

Hoe magnetisme en diffusie kunnen bijdragen aan hersenonderzoek: toepassingen van diffusie-MRI-tractografie

Chantal M.W. Tax^a, Alexander Leemans^a

Samenvatting

Met MRI kunnen zachte weefsels in het lichaam afgebeeld worden op een niet-invasieve manier. MRI is daardoor onmisbaar bij de diagnose van veel ziektes. Diffusie-MRI is een relatief nieuwe techniek die, in tegenstelling tot conventionele MRI-technieken, ook de architectuur van weefsels in kaart kan brengen. Hiertoe wordt de MRI-sequentie gevoelig gemaakt voor de willekeurige beweging van deeltjes (diffusie). Watermoleculen bewegen zich in weefsels voort op een dergelijke willekeurige wijze, maar worden daar ook gehinderd door verschillende microstructuren. De eigenschappen van onