rozšířenou metodou v klinickém neurovědním výzkumu. Její schopnost mapovat a kvantifikovat uspořádání bílé hmoty vedla k malé vědecké revoluci v neurologii, psychiatrii, neurochirurgii a dalších oborech. Níže jsou uvedeny hlavní příklady, kde DTI hraje významnou roli v diagnostice, plánování terapie či výzkumu.

3.1.3.1 Vývoj CNS

Zránění bílé hmoty: U kojenců, dětí a dospívajících odráží postupné zvyšování FA probíhající myelinizaci a zlepšenou koherenci traktů. Dlouhodobé DTI studie pomáhají chápat normální vývoj i odchylky. (Mukherjee *et al.*, 2006)

Předčasně narození novorozenci: U nedonošených dětí se často zjišťuje snížená FA v hlavních drahách (kortikospinální dráhy, corpus callosum). DTI tyto deficity zachytí včas a umožní cílenější intervenci a sledování. (Gupta *et al.*, 2005)

3.1.3.2 Neurodegenerativní onemocnění

Alzheimerova choroba (AD): DTI ukazuje typické vzorce snížené FA a zvýšené MD v cingulu, fornixu či corpus callosum, které korelují s kognitivní poruchou. Některé práce naznačují, že DTI může detekovat léze bílé hmoty dříve, než dojde k makroskopické atrofii. (Esrael *et al.*, 2021)

Parkinsonské syndromy: Časné mikroskopické změny v substantia nigra nebo souvisejících drahách se projevují změnami FA a RD, což pomáhá odlišit Parkinsonovu nemoc od jiných poruch hybnosti. (Zhang *et al.*, 2020)

3.1.3.3 Psychiatrické poruchy

Schizofrenie: DTI konzistentně nachází abnormality bílé hmoty ve fronto-temporálních a fronto-limbických okruzích, jež mohou odpovídat narušenému neurovývoji nebo teorii dyskonektivity. Změny FA se často pojí s tíží symptomů či kognitivním deficitem. (Kubicki *et al.*, 2005)

Afektivní poruchy: Dysfunkce limbických a frontálních drah může souviset s poruchami emoční regulace. Dlouhodobé DTI sledování dokáže mapovat změny bílé hmoty u chronické deprese i jejich vývoj během terapie. (Sexton *et al.*, 2009)

3.1.3.4 Traumatické poškození mozku

Difuzní axonální poškození: DTI je obzvláště citlivé na mikrostrukturální poškození, které je jinak okultní v konvenčních T2 snímcích. Pokles FA poukazuje na porušené dráhy (např. ve spleniu corpus callosum). (MacDonald *et al.*, 2007; Vo *et al.*, 2022)

Predikce zotavení: Rozsah změn FA mnohdy koreluje s neurokognitivními výsledky a mírou zlepšení. (Paolini *et al.*, 2025)

3.1.3.5 Nádory mozku

Diagnostika a grading: DTI pomáhá odlišit vysoce gradované nádory (často se silnější restrikcí difuze či infiltrací) od nižších gradů (*Sedlák et al., 2025*).

Infiltrace bílé hmoty v okolí tumoru: Nádory mohou ovlivňovat okolní dráhy přímou infiltrací nebo vasogenním edémem. DTI může tyto změny zachytit (*Sternberg et al., 2014*).

Chirurgické a radiační plánování: Neurochirurgové využívají DTI traktografii k zachování elokventních oblastí a klíčových traktů (např. kortikospinální dráhy, fasciculus arcuatus). Radiační onkologové mohou upravovat cílové objemy na základě informací získaných pomocí DTI.

Sledování léčby: Dlouhodobé DTI rozpozná subtilní mikrostrukturální změny po ozařování či chemoterapii dříve, než se projeví morfologicky na standardních MR snímcích. Mohou tak sloužit jako časné biomarkery recidivy či progresu (*De Belder et al., 2016*).

3.1.4 Technická hlediska pro spolehlivé DTI

Tenzorový model je sice robustní a srozumitelný, pro zachování relevance jeho klinických a vědeckých výstupů je ale v dnešní potřeba dostatečná kvalita dat. To vyžaduje pečlivou konstrukci difuzních sekvencí v kontextu širšího optimalizovaného protokolu a důkladné zpracování.

3.1.4.1 Počet a rozmístění gradientových směrů

Minimum: 6 směrů: Teoreticky dostačuje, ale limitace šumem a malá směrová redundance zpravidla znamenají, že 6 směrové sekvence jsou nedostatečné a nevyužívají potenciál DTI.

Typické klinické protokoly (12-30 směrů): Kompromis mezi délkou skenu a přesností, často používaný v neuroonkologii k předoperačnímu plánování či v rámci kombinovaných klinicko-vědeckých protokolů.

Vysoké úhlové rozlišení (≥ 30 směrů): Zlepšuje kvalitu fitu a snižuje riziko artefaktů, DTI model ale již nedokáže využít potenciál HARDI sekvencí a při použití sekvence s vysokým úhlovým rozlišením je tedy ke zvážení optimalizace akvizice pro jiné, komplexnější modely (např. pomocí multi-shell akvizice) (*Merisaari et al., 2023*).

3.1.4.2 b-hodnoty a útlum signálu

Běžně $b=1000$ s/mm²: Osvědčený kompromis mezi difuzním kontrastem a SNR.

Vysoké b (2000-3000 s/mm²): Vhodné pro zvýraznění restriktivní difuze, vyžadují ale delší TE a výrazně snižují SNR. Naměřené hodnoty se též budou odchylovat od predikce monoexponenciálního modelu difuze a komplikují tedy reprodukovatelnost a integraci s již dostupnou literaturou. Extrémně vysoké b-hodnoty (např. >3000 s/mm²) zdůrazňují negaussovské jevy a mohou standardní DTI model porušit. V případě použití vysokých b-hodnot je tedy vhodnější zvolit jiný model (*Wongkornchaovalit et al., 2022*).

3.1.4.3 Artefakty

Pohyb a vířivé proudy: I malý pohyb či gradientem vyvolané eddy proudy vedou k prostorovému posunu a zkreslení. Důrazně se doporučuje provádět specializovanou korekci (např. FSL Eddy) pro přesné určení tenzoru (*Andersson, 2015*).

Susceptibilitní deformace: Nehomogenity B0 pole způsobují geometrické zkreslení v single-shot EPI, hlavně na rozhraních mezi vzduchem, tkání a kostí. Existuje několik možností jak těmto deformacím předcházet či je redukovat post-processingem (*Andersson et al., 2003*).

Šum: Signál při vyšších b-hodnotách může být velmi nízký. Pokročilé postprocessingové metody a robustní zpracování pomáhají eliminovat poškozená data bez ztráty kvality finálních dat.

3.1.4.4 Prostorové rozlišení vs. doba skenování

Velikost voxelu: Současným standardem pro DTI i některé další difuzní metody je izotropní voxel kolem 2mm v každém rozměru. Tato velikost je rozumným kompromisem mezi prostorovým rozlišením a SNR, především při použití vyšších b-hodnot. Izotropický

voxel zároveň minimalizuje dopady směrového biasu na směrově závislé parametry DTI modelu (*Oouchi et al., 2007*)

Paralelní zobrazování a multiband: Akcelerace umožňují více směrů či lepší rozlišení ve stejném čase a často jsou nutností kvůli klinickému stavu pacienta. Snižují však SNR, způsobují nehomogenní, negaussovskou distribuci šumu a mají relativně komplikované dopady na přítomnost artefaktů (*Yanasak et al., 2014*).

3.1.5 Omezení DTI a současný vývoj

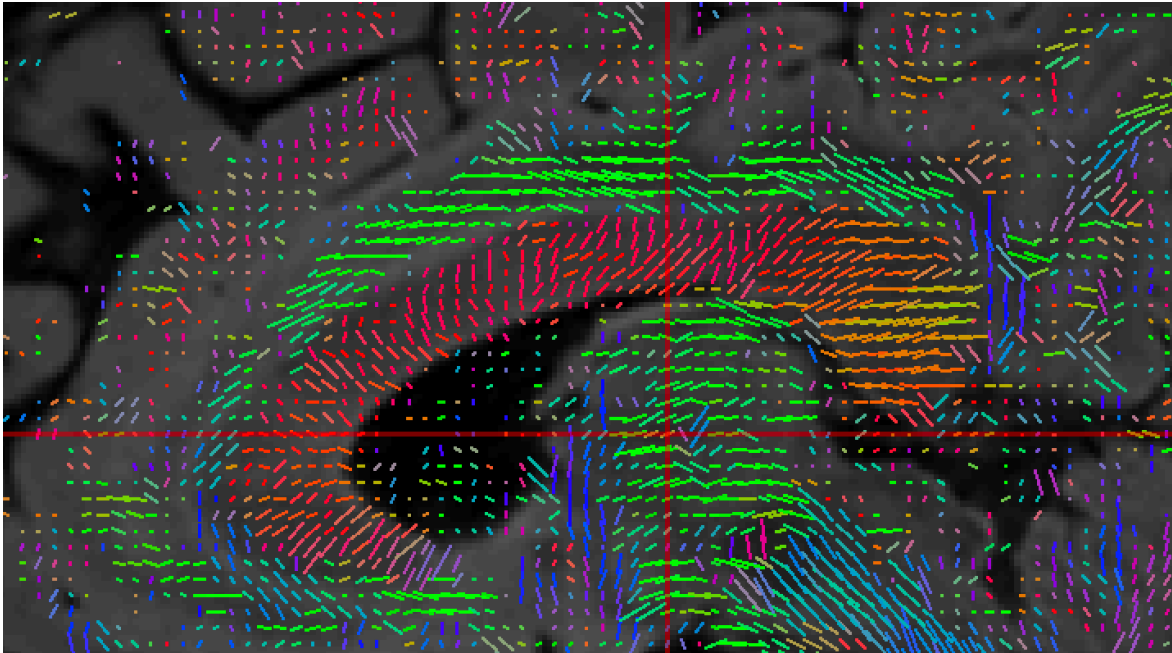
3.1.5.1 Předpoklad jediné gaussovské komponenty

DTI se opírá o předpoklad, že v každém voxelu lze chování vody popsat jedním homogenním gaussovským procesem. Tento zjednodušený model předpokládá, že se spiny v dané tkáni pohybují izotropně nebo anizotropně, ale uvnitř jediného „kompartmentu“ se stálými difuzními vlastnostmi. Ve skutečnosti je však bílá hmota, a zvláště mozková tkáň obecně, složena z mnoha různorodých mikroprostředí (*Tonnesen, 2023*). V jediném voxelu se mohou prolínat intraaxonální a extracelulární prostory, oblasti myelinizovaných i nemyelinizovaných vláken, kapiláry či gliové buňky, přičemž každé z těchto prostředí se vyznačuje poněkud jiným průběhem difuze, který se často od gaussovské distribuce odchyluje (*Jensen et al., 2005*).

Zejména tam, kde se vlákna výrazně kříží nebo kde jsou přítomné patologické procesy (například nádorová infiltrace s různou mírou edému, nekrotizací a heterogenní buňčnou populací), se gaussovský předpoklad může ukázat jako příliš restriktivní. Proto DTI někdy nadhodnocuje nebo podhodnocuje frakční anizotropii (FA), například v oblastech křížení vláken může DTI falešně vykazovat relativně nízkou FA (*Figley et al., 2021*). Podobně v místech s vícero populacemi mikroskopických struktur (nekroza, nádorové buňky, normální tkáň) může docházet k nepřesné interpretaci difuzních parametrů, které budou zprůměrované.

Toto zjednodušení je hlavním omezením DTI, a snaha o jeho vyřešení vedla k rozvoji pokročilejších vícekompartmentových a negaussovských modelů, někdy též nazývané beyond-DTI (např. NODDI, CHARMED, AxCaliber, DKI). Ty lépe vystihují realitu

různorodých difuzních prostředí, v nichž se molekuly vody pohybují. Zejména při detailní zobrazovací analýze nádorů nebo jiných patologií, tak nové modely přinášejí potenciálně přesnější a věrnější informace o mikrostruktuře, než je možné získat z DTI (Yang *et al.*, 2021).



Obr. 28: DTI tenzory: Difuzní tenzory fúzované se sagitálním FLAIR obrazem. Každý voxel v DTI akvizici obsahuje po rekonstrukci tenzor, jehož hlavní směr se dá barevně zakódovat. LR směr je červený, AP zelený, SI modrý. Na obrázku je např. vidět dominantní LR distribuce vláken v corpus callosum, AP v gyrus cinguli a SI v kmeni.

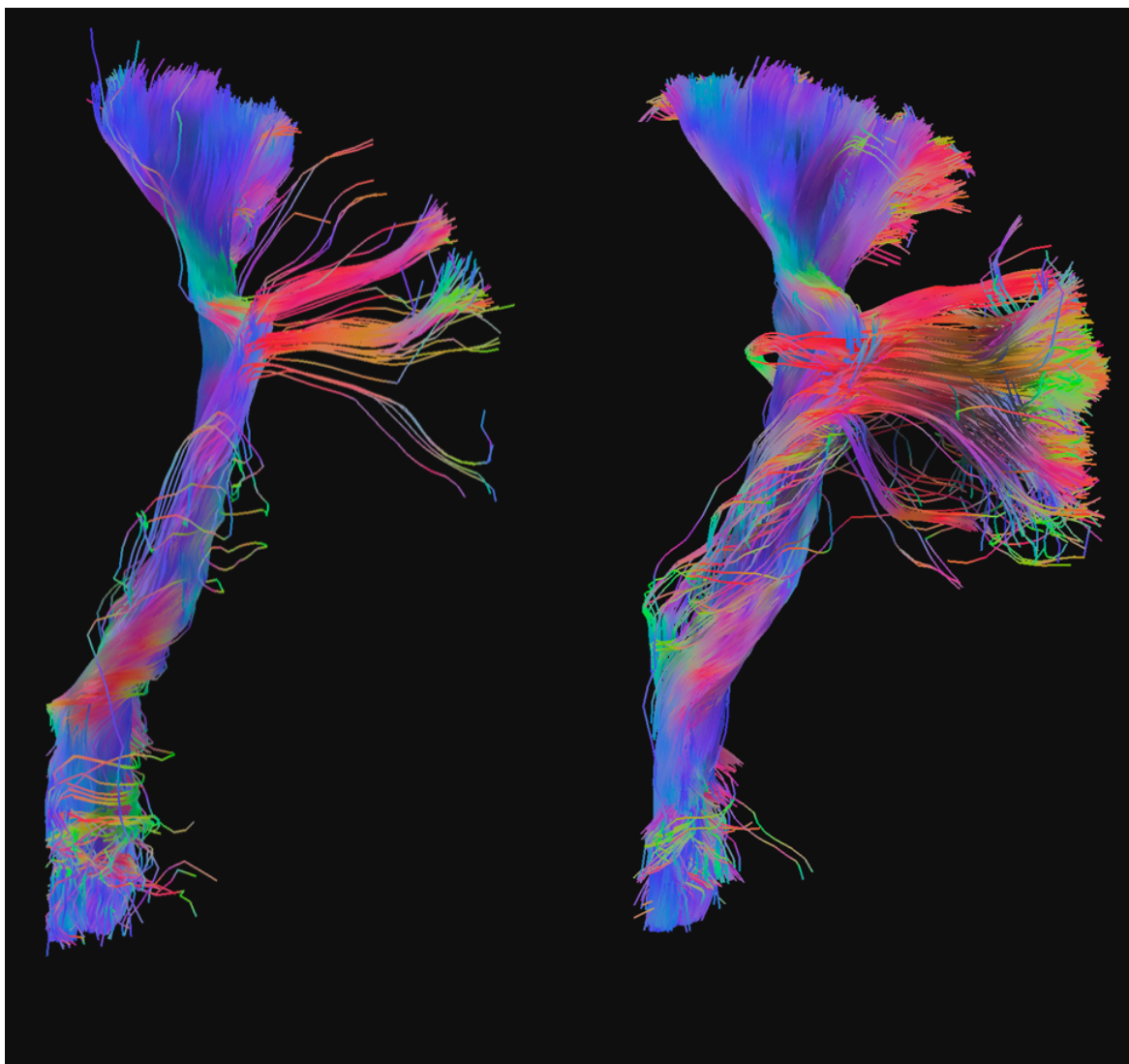
3.1.5.2 Nízké úhlové rozlišení

V klinickém použití se u difuzně tenzorového zobrazování (DTI) běžně pracuje s 6-30 difuzními směry. Taková konfigurace postačuje pro základní výpočet tenzorových parametrů (např. FA), nedokáže ale přesně rozlišit složitou vláknovou architekturu, typickou pro mnohá místa v bílé hmotě. Problém je nejzřetelnější v oblastech, kde se významně kříží či sbíhají svazky (např. centrum semiovale). Model vycházející z několika málo směrů zjednoduší data natolik, že může docházet k falešnému snižování anizotropie nebo k nejednoznačnému stanovení hlavního vláknového směru (Figley *et al.*, 2021).

HARDI metody přinášejí výrazně více difuzních směrů (často 50 a více), což umožňuje podrobnější zobrazení vícesvazkových konfigurací a přesnější tracking vláken. Přestože HARDI lépe pokrývá q-prostor, vyžaduje delší dobu skenování a má vyšší nároky na hardware a post-processing. Podobně multi-shell akvizice zahrnují snímání při vícero b-hodnotách i početnější sadě směrů, čímž se dají ještě přesněji popsat mikroskopické vlastnosti difuze. I tyto pokročilé protokoly však dále prodlužují vyšetření. V praxi je proto nutné zvážit kompromis mezi časovými limity, ochotou pacienta setrvat nehybně v MRI a potřebou vyššího úhlového rozlišení pro spolehlivější analýzu vláknových svazků, zejména v oblastech s hustým křížením či při vyšetření složitých patologií, jako jsou nádorová ložiska.

3.1.5.3 Komplexní vlivy patologie

Další výzvou pro DTI je skutečnost, že v reálných patologických stavech (zejména u mozkových nádorů) bývají difuzní parametry ovlivněny celou řadou procesů naráz. Vysoce buněčné oblasti omezují difuzi a snižují MD, avšak v těsné blízkosti či dokonce uvnitř stejného voxelu mohou ležet nekrózy a edematozní zony s vyšším MD anebo místa s krvácením a zcela jinými T1 i T2 relaxačními charakteristikami. Podobně nižší FA, obvykle interpretovaná jako známka disrupce vláken, někdy pochází z pouhého křížení vláken ve zdravé bílé hmotě. V prostředí nádoru tak nelze spoléhat na to, že snížená anizotropie znamená čistě destrukci axonů či infiltraci ale často odráží celé spektrum procesů (*Figley et al, 2021*) Výsledkem bývá, že totéž číslo (např. zvýšený MD) může v různých regionech symbolizovat různé procesy - např. rozpad tkáně nebo navýšení extracelulárního prostoru kvůli edému. Snížená FA může odrážet reálné poškození vláken, ale též jen jejich složitou geometrii. Tyto souběhy často komplikují DTI-analýzu a zdůrazňují potřebu pokročilých modelů a kontextových informací (např. korelace s T2/FLAIR, T1 s kontrastem, perfuzními daty), které mohou pomoci rozlišit různé příspěvky ke změně difuzních metrik.



Obr. 29: DTI vs beyond DTI. DTI model selhává v místech s křížením či větvením vláken. Rekonstrukce kortikobulbárního a kortikospinálního traktu pomocí DTI (vlevo) a Q-ball imaging (vpravo)

3.1.7 Shrnutí

DTI znamenalo revoluční krok v dMRI, když zavedlo robustní a praktický model anizotropní difuze vody. Prostřednictvím metrik jako FA, MD, AD a RD poskytuje DTI klíčové ukazatele pro pochopení normálního neurovývoje, odhalování patologií a plánování neurochirurgických intervencí.

Ačkoli tenzorový model má své limity v oblastech se složitou architekturou vláken či v místech patologické heterogenity, DTI si díky efektivitě a zažitým interpretačním postupům zachovává vysokou popularitu v klinických i výzkumných aplikacích. S

pokračujícím rozvojem hardwaru a rekonstrukčních algoritmů se DTI dále zdokonaluje a často se propojuje s modernějšími technikami (např. HARDI, multi-shell zobrazování), které kompenzují zjednodušující předpoklady tenzoru. Spojení DTI a těchto novějších modelů povede k hlubšímu porozumění mikrostruktury mozku i k účinnějším nástrojům pro sledování biologie mozkových nádorů a posuzování integrity bílé hmoty.

3.2 Beyond-DTI metody

DTI zásadně proměnilo způsob, jakým klinici a výzkumníci studují dráhy bílé hmoty a mikrostrukturní integritu mozku. Tensorový model ale doprovází mnohá zjednodušení a limitace, jak již bylo zmíněno v předchozím textu. V reakci na tato omezení se rozvinula řada pokročilých dMRI technik, souhrnně označovaných jako Beyond-DTI. Tyto metody dokážou rozlišit více populací vláken v jednom voxelu, popsat negaussovské jevy v difuzi, oddělit různé tkáňové kompartmenty a dokonce odlišit vaskulární perfuzi od skutečné molekulární difuze.

3.2.1 Akviziční strategie

3.2.1.1 HARDI

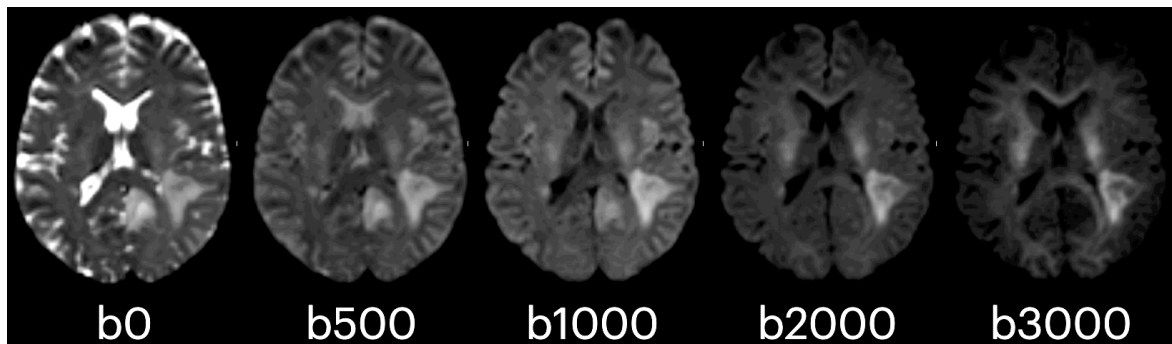
HARDI je akviziční strategie, která navazuje na základní principy DTI, ale jde o krok dál v počtu difuzně kódujících směrů. Namísto minimální sestavy 6-30 směrů, typické pro konvenční DTI, se při HARDI pořizuje 50 i více směrů difuzních gradientů, obvykle rozložených rovnoměrně po sféře (např. pomocí algoritmů pro elektrostatické odpuzování viz předchozí text). Zatímco DTI zpracovává data z menšího počtu směrů a vystačí si s jediným tenzorem popisujícím difuzi, HARDI sám o sobě není rekonstrukční metodou, nýbrž „bohatším“ akvizičním přístupem, který poskytuje hustší úhlové vzorkování difuzních jevů. Teprve následně mohou být tato HARDI data podrobena různým rekonstrukčním technikám (např. Q-ball imaging, spherical deconvolution) umožňujícím lépe postihnout složité vláknové konfigurace (křížení, sbíhání, větvení).

Hlavní výhodou HARDI je tedy výrazně vyšší úhlové rozlišení oproti DTI, což omezuje falešně nízkou anizotropii v místech s křížením vláken a poskytuje podrobnější popis směrů difuze (*Descoteaux et al, 2015*). V moderním neuroimagingu je HARDI cenný pro přesnější rekonstrukci vláken v oblastech s hustým a komplikovaným uspořádáním, například v centru semiovale, kde se potkává několik významných drah bílé hmoty. Cenou za toto zlepšení je ovšem delší doba skenování a vyšší nároky na hardware, který musí zvládnout vícenásobné snímání bez znatelného propadu SNR. Přesto se HARDI ve výzkumu i klinických aplikacích (např. předoperačním mapování drah) stává důležitým

prvkem, protože nad rámec pouhého tenzoru odhaluje mnohem komplexnější mikrostrukturu.

3.2.1.2 Multi-shell akvizice

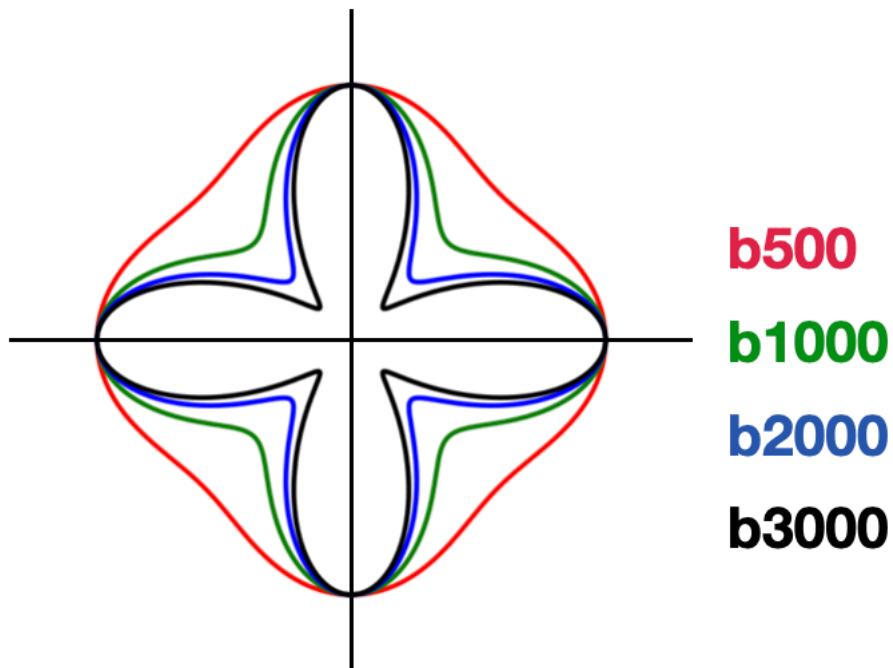
Dalším rozšířením oproti základnímu DTI je použití více b-hodnot v rámci jedné akvizice, což se označuje jako multi-shell dMRI. Zatímco klasické DTI pracuje obvykle s dvěma b-hodnotami (obvykle $b = 0$ a $b = 1000$), multi-shell přístup sbírá data při několika odlišných úrovních difuzního vážení (např. $b=0, 1000, 2000, 3000$ s/mm²). Každá z těchto tzv. shells dává mírně odlišný pohled na difuzní chování molekul vody: nižší b-hodnoty obsahují



Obr. 30: Infiltrativní high-grade gliom na multi-shell akvizici. Restrikce difuze v tumoru způsobuje zachování relativně vysokého signálu i za použití vysokých b-hodnot

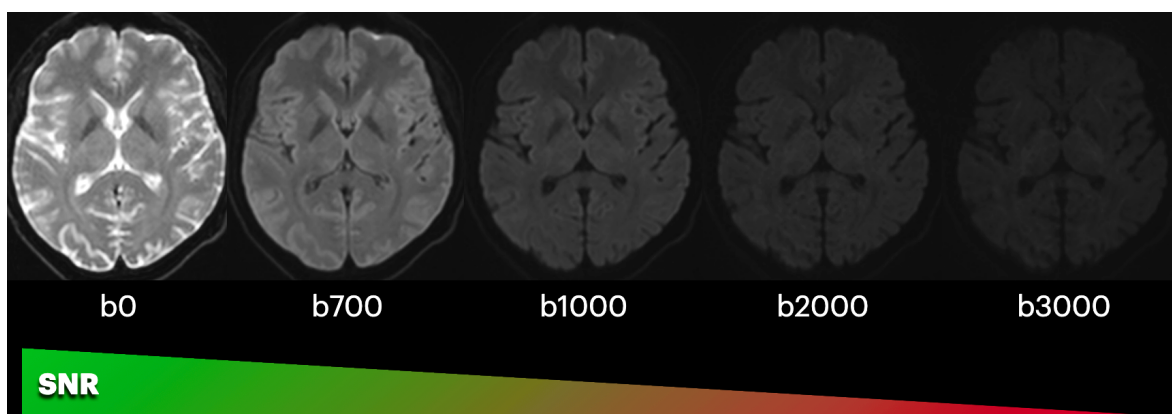
relativně velký podíl T2 vážení a zachycují volnější difuzi, zatímco vysoké b-hodnoty odhalují omezenou difuzi v hustějších strukturách. S vyššími b-hodnotami se též zvyšuje relativní podíl intracelulárního kompartmentu na výsledném signálu (*Assaf et al, 2005*).

Kombinací více b-hodnot se otevírá možnost uplatnění pokročilých více-kompartmentových a negaussovských modelů (např. NODDI, DKI), které mnohem lépe popisují heterogenitu tkáně. Tím se zvyšuje citlivost k detekci abnormalit, jež klasické DTI se svým jediným gaussovským kompartmentem může přehlédnout (*Vanden Bulcke et al, 2024*). Pro moderní neuroimaging, zvláště v onkologii nebo výzkumu neurodegenerativních chorob, se multi-shell zobrazování stává klíčovým výzkumným nástrojem, protože umožňuje odlišení různých difuzních procesů, např. intraaxonální versus extraaxonální difuze (*Assaf et al, 2005*).



Obr. 31: Grafické znázornění difuzního kontrastu a b-hodnot. S přibývajícím b-hodnotou ustupuje podíl T2 vážení a zvýrazňuje se zastoupení difuzní informace na signálu. Daní za vyšší difuzní kontrast je nižší celkové SNR obrazu.

Nevýhodou multi-shell protokolů je opět delší doba akvizice a nižší SNR vyšších b-hodnot. Další komplikací je interakce jednotlivých shells mezi sebou, např. v rámci směrového pokrytí nebo při eliminaci vířivých proudů. Tyto nevýhody lze ale v dnešní době zmírnit akceleračními technikami, výběrem vhodných gradientních pulzů a postprocessingu.

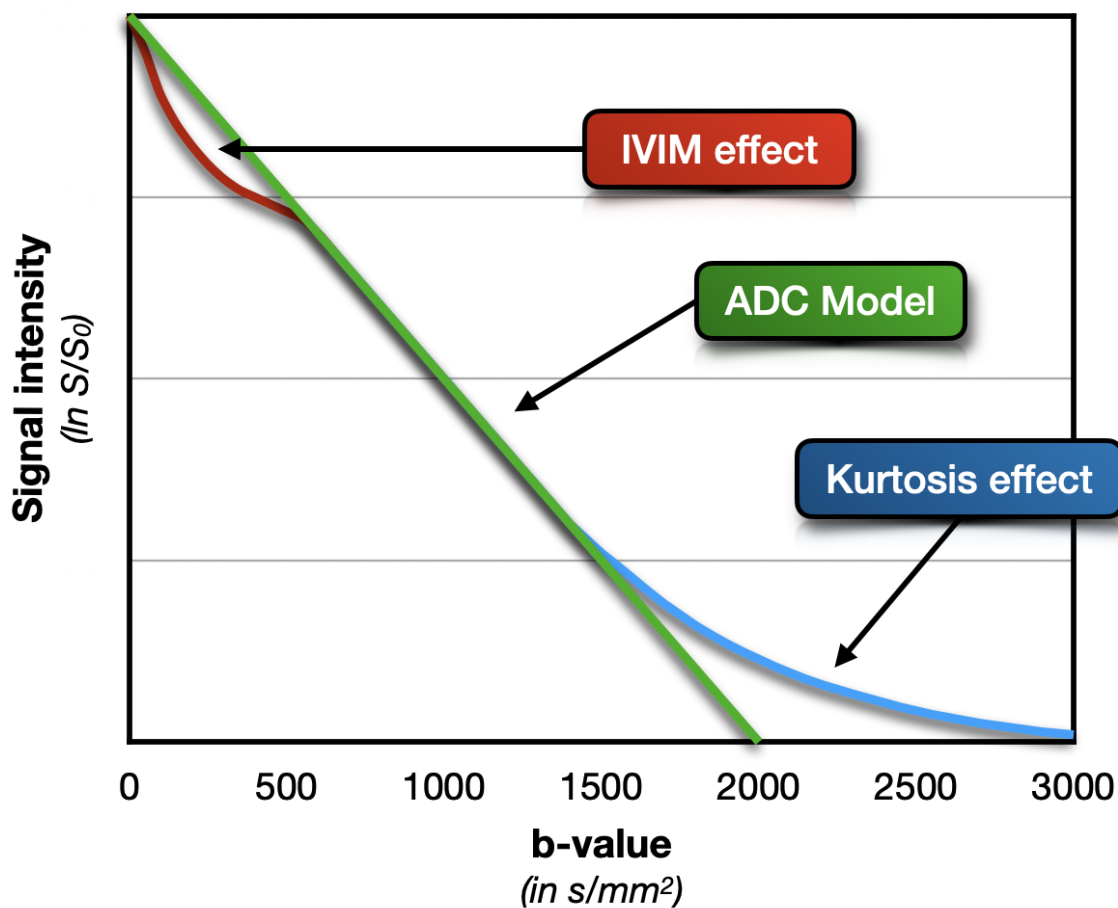


Obr. 32. Pokles signálu s b-hodnotou. S přibývajícím b-hodnotou klesá podíl T2 signálu a nelineárně se snižuje i celkové SNR. Obrazy výše jsou z jedné multishell akvizice, všechny s indentickou úrovní a šířkou okna v DICOM vieweru.

3.2.2. Rekonstrukční metody

3.2.2.1 Diffusion Kurtosis Imaging

Základní odlišnost DKI od klasického DTI modelu je zohlednění faktu, že pohyb vody v biologických tkáních často vykazuje odchylky od čistě gaussovského průběhu (*Jensen et al, 2005*). Zatímco DTI k popisu útlumu signálu využívá Stejskal-Tannerovu rovnici, DKI přidává tzv. kurtózní člen k popisu odchylky od gaussovské distribuce difuzních posunů. Tento přístup odráží skutečnost, že buněčné membrány, makromolekuly a další strukturální bariéry ovlivňují rozložení posunů vody více, než by předpokládal ideální gaussovský model.



Obr. 33: ADC, IVIM a DKI modely. Signálová křivka v závislosti na b-hodnotě demonstruje odchylky od předpokládaného signálu dle ADC v modelu v závislosti na efektu pseudodifuze v nízkých b-hodnotách (IVIM) a v závislosti na tkáňové heterogenitě v oblasti vysokých b-hodnot (Kurtosa).

DKI vyžaduje měření alespoň na dvou nenulových b-hodnotách (typicky kolem 1000-2000 s/mm²), aby bylo možné odhadnout nejen standardní difuzní tenzor, ale také tenzor kurtózní, který popisuje míru odchylky od gaussovského chování. Z této kombinované aproximace se odvozují metriky jako střední kurtóza (MK), axiální kurtóza (AK) a radiální kurtóza (RK). MK průměruje kurtózu napříč všemi směry a představuje globální měřítko komplexity tkáně; AK a RK pak popisují změny v hlavním, resp. kolmém směru difuze.

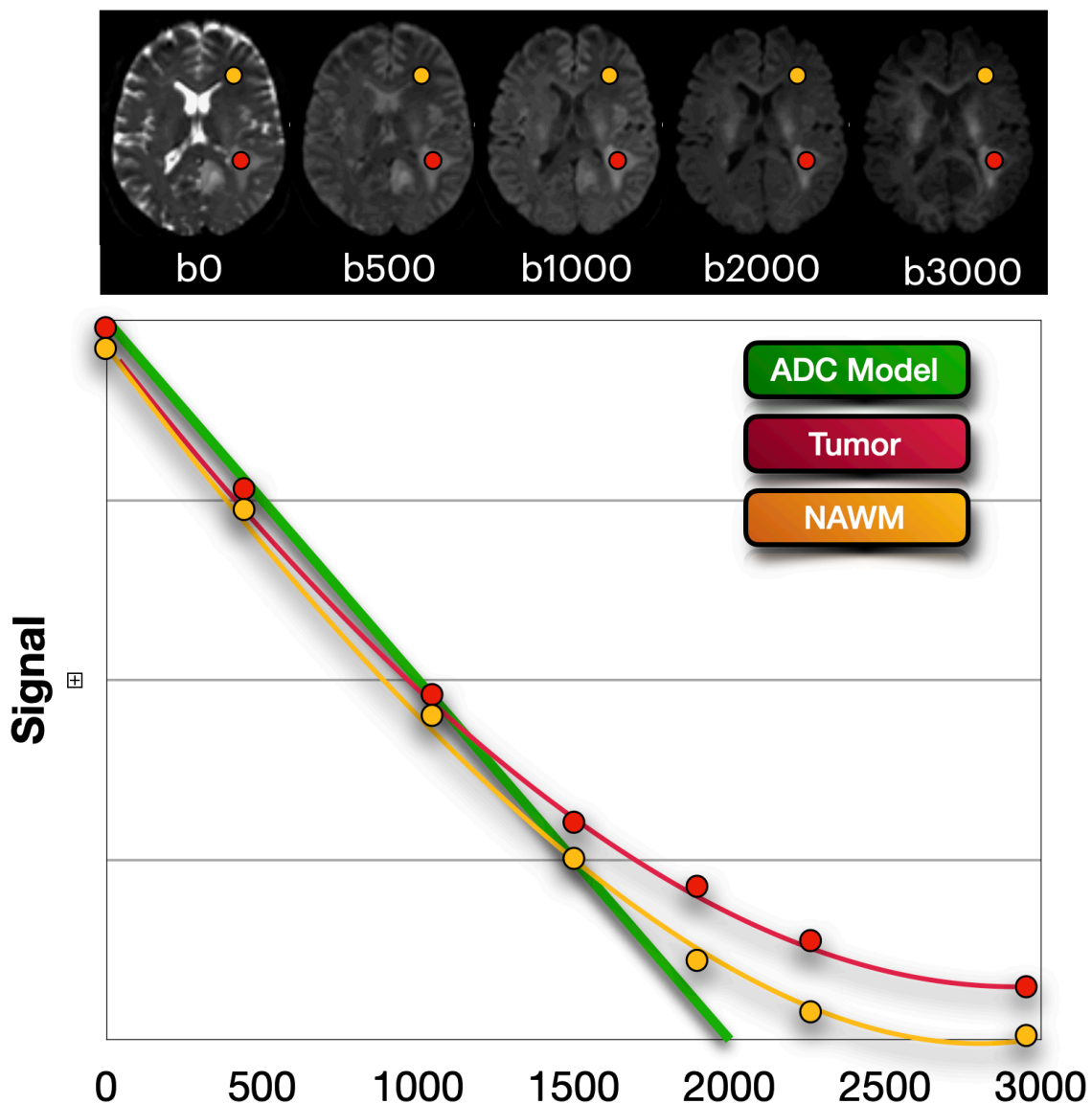
Využití ve výzkumu a klinice

DKI se osvědčilo při detekci jemných mikrostrukturních změn, jež unikají standardnímu DTI. U nádorů mozku mohou vysoce buněčné oblasti vykazovat zvýšené hodnoty kurtózy, což odráží heterogenitu tkáně danou heterogenními nádorovými buňkami (*Abdala et al., 2020*). Rovněž odlišení infiltrace nádoru od okolního vasogenního edému může být přesnější, neboť edematózní tkáň se v dimenzi kurtózy často projevuje jinak než skutečně omezená difuze v nádorové zóně (*Cao et al., 2020*). DKI se navíc zkoumá i v kontextu časných neurodegenerativních změn (např. u Alzheimerovy choroby), kde se mikrostrukturální abnormality objevují dříve než makroskopická atrofie (*Zhang et al., 2023*).

Hlavním omezením DKI je vyšší nárok na SNR i na delší skenování (více b-hodnot, dostatečný počet směrů). Interpretace kurtózních parametrů je klinicky méně intuitivní a zatím neexistují univerzálně přijaté cut-offy pro oddělení patologie od zdravého stavu. S postupným rozšiřováním této metody však DKI nabývá v pokročilých vědeckých protokolech na významu.

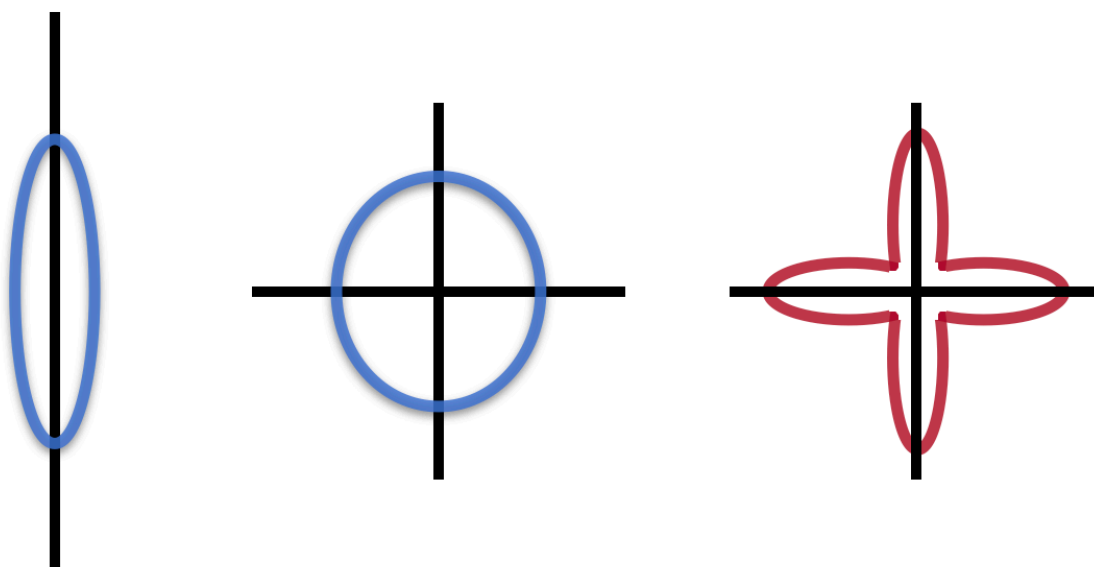
3.2.2.2 Ball-and-Stick model

Ball-and-Stick model je jeden z nejstarších a nejrozšířenějších vícekompartmentových modelů používaných k popisu difuzní MRI v oblastech se složitou vláknovou architekturou (*Behrens et al., 2003*). Jeho klíčovou myšlenkou je rozdělit signál ve voxelu na dvě základní složky:



Obr. 34: DKI u high-grade gliomů. Graf ilustruje relativní intenzitu signálu high-grade gliomu (červená) a normálně vzhlížející bílé hmoty (NAWM, žlutá). Ve viabilních oblastech high-grade gliomů je difuzní kurtoza zvýšená, což je dááno do souvislosti s vyšší tkáňovou a buněčnou heterogenitou. To se na dMRI projevuje jako vyšší signál při vysokých b-hodnotách, než jaké předpokládá ADC model.

- „Stick“ představuje ideální vláknitou strukturu, ve které dochází k difuzi pouze podél jedné osy (nulová difuze v kolmých směrech). Tento kompartment modeluje anizotropní pohyb vody uvnitř axonálních svazků.
- „Ball“ reprezentuje izotropní difuzní prostředí, tedy volný pohyb vody ve všech směrech, odpovídající například extracelulárnímu prostoru nebo CSF.



Obr. 35: DTI vs Ball-and-stick model. DTI umí relativně dobře popsat vysoce anisotropní dráhy bez komplikované anatomie (vlevo). V případě větvení nebo křížení vláken ale DTI falešně interpretuje tuto anatomii jako oblasti s nízkou FA (uprostřed). Beyond-DTI modely jako např. Ball-and-Stick (vlevo) dokáží lépe popsat mikroarchitekturu bílé hmoty v případě větvení vláken.

Pomocí tohoto jednoduchého rozdělení lze ve voxelu detekovat nejen hlavní směr vláken, ale i existenci více vláknových populací (pokud se model rozšíří na vícestickovou variantu). Ball-and-Stick model je proto schopen rekonstruovat křížení, sbíhání či větvení vláken, kde klasický DTI model selhává. DTI by v takových místech falešně vykazoval nízkou anizotropii, zatímco Ball-and-Stick správně identifikuje vícesměrné struktury. Tento model umožňuje nejen identifikovat hlavní vláknové směry ve složitých regionech, ale i kvantifikovat pravděpodobnosti, s jakými jednotlivé směry přispívají k naměřenému signálu.

I tento model má svá omezení. Ball-and-Stick model předpokládá ideální, nekonečně tenká vlákna a zanedbává složitější mikrostrukturní charakteristiky, jako je šířka axonů, disperze jejich orientací nebo interakce mezi kompartmenty. Také vyžaduje kvalitní HARDI, případně multi-shell data s dostatečným úhlovým rozlišením, kontrastem a dobrým SNR. V místech s výraznou orientační disperzí (např. šedá hmota) nemusí Ball-and-Stick model podávat zcela přesný obraz (Afzali et al., 2021). Přesto tvoří důležitý

základ pro pokročilou traktografii a inspiroval řadu novějších vícekompartmentových modelů, jako např. NODDI.

3.2.2.3 Q-Ball Imaging

QBI je pokročilá rekonstrukční technika, která navazuje na rozšířené akviziční schéma s vyšším počtem difuzních směrů (*Tuch et al., 2004*). Namísto jednoho tenzoru či jednoho gaussovského procesu se QBI opírá o výpočet tzv. Orientation Distribution Function (ODF), tedy funkce popisující, jak je ve voxelu difúzní pohyb vody rozložen napříč různými směry. Zatímco tradiční DTI může v oblastech křížení vláken uměle snižovat anizotropii, QBI díky hustějšímu úhlovému vzorkování dokáže detekovat vícero vtcholů difuzního signálu, čímž přesněji rozlišuje komplikovanou vláknovou architekturu (např. crossing, kissing či branching fibers).

Hlavním krokem QBI je aproximace funkce, jež transformuje naměřené signály při různých směrech a b-hodnotách (zpravidla jedné střední až vyšší) do ODF. Pro tento výpočet se v původních formách využívá tzv. Funk-Radonova transformace, která převádí naměřenou sférickou distribuci difuzních signálů na prostor orientací vláken. Získaná ODF tak v každém voxelu poskytuje informaci o počtu a orientaci hlavních směrů difuze. Díky vyšší úhlové citlivosti umožňuje QBI detailní traktografii v oblastech komplexní axonální mikrostruktury.

Za nevýhodu QBI lze považovat vyšší nárok na počet difuzních směrů (typicky 60 a více) a tím i delší dobu skenování ve srovnání s konvenčním DTI. Navíc je pro úspěšnou rekonstrukci potřeba relativně vysoké SNR a použití robustních rekonstrukčních metod. Přesto, jako jedna z prvních metod využívajících HARDI, QBI otevřelo cestu dalším pokročilým postupům, jež posouvají možnosti neinvazivní charakterizace mikrostruktury bílé hmoty nad rámec jednoho tenzoru.

3.2.2.4 Spherical Deconvolution

Spherical Deconvolution je další pokročilá rekonstrukční metoda pro analýzu difuzních MR dat, typicky nasnímaných v režimu HARDI nebo dokonce multi-shell (*Tournier et al., 2007*). Základní myšlenkou je převést naměřený difuzní signál na Fiber Orientation Distribution (FOD), což je funkce, jež ve voxelu popisuje, kolik vláken a v jakých směrech

probíhá. Na rozdíl od Q-ball imaging, které odhaduje obecnou ODF, spherical deconvolution se pokouší explicitně „dekonvolvovat“ naměřená data s tzv. „response function“, modelující, jak vypadá signál z jednoho ideálního svazku vláken. Díky tomu dokáže FOD lépe potlačit šum a přesněji rozlišit vícenásobné vláknové populace.

Velkou předností spherical deconvolution je citlivost k vícečetným, anebo i slabým průběhům vláken ve stejném voxelu: namísto falešně snížené anizotropie v křížicím se regionu, jak často vidíme u DTI, FOD profil jasně indikuje několik vrcholů. Pro mozkové nádory, které narušují nebo přemísťují svazky bílé hmoty, to otevírá možnost spolehlivějších traktografických rekonstrukcí. V praktickém nasazení je ale nutné počítat s tím, že spherical deconvolution předpokládá známou či dobře odhadnutelnou response function zdravých vláken, což se v patologicky změněné tkáni nemusí zcela naplnit. Současně, jako každá HARDI metoda, vyžaduje více směrů difuze a dostatečně vysoké SNR.

3.2.2.5 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging

NODDI vzniklo z potřeby mapovat biologicky smysluplné parametry mozkové tkáně, překračující pouhý popis anizotropie nebo gaussovské difuze. Na rozdíl od DTI či DKI, které se opírají o tenzorový nebo kurtózní popis, NODDI zavádí vícekompartmentový model navržený explicitně k rozlišení intra- a extra-neuritových prostor (*Zhang et al., 2012*). V rámci každého voxelu se voda rozdělí na:

1. **Intraneuritový kompartment**, reflektující prostor axonů či dendritů s výraznou restrikcí a orientací.
2. **Extraneuritový kompartment**, zahrnující intersticiální extracelulární prostor s volnější, izotropnější difuzí.
3. **Případnou složku volné vody** (např. CSF) dle konkrétní implementace modelu.

Z tohoto rámce NODDI odvozuje dvě hlavní metriky. Neurite Density Index (NDI) popisuje frakci objemu obsazenou neurity, a tedy představuje aproximaci axonálního či dendritického obsahu. Orientation Dispersion Index (ODI) kvantifikuje, do jaké míry jsou

tyto neurity orientačně koherentní nebo naopak rozvětvené, čímž rozlišuje kompaktně uspořádané svazky od vláken s četnými odbočkami.

V případě nádorů mozku může model NODDI pomoci odlišit infiltraci od čistého edému (Okita *et al.*, 2021). Zatímco standardní DTI může v obou případech zaznamenat pokles FA, NODDI dokáže odhalit, zda je nižší anizotropie důsledkem snížené hustoty neuritů nebo vyššího podílu extracelulárního prostoru.

Omezení a praktické aspekty

Pro NODDI jsou nutné multi-shell akvizice, tedy alespoň dvě výrazně odlišné b-hodnoty, aby bylo robustně rozlišeno chování intra- a extraneuritového signálu. To nevyhnutelně prodlužuje dobu skenování a může snižovat SNR na vysokých b-hodnotách, což je pro pacienty s nádory často problematické. Také fáze modelování je složitější a vyžaduje speciální software i větší výpočetní kapacitu.

3.2.2.6 Intravoxel Incoherent Motion

Zatímco DTI, DKI a NODDI se zaměřují převážně na mikroskopické (buněčné) prostředí difuze, IVIM model rozlišuje makroskopickou interakci mezi difuzí v tkáni a lokální mikrovaskulární perfuzí (Bihan *et al.*, 1988). IVIM předpokládá, že difuzně vážený signál se skládá ze dvou složek: pomalejší, skutečné difuze odrážející molekulární pohyby vody v tkáni a rychlejší pseudodifuzní složky pocházející z proudění krve v kapilární síti.

IVIM vyžaduje sběr dat při více nízkých b-hodnotách (např. $<200 \text{ s/mm}^2$) pro zachycení pseudoperfuze, a zároveň vyšší b-hodnoty pro zmapování samotné difuze. Prostřednictvím bi-exponenciálního fitu pak IVIM určuje parametry jako:

- **D**: skutečný difuzní koeficient, odpovídající molekulárnímu pohybu vody.
- **D***: pseudodifuzní koeficient, popisující mikrovaskulární tok.
- **f**: perfuzní frakce, určující, jak velký podíl signálu vytváří krevní tok.

U nádorů mozku lze IVIM parametry využít k objasnění změn v mikrovaskulární struktuře. Vysoce vaskularizované tumory mohou mít zvýšenou perfuzní frakci (f) a

pseudodifuzi (D^*), zatímco nekrotická či špatně prokrvená nádorová jádra mohou mít velmi nízkou perfuzní složku, což je odlišuje od okolní životaschopné nádorové tkáně. Takto IVIM může doplňovat klasické perfuzní techniky, jako je DSC nebo ASL, a nabízí další pohled na vaskulární hustotu a průtok.

IVIM analýza však bývá citlivá na šum, na pohybové i rekonstrukční artefakty, jelikož oddělit pomalou a rychlou složku difuze vyžaduje přesné měření signálu při nízkých b-hodnotách, kde se často uplatňuje silné $T2/T2^*$ vážení nebo susceptibilitní zkreslení. Pro spolehlivou detekci IVIM parametrů je tudíž zásadní dobře optimalizovaný protokol i robustní algoritmus pro modelování. Zvýšená složitost metodiky může brzdit plošné klinické nasazení bez specializovaného zázemí. Pro ilustraci viz obr. 30 na předchozích stránkách.

3.2.6 Praktické aspekty a budoucí směřování

Všechny zmíněné přístupy nad rámec DTI poskytují podrobnější vhled do mikrostruktury tkáně, křížení vláken či perfuzní dynamiky, a tím zmírňují základní omezení standardního tenzorového zobrazování. Každá metoda však zároveň klade dodatečné nároky:

Delší doba akvizice: Snímání mnoha b-hodnot nebo vysokého počtu směrů prodlužuje vyšetření, což je problematické u některých pacientů.

Vyšší požadavky na SNR: Vysoké b-hodnoty a mnoho směrů signál zeslabují, tudíž je výhodné použití výkonných cívek a vyšších magnetických polí (3 T či dokonce 7 T).

Složitá rekonstrukce a interpretace: Fitování modelů je výpočetně náročné a vyžaduje specializovaný software. V neuroonkologii se navíc pokročilé metriky obtížně posuzují bez hlubších znalostí biologie nádorů a principů zobrazování.

Navzdory těmto obtížím se využití beyond-DTI v neurovědách rozšiřuje. Kvantitativní popis patologických afekcí může usnadnit personalizovaný terapeutický přístup a s dalším rozvojem akceleračních metod (nyní hlavně založené na rekonstrukce s využitím umělé inteligence) může být pokročilé dMRI proveditelné i v klinické praxi. Vylepšení hardwaru a algoritmů tak přiblíží tyto sofistikované přístupy běžnému využití v neuroonkologii, kde

by mohly přinést přesnější diagnostiku, kvalitnější chirurgickou navigaci a dřívější zachycení selhání léčby či recidivy.

3.2.7 Závěr

DTI se stalo základním nástrojem kvantitativního zobrazování bílé hmoty, avšak jeho zjednodušující předpoklady jako např. jediný kompartment s gaussovskou distribucí difuze či omezené úhlové vzorkování, neumožňují zcela zachytit komplexitu mozkové tkáně, zejména v patologických stavech. Pokročilé beyond-DTI techniky tato omezení překonávají zvýšením úhlového rozlišení (HARDI), zahrnutím negaussovské difuze (DKI), rozlišením kompartmentů (NODDI) či zohledněním mikrocirkulace (IVIM). Každá metoda tak přináší detailnější zobrazení mozkové mikrostruktury, kterou DTI samo o sobě nezachytí.

Ačkoli skenovací doba, požadavky na SNR a složitost interpretace představují významné překážky, zdokonalující se technologie MR přístrojů i rekonstrukcí dělají tyto přístupy stále dostupnějšími. V neuroonkologii a dalších oborech, kde je důležité porozumět jemné struktuře tkáně, nabízí beyond-DTI velký potenciál pro zvýšení diagnostické přesnosti i léčebné účinnosti. Jejich detailní, kvantitativní charakteristika normální i postižené tkáně na mikroskopické úrovni napomáhá personalizovanému plánování intervencí a sledování léčebných výsledků.

4. Preprocessing difuzních dat

Preprocessing představuje zásadní fázi v analýze dMRI dat, při níž se surové obrazy převádějí do formy vhodné pro spolehlivé odhady metrik odvozených z difuze. Akvizice dMRI je citlivá na celou řadu artefaktů - od systémových nedokonalostí přes pohyby pacienta až po rozdíly v susceptibilitě tkání, které mohou významně ovlivnit přesnost počítaných metrik. Systematickým použitím postupů pro potlačení šumu, korekci anatomických distorzí či kompenzaci pohybů lze tyto rušivé faktory omezit a zlepšit reprodukovatelnost napříč studiemi.

4.1 Odstranění šumu

Zdrojové difuzně vážené obrazy obvykle vykazují nízké SNR, zejména při vysokých hodnotách b či při menší velikosti voxelů. Tento fakt komplikuje odhad difuzních parametrů a šum může navíc uměle navyšovat metriky typu FA (*Farrel et al., 2007*), případně zkreslovat mikrostrukturní modelování. Eliminací těchto náhodných fluktuací signálu (thermal noise) lze zvýšit kvalitu získaných difuzních dat. Denoising obvykle předchází dalším krokům typu korekce pohybu a zkreslení, aby se následné algoritmy opíraly o data s minimální úrovní šumu, v některých případech je ale lze použít i na data částečně předzpracovaná (např. P2S algoritmus).

4.1.1 Metody

4.1.1.1 Prostorové vyhlazování (Gaussova filtrace)

Klasické vyhlazování (např. Gaussovým kernelem) omezí vysokofrekvenční šum, ale může rozmazat jemné anatomické detaily (např. ostré hranice tumoru nebo drobné rozdíly v orientaci vláken). Ačkoliv jde o snadno implementovatelný postup, nadměrné vyhlazení snižuje přesnost traktografie či mikrostrukturních metrik, obzvláště v případě malých či heterogenních patologií.

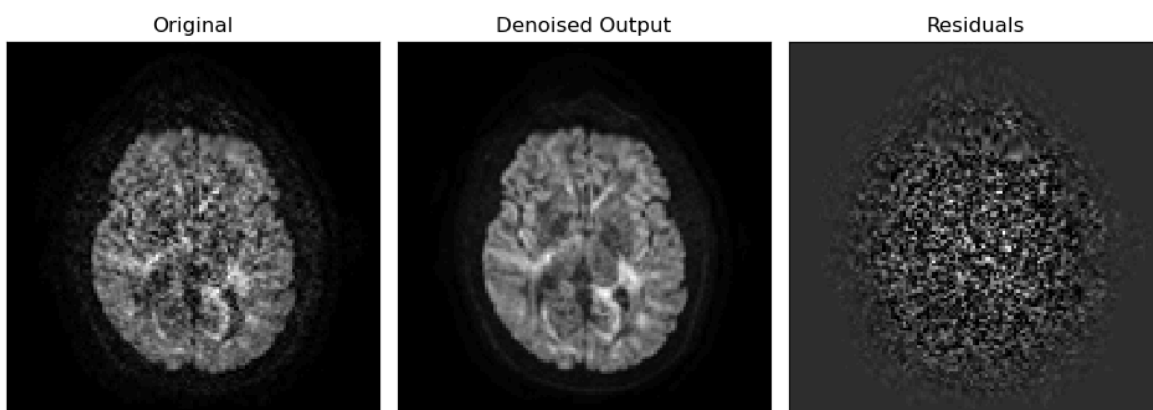
4.1.1.2 Denoising založené na PCA (MP-PCA)

Marchenko-Pastur Principal Component Analysis (MP-PCA) využívá redundanci napříč směry difuze a v lokálních prostorových blocích (*Veraart et al., 206*). Modelováním

spektra vlastních hodnot v lokální datové matici dokáže MP-PCA identifikovat složky odpovídající šumu a vyloučit je z rekonstrukce signálu. Tato metoda zvyšuje SNR s minimálním vyhlazením struktury a ač výpočetně náročnější, je preferovaná oproti prostému gaussovskému filtru.

4.1.1.3 AI-based denoising (Patch2Self, P2S)

Nedávné pokroky v self-supervised AI umožňují výkonné metody pro odstraňování šumu, které nepotřebují externí tréninková data. Například algoritmus Patch2Self využívá prostorové i úhlové redundance v difuzních signálech a dokáže tak lépe oddělit šum od získaného signálu (Fadnavis et al., 2022). Tyto přístupy často předčí tradiční metody v zachování hran a jemných mikrostrukturních rysů, vyžadují však dostatečně husté vzorkování (více směrů, více b-hodnot), aby se algoritmus mohl spolehlivě natrénovat.



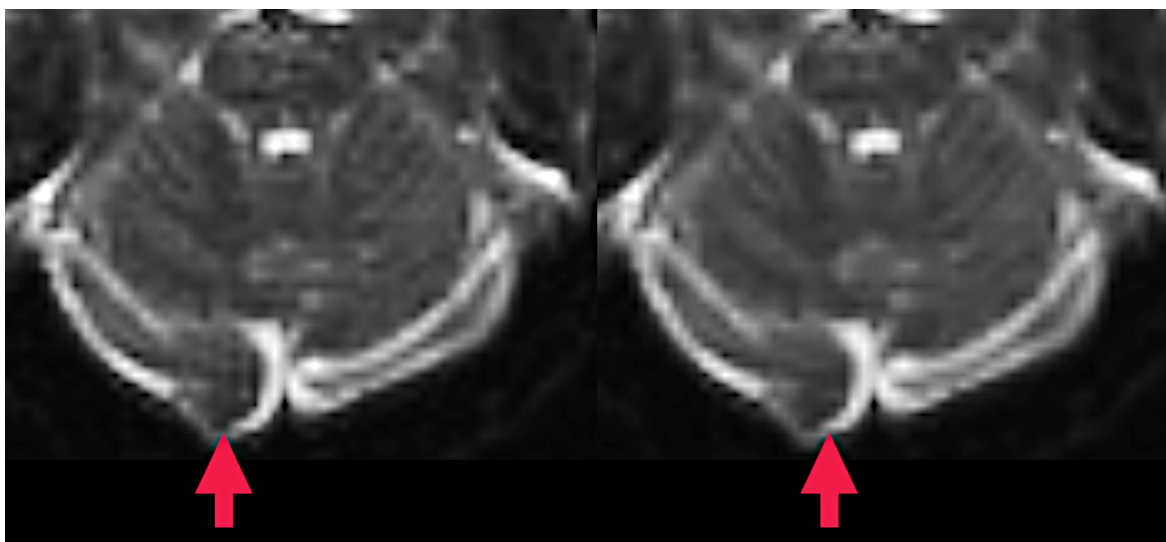
Obr. 36: Patch2Self denoising. Směrový b2000 obraz před (vlevo) a po (uprostřed) denoisingu. Kvalita denoisingu se dá posuzovat na reziduálních mapách, kde by měl být přítomný pouze šum a neměly by být patrné obrysy anatomických struktur.

4.2 Korekce Gibbsových artefaktů

Gibbs ringing je artefakt v MRI, který se projevuje oscilacemi (většinou prstenci) v okolí ostrých hran či přechodů intenzity v obraze. Hlavní příčinou je “k-space truncation”, tedy nedostatečné (příliš hrubé) vzorkování signálu ve Fourierově doméně. V ideálním případě by se měla zachytit kompletní vysokofrekvenční složka všech okrajů, ale v reálných akvizicích bývá frekvenční rozsah k-prostoru omezený z technických důvodů. V důsledku

toho pak konečný obraz vykazuje v blízkosti ostrých kontrastních rozhraní oscilační maxima a minima, která nemají biologický původ, ale pramení z vlastností Fourierovy transformace frekvenčně podvzorkovaného signálu.

V klinické praxi lze Gibbs ringing často spatřit kolem okrajů komor či na pomezí kosti a tkání s vysokou intenzitou signálu (likvor, tuk). Z hlediska interpretace může toto zvlnění maskovat drobné struktury, připisovat jim falešné hodnoty signálu anebo způsobovat falešné zvýšení/snížení intenzit v místech, kde se setkávají tkáňové rozhraní. Akviziční strategie pro redukci tohoto artefaktu spočívá v redukci FOV či zvětšení akviziční matice. Obecně platí, že čím hustěji a věrněji se vzorkuje k-prostor, tím menší je riziko Gibbs ringing artefaktu, v praxi je ale minimální dosažitelná velikost voxelu dána SNR a hardwarovými možnostmi použitého MR systému.



Obr. 37: Korekce gibbsových artefaktů. Na obrázku před korekcí (vlevo) jsou patrné gibbsovy artefakty z ostrého přechodu intenzit mezi likvorem a falx cerebelli. Po korekci jsou tyto artefakty významně redukovány, navíc je ale patrné mírné rozmazání obrazu, které bývá součástí těchto algoritmů. Zprocesováno pomocí *mrdegibbs* příkazu v MRtrix3. Obrazová data přednesena se zostřujícím filtrem, pro zvýraznění gibbsových artefaktů.

4.2.1 Způsoby korekce

4.2.1.1 Subvoxel shift reconstruction

Mírný posun rekonstruované mřížky (např. o půl voxelu ve směru frekvenčního či fázového kódování) může potlačit část zvonění (*Kellner et al., 2016*). Efektivita tohoto přístupu závisí na konkrétním akvizčním schématu a často s sebou nese mírné rozmazání výsledného obrazu. Tento přístup používá například příkaz `mrdegibbs` v knihovně MRtrix3.

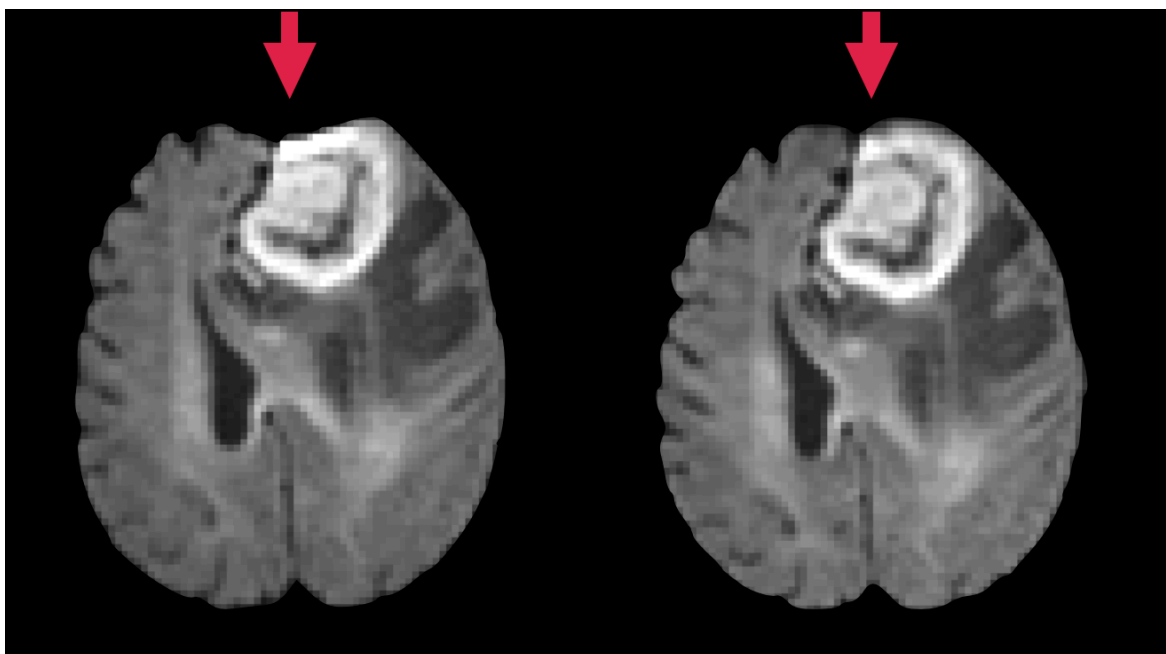
4.2.1.2 Total Generalized Variation Regularization

Metody založené na regularizaci omezují oscilační prvky v obraze, přičemž se snaží zachovat skutečné hrany. Při nevhodném nastavení může ale dojít k nadměrnému vyhlazení či k reziduálním artefaktům (*Veraart et al., 2016*).

4.3 Korekce susceptibilitou indukovaných distorzí

V EPI zobrazování vyvolávají nehomogenity lokálního magnetického pole (často v okolí dutin, mastoidů nebo v místech resekcí) posun voxelů podél osy fázového kódování, který neodpovídá anatomickým reáliím. Tento jev se nazývá susceptibilitou indukované distorze (SID) a toto geometrické zkreslení signálu je výraznější při použití vyšších polí (≥ 3 T), v přítomnosti kovových implantátů či chirurgických svorek a při akvizicích s dlouhým echotrainem. U difuzního zobrazování mohou taková zkreslení závažně narušit vzájemnou registraci difuzních a strukturálních obrazů a zkreslovat výpočty difuzních metrik. SID jde redukovat již při akvizici, jednak tedy výběrem magnetického pole přístroje (1,5T či 3T), druhak zkrácením délky ETL. Možností je několik a jsou popsány v předcházejícím textu, např. se ale jedná o paralelní zobrazování, partial fourier akvizice či multi-shot EPI. Alternativou je použití jiného typu pulzní sekvence (např. SE DWI s radiálním readoutem). Kompletní redukce SID je ale téměř nemožná a kroky k její redukci jsou často draze vyplaceny jinými negativními dopady zvolených přístupů - např. prodloužený akviziční čas či geometrické rozostření obrazu. Nejpraktičtější přístupem je tedy rozumná redukce SID v rámci akvizice metodami bez přílišných kompromisů (např.

kombinace parallel imaging + multiband) a následná korekce SID postprocessingem (*Port et al., 2000*).



Obr. 38: Korekce SID. Na obrázku před (vlevo) a po korekci (vpravo) patrna náprava anatomických distorzí z dlouhého EPI readoutu. Korigováno pomocí FSL top-up za využití b0 obrazů s obráceným fázovým kodováním.

4.3.2 Způsoby korekce

4.3.2.1 Korekce na základě B0 mapy

Nejpřímějším postupem je pořízení doplňující mapy magnetické nehomogenity B0, a to buď před, či po dMRI sekvenci (např. GRE sekvencí s rozdílnými echo časy). Tato B0 mapa kvantifikuje, o kolik se lokálně liší magnetické pole od jeho referenční (ideální) hodnoty. Z tohoto rozdílu se vypočítá tzv. voxel displacement map, jež udává, jak moc je EPI obraz deformován ve směru fázového kódování. Následný „unwarping“ přepočítá geometricky posunuté voxely do jejich správné polohy (*Jezzard et al., 1995*). Metoda je přesná, pokud magnetické pole zůstává po dobu akvizice stabilní a nedošlo k významnému pohybu pacienta či driftu gradientů. Jakýkoli posun hlavy mezi sebráním B0 mapy a dMRI dat může však snížit spolehlivost korekce.

4.3.2.2 Phase-Encoding Reversal

Další vhodnou možností je pořídít EPI data se dvěma opačnými směry fázového kódování (např. AP + PA). Každá z těchto akvizic vykazuje jinou deformaci, a rozdíl mezi nimi tak odhaluje susceptibilitní pole (*Andersson et al., 2003*). Algoritmus TOPUP (součást balíku FSL) na základě těchto dvou opačně kódovaných objemů spočítá **syntetickou B0 mapu**, která poté slouží k současné korekci všech difuzních směrů ve výsledném datasetu. Předností tohoto postupu je, že nevyžaduje další speciální mapu B0 pole ani další hardware - vystačí si s jednou rychlou EPI akvizicí s obráceným fázovým kódováním. Výsledná korekce bývá velmi věrná, pokud se podaří vyvarovat pohybu a obě akvizice jsou časově blízko sebe.

4.3.2.3 Synb0-DISCO a syntetické B0 obrazy

Relativně nově se v oboru objevují metody, které generují syntetické b0 obrazy z anatomických (T1 či T2) sekvencí pomocí pokročilých algoritmů (často založených na AI a machine learningu). Jedním z reprezentantů je Synb0-DISCO (Distortion Correction), jež nevychází z reálně naměřené B0 mapy ani z opačného fázového kódování, nýbrž matematicky „předpovídá“, jak by měl b0 EPI obraz teoreticky vypadat, kdyby nebyl zasažen magnetickými deformacemi (měl nekonečný bandwidth). Následně lze tento b0 obraz využít TOPUP algoritmu (*Schilling et al., 2020*).

Výhodou Synb0-DISCO je, že nepotřebuje další akvizici ani speciální hardware: v podstatě stačí strukturální (T1) snímek a algoritmus vytrénovaný na párových datech (reálné a syntetické b0). Problémem mohou být nestandardní anatomické změny (resekční dutiny, implantáty) nebo situace, kdy se anatomická sekvence výrazně liší od stavu při EPI. Přestože Synb0-DISCO a podobné metody nejsou dosud tak široce rozšířené jako B0 mapy či TOPUP, jejich praktická využitelnost roste s lepší dostupností strojového učení a validací na rozsáhlých datech.

4.3.2.4 Nelineární registrace na strukturální MRI

V případě, že není k dispozici B0 mapa ani EPI s opačným fázovým kódováním, lze EPI deformace přibližně korigovat nelineární registrací na vyšší rozlišení T1- či T2-vážený sken. Algoritmus hledá deformaci, jež co nejlépe zarovná EPI signál s anatomickými

strukturami. Problémem však je, že obrazová registrace nerozlišuje mezi skutečnými anatomickými rozdíly a deformací pole, což může vést k částečně chybnému „roztahení“ či „zkomprimování“ tkáně. Tato metoda proto bývá méně přesná než postupy využívající skutečnou fyzikální mapu magnetické nehomogenity, ale v nouzi poskytne aspoň hrubou korekci.

4.4 Korekce pohybu

Protokoly dMRI typicky vyžadují stovky a tisíce snímků (při různých směrech gradientů), takže i drobné pohyby hlavy vedou k nesouladu mezi jednotlivými akvizicemi a fluktuacím intenzity signálu. Tyto artefakty mohou vyvolat ztrátu signálu nebo narušit přesnost odhadu difuzních parametrů. U pacientů s nádory mozku, kteří se mohou potýkat s bolestmi či sníženou schopností zůstat v klidu, je pohybovou artefaktizací zasažena značná významná část měření.

4.4.1 Způsoby korekce

4.4.1.1 Rigid-Body Registration

Každý difuzně vážený objem se registruje na referenční (často $b=0$) snímek pomocí šesti parametrické transformace (3 rotace, 3 translace). Po každém kroku se sledují metriky podobnosti (např. mutual information), aby se dosáhlo konzistentní polohy voxelů napříč různými směry. Algoritmus pokračuje v iteracích jednotlivých kroků dokud není schopen dosáhnout lepšího výsledku. Potenciálním problémem mohou být vířivé proudy, které deformují anatomii mezi jednotlivými volumy - zatímco rigidní registrace předpokládá konstantní anatomii. Příkladem je FLIRT algoritmus ve FSL knihovně (*Jenkinson et al., 2002*)

4.4.1.2 Korekce pohybu v rámci 3D volumu

U výrazných pohybů, obzvláště u nekooperativních pacientů, může dojít k výraznému posunu i mezi jednotlivými vrstvami jednoho 3D volumu. V takové případě je nutné s každým řezem manipulovat individuálně a provést tzv. intra-volume registration. Tento postup již vyžaduje větší výpočetní sílu a často zahrnuje dopočítávání a odhadování chybějících hodnot.

4.4.1.3 Outlier detection and replacement

Automatizované nástroje (např. FSL's eddy) dokážou identifikovat snímky či řezy, které se kvůli prudkému pohybu či nestabilitě gradientu výrazně vymykají očekávanému signálovému profilu. Vyřazením či nahrazením těchto „outlierů“ syntetickým volumem s dopočítávanými signály jednotlivých voxel (na základě informací ze zbytku akvizice) se zlepšuje fit modelů. Nahrazením poškozených dat „zprůměrovanými“ náhradními volumy lze dosáhnout lepších výsledků než jejich prostým vyřazením (*Andersson et al., 2016*).

4.5 Korekce vířivých proudů (Eddy Currents)

Při dMRI se difuzní gradienty zapínají a vypínají velmi rychle, aby dosáhly vysokého difuzního vážení s minimálním akvizičním časem a co nejnižšího TE pro redukci T2* vázaných artefaktů. Prudké změny však indukují tzv. eddy proudy v kovových částech skeneru, které přetrvávají i po skončení hlavního pulzu. Tyto sekundární toky pak vyvolávají drobná lokální magnetická pole, jež vedou k prostorovým zkreslením a změnám intenzity. Pokud zůstanou nekorigované, systematicky ovlivňují difuzní metriky, jelikož každý směr gradientu může trpět jiným zkreslením, které je zpravidla stejné pro všechny pacienty ve studii, protože b-table zůstává pro celou kohortu stejná. K pozornosti je tento jev především u protokolů s vysokým angulárním rozlišením, protože vyžadují vysokou geometrickou přesnost a i drobné eddy proudy ji mohou narušit. Výskyt a intenzita vířivých proudů se dají minimalizovat vhodně zvolenou b-table (*Brun et al., 2019*).

4.5.1 Metody korekce

4.5.1.1 Iterativní kompenzace vířivých proudů

Nástroje jako FSL's eddy odhadují parametrický model deformací způsobených eddy proudy a současně korigují i pohyb (*Andersson et al., 2016*). Každý DWI snímek se iterativně deformuje a zarovnáva na referenční $b=0$ obraz, aby všechny výsledné objemy sdílely konzistentní geometrii.

4.6 Bias Field korekce

V dMRI, podobně jako v jiných MR sekvencích, může dojít k nízkofrekvenčním změnám v intenzitě napříč obrazem, označovaným jako bias field či B1 nehomogenita. Tyto variace vznikají kombinací nerovnoměrné citlivosti cívek, rozdílů v RF excitaci a případných vlivů anatomie pacienta (dielectric effects). Bias field dokáže zkreslit kvantitativní ukazatele (např. ADC) nebo komplikovat analýzy typu traktografie, segmentace a multimodální registrace, jelikož identické tkáně mohou mít různou nominální intenzitu signálu. Metody korekce bias fieldu proto procházejí odhadovaným nízkofrekvenčním polem a snaží se zajišťovat rovnoměrnou intenzitu v rámci celého snímku.

4.6.1 Metody korekce

4.6.1.1 N3 a N4 Bias Field Correction

N3 (Nonparametric Nonuniform intensity Normalization) patří k dřívějším metodám, jež modelují nehomogenitu jako hladké, nízkofrekvenční pole a iterativně ji odhadují na základě histogramové analýzy a normalizace (*Sled et al., 1998*). Postupuje tak, že koriguje snímek, znovu počítá histogram, a tento cyklus několikrát opakuje, dokud se pole nehomogenity zastabilizuje. N3 býval standardem zejména ve strukturním zobrazování mozku (T1, T2).

Vylepšeným nástupcem je N4 (N4ITK Bias Field Correction), který z N3 vychází, ale má propracovanější regularizaci i modely (*Tustison et al., 2010*). Ve vícero softwarových knihovnách se N4 stalo široce užívaným standardem. N4 v principu pokračuje v iteracích podobných N3, ale lépe kontroluje vyhlazení a adaptuje se při odhadu pole, což vede k robustnější korekci i v oblastech s heterogenním signálem, typických pro dMRI.

Oba algoritmy (N3 i N4) jsou obecně navrženy pro anatomická data (T1, T2), nicméně v dMRI pipeline je lze aplikovat na vybrané obrazy, obvykle buď na $b=0$ snímky, které mají relativně vysoký signál a dostatečnou anatomickou podobnost s T2 vážením, nebo na průměr difuzních objemů - tedy na izotropní difuzní data. Zásadní je, aby signál nebyl příliš slabý či extrémně ovlivněn pohybem, protože to může zmařit odhad nízkofrekvenčního pole.

4.6.1.2 FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool)

Původně navržený pro segmentaci strukturálních (T1) dat, využívá přitom i odhad bias fieldu (*Zhang et al., 2001*). Setkáme se s ním v balíku FSL. FAST vytváří mapy pravděpodobností tkání (šedá, bílá hmota, CSF) a v rámci iterací současně odhaduje nízkofrekvenční pole, které by vysvětlovalo odchylky v histogramu. Ačkoli není přímo koncipován pro dMRI, lze ho v některých případech použít, zejména pokud máme k dispozici $b=0$ snímek s relativně dobrým poměrem signálu k šumu

4.6.1.3 Hybridní přístupy

Další možností je provedení segmentace oblasti zájmu a provedení bias field correction až na ní - tím se v některých případech dá eliminovat vliv některých (např. metalických) artefaktů.

4.7 Závěr

Preprocessing je v difuzní MRI nenahraditelným mezičlánkem, bez něhož by zdrojová data s nízkým SNR a množstvím technických artefaktů postrádala spolehlivou výpovědní hodnotu. Denoising, potlačení Gibbsových artefaktů, korekce SID, pohybových artefaktů, eddy proudů a bias fieldu společně zajišťují konzistentní a přesná data, z nichž lze následně odvozovat vysoce kvalitní difuzní metriky.

Preprocessing lze tedy vnímat jako nutný stavební kámen pro navazující úspěšné analýzy dMRI. Teprve data, která prošla touto sadou korekcí, nabízejí dostatečnou přesnost a opakovatelnost k hlubším klinickým a výzkumným interpretacím. S rostoucí popularitou vysokého rozlišení a vícenásobných směrů i b -hodnot bude důsledná implementace všech kroků předzpracování ještě zásadnější, neboť čím složitější a obsáhlejší dataset, tím větší dopad mohou artefakty na výsledky mít. Pro robustní a validační studie je proto pečlivý preprocessing stále důležitější, a jak hardwarové, tak softwarové pokroky jej umožňují provádět efektivněji a s menším kompromisem mezi kvalitou a celkovou dobou vyšetření.

5. Klinické aplikace dMRI v zobrazování mozku

5.1 Nádory mozku

Difuzní MRI výrazně ovlivnila diagnostiku a léčebný management nádorů mozku tím, že neinvazivně odhaluje mikrostrukturní a buněčné uspořádání tkání. Zatímco konvenční MRI sekvence (např. T1, T2) zachycují makroskopické anatomické rysy, jako je velikost léze, mass efekt nebo syčení kontrastem, dMRI zkoumá mikroskopický pohyb molekul vody a tím odráží lokální hustotu buněk, propustnost membrán a charakter extracelulárního prostoru. V neuroonkologii, kde je klíčová včasná detekce nádorové infiltrace, přesné určení stupně malignity a rychlé hodnocení účinku léčby, může takové detailní nahlédnutí do tkáňové mikrostruktury zásadně zlepšit klinické výsledky.

5.1.1 Charakterizace nádorů a stanovení stupně

Jedním z hlavních přínosů dMRI v neuroonkologii je schopnost rozlišit míru malignity mozkových lézí na základě buněčné hustoty a invazivního potenciálu. Například hodnota ADC bývá nižší u vysoce buněčných nádorů (např. high-grade gliomy), kde husté shluky tumorózních buněk omezují pohyb vody a vedou k silnější difuzní atenuaci (*Kang et al., 2011*). Naproti tomu nádory s nižší buněčnou hustotou a bohatou extracelulární matrix (low-grade gliomy) vykazují vyšší ADC.

Pokročilejší difuzní modely, jako je DKI a NODDI nabízejí další upřesnění. DKI hodnotí odchylky od gaussovské difuze, které mohou souviset s buněčnou heterogenitou vyšetřované tkáně (*Raab et al., 2010*) a má potenciál zachytit přítomnost nádorové infiltrace glioblastomu dříve než konvenční MR metody (*Lesbats et al., 2020*). Analýza peritumorálního edému pomocí NODDI zase dokáže odlišit glioblastom od metastáz (*He et al., 2024*). Oba přístupy potenciálně zviditelňují složité nádorové mikroprostředí, které se nemusí plně projevit v běžném ADC. Tyto kvantitativní biomarkery buněčného uspořádání proto mohou pomoci odlišit nádory, jež se na konvenční MRI jeví podobně, avšak mají odlišné biologické chování (*Wurtemberger et al., 2024*).

5.1.2 Predikce molekulárního profilu a genetických mutací

V posledních letech se dMRI prosazuje jako nadějný nástroj nejen pro anatomicko-strukturální charakterizaci nádorů, ale i pro predikci molekulárního profilu intrakraniálních lézí, zejména difuzních gliomů. S rozvojem klasifikace nádorů podle molekulárních znaků, jak ji stanovila WHO v roce 2021 (*Louis et al., 2021*), získala schopnost odhadnout například IDH status či 1p/19q kódeleci zásadní klinický význam. Tyto biomarkery ovlivňují prognózu, terapeutickou odpověď i plán léčby.

dMRI nabízí možnost nepřímo odhadovat molekulární charakteristiky nádorů prostřednictvím kvantitativních parametrů odrážejících buněčnou hustotu, architekturu a mikrostrukturální komplexitu. Například IDH-mutované gliomy (typicky nižšího stupně) mívají v průměru vyšší hodnoty ADC než IDH-wildtype glioblastomy, které se vyznačují vyšší buněčnou hustotou a omezenější difuzí vody (*Thust et al., 2018*). Pokročilé modely jako DKI, SMT nebo NODDI dokáží genotyp určit ještě přesněji (*Sedláček et al., 2025*).

Přestože dMRI zatím nemůže nahradit molekulárně genetické testování, nabízí potenciál pro rychlý, neinvazivní a klinicky dostupný vhled do molekulárního profilu tumorů, který může pomoci při rozhodování o léčbě, zvláště v případech, kdy biopsický odběr tkáně není možný nebo je rizikový.

Do budoucna se očekává, že s rostoucí kvalitou dat, aplikací multi-shell dMRI a pokročilých rekonstrukčních metod bude využití difuzních biomarkerů k odhadu molekulárního profilu nádorů mozku dále expandovat a integrace těchto údajů do personalizované neuroonkologie se stane běžnou praxí.

5.1.3 Rozlišení mezi tumorem a edémem

Rozlišení nádorové infiltrace od vazogenního edému patří k častým diagnostickým výzvám, zejména v peritumorální zóně, kde T2-vážené nebo FLAIR sekvence vykazují nespecifické změny signálu. dMRI přináší jinou perspektivu na potenciální narušení integrity tkáně. Tumory, které infiltrují svazky bílé hmoty, typicky způsobují výraznější pokles FA než vazogenní edém, jenž většinou zachovává původní uspořádání vláken

(*Holly et al., 2017*). NODDI může proces dále zpřesnit a odlišit reálné ložisko gliomové infiltrace od oblasti edému (*He et al., 2024*).

5.1.4 Předoperační plánování

Významnou roli hraje dMRI také v neurochirurgii, a to zejména u tumorů v blízkosti eloquentních oblastí kůry nebo kritických svazků bílé hmoty. I základní DTI se dá využít pro zobrazení drah jako je kortikospinální trakt, fasciculus arcuatus či zřetěvená radiace. Tyto mapy vláken se poté využívají v neuronavigačních systémech, aby chirurgové při maximální resekci nádorů co nejvíce šetřili funkčně důležitou tkáň. Výsledkem je nejen lepší míra odstranění nádoru, ale také vyšší kvalita života pacientů.

5.1.5 Rozlišení recidivy od pseudoprogrese

Další klíčovou výzvou v neuroonkologii je odlišit skutečnou nádorovou progresi od post-terapeutických změn jako je například pseudoprogrese, stav kdy změny tkáně po chemoterapii a radioterapii mohou připomínat opětovný růst tumoru (*Young et al., 2023*). Difuzní MRI nabízí cenné parametry při rozlišení těchto stavů. Skutečná recidiva se často projevuje klesajícími hodnotami ADC, které svědčí o narůstajících ložiscích vysoce buněčných nádorových buněk (*Reimer et al., 2017*). Oproti tomu pseudoprogrese se vyznačuje vyššími hodnotami ADC v místě postkontrastního sycení. Pokročilejší dMRI metody jako např. DKI dále zvyšují specifitu (*Wu et al., 2021*).

Kombinace s dalšími pokročilými technikami, jako je perfuzní zobrazení, MR spektroskopie či chemical exchange saturation transfer (CEST), navíc dále snižuje diagnostickou nejistotu, což lékařům dovoluje buď neprodleně stupňovat léčbu, nebo zvolit vyčkávací strategii a vyhnout se zbytečnému zatížení pacienta.

5.2 Difuzní zobrazování u nenádorových patologií mozku

Kromě své klíčové role při hodnocení nádorů mozku se dMRI ukázala jako nedocenitelná i pro široké spektrum nenádorových onemocnění.

5.2.1 Akutní ischemická cévní mozková příhoda

Jedním z prvních klinických úspěchů difuzní MRI bylo zobrazování akutní ischemie, kdy dMRI odhaluje cytotoxický edém již v řádu minut po uzávěru tepny (*Reith et al., 1995*). Neurony a gliové buňky, zbavené ATP, ztrácejí iontovou homeostázu a intracelulárně kumulují vodu, což způsobí restrikcii difuze. Na DWI se takové oblasti jeví hyperintenzně, zatímco v ADC mapách prokazují výrazné snížení hodnot. Díky této citlivosti lze lokalizovat rozvíjející se infarkt dříve, než jsou patrné změny na T2 či FLAIR sekvencích. V subakutní fázi mohou ADC hodnoty procházet „pseudonormalizací“ a zde lze využít pokročilých modelů, jako je DKI, k zachycení probíhajících reorganizačních dějů v tkáni (*Hori et al., 2012*). Pokročilé difuzní modely též napoví o rozsahu zachránitelné tkáně (penumbra) a funkční prognóze, což jsou informace rozhodující pro výběr pacientů vhodných pro trombolýzu či mechanickou trombektomii (*Cheung et al., 2021*).

5.2.2 Traumatické poškození mozku

U traumatického poranění mozku, zvláště u difuzního axonálního poranění, konvenční MRI často přehlíží jemné okrsky poškození v hluboké bílé hmotě (*Vo et al., 2022*). Naproti tomu difuzní MRI dokáže díky změnám ve FA či RD odhalit axonální disrupci. Typicky postižené oblasti zahrnují corpus callosum, capsula interna či mozkový kmen, a tyto změny často korelují s mírou kognitivního deficitu a dokáží časně predikovat dlouhodobé následky poranění (*Hou et al., 2007*). Pokročilejší protokoly jako je např. NODDI jsou ještě citlivější k post-traumatickým změnám bílé hmoty a dokáží přesněji predikovat outcome pacienta (*Palacios et al., 2020*).

5.2.3 Demyelinizační a zánětlivá onemocnění

Onemocnění spojená s imunitně zprostředkovanou demyelinizací, jako je roztroušená skleróza (RS) či akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), způsobují fokální či difuzní léze v bílé hmotě, které zásadním způsobem mění difuzní vlastnosti. U RS je zvýšení RD a snížení FA v ložiscích v souladu s demyelinizací, zatímco pokles axiální difuzivity může znamenat sekundární axonální poškození (*Sbardela et al., 2013*). Obdobně

i další zánětlivá onemocnění napadající myelin či axony vykazují rozdílné difuzní vzorce, jež umožňují diferenciaci a přesné sledování vývoje ložisek.

5.2.4 Infekční a metabolické encefalopatie

Kromě demyelinizace se difuzní alterace objevují i u infekčních a metabolických encefalopatií. Mozkové abscesy mají v purulentním jádru často velmi nízkou ADC, odrážející vysoce viskózní tekutinu. To je pomáhá odlišit od nekrózy uvnitř nádorů, která mívá spíše vyšší či heterogenní ADC. Tato distinkce je zásadní pro rychlé nasazení antibiotické či antifungální léčby, případně zvolení diametrálně odlišného přístupu v chirurgickém řešení. Metabolické encefalopatie (např. jaterní či urémické) mohou ukázat regionální difuzní změny v bazálních gangliích či bílé hmotě, odhalující patofyziologické mechanismy a vedoucí k podpůrným opatřením dříve, než dojde k nevratnému poškození neuronů (*Jeon et al., 2021*).

5.2.5 Neurodegenerativní poruchy

Jedním ze stěžejních využití dMRI v neurovědách je mapování neurodegenerativních procesů. U Alzheimerovy choroby se změny FA a MD objevují v hlavních asociačních drahách (cingulum, uncinate fasciculus) mnohdy dříve než očividná kortikální/hipokampální atrofie (*Esrael et al., 2021*). Tyto abnormality korelují i s mild cognitive impairment a mohou sloužit jako biomarkery k časně terapeutické intervenci před rozvinutím omezujícího kognitivního deficitu. U parkinsonských syndromů difuzní parametry v substantia nigra či v nigrostriálních drahách mohou pomoci odlišit idiopatickou Parkinsonovu nemoc od atypických parkinsonských variant (*Zhang et al., 2020; Schocke et al., 2012*). Pokročilé metody (DKI, NODDI) dále zpřesňují detekci jemných mikrostrukturních postižení v bílé hmotě i subkortikálních jádrech, čímž otevírají prostor pro včasnější zásah zpomalující progresi onemocnění (*Yu et al., 2024*).

5.3 Závěr

Difuzní MRI přinesla do neurozobrazování zásadní posun díky schopnosti odhalovat mikroskopickou dynamiku molekul vody v mozkové tkáni. U nádorů mozku je dMRI užitečná obzvláště při určování jejich grade, mapování kritických drah bílé hmoty pro

operační plánování či odlišení pravé nádorové progresse od pseudoprogrese. Pokročilé difuzní techniky navíc zpřesňují charakterizaci nádorů díky odhalení heterogenity a komplexity kompartmentů.

Podobně i nenádorová onemocnění těží z citlivosti a specificity dMRI. Od odhalování jemných změn po akutní ischemii a traumatickém poranění, přes odlišování zánětlivé demyelinizace u roztroušené sklerózy až po identifikaci abscesových ložisek v infekcích, poskytuje dMRI zásadní vhled do patofyziologických dějů často ještě předtím, než se jasné projeví na konvenční MRI. Neurodegenerativní poruchy rovněž ukazují charakteristické difuzní znaky, které mohou přispět k časné diagnostice, sledování progresse a hodnocení účinnosti terapie.

Díky širokým klinickým a vědeckým aplikacím je dMRI robustní, kvantitativní nástroj v diagnostice i výzkumu. S růstem hardwarových možností a popularity kvantitativního zobrazování je reálné očekávat rozšíření sofistikovaných dMRI protokolů i do běžné klinické praxe. Tato souhra inovací a klinických potřeb staví difuzní MRI do dobré výchozí pozice jako klíčového nástroje přesné diagnostiky na prahu éry multiparametrického kvantitativního zobrazování - ať už jde o nádorové procesy, vaskulární, zánětlivé, traumatické, infekční či degenerativní patologie mozku.

6. Budoucí směry

dMRI je obor, který se průběžně rozvíjí díky pokrokům v akvizičních technikách, hardwaru, výpočetním modelování a klinických aplikacích. Současný výzkum se snaží překonat limity zavedených postupů a zároveň rozšiřuje využití difuzního zobrazování pro zdokonalenou neurozobrazovací diagnostiku a plánování léčby. Tato kapitola představuje krátké shrnutí očekávaného vývoje v dMRI.

6.1 Pokroky v hardwaru a akvizici

S rozvojem skenerů s ultravysokým polem (7T a vyšších) se významně zvyšuje SNR, což umožňuje dosáhnout jemnějšího prostorového rozlišení a citlivějšího difuzního kontrastu. Vysoké rozlišení zlepšuje schopnost zachytit i subtilní mikrostrukturní jevy, což nachází uplatnění při studiu komplexních tkáňových vlastností, včetně nově se rozvíjející difuzně vážené spektroskopie (*Ligneul et al., 2024*), jež sleduje metabolické interakce na úrovni mikroprostředí. Dalším významným směrem je pokrok v konstrukci gradientních cívek. Silnější amplitudy a rychlejší přepínání umožní použít vyšší b-hodnoty bez nadměrného prodlužování echo času. Tím dojde k lepšímu zachycení restriktivní difuze, typicky ve vysoce buněčných či degenerativně změněných tkáních. Nadále pokračuje i vylepšování multiband zobrazování. Tato technika významně zkracuje dobu skenování při pokrytí celého mozku, aniž by se muselo ustupovat z vysokého úhlového rozlišení. Budoucí vývoj směřuje k lepšímu potlačení interference mezi současně excitovanými řezy (*Tubiolo et al., 2024*) a k reálnému časovému zpracování difuzních dat (*Posse et al., 2025*).

6.2 Pokročilé difuzní modely

Tradiční DTI model sehrál klíčovou roli při charakterizaci bílé hmoty a jejích spojů prostřednictvím jednoduchého gaussovského popisu difuze. Předpoklad jediného elipsoidu v každém voxelu však krutě selhává ve složitých oblastech s křížícími se vlákny či v místech patologické heterogenity. Proto se čím dál více prosazují vícekompartmentové a negaussovské přístupy, které lépe vystihují skutečnou různorodost difuze v nervové tkáni. Kromě technik popsanych v předchozích kapitolách mezi ně patří například Apparent

Fiber Density zaměřená na vyjádření hustoty a orientace vláken (*Raffelt et al., 2012*), či Spherical Mean Technique (SMT) umožňující oddělení intra- a extra-axonálních složek (*Kaden et al., 2016*). Tyto přístupy si kladou za cíl detailně popsat skutečnou mikrostrukturu mozku, což může být klíčové u mnoha patologií včetně nádorových onemocnění mozku. Se zdokonalováním algoritmů a častějším využitím multishell akvizic lze očekávat, že se tyto pokročilé modely stále více prosadí v rutinní klinické praxi.

6.3. Strojové učení a umělá inteligence v dMRI

Strojové učení (ML) a umělá inteligence (AI) přináší do dMRI výrazné inovace, jež sahají od zlepšení procesů akvizice, rekonstrukce a postprocessingu až po sofistikovanou interpretaci. Velký rozmach zaznamenávají hluboké neuronové sítě, výborně se hodící na identifikaci vzorů v komplexních datasetech. Tím se otevírá prostor pro účinné odstraňování šumu, kdy AI přístupy (např. Patch2Self) vycházejí z redundancí napříč úhly či b-hodnotami a dokážou odstranit šum bez ztráty ostrosti obrazu (*Fadnavis et al., 2020*). AI modely též zvládnou korekci pohybových artefaktů (*Chang et al., 2023*), vířivých proudů či deformací vyvolaných susceptibilitou (*Qiao et al., 2020*), a to mnohdy lépe než standardní algoritmy. Další doménou je automatizovaná segmentace a analýza traktografie, kdy se neuronové sítě učí z expertně označených dat a umí rychle a konzistentně identifikovat i složité svazky bílé hmoty (*Gruen et al., 2025*). To zkracuje dobu zpracování a omezuje subjektivní rozdíly mezi hodnotiteli. Velmi perspektivní je rovněž využití AI v prediktivním modelování, kdy se z pokročilých mikrostrukturních parametrů (NODDI, DKI, IVIM) dají vytvářet klasifikátory pro detekci raných stadií Alzheimerovy choroby (*Billeci et al., 2020*) či predikci přežití u pacientů s mozkovými nádory (*Yan et al., 2021*). Výzvou však zůstává zajištění dostatečné robustnosti a validace napříč rozdílnými typy skenerů i populacemi pacientů.

6.3 Multimodální integrace

Budoucí rozvoj dMRI půjde ruku v ruce s propojením různých zobrazovacích metod. Spojení funkční MRI (fMRI) s dMRI prohloubí poznání vztahu mezi strukturálním zapojením vláken a funkční aktivitou mozkových sítí (*Zhu et al., 2014*). Integrovat lze i

PET zobrazování, kdy se propojením strukturálních a metabolických parametrů dosahuje lepší charakterizace neurodegenerativních a onkologických stavů (*Alongi et al., 2024*). V klinickém výzkumu bude stěžejní i stále sofistikovanější využití multishell protokolů, které zefektivní modelování různých difuzních kompartmentů (např. DKI, RSI), usnadní oddělení difuze od perfuze a poskytnou nové zobrazení jemných změn v bílé hmotě.

6.4 Klinický přínos a personalizovaná medicína

Pro širší klinické uplatnění je zásadní standardizace a opakovatelnost. Probíhají proto snahy harmonizovat akviziční protokoly, aby se daly výsledné difuzní metriky srovnávat napříč pracovišti a přístroji různých výrobců. Vznikají jednotné postupy v postprocessingu a kroky ke cross-kalibraci dat (cross-scanner harmonization). Také se hledají spolehlivé difuzní biomarkery, např. pro časnou diagnostiku Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby či roztroušené sklerózy, nebo pro předpověď odpovědi na léčbu u mozkových nádorů. Urychlení neinvazivního monitorování progresu chorob by mohlo snížit potřebu invazivních zásahů. Postupně se tedy rýsuje role dMRI v personalizované medicíně, kde by kvantitativní mikrostrukturní ukazatele pomáhaly k přesnému a včasnému stanovení diagnózy či individualizaci terapie.

6.5 Limitace

Přestože budoucí rozvoj dMRI je velmi slibný, přetrvává několik výzev. Vyšší využití strojového učení s sebou nese otázky etiky a ochrany dat, především se zřetelem k únikům citlivých informací. Samotné pokročilé difuzní modely mohou být akvizičně i výpočetně náročné, což brání rutinní aplikaci v časově napjatých klinických provozech. Velmi podstatný je také faktor nákladů a dostupnosti. High-end MRI systémy s vysokým polem a špičkovým gradientním systémem jsou drahé, čímž se omezuje jejich rozšíření. Budoucí výzkum bude proto orientován na efektivitu zpracování, snižování nákladů a širší zpřístupnění difuzních metod.

6.6 Shrnutí

Oblast difuzní MRI se dynamicky vyvíjí v mnoha oblastech: od pokročilých akvizičních technik a hardwarových vylepšení přes komplexní výpočetní modely a metody strojového učení až po nové klinické a výzkumné aplikace. Kombinace ultra-high field skenerů, umělé inteligence či multimodálního zobrazování může podstatně rozšířit dosah a dopad dMRI. Úspěch těchto inovací však závisí na zajištění reprodukovatelnosti, dostupnosti a etického zacházení s daty.

7. Závěr

Difuzní MR zobrazování se od svých počátků etablovalo jako jedinečný a nepostradatelný nástroj v moderním neurozobrazování, a to jak v základním výzkumu, tak v klinické praxi. Jeho základem je schopnost detekovat a kvantifikovat difuzi molekul vody v biologické tkáni, což umožňuje podrobně a neinvazivně nahlédnout do její mikrostruktury. Tento princip otevřel celé pole aplikací - od rutinní identifikace a charakterizace akutních mozkových ischemických lézí či nádorů až po detailní mapování vláken bílé hmoty v oblasti neurochirurgie, psychiatrie či výzkumu neurodegenerativních chorob.

V průběhu teoretické části byly rozebrány hlavní pilíře dMRI: od historického kontextu, kdy se difuzní zobrazování formovalo z teoretických konceptů Brownova pohybu a raných spin-echo sekvencí, až po současné technické základy, jež vyžadují vysoce výkonné gradientní systémy a sofistikovanou práci s pulzními sekvencemi. Klíčovou roli hrají difuzně kódující gradient, které určují sílu a rozsah difuzního vážení a definují tak, jaké mikrostrukturální jevy dokáže sekvence zachytit. Volba akvizičních parametrů jako jsou TR, TE, velikost matice nebo metody paralelního zobrazování a multiband vždy představuje hledání rovnováhy mezi vysokým difuzním kontrastem, dostatečným SNR, minimalizací artefaktů a časovou efektivitou vyšetření.

Ve světle pokročilých a dále se rozvíjejících metod (HARDI, multi-shell, DKI, NODDI, sférická dekonvoluce atd.) se ukazuje, že jednoduchý tenzorový model již nestačí k k uspokojující charakterizaci komplexity mozkové tkáně. Tyto „beyond-DTI“ techniky si kladou za cíl co nejpřesněji charakterizovat složitou strukturu bílé i šedé hmoty, případně odlišit negaussovské difuzní procesy či dokonce oddělit intracelulární a extracelulární kompartment. Větší komplexita akvizice a analýzy však přináší i zvýšené nároky na délku skenování, SNR, rekonstrukční výpočetní kapacitu a uživatelské know-how. Klíčovou roli přitom sehrává precizní preprocessing dat, zahrnující denoising, odstraňování artefaktů jako je Gibbs ringing, nehomogenity polí, efekty vířivých proudů a susceptibilitních deformací. Jen tak lze garantovat, že následné statistické a modelovací kroky budou vycházet z maximálně konzistentních a co nejkvalitnějších vstupních dat.

Klinické aplikace difuzní MRI v oblasti nádorů mozku jsou poměrně široké: dMRI se osvědčilo při určování míry malignity, rozlišení aktivního tumoru od edému či nekrózy, předoperačním mapování elokventních drah a při sledování odezvy na léčbu (včetně odlišení pseudoprogrese od reálné recidivy). Mimo onkologii je dMRI nepostradatelné v akutní cévní diagnostice (nejčasnější známky ischemie), u demyelinizačních a infekčních onemocnění či při studiu neurodegenerativních procesů (AD, Parkinsonovy syndromy). Každá z těchto oblastí těží z vysoké citlivosti dMRI k jemným změnám mikrostruktury, jež se mnohdy projeví dříve, než je zjistí konvenční MR sekvence.

Budoucí směr vývoje dMRI pak spočívá v integraci nových akvizičních modalit (ultravysoká pole, silnější gradienty), pokročilých modelů (vícekompartmentové a negaussovské přístupy), strojového učení (AI pro automatizaci a zlepšení rekonstrukce i analýzy) a multimodální fúze (kombinace s fMRI, PET, CEST či MR spektroskopii). Tyto trendy vedou k přesnějšimu, rychlejšimu a snadněji interpretovatelnému zobrazování, díky němuž lze personalizovaně léčit neuroonkologická a jiná neurologická onemocnění. Zásadní však zůstane vyřešení časových a finančních nároků, standardizace protokolů a potřeba robustní validace napříč různými skenery i populacemi pacientů.

Celkově tak difuzní MRI představuje dynamicky se vyvíjející pole, které v sobě mísí pokroky z oblasti fyziky, inženýrství, výpočetních věd i medicíny. Aktuální i budoucí inovace zvyšují její detail, kvantitativní potenciál a užitnou hodnotu pro širší spektrum patologií. Specializované nasazení pokročilé dMRI v součinnosti s ostatními diagnostickými metodami, slibuje zásadní dopad na kvalitu péče i na budoucí poznání fungování lidského mozku.

Část 2.:

Praktická část

1. Cíle práce a hypotézy

Difuzní gliomy, které tvoří významnou část primárních nádorů mozku, představují výzvu pro diagnostiku a léčbu. Tyto nádory se tradičně dělí high-grade a low-grade gliomy na základě histologických znaků, přičemž první z nich je obecně spojen s lepší prognózou (*Di Carlo et al., 2020*). Zavedení molekulárních markerů, zejména IDH mutace, způsobilo v této klasifikaci revoluci a vedlo ke změně diagnostiky, která nyní kombinuje histologické a molekulární charakteristiky pro prognózu a plánování léčby. Klasifikace nádorů centrálního nervového systému Světové zdravotnické organizace z roku 2016 (*Louis et al., 2016*), která byla dále revidována v roce 2021 zdůrazňuje zásadní roli stavu mutace IDH při určování terapeutických přístupů a předvídání výsledků léčby pacientů.

Konvenční techniky MRI, včetně T2 vážených sekvencí, T2 FLAIR nebo T1 vážených sekvencí, jsou užitečné při počátečním hodnocení gliomů. Jejich specifická a senzitivita při rozlišování mezi gliomy s IDH mutací a IDH-wildtype gliomy jsou však omezené a pro přesnou molekulární diagnózu je zpravidla nutná invazivní biopsie (*Uetani et al., 2023*). Významným milníkem byl objev tzv. T2-FLAIR mismatch sign, který nabízí vysokou specifitu pro predikci R132H mutace IDH, jeho senzitivita je však dosti nízká (*Goyal et al., 2019*).

Nedávné pokroky v difuzních MRI technikách slibují lepší charakterizaci a stratifikaci gliomů. Tyto techniky využívají svou schopnost hodnotit mikrostrukturu tkání a kvantitativně posuzovat negaussovské difuzní chování molekul vody v tkáních (*Jensen et al., 2005; Bihan et al., 1991*). Mezi nimi byly rozsáhle studovány např. ADC či DKI modely. (*Darbar et al., 2018; Zulfiqar et al., 2013; Eidel et al., 2016; Gauvain et al., 2001; Abdala et al., 2020*), které poskytují náhled do stupně nádoru a buněčné hustoty. Tyto techniky však mají jen omezené schopnosti v odlišování patologických změn od přirozené variability mikroarchitektury mozku (*Smith et al., 2015; Hagmann et al., 2012*).

Jako slibné řešení těchto problémů se jeví Spherical Mean Technique navržená E. Kadenem et al. (*Kaden et al., 2016*). Tím, že se SMT zaměřuje na oddělení intra- a extraaxonální difuze vody, nabízí potenciál pro přesnější rozlišení charakteristik gliomu, včetně předpovědi IDH statu a gradingu nádoru. Tato technika by díky izolaci příspěvku

axonální architektury od difuzního signálu mohla vést ke specifitějším a klinicky relevantním markerům pro neinvazivní hodnocení gliomů.

Cílem této práce bylo ověřit klinickou použitelnost pokročilé difuzní MRI techniky Spherical Mean Technique (SMT) pro neinvazivní charakterizaci difuzních gliomů dospělého typu a její srovnání s ostatními difuzními i nedifuzními MR metodami. Zaměřili jsme se zejména na schopnost SMT metrik 1) predikovat IDH status (IDH-mutant vs. IDH-wildtype), 2) rozlišovat mezi HGG a LGG, 3) porovnali diagnostický výkon SMT s etablovanými difuzními modely (ADC, DKI) i nedifuzními zobrazovacími parametry (např. ASL, přítomnost sycení, či nekrózy).

2. Materiál a metody

Tato single-center prospektivní studie byla provedená v Ústřední Vojenské nemocnici v Praze (ÚVN), byla schválena Etickou komisí a všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas.

2.1 Výběr pacientů

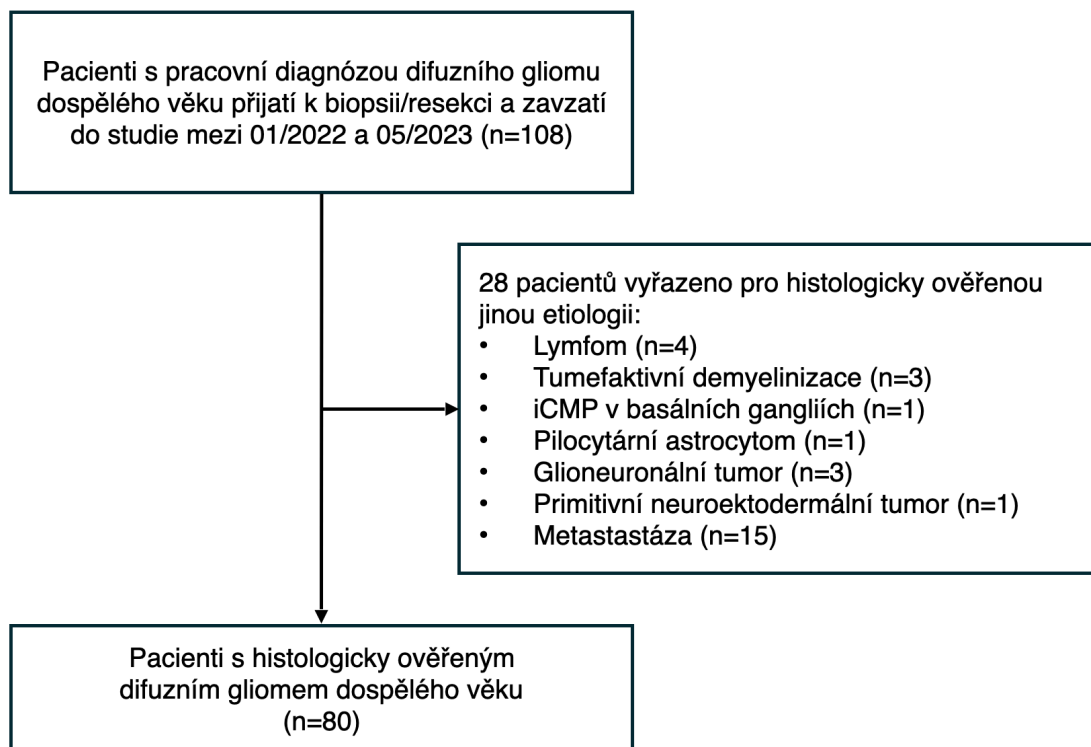
Do studie byli prospektivně zařazeni dospělí pacienti odesaní do ÚVN v období od ledna 2022 do května 2023 s pracovní diagnózou difuzního gliomu dospělého typu (adult-type diffuse glioma dle WHO) jakéhokoli stupně. Pacienti byli vyřazeni, pokud histopatologické vyšetření potvrdilo jinou diagnózu než supratentoriální difuzní gliom dospělého typu (obr. 38).

2.2 Sběr dat

2.2.1 MRI akvizice

Všichni pacienti podstoupili vyšetření magnetickou rezonancí bezprostředně (tj. do 24 hodin) před biopsií nebo resekci pomocí MR systému 3T GE 750w (GE Healthcare, Chicago, Illinois). Protokol se skládal ze tří skupin pulzních sekvencí: 3D strukturální sekvence (T1w BRAVO, T2w FLAIR Cube, T2w Cube a postkontrastní T1w BRAVO),

perfuzní sekvence (3D single-delay pseudo-continuous arterial spin labeling, ASL) a multishell difuzní sekvence (134 non-b0 gradientních směrů, 11 b0 objemů a 7 non-b0 b-hodnot). Pro optimální vzorkování shellů jsme použili *genscheme* Mrtrix (Tournier *et al.*, 2016). Pro další informace o zobrazovacím protokolu viz **doplňkové tabulce 1 a doplňkové tabulce 2**.



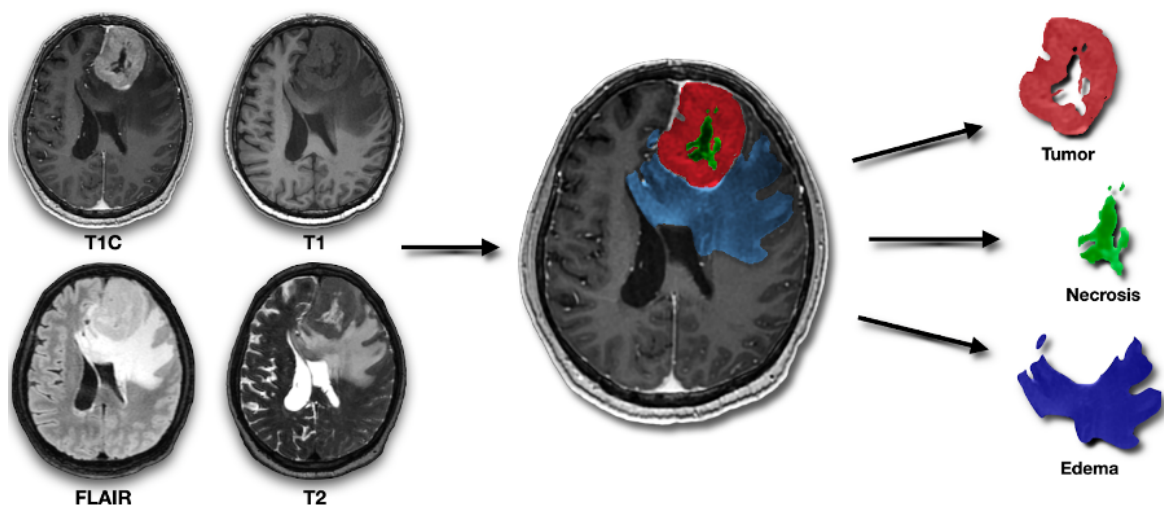
Obr. 39: Inkluzní a exkluzní kritéria studie

Celý postup zpracování dat MRI je znázorněn na **obr. 40** a podrobně vysvětlen v následujících částech.

2.2.2 Histopatologické údaje a IDH status

Každý pacient podstoupil důkladné histologické třídění a stanovení stavu IDH jako součást standardního protokolu klinického managementu. Histologický stupeň byl stanoven pomocí 5. vydání WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému (Louis *et al.*, 2021). Stav IDH byl stanoven pomocí imunohistochemie i sekvenování DNA. V případě

4) peritumorální T2 hyperintenzitu (za předpokladu, že se převážně jedná o vazogenní edém, pokud není jasně součástí nesyťícího tumoru) a 5) krvácení (k vyloučení hemoragických oblastí z difuzní a perfuzní analýzy kvůli artefaktům a možným matoucím faktorům). Obrázek 3 znázorňuje postup segmentace.



Obr. 41: Ilustrace segmentace tumoru a tvorby tumorálních masek. Gliomy byly segmentovány pomocí čtyř sekvencí (postkontrastní T1w, T1w, FLAIR, T2w). Tyto segmentační masky jsou následně koregistrovány s difuzními daty.

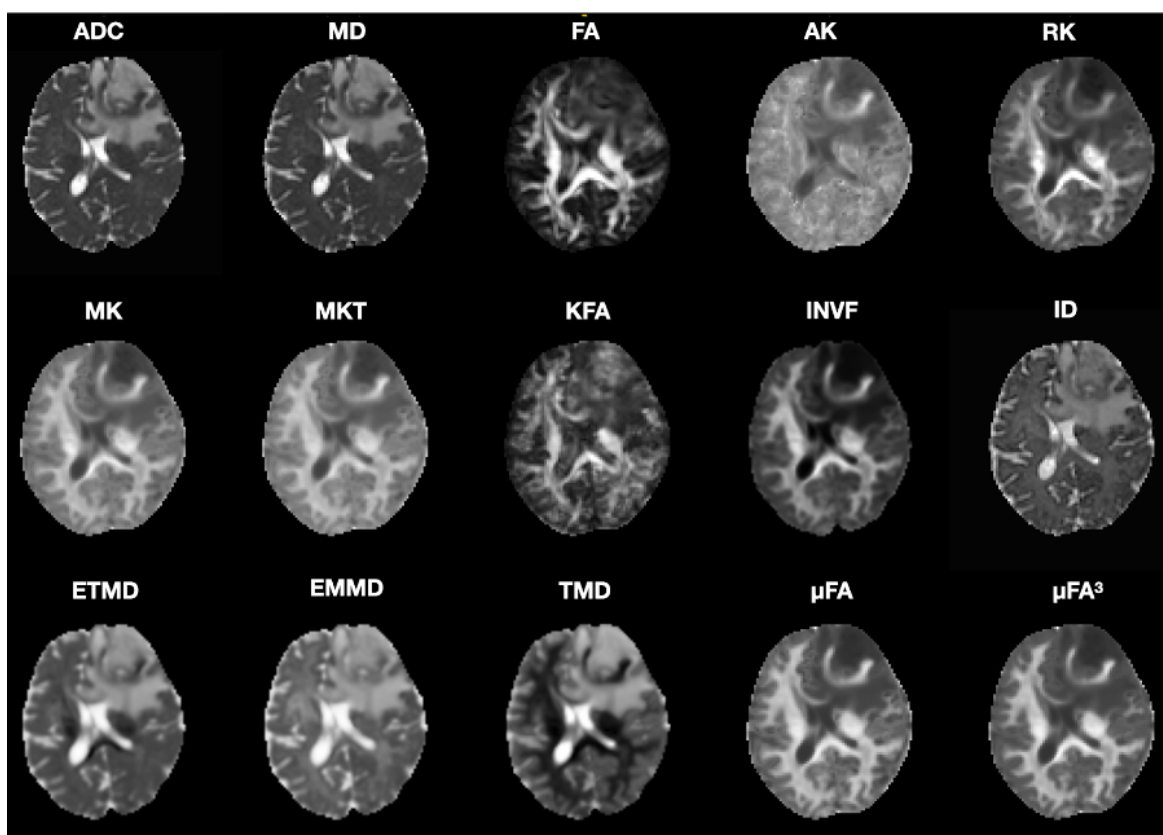
2.3 Extrakce neurovizuálních parametrů

2.3.1 Perfuzní analýza pomocí ASL

Abychom poskytli další klinický kontext pro naše výsledky, použili jsme ASL sekvenci ke stanovení perfuze nádoru ve vztahu k normálně vypadající mozkové tkáni (NAB). K extrakci hodnot nádorového ASL signálu byly použity tumorální masky. Následně byla do oblasti NAB umístěna zrcadlová oblast zájmu (ROI), identická, ale kontralaterální k nádoru. Poté byly vypočteny relativní hodnoty mozkového krevního průtoku (relCBF) mezi nádorem a NAB. Na základě předchozích studií byla zvolena mezní hodnota relCBF 1,2 (ElBeheiry et al, 2020; Xu et al, 2017; Maral et al, 2020).

2.3.2 Difuzní analýza

Preprocessing difuzních dat (obr. 40A) proběhla pomocí sad nástrojů FSL (verze 6.0.6), Mrtrix3 (verze 3.0.4) a ANTs (Advanced Normalization Tools, verze 2.5.0). Preprocessing zahrnoval 1) MP-PCA denoising (Veraart et al, 2016) (obr. 40B), 2) Gibbs unringing (Kellner et al, 2016) (obr. 40C), 3) korekci pohybu a vířivých proudů (Andersson et al, 2016), 4) SID korekci (Andersson et al, 2003) (obr. 40D) a 5) N4 bias field korekci (Tustison et al, 2010) (obr. 40E).



Obr. 42: Příklady vygenerovaných difuzních map, vč. ADC, DTI, DKI i SMT modelů, u pacienta s gliomem vlevo frontálně. ADC = apparent diffusion coefficient, MD = mean diffusivity, FA = fractional anisotropy, AK = axial kurtosis, RK = radial kurtosis, MK = mean kurtosis, MKT = mean kurtosis tensor, KFA = kurtosis fractional anisotropy, INVf = intra-neurite volume fraction, ID = intrinsic diffusivity, ETMD = extra-neurite transverse microscopic diffusivity, EMMD = extra-neurite microscopic mean diffusivity, TMD = transverse microscopic diffusivity, μ FA = microscopic fractional anisotropy, μ FA³ = microscopic fractional anisotropy to the third power.

Modelování DKI, ADC a DTI (obr. 39J) bylo provedeno pomocí nástroje DIPY toolbox (verze 1.7.0), přičemž ADC a DTI používaly pouze b-hodnoty b0 a b1000. Mapy SMT

byly rekonstruovány pomocí původního kódu, který zavedl E. Kaden a spol. (*Kaden et al., 2016*) a který je k dispozici na adrese github.com/ekaden/smt.

2.3.3 Extrakce difúzních parametrů

Po koregistraci strukturálních snímků s příslušnými segmentačními maskami nádorů do difuzního prostoru pomocí ITK-SNAP (obr. 40H) jsme překryli masky nádorů na difuzní mapy. Poté jsme extrahovali hodnoty intenzity pro každý voxel v oblasti nádoru. Extrahovaná numerická data každého pacienta byly následně převedeny do Numpy array (verze 1.25.0, Python 3.10) a průměrné hodnoty jednotlivých parametrů byly extrahovány pomocí knihovny SciPy (verze 1.10, Python 3.10). Celkem bylo z modelů ADC, DTI, DKI a SMT extrahováno 17 difuzních parametrů (obr. 40K).

2.3.4 Kontrolní soubor dat

Pro posouzení potenciálu pro případný bias (např. rozdíly v akvizčních parametrech nebo bias na úrovni jednotlivých subjektů), jsme provedli kontrolní analýzu dat umístěním sférické ROI o průměru 1 cm³ do pontu každého pacienta a extrahovali stejné difuzní parametry jako v předchozím kroku. Pons jsme zvolili proto, že žádný z pacientů neměl na žádné ze získaných sekvencí viditelné postižení mozkového kmene. Toto umístění také pomáhá minimalizovat vliv mikroskopického periaxonálního růstu gliomu podél supratentoriálních asociačních vláken (*Wang et al., 2020*).

2.4 Statistická analýza

Primárním cílem bylo posoudit souvislost mezi stavem IDH, stupněm gliomu a parametry SMT, DKI a ADC. Pomocí knihovny *pROC* byly vytvořeny ROC křivky (Receiver operating characteristic), aby bylo možné posoudit diagnostickou výkonnost modelů pro predikci IDH statu a stupně gliomu. Optimální rozhodovací prahy byly určeny pomocí plochy pod křivkou a hodnot Youdenova *J* pro sensitivitu a specificitu. Statistické analýzy byly provedeny v programu R (verze 4.0.3) s hladinou významnosti 0,05.

3. Výsledky

3.1 Charakteristika souboru

Na obr. 36 je znázorněn proces zařazení a vyloučení pacientů. Ze 108 pacientů s pracovní diagnózou difuzního gliomu dospělého typu bylo 28 vyloučeno pro jiné patologie než difuzní gliom dospělého typu. Konečný soubor studie tedy tvořilo 80 pacientů s histologicky potvrzeným difuzním gliomem dospělého typu s průměrným věkem 48 ± 16 let (rozmezí 21-83 let). Většinu pacientů tvořili muži ($n=49$, 61 %). Co se týče histologie a genetických markerů, 43 subjektů (54 %) mělo gliom vysokého stupně a 46 (58 %) bylo IDH-mutant. Postkontrastní sycení bylo pozorováno u 46 pacientů (58 %), zatímco nekróza byla u 31 (39 %). T2-FLAIR mismatch byl přítomen u 6 pacientů (8 %). Krvácení bylo detekováno ve 24 případech (30 %). A konečně, zvýšený relCBF na ASL sekvenci byl přítomen u 44 pacientů (55 %). Podrobnější údaje týkající se zařazeného souboru jsou uvedeny v tabulce 2.

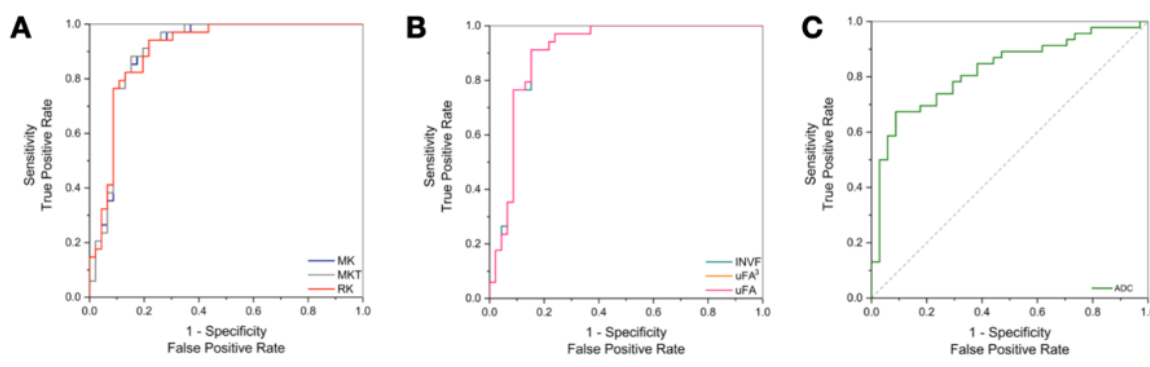
Charakteristika	Hodnota
Počet pacientů	80
Věk (roky)*	48 ± 16
HGG	43 (54)
IDHmt	46 (42)
Muži	49 (61)
Post-kontrastní sycení	46 (58)
Nekróza	31 (39)
T2-FLAIR Mismatch	6 (8)
Krvácení	24 (30)
Elevace relCBF (ASL)	44 (55)

Tab. 1: Charakteristika souboru. Není-li uvedeno jinak, údaje představují počet pacientů; údaje v závorkách udávají procenta.

3.2 Predikce IDH statu

Jedním z hlavních cílů práce bylo posouzení rozlišovací schopnosti difuzních metrik při predikci IDH statu. Významné rozdíly mezi IDH-mt a IDH-wt gliomy byly nalezeny v případě vícero difuzních medelů. SMT metriky, které vykazovaly nejvyšší diagnostický výkon při určování stavu IDH, byly microscopical fractional anisotropy (μ FA), její třetí mocnina (μ FA³) a intraneurite volume fraction (INVF), všechny s AUC = 0.91 (95% CI [0,84, 0,98], $P < .001$). Následovala transverse microscopic diffusivity (TMD) s AUC = 0,87 (95% CI [0,79, 0,95], $P < .001$). Z DKI modelu, měl nejlepší výkon mean kurtosis tensor, (MKT) s AUC = 0,91, (95% CI [0,84, 0,98], $P < .001$) a mean kurtosis (MK) a radial kurtosis (RK), obě s AUC = 0,90 (95% CI [0,83, 0,97], $P < .001$). Pro srovnání, klinicky používaný ADC model v kombinaci s námi využitým segmentačním algoritmem vykazoval AUC = 0,82 (95% CI [0,73, 0,92], $P < .001$).

Nedifuzní zobrazovací parametry s nejvyšší AUC byla elevace relCBF dle ASL (AUC = 0,87, 95% CI [0,77, 0,96], $P < .001$) a přítomnost nekrózy (AUC = 0,85, 95% CI [0,77, 0,94], $P < .001$). Podrobnější výsledky naleznete v doplňkové tabulce 3 a na obr. 40.

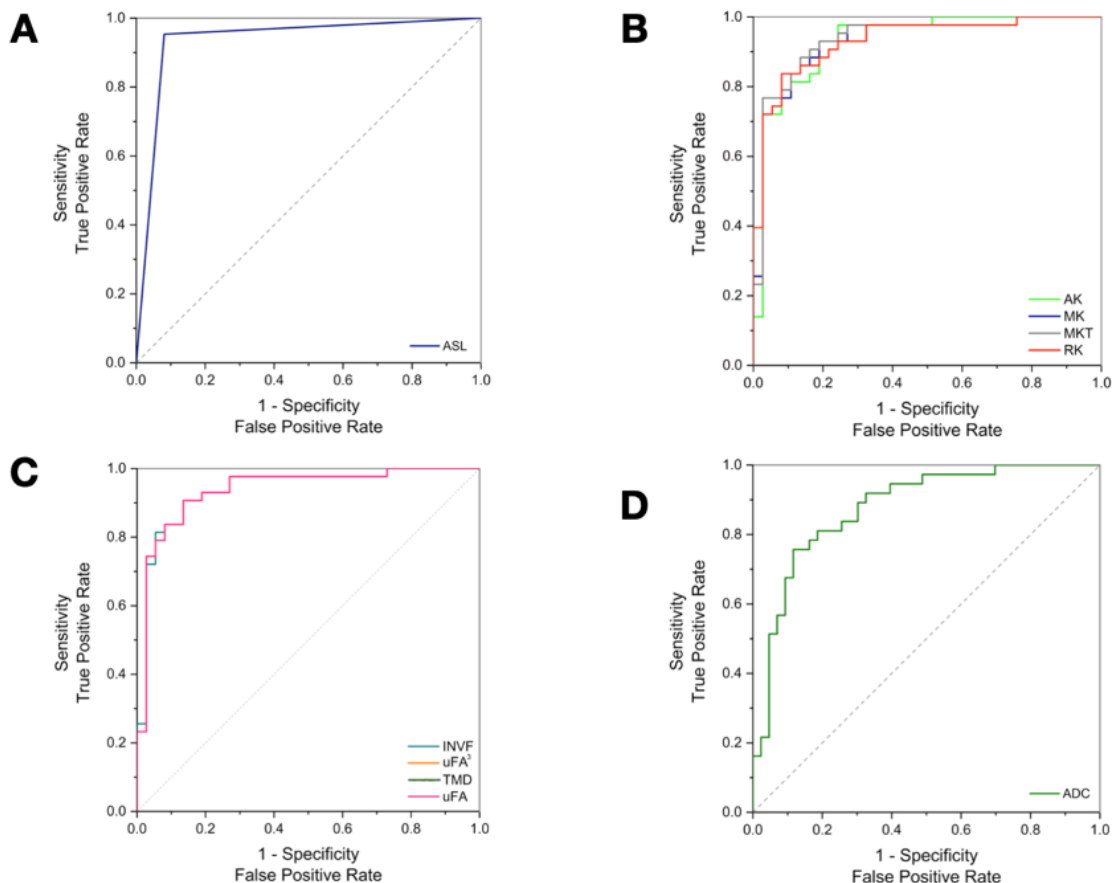


Obr. 43: ROC křivky vybraných parametrů ilustrující diagnostickou přesnost při určování IDH statu. Křivky porovnávají DKI parametry (A), SMT parametry (B) a ADC model (C), se zaměřením na parametry s hodnotami AUC přesahujícími 0,90.

3.3 Predikce histologického stupně

Dále jsme zkoumali prediktivní sílu zkoumaných difuzních metrik ve vztahu ke nádorovému grade. Nejlepšími difuzními prediktory grade v naší studii byly INVF, μ FA,

μFA^3 , všechny s $\text{AUC} = 0,94$ (95% CI [0,88, 0,99], $P < .001$). Z DKI modelu se měla největší výkon MKT s $\text{AUC} = 0,94$ (95% CI [0,88, 0,99], $P < .001$), dále RK a MK, obě s $\text{AUC} = 0,93$ (95% CI [0,88, 1,00], $P < .001$), a axial kurtosis (AK) s $\text{AUC} = 0,93$ (95% CI [0,87, 1,00], $P < .001$). ADC model měl $\text{AUC} = 0,88$ (95% CI [0,80, 0,95], $P < .001$). Z nedifuzních metrik si nejlépe vedla ASL s $\text{AUC} = 0,94$ (95% CI [0,87, 1,00], $P < .001$).



Obr. 44: ROC křivky vybraných parametrů ilustrující diagnostickou přesnost při určování stupně gliomu. Křivky porovnávají ASL perfuzi (A), DKI parametry (B), SMT parametry (C) a ADC model (D), se zaměřením na parametry s hodnotami AUC přesahujícími 0,90.

Podrobné výsledky týkající se predikce histologického stupně jsou uvedeny v doplňkové tabulce 4 a na obr. 41.

3.4 Kontrolní soubor dat

Pro shodnocení rizika systematického bias byla provedena kontrolní analýza normálně vypadající mozkové tkáně v ponsu. To zahrnovalo nakreslení sférického ROI ve středu ponsu a provedení stejné analýzy difuzních parametrů, jaká byla provedena pro nádorové tkáně. Žádná ze zkoumaných difuzních metrik nedosáhla statistické významnosti při rozlišování mezi IDH-mutantními a IDH-divokými gliomy, stejně jako mezi high-grade a low-grade gliomy.

4. Diskuse

V této práci jsme zkoumali potenciál pokročilých difuzních MR technik při předpovídání dvou klíčových faktorů při charakterizaci gliomu: histologického stupně a IDH statu. Abychom zhodnotili jejich klinický potenciál, porovnali jsme diagnostický výkon SMT a DKI technik s ADC modelem i nedifuzními MR sekvencemi. Výsledky naznačují, že SMT i DKI má významný potenciál pro charakterizaci gliomu dospělého typu. Metriky jako INVF, MKT či uFA dosáhly vysoké AUC 0,91 při predikci stupně gliomu a 0,94 pro predikci IDH statu, což naznačuje jejich potenciální klinickou užitečnost ($P < .001$).

Naše výsledky ukazují na potenciální užitečnost μ FA, metriky určené ke kvantifikaci stupně směrovosti difuze vody nezávisle na rozptylu axonální orientace. μ FA poskytuje vhled do buněčné a extracelulární architektury tkáně, která není ovlivněna okolní axonální mikrostrukturou (*Kaden et al., 2016*). V souvislosti s gliomy je známo, že IDH mutace vyvolávají odlišné biologické změny, včetně změn buněčné hustoty, morfologie a organizace extracelulární matrix (*Marino et al., 2023*). Tyto změny v mikroprostředí gliomu se odrážejí ve směrovosti a koherenci vzorců difuze vody. Naše zjištění ukazují, že μ FA je obzvláště zdatná v detekci těchto změn a nabízí se tím jeho potenciál jako diagnostického nástroje při posuzování charakteristik gliomu.

Dalším poznamenání hodným zjištěním je silný vztah mezi INVF a IDH statem. INVF je určen ke kvantifikaci podílu voxelu obsazeného intraneuritovým prostorem. Důvody jeho významného vztahu k IDH statu však zůstávají nejasné. Možným vysvětlením by mohlo být, že změny tkáně, které jsou častěji pozorovány u agresivních variant gliomů, jsou SMT

modelem vnímány jako difuzní vlastnosti podobné axonům, což způsobuje silnou korelaci. Alternativně může být tato asociace důsledkem modelovacích omezení, která jsou na parametr INVF kladena SMT modelem. Mikrostrukturální modely, včetně SMT, obvykle předpokládají, že tělesné tkáně lze popsat jako konečný, často malý součet Gaussových oddílů (Henriques et al., 2019). Tento přístup příliš zjednodušuje komplexní povahu mozkové tkáně a jejích intra- i extracelulárních kompartmentů a může vést ke snížení specifčnosti těchto parametrů.

Tato práce rovněž odhalila silnou prediktivní schopnost SMT a DKI metrik při hodnocení stupně gliomu. Tyto výsledky dále potvrzují, že parametry difuze mohou odrážet základní patologické procesy gliomů, jako je buněčnost (Gauvain et al., 2001), které jsou rozhodujícími faktory určujícími stupeň nádoru.

Naše zjištění týkající se užitečnosti ADC a DKI při charakterizaci gliomů se shodují s předchozími studiemi (Abdala et al., 2020; Wang et al., 2020) a potvrzují další užitečnost pokročilého difuzního zobrazování při charakterizaci mozkových gliomů. Ačkoliv SMT metriky, jako jsou INVF a μ FA, prokázaly v rámci této práce vysokou diagnostickou přesnost, je důležité poznamenat, že další modely, jako jsou ADC či DKI, poskytují doplňující informace. ADC, odrážející buněčnou hustotu, a DKI, nabízející vhled do mikrostrukturální složitosti, spolu s metrikami SMT vytvářejí potenciálně komplexnější obraz pro posouzení stupně gliomu.

Kromě difuzních metrik zkoumaných v této studii se sekvence ASL ukázala jako nový a potenciálně významný diagnostický nástroj pro predikci stupně gliomu (Brendle et al., 2018). Ve srovnání poskytuje ASL oproti difuzním technikám odlišné, avšak vzájemně se doplňující diagnostické informace. Zatímco difuzní metriky nabízejí podrobný pohled na strukturu a složení nádoru, ASL prostřednictvím měření relCBF přidává funkční rozměr, čímž zlepšuje naše chápání cévních vlastností nádoru (Lehmann et al., 2010). Naše výsledky ukázaly, že snadno získatelné hodnoty relCBF z ASL poskytují značnou diagnostickou přesnost a zpochybňují historicky dominantní roli postkontrastního syčení jako primárního prediktoru stupně gliomu, jehož výkonnost byla výrazně nižší. Tradiční spoléhání se na enhancement při gradingu difuzních gliomů dospělého typu je základním kamenem neuroradiologie, avšak jak ukázala tato práce, má svá omezení při rozlišování

gradingu nádoru nebo stavu IDH. Začlenění ASL do standardních protokolů MRI ve spojení s metrikami SMT by mohlo zlepšit naše chápání charakteru gliomů a zlepšit přesnost gradingu.

Navzdory těmto slibným zjištěním není tato práce bez omezení. Počet pacientů ve studii, ačkoli pro počáteční zkoumání dostatečná, vyžaduje v budoucích studiích rozšíření, aby se zvýšila zobecnitelnost výsledků a aby se jasněji oddělila diagnostická účinnost zkoumaných prediktivních rysů. Kromě toho by integrace SMT s dalšími novými zobrazovacími metodami, jako je aminoacid PET, CEST imaging a MRS, mohla dále zpřesnit neinvazivní charakterizaci gliomů. Zařazení CEST MRI, která nabízí doplňující biomarkery pro amidy a aminy, jež mají zásadní význam pro subtypizaci gliomů, by mohlo být cenným rozšířením zobrazovacího arzenálu (*Mancini et al., 2022*). Stejně tak by použití ultra-high field MRS mohlo poskytnout podrobnější metabolický profil gliomů, což by napomohlo k přesnější stratifikaci.

5. Závěr

Závěrem lze říci, že naše studie ukazuje potenciál pokročilých difuzních metod vč. SMT modelu jako užitečného neinvazivního nástroje pro predikci IDH stavu a grading difuzních gliomů dospělého typu, což může vést k lepší předoperační charakterizaci nádoru a potenciálně ovlivnit rozhodnutí o léčbě a její výsledky. Diagnostická výkonnost SMT i přes určitá omezení nabízí slibné možnosti pro rozvoj diagnostiky gliomů. Budoucí směry by se měly zaměřit na zdokonalení mikrostrukturálních modelů pro lepší pochopení biologických základů SMT techniky, rozšíření velikosti vzorků a začlenění pokročilých zobrazovacích metod pro komplexnější neinvazivní hodnocení gliomů.

6. Souhrn

Tato disertační práce se zabývá využitím pokročilých difuzních metod magnetické rezonance, konkrétně Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) a Spherical Mean Technique (SMT), při predikci mutačního statusu izocitrát dehydrogenázy (IDH) a histologického gradování difuzních gliomů dospělého typu. V prospektivní studii bylo analyzováno 80 pacientů s histologicky potvrzenými supratentoriálními gliomy. Pokročilé metody byly porovnány s tradičními modely jako ADC či DTI a doplněny o funkční zobrazování pomocí ASL. Výsledky ukázaly, že SMT a DKI metriky dosahují vysoké diagnostické přesnosti při predikci jak IDH statusu, tak i gradingu gliomu (AUC až 0,94). Nejvýznamnějšími prediktory byly INVf a μ FA. Zjištění podporují zařazení pokročilých difuzních technik do klinické praxe, kde mohou přispět k personalizovanému plánování léčby a snížení potřeby invazivní biopsie. Práce rovněž podtrhuje potřebu dalšího výzkumu zaměřeného na optimalizaci mikrostrukturálních modelů a integraci s dalšími modalitami.

7. Summary

This dissertation investigates the use of advanced diffusion MRI methods—specifically Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) and the Spherical Mean Technique (SMT)—in predicting isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status and histological grading of adult-type diffuse gliomas. A prospective study involving 80 patients with histologically confirmed supratentorial gliomas was conducted. Advanced diffusion metrics were compared to traditional models such as ADC and DTI and complemented by perfusion imaging using ASL. The results demonstrated high diagnostic accuracy of SMT and DKI parameters for both IDH mutation status and tumor grading (AUC up to 0.94), with the strongest predictors being INVf and μ FA. The findings support the clinical implementation of advanced diffusion methods as non-invasive tools to improve glioma characterization and support personalized treatment strategies, potentially reducing the need for invasive biopsy. The study also emphasizes the need for further research to refine microstructural models and integrate them with other imaging modalities.

Část 3.:

Literatura a přílohy

1. Literatura

1. Abdalla, Gehad, Luke Dixon, Eser Sanverdi, Pedro M. Machado, Joey S. W. Kwong, Jasmina Panovska-Griffiths, Antonio Rojas-Garcia, et al. 2020. “The Diagnostic Role of Diffusional Kurtosis Imaging in Glioma Grading and Differentiation of Gliomas from Other Intra-Axial Brain Tumours: A Systematic Review with Critical Appraisal and Meta-Analysis.” *Neuroradiology* 62 (7): 791–802. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02425-9>.
2. Ablefoni, Maxime, Sebastian Ullrich, Alexey Surov, Karl-Titus Hoffmann, and Hans-Jonas Meyer. 2022. “Diagnostic Benefit of High B-Value Computed Diffusion-Weighted Imaging in Acute Brainstem Infarction.” *Journal of Neuroradiology. Journal de Neuroradiologie* 49 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.09.004>.
3. Afzali, Maryam, Markus Nilsson, Marco Palombo, and Derek K. Jones. 2021. “SPHERIOUSLY? The Challenges of Estimating Sphere Radius Non-Invasively in the Human Brain from Diffusion MRI.” *NeuroImage* 237 (118183): 118183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118183>.
4. Alexander, Andrew L., Jee Eun Lee, Mariana Lazar, and Aaron S. Field. 2007. “Diffusion Tensor Imaging of the Brain.” *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 4 (3): 316–29. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011>.
5. Alongi, Pierpaolo, Annachiara Arnone, Viola Vultaggio, Alessandro Fraternali, Annibale Versari, Cecilia Casali, Gaspare Arnone, Francesco DiMeco, and Ignazio Gaspare Vetrano. 2024. “Artificial Intelligence Analysis Using MRI and PET Imaging in Gliomas: A Narrative Review.” *Cancers* 16 (2). <https://doi.org/10.3390/cancers16020407>.
6. Andersson, Jesper L. R., Mark S. Graham, Enikő Zsoldos, and Stamatios N. Sotiropoulos. 2016. “Incorporating Outlier Detection and Replacement into a Non-

- Parametric Framework for Movement and Distortion Correction of Diffusion MR Images.” *NeuroImage* 141: 556–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.058>.
7. Andersson, Jesper L. R., Stefan Skare, and John Ashburner. 2003. “How to Correct Susceptibility Distortions in Spin-Echo Echo-Planar Images: Application to Diffusion Tensor Imaging.” *NeuroImage* 20 (2): 870–88. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00336-7).
8. Andersson, Jesper L. R., and Stamatios N. Sotiropoulos. 2016. “An Integrated Approach to Correction for Off-Resonance Effects and Subject Movement in Diffusion MR Imaging.” *NeuroImage* 125: 1063–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.019>.
9. Arfanakis, Konstantinos, Ashish A. Tamhane, James G. Pipe, and Mark A. Anastasio. 2005. “K-Space Undersampling in PROPELLER Imaging.” *Magnetic Resonance in Medicine* 53 (3): 675–83. <https://doi.org/10.1002/mrm.20380>.
10. Assaf, Yaniv, and Peter J. Basser. 2005. “Composite Hindered and Restricted Model of Diffusion (CHARMED) MR Imaging of the Human Brain.” *NeuroImage* 27 (1): 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.042>.
11. Assaf, Yaniv, and Ofer Pasternak. 2008. “Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Based White Matter Mapping in Brain Research: A Review.” *Journal of Molecular Neuroscience: MN* 34 (1): 51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>.
12. Bammer, Roland. 2003. “Basic Principles of Diffusion-Weighted Imaging.” *European Journal of Radiology* 45 (3): 169–84. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(02\)00303-0](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00303-0).
13. Basser, P. J., J. Mattiello, and D. LeBihan. 1994. “MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging.” *Biophysical Journal* 66 (1): 259–67. [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(94)80775-1).
14. Beaulieu, Christian. 2002. “The Basis of Anisotropic Water Diffusion in the Nervous System - a Technical Review.” *NMR in Biomedicine* 15 (7–8): 435–55. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>.

15. Behrens, T. E. J., M. W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. G. Nunes, S. Clare, P. M. Matthews, J. M. Brady, and S. M. Smith. 2003. "Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (5): 1077–88. <https://doi.org/10.1002/mrm.10609>.
16. Billeci, Lucia, Asia Badolato, Lorenzo Bachi, and Alessandro Tonacci. 2020. "Machine Learning for the Classification of Alzheimer's Disease and Its Prodromal Stage Using Brain Diffusion Tensor Imaging Data: A Systematic Review." *Processes (Basel, Switzerland)* 8 (9): 1071. <https://doi.org/10.3390/pr8091071>.
17. Blaimer, Martin, Felix Breuer, Matthias Mueller, Robin M. Heidemann, Mark A. Griswold, and Peter M. Jakob. 2004. "Smash, Sense, Pils, Grappa: How to Choose the Optimal Method." *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI* 15 (4): 223–36. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.0000136558.09801.dd>.
18. Blaimer, Martin, Morwan Choli, Peter M. Jakob, Mark A. Griswold, and Felix A. Breuer. 2013. "Multiband Phase-Constrained Parallel MRI: Multiband Phase-Constrained Parallel MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 69 (4): 974–80. <https://doi.org/10.1002/mrm.24685>.
19. Bodammer, Nils, Jörn Kaufmann, Martin Kanowski, and Claus Tempelmann. 2004. "Eddy Current Correction in Diffusion-weighted Imaging Using Pairs of Images Acquired with Opposite Diffusion Gradient Polarity." *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (1): 188–93. <https://doi.org/10.1002/mrm.10690>.
20. Brun, Lucile, Alexandre Pron, Julien Sein, Christine Deruelle, and Olivier Coulon. 2019. "Diffusion MRI: Assessment of the Impact of Acquisition and Preprocessing Methods Using the BrainVISA-Diffuse Toolbox." *Frontiers in Neuroscience* 13: 536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00536>.
21. Callaghan, Paul T. 1993. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford, England: Clarendon Press.
22. Cao, Xin, Hao Shi, Wei-Qiang Dou, Xin-Yao Zhao, Ying-Xin Zheng, Ya-Ping Ge, Hai-Chao Cheng, Dao-Ying Geng, and Jun-Ying Wang. 2022. "Can DKI-MRI Predict

- Recurrence and Invasion of Peritumoral Zone of Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization?" *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 14 (10): 1150–60. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i10.1150>.
- 23.Celik, Azim. 2015. "Effect of Imaging Parameters on the Accuracy of Apparent Diffusion Coefficient and Optimization Strategies." *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)* 22 (1): 101–7. <https://doi.org/10.5152/dir.2015.14440>.
- 24.Chang, Yuchou, Zhiqiang Li, Gulfam Saju, Hui Mao, and Tianming Liu. 2023. "Deep Learning-Based Rigid Motion Correction for Magnetic Resonance Imaging: A Survey." *Meta-Radiology* 1 (1): 100001. <https://doi.org/10.1016/j.metrad.2023.100001>.
- 25.Cheung, Jesse, Madeline Doerr, Ranliang Hu, and Phillip Zhe Sun. 2021. "Refined Ischemic Penumbra Imaging with Tissue pH and Diffusion Kurtosis Magnetic Resonance Imaging." *Translational Stroke Research* 12 (5): 742–53. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00868-z>.
- 26.Darbar, Aneela, Muhammad Waqas, Syed Faaiz Enam, and Shaikh D. Mahmood. 2018. "Use of Preoperative Apparent Diffusion Coefficients to Predict Brain Tumor Grade." *Cureus* 10 (3): e2284. <https://doi.org/10.7759/cureus.2284>.
- 27.De Belder, Frank, Sophie Van Cauter, Luc van den Hauwe, Wim Van Hecke, Louise Emsell, Maya De Belder, Matthias Spaepen, Stefan Sunaert, and Paul M. Parizel. 2016. "DTI in Diagnosis and Follow-up of Brain Tumors." In *Diffusion Tensor Imaging*, 309–30. New York, NY: Springer New York.
- 28.DeLano, M. C., T. G. Cooper, J. E. Siebert, M. J. Potchen, and K. Kuppusamy. 2000. "High-b-Value Diffusion-Weighted MR Imaging of Adult Brain: Image Contrast and Apparent Diffusion Coefficient Map Features." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 21 (10): 1830–36.
- 29.Dell'Acqua, Flavio, and J-Donald Tournier. 2019. "Modelling White Matter with Spherical Deconvolution: How and Why?" *NMR in Biomedicine* 32 (4): e3945. <https://doi.org/10.1002/nbm.3945>.

- 30.Descoteaux, Maxime. 2015. “High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI).” In *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 1–25. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- 31.Deuster, Constantin von, Christian T. Stoeck, Martin Genet, David Atkinson, and Sebastian Kozerke. 2016. “Spin Echo versus Stimulated Echo Diffusion Tensor Imaging of the in Vivo Human Heart.” *Magnetic Resonance in Medicine* 76 (3): 862–72. <https://doi.org/10.1002/mrm.25998>.
- 32.Di Carlo, Davide Tiziano, Hugues Duffau, Federico Cagnazzo, Nicola Benedetto, Riccardo Morganti, and Paolo Perrini. 2020. “IDH Wild-Type WHO Grade II Diffuse Low-Grade Gliomas. A Heterogeneous Family with Different Outcomes. Systematic Review and Meta-Analysis.” *Neurosurgical Review* 43 (2): 383–95. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0996-3>.
- 33.Eidel, Oliver, Jan-Oliver Neumann, Sina Burth, Pascal J. Kieslich, Christine Jungk, Felix Sahn, Philipp Kickingeder, et al. 2016. “Automatic Analysis of Cellularity in Glioblastoma and Correlation with ADC Using Trajectory Analysis and Automatic Nuclei Counting.” *PloS One* 11 (7): e0160250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160250>.
- 34.Einstein, A. 1905. “Über Die von Der Molekularkinetischen Theorie Der Wärme Geforderte Bewegung von in Ruhenden Flüssigkeiten Suspendierten Teilchen.” *Annalen Der Physik* 322 (8): 549–60. <https://doi.org/10.1002/andp.19053220806>.
- 35.ElBeheiry, Ahmed A., Doaa M. Emara, Amany Abdel-Bary Abdel-Latif, Mohamed Abbas, and Amal S. Ismail. 2020. “Arterial Spin Labeling in the Grading of Brain Gliomas: Could It Help?” *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 51 (1). <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00352-6>.
- 36.Esrael, Shereen Magdy Abdel Malak, Ahmed Mostafa Mohamed Hamed, Eman M. Khedr, and Radwa Kamel Soliman. 2021. “Application of Diffusion Tensor Imaging in Alzheimer’s Disease: Quantification of White Matter Microstructural Changes.” *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 52 (1). <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00460-x>.

37. Fadnavis, Shreyas, Agniva Chowdhury, Joshua Batson, Petros Drineas, and Eleftherios Garyfallidis. 2022. "Patch2Self Denoising of Diffusion MRI with Self-Supervision and Matrix Sketching." *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.03.15.484539>.
38. Farrell, Jonathan A. D., Bennett A. Landman, Craig K. Jones, Seth A. Smith, Jerry L. Prince, Peter C. M. van Zijl, and Susumu Mori. 2007. "Effects of Signal-to-Noise Ratio on the Accuracy and Reproducibility of Diffusion Tensor Imaging-Derived Fractional Anisotropy, Mean Diffusivity, and Principal Eigenvector Measurements at 1.5 T." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 26 (3): 756–67. <https://doi.org/10.1002/jmri.21053>.
39. Feinberg, D. A., J. D. Hale, J. C. Watts, L. Kaufman, and A. Mark. 1986. "Halving MR Imaging Time by Conjugation: Demonstration at 3.5 kG." *Radiology* 161 (2): 527–31. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763926>.
40. Feinberg, David A., Steen Moeller, Stephen M. Smith, Edward Auerbach, Sudhir Ramanna, Matthias Gunther, Matt F. Glasser, Karla L. Miller, Kamil Ugurbil, and Essa Yacoub. 2010. "Multiplexed Echo Planar Imaging for Sub-Second Whole Brain fMRI and Fast Diffusion Imaging." *PloS One* 5 (12): e15710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015710>.
41. Fick, Adolf. 1855. "Ueber Diffusion." *Annalen Der Physik* 170 (1): 59–86. <https://doi.org/10.1002/andp.18551700105>.
42. Figley, Chase R., Md Nasir Uddin, Kaihim Wong, Jennifer Kornelsen, Josep Puig, and Teresa D. Figley. 2021. "Potential Pitfalls of Using Fractional Anisotropy, Axial Diffusivity, and Radial Diffusivity as Biomarkers of Cerebral White Matter Microstructure." *Frontiers in Neuroscience* 15: 799576. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.799576>.
43. Frahm, J., K. D. Merboldt, W. Hänicke, and A. Haase. 1985. "Stimulated Echo Imaging." *Journal of Magnetic Resonance* 64 (1): 81–93. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(85\)90033-2](https://doi.org/10.1016/0022-2364(85)90033-2).

44. Garcia-Lazaro, Haydee Guadalupe, Ivonne Becerra-Laparra, David Cortez-Conradis, and Ernesto Roldan-Valadez. 2016. “Global Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity Together with Segmented Brain Volumes Assemble a Predictive Discriminant Model for Young and Elderly Healthy Brains: A Pilot Study at 3T.” *Functional Neurology* 31 (1): 39–46. <https://doi.org/10.11138/fneur/2016.31.1.039>.
45. Garyfallidis, Eleftherios, Matthew Brett, Bagrat Amirbekian, Ariel Rokem, Stefan van der Walt, Maxime Descoteaux, Ian Nimmo-Smith, and Dipy Contributors. 2014. “Dipy, a Library for the Analysis of Diffusion MRI Data.” *Frontiers in Neuroinformatics* 8. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>.
46. Gattu, R., Z. Latif, Z. Kou, E. M. Haacke, and R. R. Benson. 2009. “Effect of Voxel Size on DTI Fractional Anisotropy.” *ismrm.org*. 2009. <https://archive.ismrm.org/2009/3579.html>.
47. Gauvain, K. M., R. C. McKinstry, P. Mukherjee, A. Perry, J. J. Neil, B. A. Kaufman, and R. J. Hayashi. 2001. “Evaluating Pediatric Brain Tumor Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging.” *AJR. American Journal of Roentgenology* 177 (2): 449–54. <https://doi.org/10.2214/ajr.177.2.1770449>.
48. Glockner, James F., Houchun H. Hu, David W. Stanley, Lisa Angelos, and Kevin King. 2005. “Parallel MR Imaging: A User’s Guide.” *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 25 (5): 1279–97. <https://doi.org/10.1148/rg.255045202>.
49. Goyal, Anshit, Yagiz U. Yolcu, Aakshit Goyal, Panagiotis Kerezoudis, Desmond A. Brown, Christopher S. Graffeo, Sandy Goncalves, Terence C. Burns, and Ian F. Parney. 2019. “The T2-FLAIR–Mismatch Sign as an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Diffuse Low-Grade Gliomas: A Systematic Review with a Bayesian Approach to Evaluation of Diagnostic Test Performance.” *Neurosurgical Focus* 47 (6): E13. <https://doi.org/10.3171/2019.9.focus19660>.
50. Graham, T. 1862. “II. Liquid Diffusion Applied to Analysis.” *Proceedings of the Royal Society of London* 11 (0): 243–47. <https://doi.org/10.1098/rspl.1860.0048>.

51. Gruen, Johannes, Tobias Bauer, Theodor Rüber, and Thomas Schultz. 2025. “Deep Learning Based Tractography with TractSeg in Patients with Hemispherotomy: Evaluation and Refinement.” *NeuroImage. Clinical* 45 (103738): 103738. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2025.103738>.
52. Gupta, Rakesh K., Khader M. Hasan, Richa Trivedi, Mandakini Pradhan, Vinita Das, Nehal A. Parikh, and Ponnada A. Narayana. 2005. “Diffusion Tensor Imaging of the Developing Human Cerebrum.” *Journal of Neuroscience Research* 81 (2): 172–78. <https://doi.org/10.1002/jnr.20547>.
53. Hagmann, Patric, Patricia E. Grant, and Damien A. Fair. 2012. “MR Connectomics: A Conceptual Framework for Studying the Developing Brain.” *Frontiers in Systems Neuroscience* 6: 43. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00043>.
54. Haskell, Melissa W., Jon-Fredrik Nielsen, and Douglas C. Noll. 2023. “Off-Resonance Artifact Correction for MRI: A Review.” *NMR in Biomedicine* 36 (5): e4867. <https://doi.org/10.1002/nbm.4867>.
55. He, Libing, Meining Chen, Hongjian Li, Xiran Shi, Zhiqiang Qiu, and Xiaoxue Xu. 2024. “Differentiation between High-Grade Gliomas and Solitary Brain Metastases Based on Multidiffusion MRI Model Quantitative Analysis.” *Frontiers in Oncology* 14: 1401748. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1401748>.
56. Henriques, Rafael Neto, Sune N. Jespersen, and Noam Shemesh. 2019. “Microscopic Anisotropy Misestimation in Spherical-Mean Single Diffusion Encoding MRI.” *Magnetic Resonance in Medicine* 81 (5): 3245–61. <https://doi.org/10.1002/mrm.27606>.
57. Henzler, Thomas, Olaf Dietrich, Radko Krissak, Tobias Wichmann, Titus Lanz, Maximilian F. Reiser, Stefan O. Schoenberg, and Christian Fink. 2009. “Half-Fourier-Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo (HASTE) MRI of the Lung at 3 Tesla Using Parallel Imaging with 32-Receiver Channel Technology.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30 (3): 541–46. <https://doi.org/10.1002/jmri.21882>.
58. Holdsworth, Samantha J., Stefan Skare, Rexford D. Newbould, Raphael Guzman, Nikolas H. Blevins, and Roland Bammer. 2008. “Readout-Segmented EPI for Rapid

- High Resolution Diffusion Imaging at 3T.” *European Journal of Radiology* 65 (1): 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.016>.
- 59.Holly, Kevin S., Benjamin J. Barker, Derrick Murcia, Rebekah Bennett, Piyush Kalakoti, Christina Ledbetter, Eduardo Gonzalez-Toledo, Anil Nanda, and Hai Sun. 2017. “High-Grade Gliomas Exhibit Higher Peritumoral Fractional Anisotropy and Lower Mean Diffusivity than Intracranial Metastases.” *Frontiers in Surgery* 4: 18. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00018>.
- 60.Hori, Masaaki, Shigeki Aoki, Issei Fukunaga, Yuriko Suzuki, and Yoshitaka Masutani. 2012. “A New Diffusion Metric, Diffusion Kurtosis Imaging, Used in the Serial Examination of a Patient with Stroke.” *Acta Radiologica Short Reports* 1 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1258/arsr.2011.110024>.
- 61.Hou, Daniel J., Karen A. Tong, Stephan Ashwal, Udochukwu Oyoyo, Elliott Joo, Lori Shutter, and Andre Obenaus. 2007. “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Improves Outcome Prediction in Adult Traumatic Brain Injury.” *Journal of Neurotrauma* 24 (10): 1558–69. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0339>.
- 62.Hwang, Jiyoung, Seong Sook Hong, Hyun-Joo Kim, Yun-Woo Chang, Bo Da Nam, Eunsun Oh, Eunji Lee, and Hwajin Cha. 2018. “Reduced Field-of-View Diffusion-Weighted MRI in Patients with Cervical Cancer.” *The British Journal of Radiology* 91 (1087): 20170864. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170864>.
- 63.Jbabdi, Saad, and Heidi Johansen-Berg. 2011. “Tractography: Where Do We Go from Here?” *Brain Connectivity* 1 (3): 169–83. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0033>.
- 64.Jenkinson, Mark, Peter Bannister, Michael Brady, and Stephen Smith. 2002. “Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images.” *NeuroImage* 17 (2): 825–41. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91132-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91132-8).
- 65.Jensen, Jens H., and Joseph A. Helpern. 2010. “MRI Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Kurtosis Analysis.” *NMR in Biomedicine* 23 (7): 698–710. <https://doi.org/10.1002/nbm.1518>.

66. Jensen, Jens H., Joseph A. Helpert, Anita Ramani, Hanzhang Lu, and Kyle Kaczynski. 2005. "Diffusional Kurtosis Imaging: The Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Means of Magnetic Resonance Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 53 (6): 1432–40. <https://doi.org/10.1002/mrm.20508>.
67. Jeon, Se Jeong, See Sung Choi, Ha Yon Kim, and In Kyu Yu. 2021. "Acute Acquired Metabolic Encephalopathy Based on Diffusion MRI." *Korean Journal of Radiology: Official Journal of the Korean Radiological Society* 22 (12): 2034–51. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0303>.
68. Jezzard, P., and R. S. Balaban. 1995. "Correction for Geometric Distortion in Echo Planar Images from B0 Field Variations." *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1): 65–73. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340111>.
69. Jezzard, P., A. S. Barnett, and C. Pierpaoli. 1998. "Characterization of and Correction for Eddy Current Artifacts in Echo Planar Diffusion Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (5): 801–12. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910390518>.
70. Jin, Ning, Jie Deng, Longjiang Zhang, Zhuoli Zhang, Guangming Lu, Reed A. Omary, and Andrew C. Larson. 2011. "Targeted Single-Shot Methods for Diffusion-Weighted Imaging in the Kidneys." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33 (6): 1517–25. <https://doi.org/10.1002/jmri.22556>.
71. Jones, D. K., M. A. Horsfield, and A. Simmons. 1999. "Optimal Strategies for Measuring Diffusion in Anisotropic Systems by Magnetic Resonance Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 42 (3): 515–25. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2594\(199909\)42:3<515::aid-mrm14>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2594(199909)42:3<515::aid-mrm14>3.0.co;2-q).
72. Jones, Derek K., Thomas R. Knösche, and Robert Turner. 2013. "White Matter Integrity, Fiber Count, and Other Fallacies: The Do's and Don'ts of Diffusion MRI." *NeuroImage* 73: 239–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>.
73. Kaden, Enrico, Nathaniel D. Kelm, Robert P. Carson, Mark D. Does, and Daniel C. Alexander. 2016. "Multi-Compartment Microscopic Diffusion Imaging." *NeuroImage* 139: 346–59. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.002>.

- 74.Kaden, Enrico, Frithjof Kruggel, and Daniel C. Alexander. 2016. “Quantitative Mapping of the Per-Axon Diffusion Coefficients in Brain White Matter: Quantitative Mapping of the Per-Axon Diffusion Coefficients.” *Magnetic Resonance in Medicine* 75 (4): 1752–63. <https://doi.org/10.1002/mrm.25734>.
- 75.Kang, Yusuhn, Seung Hong Choi, Young-Jae Kim, Kwang Gi Kim, Chul-Ho Sohn, Ji-Hoon Kim, Tae Jin Yun, and Kee-Hyun Chang. 2011. “Gliomas: Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Maps with Standard- or High-b-Value Diffusion-Weighted MR Imaging--Correlation with Tumor Grade.” *Radiology* 261 (3): 882–90. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110686>.
- 76.Kellner, Elias, Bibek Dhital, Valerij G. Kiselev, and Marco Reisert. 2016. “Gibbs-Ringing Artifact Removal Based on Local Subvoxel-Shifts.” *Magnetic Resonance in Medicine* 76 (5): 1574–81. <https://doi.org/10.1002/mrm.26054>.
- 77.Kim, Hyun Jeong, Choong Gon Choi, Deok Hee Lee, Jeong Hyun Lee, Sang Joon Kim, and Dae Chul Suh. 2005. “High-b-Value Diffusion-Weighted MR Imaging of Hyperacute Ischemic Stroke at 1.5T.” *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 26 (2): 208–15.
- 78.Kubicki, M., H. Park, C. F. Westin, P. G. Nestor, R. V. Mulkern, S. E. Maier, M. Niznikiewicz, et al. 2005. “DTI and MTR Abnormalities in Schizophrenia: Analysis of White Matter Integrity.” *NeuroImage* 26 (4): 1109–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.026>.
- 79.Le Bihan, D., E. Breton, D. Lallemand, M. L. Aubin, J. Vignaud, and M. Laval-Jeantet. 1988. “Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging.” *Radiology* 168 (2): 497–505. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393671>.
- 80.Le Bihan, D., E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet. 1986. “MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions: Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders.” *Radiology* 161 (2): 401–7. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763909>.

81. Le Bihan, D., J. F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, and H. Chabriat. 2001. "Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13 (4): 534–46. <https://doi.org/10.1002/jmri.1076>.
82. Lee, Yoojin, Bertram J. Wilm, David O. Brunner, Simon Gross, Thomas Schmid, Zoltan Nagy, and Klaas P. Pruessmann. 2021. "On the Signal-to-Noise Ratio Benefit of Spiral Acquisition in Diffusion MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 85 (4): 1924–37. <https://doi.org/10.1002/mrm.28554>.
83. Lehmann, P., P. Monet, G. de Marco, G. Saliou, M. Perrin, S. Stoquart-Elsankari, A. Bruniau, and J. N. Vallée. 2010. "A Comparative Study of Perfusion Measurement in Brain Tumours at 3 Tesla MR: Arterial Spin Labeling versus Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MRI." *European Neurology* 64 (1): 21–26. <https://doi.org/10.1159/000311520>.
84. Lesbats, Clémentine, Claire Louise Kelly, Gabriela Czanner, and Harish Poptani. 2020. "Diffusion Kurtosis Imaging for Characterizing Tumor Heterogeneity in an Intracranial Rat Glioblastoma Model." *NMR in Biomedicine* 33 (11): e4386. <https://doi.org/10.1002/nbm.4386>.
85. Ligneul, Clémence, Chloé Najac, André Döring, Christian Beaulieu, Francesca Branzoli, William T. Clarke, Cristina Cudalbu, et al. 2024. "Diffusion-Weighted MR Spectroscopy: Consensus, Recommendations, and Resources from Acquisition to Modeling." *Magnetic Resonance in Medicine* 91 (3): 860–85. <https://doi.org/10.1002/mrm.29877>.
86. Louis, David N., Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, and David W. Ellison. 2016. "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary." *Acta Neuropathologica* 131 (6): 803–20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
87. Louis, David N., Arie Perry, Pieter Wesseling, Daniel J. Brat, Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, et al. 2021. "The 2021 WHO Classification of

- Tumors of the Central Nervous System: A Summary.” *Neuro-Oncology* 23 (8): 1231–51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
88. Mac Donald, Christine L., Krikor Dikranian, Philip Bayly, David Holtzman, and David Brody. 2007. “Diffusion Tensor Imaging Reliably Detects Experimental Traumatic Axonal Injury and Indicates Approximate Time of Injury.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (44): 11869–76. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3647-07.2007>.
89. Mancini, Laura, Stefano Casagrande, Guillaume Gautier, Philippe Peter, Bruno Lopez, Lewis Thorne, Andrew McEvoy, et al. 2022. “CEST MRI Provides Amide/Amine Surrogate Biomarkers for Treatment-Naïve Glioma Sub-Typing.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 49 (7): 2377–91. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05676-1>.
90. Mansfield, P. 1977. “Multi-Planar Image Formation Using NMR Spin Echoes.” *Journal of Physics* 10 (3): L55–58. <https://doi.org/10.1088/0022-3719/10/3/004>.
91. Mao, Jiaji, Weike Zeng, Qinyuan Zhang, Zehong Yang, Xu Yan, Huiting Zhang, Mengzhu Wang, Guang Yang, Minxiong Zhou, and Jun Shen. 2020. “Differentiation between High-Grade Gliomas and Solitary Brain Metastases: A Comparison of Five Diffusion-Weighted MRI Models.” *BMC Medical Imaging* 20 (1): 124. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00524-w>.
92. Maral, H., E. Ertekin, Ö. Tunçyürek, and Y. Özsunar. 2020. “Effects of Susceptibility Artifacts on Perfusion MRI in Patients with Primary Brain Tumor: A Comparison of Arterial Spin-Labeling versus DSC.” *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 41 (2): 255–61. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6384>.
93. Marino, Salvatore, Grazia Menna, Rina Di Bonaventura, Lucia Lisi, Pierpaolo Mattogno, Federica Figà, Lal Bilgin, Quintino Giorgio D’Alessandris, Alessandro Olivi, and Giuseppe Maria Della Pepa. 2023. “The Extracellular Matrix in Glioblastomas: A Glance at Its Structural Modifications in Shaping the Tumoral Microenvironment-A Systematic Review.” *Cancers* 15 (6). <https://doi.org/10.3390/cancers15061879>.

94. McNab, Jennifer A., and Karla L. Miller. 2010. "Steady-State Diffusion-Weighted Imaging: Theory, Acquisition and Analysis." *NMR in Biomedicine* 23 (7): 781–93. <https://doi.org/10.1002/nbm.1509>.
95. McNabb, Carolyn Beth, Michael Lindner, Shan Shen, Laura Grace Burgess, Kou Murayama, and Tom Johnstone. 2020. "Inter-Slice Leakage and Intra-Slice Aliasing in Simultaneous Multi-Slice Echo-Planar Images." *Brain Structure & Function* 225 (3): 1153–58. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02053-2>.
96. Merisaari, Harri, Linnea Karlsson, Noora M. Scheinin, Satu J. Shulist, John D. Lewis, Hasse Karlsson, and Jetro J. Tuulari. 2023. "Effect of Number of Diffusion Encoding Directions in Neonatal Diffusion Tensor Imaging Using Tract-Based Spatial Statistical Analysis." *The European Journal of Neuroscience* 58 (8): 3827–37. <https://doi.org/10.1111/ejn.16135>.
97. Mori, Naoko, Shunji Mugikura, Minoru Miyashita, Yu Mori, Yui Maekawa, Tatsuo Nagasaka, and Kei Takase. 2021. "Turbo Spin-Echo Diffusion-Weighted Imaging Compared with Single-Shot Echo-Planar Diffusion-Weighted Imaging: Image Quality and Diagnostic Performance When Differentiating between Ductal Carcinoma in Situ and Invasive Ductal Carcinoma." *Magnetic Resonance in Medical Sciences: MRMS: An Official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 20 (1): 60–68. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2019-0195>.
98. Mori, Susumu, and Jiangyang Zhang. 2006. "Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research." *Neuron* 51 (5): 527–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.012>.
99. Mukherjee, Pratik, and Robert C. McKinstry. 2006. "Diffusion Tensor Imaging and Tractography of Human Brain Development." *Neuroimaging Clinics of North America* 16 (1): 19–43, vii. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.11.004>.
100. Oguz, Ipek, Mahshid Farzinfar, Joy Matsui, Francois Budin, Zhexing Liu, Guido Gerig, Hans J. Johnson, and Martin Styner. 2014. "DTIPrep: Quality Control of Diffusion-Weighted Images." *Frontiers in Neuroinformatics* 8: 4. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00004>.

101. Okita, Yoshiko, Koji Takano, Soichiro Tateishi, Motohisa Hayashi, Mio Sakai, Manabu Kinoshita, Haruhiko Kishima, and Katsuyuki Nakanishi. 2021. “NI-2 Use of Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) for Early Distinction between Infiltrating Tumor and Vasogenic Edema in Non-Enhancing Lesions with Glioblastoma Patients.” *Neuro-Oncology Advances* 3 (Supplement_6): vi18–vi18. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab159.067>.
102. Oouchi, H., K. Yamada, K. Sakai, O. Kizu, T. Kubota, H. Ito, and T. Nishimura. 2007. “Diffusion Anisotropy Measurement of Brain White Matter Is Affected by Voxel Size: Underestimation Occurs in Areas with Crossing Fibers.” *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 28 (6): 1102–6. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0488>.
103. Palacios, E. M., J. P. Owen, E. L. Yuh, M. B. Wang, M. J. Vassar, A. R. Ferguson, R. Diaz-Arrastia, et al. 2020. “The Evolution of White Matter Microstructural Changes after Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal DTI and NODDI Study.” *Science Advances* 6 (32): eaaz6892. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz6892>.
104. Panagiotaki, Eleftheria, Rachel W. Chan, Nikolaos Dikaïos, Hashim U. Ahmed, James O’Callaghan, Alex Freeman, David Atkinson, Shonit Punwani, David J. Hawkes, and Daniel C. Alexander. 2015. “Microstructural Characterization of Normal and Malignant Human Prostate Tissue with Vascular, Extracellular, and Restricted Diffusion for Cytometry in Tumours Magnetic Resonance Imaging.” *Investigative Radiology* 50 (4): 218–27. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000115>.
105. Paolini, Federica, Salvatore Marrone, Gianluca Scalia, Rosa Maria Gerardi, Lapo Bonosi, Umberto Emanuele Benigno, Sofia Musso, et al. 2025. “Diffusion Tensor Imaging as Neurologic Predictor in Patients Affected by Traumatic Brain Injury: Scoping Review.” *Brain Sciences* 15 (1). <https://doi.org/10.3390/brainsci15010070>.
106. Peckham, Miriam E., Jeffrey S. Anderson, Ulrich A. Rassner, Lubdha M. Shah, Peter J. Hinckley, Adam de Havenon, Seong-Eun Kim, and J. Scott McNally. 2018. “Low B-Value Diffusion Weighted Imaging Is Promising in the Diagnosis of Brain Death and Hypoxic-Ischemic Injury Secondary to Cardiopulmonary Arrest.” *Critical Care (London, England)* 22 (1): 165. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2087-9>.

107. Pipe, J. G. 1999. "Motion Correction with PROPELLER MRI: Application to Head Motion and Free-Breathing Cardiac Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 42 (5): 963–69. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2594\(199911\)42:5<963::aid-mrm17>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2594(199911)42:5<963::aid-mrm17>3.0.co;2-l).
108. Pokorney, Amber L., Jeffrey H. Miller, and Houchun H. Hu. 2017. "Comparison of 2D Single-Shot Turbo-Spin-Echo and Spin-Echo Echo-Planar Diffusion Weighted Brain MRI at 3.0 Tesla: Preliminary Experience in Children." *Clinical Imaging* 42: 152–57. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.12.005>.
109. Port, J., and M. Pomper. 2000. "Quantification and Minimization of Magnetic Susceptibility Artifacts on GRE Images." *Journal of Computer Assisted Tomography* 24: 958–64. <https://doi.org/10.1097/00004728-200011000-00024>.
110. Porter, David A., and Robin M. Heidemann. 2009. "High Resolution Diffusion-Weighted Imaging Using Readout-Segmented Echo-Planar Imaging, Parallel Imaging and a Two-Dimensional Navigator-Based Reacquisition: EPI With Parallel Imaging and 2D Reacquisition." *Magnetic Resonance in Medicine* 62 (2): 468–75. <https://doi.org/10.1002/mrm.22024>.
111. Posse, Stefan, Sudhir Ramanna, Steen Moeller, Kishore Vakamudi, Ricardo Otazo, Bruno Sa de La Rocque Guimaraes, Michael Mullen, and Essa Yacoub. 2025. "Real-Time fMRI Using Multi-Band Echo-Volumar Imaging with Millimeter Spatial Resolution and Sub-Second Temporal Resolution at 3 Tesla." *Frontiers in Neuroscience* 19: 1543206. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1543206>.
112. Puts, Nicolaas A. J., and Richard A. E. Edden. 2012. "In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy of GABA: A Methodological Review." *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 60: 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2011.06.001>.
113. Qiao, Yuchuan, and Yonggang Shi. 2020. "Unsupervised Deep Learning for Susceptibility Distortion Correction in Connectome Imaging." *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 12267: 302–10. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59728-3_30.

114. Raab, Peter, Elke Hattingen, Kea Franz, Friedhelm E. Zanella, and Heinrich Lanfermann. 2010. "Cerebral Gliomas: Diffusional Kurtosis Imaging Analysis of Microstructural Differences." *Radiology* 254 (3): 876–81. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090819>.
115. Raffelt, David, J-Donald Tournier, Stephen Rose, Gerard R. Ridgway, Robert Henderson, Stuart Crozier, Olivier Salvado, and Alan Connelly. 2012. "Apparent Fibre Density: A Novel Measure for the Analysis of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Images." *NeuroImage* 59 (4): 3976–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.045>.
116. Reeder, S. B., E. Atalar, B. D. Bolster Jr, and E. R. McVeigh. 1997. "Quantification and Reduction of Ghosting Artifacts in Interleaved Echo-Planar Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (3): 429–39. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380312>.
117. Reimer, Caroline, Katerina Deike, Markus Graf, Peter Reimer, Benedikt Wiestler, Ralf Omar Floca, Philipp Kickingereder, et al. 2017. "Differentiation of Pseudoprogession and Real Progression in Glioblastoma Using ADC Parametric Response Maps." *PloS One* 12 (4): e0174620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174620>.
118. Reith, W., Y. Hasegawa, L. L. Latour, B. J. Dardzinski, C. H. Sotak, and M. Fisher. 1995. "Multislice Diffusion Mapping for 3-D Evolution of Cerebral Ischemia in a Rat Stroke Model." *Neurology* 45 (1): 172–77. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.1.172>.
119. Reveley, Colin, Frank Q. Ye, Rogier B. Mars, Denis Matrov, Yogita Chudasama, and David A. Leopold. 2022. "Diffusion MRI Anisotropy in the Cerebral Cortex Is Determined by Unmyelinated Tissue Features." *Nature Communications* 13 (1): 6702. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34328-z>.
120. Roberts, Thomas A., Harpreet Hyare, Giulia Agliardi, Ben Hipwell, Angela d'Esposito, Andrada Ianus, James O. Breen-Norris, et al. 2020. "Noninvasive Diffusion Magnetic Resonance Imaging of Brain Tumour Cell Size for the Early Detection of Therapeutic Response." *Scientific Reports* 10 (1): 9223. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65956-4>.

- 121.Saritas, Emine Ulku, Charles H. Cunningham, Jin Hyung Lee, Eric T. Han, and Dwight G. Nishimura. 2008. “DWI of the Spinal Cord with Reduced FOV Single-Shot EPI.” *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (2): 468–73. <https://doi.org/10.1002/mrm.21640>.
- 122.Sbardella, Emilia, Francesca Tona, Nikolaos Petsas, and Patrizia Pantano. 2013. “DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications.” *Multiple Sclerosis International* 2013: 671730. <https://doi.org/10.1155/2013/671730>.
- 123.Schilling, Kurt G., Justin Blaber, Colin Hansen, Leon Cai, Baxter Rogers, Adam W. Anderson, Seth Smith, et al. 2020. “Distortion Correction of Diffusion Weighted MRI without Reverse Phase-Encoding Scans or Field-Maps.” *PloS One* 15 (7): e0236418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236418>.
- 124.Schocke, M. F. H., K. Seppi, R. Esterhammer, C. Kremser, W. Jaschke, W. Poewe, and G. K. Wenning. 2002. “Diffusion-Weighted MRI Differentiates the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy from PD.” *Neurology* 58 (4): 575–80. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.575>.
- 125.Sedlák, Vojtěch, Milan Němý, Martin Májovský, Adéla Bubeníková, Love Engstrom Nordin, Tomáš Moravec, Jana Engelová, et al. 2025. “IDH Status in Brain Gliomas Can Be Predicted by the Spherical Mean MRI Technique.” *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 46 (1): 121–28. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8432>.
- 126.Sexton, Claire E., Clare E. Mackay, and Klaus P. Ebmeier. 2009. “A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies in Affective Disorders.” *Biological Psychiatry* 66 (9): 814–23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.024>.
- 127.Shi, Jingjing, Jie Lin, Xinbin Zhou, Ningbo Yin, Liyi Wu, Mei Yu, and Maosheng Xu. 2025. “Comparison of Reduced and Full Field of View in Diffusion-Weighted MRI on Image Quality: A Meta-Analysis.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 61 (2): 690–701. <https://doi.org/10.1002/jmri.29487>.

- 128.Sled, J. G., A. P. Zijdenbos, and A. C. Evans. 1998. "A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17 (1): 87–97. <https://doi.org/10.1109/42.668698>.
- 129.Smith, Stephen M., Thomas E. Nichols, Diego Vidaurre, Anderson M. Winkler, Timothy E. J. Behrens, Matthew F. Glasser, Kamil Ugurbil, Deanna M. Barch, David C. Van Essen, and Karla L. Miller. 2015. "A Positive-Negative Mode of Population Covariation Links Brain Connectivity, Demographics and Behavior." *Nature Neuroscience* 18 (11): 1565–67. <https://doi.org/10.1038/nn.4125>.
- 130.Song, Gao, Zhu Yan-Chun, Li Shuo, Bao Shang-Lian, Beijing Key Laboratory of Medical Physics and Engineering, School of Physics, Peking University, Beijing 100871, China;, and Medical Imaging Physics Laboratory, Health Science Center of Peking University, Beijing 100191, China. 2014. "An Optimal Direction Strategy of Diffusion Sensitive Gradient Magnetic Fields in Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging Based on Generalized Fibonacci Sequence." *Wuli Xuebao* 63 (4): 048704. <https://doi.org/10.7498/aps.63.048704>.
- 131.Song, Sheng-Kwei, Shu-Wei Sun, Michael J. Ramsbottom, Chen Chang, John Russell, and Anne H. Cross. 2002. "Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water." *NeuroImage* 17 (3): 1429–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1267>.
- 132.Stejskal, E. O., and J. E. Tanner. 1965. "Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient." *The Journal of Chemical Physics* 42 (1): 288–92. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>.
- 133.Sternberg, E. J., M. L. Lipton, and J. Burns. 2014. "Utility of Diffusion Tensor Imaging in Evaluation of the Peritumoral Region in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 35 (3): 439–44. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3702>.
- 134.Thust, S. C., S. Hassanein, S. Bisdas, J. H. Rees, H. Hyare, J. A. Maynard, S. Brandner, et al. 2018. "Apparent Diffusion Coefficient for Molecular Subtyping of Non-Gadolinium-Enhancing WHO Grade II/III Glioma: Volumetric Segmentation versus

- Two-Dimensional Region of Interest Analysis.” *European Radiology* 28 (9): 3779–88. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5351-0>.
135. Tønnesen, Jan, Sabina Hrabětová, and Federico N. Soria. 2023. “Local Diffusion in the Extracellular Space of the Brain.” *Neurobiology of Disease* 177 (105981): 105981. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105981>.
136. Tournier, J-Donald, Fernando Calamante, and Alan Connelly. 2007. “Robust Determination of the Fibre Orientation Distribution in Diffusion MRI: Non-Negativity Constrained Super-Resolved Spherical Deconvolution.” *NeuroImage* 35 (4): 1459–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>.
137. Tournier, J-Donald, Robert Smith, David Raffelt, Rami Tabbara, Thijs Dhollander, Maximilian Pietsch, Daan Christiaens, Ben Jeurissen, Chun-Hung Yeh, and Alan Connelly. 2019. “MRtrix3: A Fast, Flexible and Open Software Framework for Medical Image Processing and Visualisation.” *NeuroImage* 202 (116137): 116137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116137>.
138. Tubiolo, Philip N., John C. Williams, and Jared X. Van Snellenberg. 2024. “Characterization and Mitigation of a Simultaneous Multi-Slice fMRI Artifact: Multiband Artifact Regression in Simultaneous Slices.” *bioRxiv.org*. <https://doi.org/10.1101/2023.12.25.573210>.
139. Tuch, David S. 2004. “Q-Ball Imaging.” *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (6): 1358–72. <https://doi.org/10.1002/mrm.20279>.
140. Tuch, David S., Timothy G. Reese, Mette R. Wiegell, Nikos Makris, John W. Belliveau, and Van J. Wedeen. 2002. “High Angular Resolution Diffusion Imaging Reveals Intravoxel White Matter Fiber Heterogeneity.” *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (4): 577–82. <https://doi.org/10.1002/mrm.10268>.
141. Tustison, Nicholas J., Brian B. Avants, Philip A. Cook, Yuanjie Zheng, Alexander Egan, Paul A. Yushkevich, and James C. Gee. 2010. “N4ITK: Improved N3 Bias Correction.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (6): 1310–20. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>.

142. Uetani, Hiroyuki, Minako Azuma, Zaw Aung Khant, Yoshiyuki Watanabe, Kohsuke Kudo, Yoshihito Kadota, Kiyotaka Yokogami, et al. 2023. "Importance of Age and Noncontrast-Enhancing Tumor as Biomarkers for Isocitrate Dehydrogenase-Mutant Glioblastoma: A Multicenter Study." *Journal of Computer Assisted Tomography* 47 (4): 659–65. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001456>.
143. Vanden Bulcke, Colin, Anna Stölting, Dragan Maric, Benoît Macq, Martina Absinta, and Pietro Maggi. 2024. "Comparative Overview of Multi-Shell Diffusion MRI Models to Characterize the Microstructure of Multiple Sclerosis Lesions and Periplaques." *NeuroImage. Clinical* 42 (103593): 103593. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103593>.
144. Veraart, Jelle, Els Fieremans, Ileana O. Jelescu, Florian Knoll, and Dmitry S. Novikov. 2016. "Gibbs Ringing in Diffusion MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 76 (1): 301–14. <https://doi.org/10.1002/mrm.25866>.
145. Veraart, Jelle, Els Fieremans, and Dmitry S. Novikov. 2016. "Diffusion MRI Noise Mapping Using Random Matrix Theory." *Magnetic Resonance in Medicine* 76 (5): 1582–93. <https://doi.org/10.1002/mrm.26059>.
146. Veraart, Jelle, Dmitry S. Novikov, Daan Christiaens, Benjamin Ades-Aron, Jan Sijbers, and Els Fieremans. 2016. "Denoising of Diffusion MRI Using Random Matrix Theory." *NeuroImage* 142: 394–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>.
147. Vo, Duc Tan, Chien Cong Phan, Hy Gia Nguyen Le, Truc Phuong Vo, Uyen Tu Thi Mai, Hang Kim Le, and Tram Bich Thi Ha. 2022. "Diffuse Axonal Injury: A Case Report and MRI Findings." *Radiology Case Reports* 17 (1): 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.10.006>.
148. Wall, Matthew B. 2023. "Multiband Acquisition Sequences for fMRI: Proceed with Caution." *Aperture Neuro* 3. <https://doi.org/10.52294/001c.91292>.
149. Wang, Qiang-Ping, De-Qiang Lei, Ye Yuan, and Nan-Xiang Xiong. 2020. "Accuracy of ADC Derived from DWI for Differentiating High-Grade from Low-Grade Gliomas: Systematic Review and Meta-Analysis: Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicine* 99 (8): e19254. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019254>.

150. Wang, Xiangdong, Chunyao Zhou, Lei Wang, Yinyan Wang, and Tao Jiang. 2020. "Motor Cortex Gliomas Induces Microstructural Changes of Large Fiber Tracts Revealed by TBSS." *Scientific Reports* 10 (1): 16900. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73746-1>.
151. Wang, Yi Xiang J., Maria Pilar Aparisi Gómez, Fernando Ruiz Santiago, and Alberto Bazzocchi. 2023. "The Relevance of T2 Relaxation Time in Interpreting MRI Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Map for Musculoskeletal Structures." *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 13 (12): 7657–66. <https://doi.org/10.21037/qims-23-1392>.
152. Wedeen, Van J., Patric Hagmann, Wen-Yih Isaac Tseng, Timothy G. Reese, and Robert M. Weisskoff. 2005. "Mapping Complex Tissue Architecture with Diffusion Spectrum Magnetic Resonance Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (6): 1377–86. <https://doi.org/10.1002/mrm.20642>.
153. Wilm, B. J., J. Svensson, A. Henning, K. P. Pruessmann, P. Boesiger, and S. S. Kollias. 2007. "Reduced Field-of-View MRI Using Outer Volume Suppression for Spinal Cord Diffusion Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 57 (3): 625–30. <https://doi.org/10.1002/mrm.21167>.
154. Wongkornchaovalit, Paween, Min Feng, Hongjian He, and Jianhui Zhong. 2022. "Diffusion MRI with High to Ultrahigh B-Values: How It Will Benefit the Discovery of Brain Microstructure and Pathological Changes." *Investigative Magnetic Resonance Imaging* 26 (4): 200. <https://doi.org/10.13104/imri.2022.26.4.200>.
155. Wu, Xiao-Feng, Xiao Liang, Xiao-Chun Wang, Jiang-Bo Qin, Lei Zhang, Yan Tan, and Hui Zhang. 2021. "Differentiating High-Grade Glioma Recurrence from Pseudoprogession: Comparing Diffusion Kurtosis Imaging and Diffusion Tensor Imaging." *European Journal of Radiology* 135 (109445): 109445. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109445>.
156. Würtemberger, U., A. Rau, M. Diebold, L. Becker, M. Hohenhaus, J. Beck, P. C. Reinacher, et al. 2024. "Advanced Diffusion MRI Provides Evidence for Altered Axonal Microstructure and Gradual Peritumoral Infiltration in GBM in Comparison to Brain

- Metastases.” *Clinical Neuroradiology* 34 (3): 703–11. <https://doi.org/10.1007/s00062-024-01416-0>.
157. Xu, Qian, Qi Liu, Haitao Ge, Xinting Ge, Jiangfen Wu, Jianxun Qu, and Kai Xu. 2017. “Tumor Recurrence versus Treatment Effects in Glioma: A Comparative Study of Three Dimensional Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling and Dynamic Susceptibility Contrast Imaging.” *Medicine* 96 (50): e9332. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009332>.
158. Yan, Jing, Yuanshen Zhao, Yinsheng Chen, Weiwei Wang, Wenchao Duan, Li Wang, Shenghai Zhang, et al. 2021. “Deep Learning Features from Diffusion Tensor Imaging Improve Glioma Stratification and Identify Risk Groups with Distinct Molecular Pathway Activities.” *EBioMedicine* 72 (103583): 103583. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103583>.
159. Yanasak, Nathan E., and Michael J. Kelly. 2014. “MR Imaging Artifacts and Parallel Imaging Techniques with Calibration Scanning: A New Twist on Old Problems.” *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 34 (2): 532–48. <https://doi.org/10.1148/rg.342135051>.
160. Yang, Jian, Xiaowei Jiang, Shengnan Wei, Xin Deng, Yue Zhu, Miao Chang, Zhiyang Yin, Haiyang Geng, Yanqing Tang, and Xu Dai. 2021. “White Matter Tracts in Bipolar Disorder Patients: A Comparative Study Based on Diffusion Kurtosis and Tensor Imaging.” *Journal of Affective Disorders* 292: 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.030>.
161. Yeh, Fang-Cheng, Li Liu, T. Kevin Hitchens, and Yijen L. Wu. 2017. “Mapping Immune Cell Infiltration Using Restricted Diffusion MRI.” *Magnetic Resonance in Medicine* 77 (2): 603–12. <https://doi.org/10.1002/mrm.26143>.
162. Yeh, Fang-Cheng, Van Jay Wedeen, and Wen-Yih Isaac Tseng. 2010. “Generalized Q-Sampling Imaging.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (9): 1626–35. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2045126>.

163. Young, Jacob S., Nadeem Al-Adli, Katie Scotford, Soonmee Cha, and Mitchel S. Berger. 2023. “Pseudoprogession versus True Progression in Glioblastoma: What Neurosurgeons Need to Know.” *Journal of Neurosurgery* 139 (3): 748–59. <https://doi.org/10.3171/2022.12.JNS222173>.
164. Yu, Xi, Scott A. Przybelski, Robert I. Reid, Timothy G. Lesnick, Sheelakumari Raghavan, Jonathan Graff-Radford, Val J. Lowe, et al. 2024. “NODDI in Gray Matter Is a Sensitive Marker of Aging and Early AD Changes.” *Alzheimer’s & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* 16 (3): e12627. <https://doi.org/10.1002/dad2.12627>.
165. Zhang, Hui, Torben Schneider, Claudia A. Wheeler-Kingshott, and Daniel C. Alexander. 2012. “NODDI: Practical in Vivo Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging of the Human Brain.” *NeuroImage* 61 (4): 1000–1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>.
166. Zhang, Huiqin, Zuojun Wang, Koon-Ho Chan, Yat-Fung Shea, Chi-Yan Lee, Patrick Ka-Chun Chiu, Peng Cao, and Henry Ka-Fung Mak. 2023. “The Use of Diffusion Kurtosis Imaging for the Differential Diagnosis of Alzheimer’s Disease Spectrum.” *Brain Sciences* 13 (4): 595. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040595>.
167. Zhang, Song, and David Laidlaw. 2004. “A Model for Some Subcortical DTI Planar and Linear Anisotropy.” In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2004*, 1071–73. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
168. Zhang, Y., M. Brady, and S. Smith. 2001. “Segmentation of Brain MR Images through a Hidden Markov Random Field Model and the Expectation-Maximization Algorithm.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (1): 45–57. <https://doi.org/10.1109/42.906424>.
169. Zhang, Yu, and Marc A. Burock. 2020. “Diffusion Tensor Imaging in Parkinson’s Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review.” *Frontiers in Neurology* 11: 531993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.531993>.
170. Zhang, Zhengwu, Arun Venkataraman, Martin Cole, Tianrui Ye, Deqiang Qiu, Feng V. Lin, and Benjamin B. Risk. 2023. “The Impact of Multiband and In-Plane Acceleration

on White Matter Microstructure Analysis.” *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.09.24.559215>.

171. Zhu, David C., and Shantanu Majumdar. 2014. “Integration of Resting-State FMRI and Diffusion-Weighted MRI Connectivity Analyses of the Human Brain: Limitations and Improvement: Resting-State fMRI and Diffusion MRI Connectivity.” *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 24 (2): 176–86. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00768.x>.
172. Zulfiqar, Maria, David M. Yousem, and Hong Lai. 2013. “ADC Values and Prognosis of Malignant Astrocytomas: Does Lower ADC Predict a Worse Prognosis Independent of Grade of Tumor?--A Meta-Analysis.” *AJR. American Journal of Roentgenology* 200 (3): 624–29. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8679>.

2. Seznam Publikací

Původní vědecká práce, která je podkladem této disertační práce:

1. Sedlák, Vojtěch, Milan Němý, Martin Májovský, Adéla Bubeníková, Love Engstrom Nordin, Tomáš Moravec, Jana Engelová, et al. 2025. "IDH Status in Brain Gliomas Can Be Predicted by the Spherical Mean MRI Technique." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 46 (1): 121–28. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8432>. **IF₂₀₂₄=3,1; Q1 (Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging)**

Původní vědecké práce, které nejsou podkladem této disertační práce:

1. Bubeníková, Adéla, Vojtěch Sedlák, Petr Skalický, Ondřej Rýdlo, Kryštof Haratek, Aleš Vlasák, Róbert Leško, et al. 2025. "Clinical Improvement after Shunt Surgery in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Can Be Quantified by Diffusion Tensor Imaging." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 46 (4): 766–73. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8571>. **IF₂₀₂₄=3,1; Q1 (Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging)**
2. Bubeníková, Adéla, Aleš Vlasák, Zdeněk Fík, Vojtěch Sedlák, Michaela Tesařová, and Ondřej Bradáč. 2023. "Application of Diffusion Tensor Imaging of the Facial Nerve in Preoperative Planning for Large Vestibular Schwannoma: A Systematic Review." *Neurosurgical Review* 46 (1): 298. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02214-x>. **IF₂₀₂₃=2,5; Q1 (Surgery)**
3. Černý, Martin, Jan Kybic, Martin Májovský, Vojtěch Sedlák, Karin Pirgl, Eva Misorzová, Radim Lipina, and David Netuka. 2023. "Fully Automated Imaging Protocol Independent System for Pituitary Adenoma Segmentation: A Convolutional Neural Network-Based Model on Sparsely Annotated MRI." *Neurosurgical Review* 46 (1): 116. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02014-3>. **IF₂₀₂₃=2,5; Q1 (Surgery)**
4. Černý, Martin, Veronika Lesáková, Jiří Soukup, Vojtěch Sedlák, Luděk Šíma, Michaela May, David Netuka, František Štěpánek, and Vladimír Beneš. 2023. "Utility of Texture Analysis for Objective Quantitative Ex Vivo Assessment of Meningioma Consistency:

- Method Proposal and Validation.” *Acta Neurochirurgica* 165 (12): 4203–11. <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05867-1>. **IF₂₀₂₃=1,9; Q2 (Surgery)**
5. Černý, Martin, Vojtěch Sedlák, Veronika Lesáková, Peter Francúz, and David Netuka. 2022. “Methods of Preoperative Prediction of Pituitary Adenoma Consistency: A Systematic Review.” *Neurosurgical Review* 46 (1): 11. <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01909-x>. **IF₂₀₂₃=2,5; Q1 (Surgery)**
6. Černý, Martin, Vojtěch Sedlák, Martin Májovský, Petr Vacek, Kateřina Sajfrídová, Kíra R. Patai, Alexia-Ştefana Mârza, and David Netuka. 2025. “Preoperative Assessment of Tumor Consistency and Gross Total Resection in Pituitary Adenoma: Radiomic Analysis of T2-Weighted MRI and Interpretation of Contributing Radiomic Features.” *Brain & Spine* 5: 104237. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2025.104237>. **IF₂₀₂₃=1,9; ; Q3 (Neurology)**
7. Majovsky, M., T. Moravec, M. Komarc, J. Soukup, V. Sedlak, N. Balasubramaniam, J. Brixí, P. Klener, M. Klanova, and D. Netuka. 2024. “Surgical Results in Patients with CNS Lymphoma. Comparison of Predictive Value of Intraoperative MRI and Intraoperative Histological Examination for Diagnostic Biopsy Yield.” *Brain & Spine* 4 (103926): 103926. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2024.103926>. **IF₂₀₂₃=1,9; Q3 (Neurology)**
8. May, Michaela, Vojtech Sedlak, Ladislav Pecen, Vladimir Priban, Pavel Buchvald, Jiri Fiedler, Miroslav Vaverka, et al. 2023. “Role of Risk Factors, Scoring Systems, and Prognostic Models in Predicting the Functional Outcome in Meningioma Surgery: Multicentric Study of 552 Skull Base Meningiomas.” *Neurosurgical Review* 46 (1): 124. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02004-5>. **IF₂₀₂₃=2,5; Q1 (Surgery)**
9. Michaela May, Vojtech Sedlak, Ladislav Pecen, Vladimir Priban, Pavel Buchvald, Jiri Fiedler, Miroslav Vaverka, Radim Lipina, Stefan Reguli, Jozef Malik, Martin Cerny, David Netuka & Vladimir Benes. 2025. “Risk Factors Associated with Higher WHO Grade in Meningiomas: A Multicentric Study of 552 Skull Base Meningiomas.” *Scientific Reports* 15 (1): 3715. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87882-z>. **IF₂₀₂₃=3,8; Q1 (Multidisciplinary Sciences)**

10. Sedlák, Vojtěch, Adéla Bubeníková, Petr Skalický, Aleš Vlasák, Helen Whitley, David Netuka, Vladimír Beneš, Vladimír Beneš 3rd, and Ondřej Bradáč. 2023. "Diffusion Tensor Imaging Helps Identify Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus Patients among Probable iNPH Cohort." *Neurosurgical Review* 46 (1): 173. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02078-1>. **IF₂₀₂₃=2,5; Q1 (Surgery)**
11. Vlasák, Aleš, Václav Gerla, Petr Skalický, Arnošt Mládek, Vojtěch Sedlák, Jiří Vrána, Helen Whitley, et al. 2022. "Boosting Phase-Contrast MRI Performance in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Diagnostics by Means of Machine Learning Approach." *Neurosurgical Focus* 52 (4): E6. <https://doi.org/10.3171/2022.1.FOCUS21733>. **IF₂₀₂₃=3,3; Q1 (Surgery)**

Kapitoly v monografiích

1. Sedlák, V., Skalický, P., Bubeníková, A., Whitley, H., & Bradáč, O. (2023). Imaging differential diagnosis of neurodegenerative disorders. In *Normal Pressure Hydrocephalus* (pp. 325–358). Springer International Publishing.
2. Sedlák, V., Vlasák, A., Skalický, P., Bubeníková, A., & Bradáč, O. (2023). Imaging differential diagnosis of adult-onset hydrocephalus. In *Normal Pressure Hydrocephalus* (pp. 299–324). Springer International Publishing.
3. Vlasák, A., Sedlák, V., Bubeníková, A., & Bradáč, O. (2023). Imaging of NPH. In *Normal Pressure Hydrocephalus* (pp. 277–298). Springer International Publishing.

Přednášky na mezinárodních kongresech

1. Sedlák V, Vambersky K., Kavkova A., Sichova K., Netuka D., Belsan T., Majovsky M. 2025. Enhancing Imaging Efficiency in Advanced Diffusion Imaging Using Denoising and Post-Processing Techniques. ECR 2025 Book of Abstracts.
2. Sedlák V., Belsan T., Netuka D., Kavkova A.. 2024. IDH status prediction in gliomas using machine-learning analysis of multiparametric MRI. ECR 2024 Book of Abstracts. Doi: 10.1186/s13244-024-01766-w

3. Sedlák V. 2023. Advanced diffusion imaging of gliomas. ECR 2023 Book of Abstracts.

Doi: 10.1186/s13244-023-01522-6

10. Přílohy

	3D T1 BRAVO	3D T2 FLAIR	Advanced dMRI	2D T2 FSE	3D sd- pcASL	3D T1 BRAVO C+	3D T2 Cube
Plane	Axial	Sagittal	Axial	Axial	Axial	Axial	Sagittal
TR (ms)	8.7	6300	5000	2500	4770	8.7	3000
TE (ms)	3.2	110	100	5-80	11	3.2	85
TI/PLD (ms)	450	1770	-	-	2025	450	-
FA (degrees)	10	Variable	90	90	111	10	Variable
FOV (mm)	256	256	256	240	240	256	256
Matrix	256x256	256x256	128x128	384x384	68x68	256x256	256x256
Slice thickness (mm)	1	1	2	4	3.6	1	1
Voxel size (mm)	1x1x1	1x1x1	2x2x2	0.9x0.9x4	3.6x3.6x3.6	1x1x1	1x1x1
Acq. time (min:sec)	3:45	3:51	9:45	1:58	3:46	3:45	4:02

Doplňková tabulka 1: Akviziční parametry použitého protokolu. TR = repetition time, TE = time to echo, TI/PLD = inversion time or postlabeling delay (in case of ASL), FA = flip angle, FOV = field of view, BRAVO = Brain Volume Imaging, FLAIR = Fluid-attenuated Inversion Recovery, dMRI = diffusion magnetic resonance imaging, FSE = Fast Spin Echo, sd-pcASL = single delay pseudo-continuous Arterial Spin Labeling.

b-value (s/mm ²)	Number of diffusion directions
0	11
90	6
500	6
1000	18
1500	12
2000	32
3000	60

Doplňková tabulka 2: b-table použité multishell dMRI sekvence.

Modely a parametry	AUC	95% CI	Optimal cut-off	Senzitivita (%)	Specifická (%)	P***
Nedifuzní						
Sycení*	0.77	0.66–0.88	0.5	88.2	65.2	< .001
Nekróza*	0.85	0.77–0.94	0.5	79.4	91.3	< .001
T2FM*	0.57	0.44–0.70	0.5	13.0	100	.03
Krvácení*	0.78	0.67–0.88	0.5	61.8	93.5	< .001
ASL*	0.87	0.77–0.96	0.5	97.1	76.1	< .001
ADC						
ADC**	0.82	0.73–0.92	1.206	67.4	91.2	< .001
DTI						
FA	0.59	0.45–0.73	0.174	50.0	82.6	.050
MD**	0.83	0.75–0.92	0.945	89.1	64.7	< .001
DKI						
AK	0.90	0.83–0.97	0.583	88.2	84.8	< .001
RK	0.90	0.83–0.97	0.593	94.1	78.3	< .001
MK	0.90	0.83–0.97	0.567	94.1	78.3	< .001
KFA	0.55	0.42–0.68	0.807	63.2	84.2	.73
MKT	0.91	0.84–0.98	0.619	88.2	84.8	< .001
SMT						
LMD**	0.62	0.48–0.75	2.967	73.9	58.8	.009
TMD**	0.87	0.79–0.95	0.528	78.3	91.2	< .001
μFA	0.91	0.84–0.98	0.535	91.2	84.8	< .001
μFA ³	0.91	0.84–0.98	0.153	91.2	84.8	< .001
MMD**	0.85	0.77–0.94	1.369	67.4	91.2	< .001
INVF	0.91	0.84–0.98	0.339	91.2	84.8	< .001
ID**	0.72	0.61–0.83	2.006	69.6	70.6	< .001
ETMD*	0.77	0.66–0.87	1.301	76.1	67.6	< .001
EMMD**	0.65	0.53–0.78	1.502	67.4	67.6	.01

Doplňková tabulka 3: . Diagnostická přesnost sledovaných parametrů při predikci IDH statu. Optimální prahové hodnoty pro predikci typu IDH byly stanoveny pomocí Youdenova indexu. Prahové hodnoty byly hodnoceny na základě senzitivity a specifické. AUC = plocha pod křivkou ROC, T2FM = T2-FLAIR mismatch, ASL = Arterial Spin Labeling, ADC = apparent diffusion coefficient, DTI = Diffusion Tensor Imaging, FA = fractional anisotropy, MD = mean diffusivity, DKI = Diffusion Kurtosis Imaging, AK = axial kurtosis, RK = radial kurtosis, MK = mean kurtosis, KFA = kurtosis fractional anisotropy, MKT = mean kurtosis tensor, SMT = Spherical Mean Technique, LMD = longitudinal microscopic diffusivity, TMD = transverse microscopic diffusivity, μFA = microscopic fractional anisotropy, μFA³ = microscopic fractional anisotropy to the third power, MMD = microscopic mean diffusivity, INV F = intra-neurite volume fraction, ID = intrinsic diffusivity, ETMD = extra-neurite transverse microscopic diffusivity, EMMD = extra-neurite microscopic mean diffusivity

*Binární proměnná, indikující přítomnost nebo nepřítomnost daného znaku.
**Jednotky: mm²/s × 10⁻³.
***P-hodnoty byly vypočteny porovnáním AUC s náhodnou výkonností.

Modely a parametry	AUC	95% CI	Optimal cut-off	Senzitivita (%)	Specifická (%)	P value***
Nedifuzní						
Sycení*	0.76	0.65–0.87	0.5	81.4	70.2	< .001
Nekrosa*	0.81	0.71–0.91	0.5	67.4	94.6	< .001
T2FM*	0.58	0.46–0.71	0.5	16.2	100	.006
Krvácení*	0.73	0.61–0.84	0.5	51.2	94.6	< .001
ASL*	0.94	0.87–1.00	0.5	95.3	91.9	< .001
ADC						
ADC**	0.88	0.80–0.96	1.217	75.7	88.4	< .001
DTI						
FA	0.64	0.52–0.77	0.174	46.5	86.5	.01
MD**	0.88	0.80–0.95	1.134	83.8	76.7	< .001
DKI						
AK	0.93	0.87–1.00	0.494	97.7	75.7	< .001
RK	0.93	0.88–1.00	0.627	83.7	91.9	< .001
MK	0.93	0.88–1.00	0.539	93.0	81.1	< .001
KFA	0.53	0.40–0.67	0.219	78.4	44.2	.85
MKT	0.94	0.88–0.99	0.564	88.4	86.5	< .001
SMT						
LMD**	0.66	0.53–0.79	2.967	83.8	55.8	< .001
TMD**	0.91	0.84–0.97	2.958	91.9	79.1	< .001
μFA	0.94	0.88–0.99	0.509	90.7	86.5	< .001
μFA ³	0.94	0.88–0.99	0.132	90.7	86.5	< .001
MMD**	0.90	0.83–0.97	1.311	89.2	76.7	< .001
INVF	0.94	0.88–0.99	0.319	90.7	86.5	< .001
ID**	0.77	0.67–0.88	1.946	83.8	65.1	< .001
ETMD**	0.82	0.72–0.91	1.208	94.6	60.5	< .001
EMMD**	0.72	0.60–0.84	1.502	75.7	67.4	< .001

Doplňková tabulka 4: . Diagnostická přesnost sledovaných parametrů při odlišování grade. Optimální prahové hodnoty pro predikci typu IDH byly stanoveny pomocí Youdenova indexu. Prahové hodnoty byly hodnoceny na základě senzitivity a specifity. AUC = plocha pod křivkou ROC, T2FM = T2-FLAIR mismatch, ASL = Arterial Spin Labeling, ADC = apparent diffusion coefficient, DTI = Diffusion Tensor Imaging, FA = fractional anisotropy, MD = mean diffusivity, DKI = Diffusion Kurtosis Imaging, AK = axial kurtosis, RK = radial kurtosis, MK = mean kurtosis, KFA = kurtosis fractional anisotropy, MKT = mean kurtosis tensor, SMT = Spherical Mean Technique, LMD = longitudinal microscopic diffusivity, TMD = transverse microscopic diffusivity, μFA = microscopic fractional anisotropy, μFA³ = microscopic fractional anisotropy to the third power, MMD = microscopic mean diffusivity, INVF = intra-neurite volume fraction, ID = intrinsic diffusivity, ETMD = extra-neurite transverse microscopic diffusivity, EMMD = extra-neurite microscopic mean diffusivity
*Binární proměnná, indikující přítomnost nebo nepřítomnost daného znaku.
**Jednotky: mm²/s × 10⁻³.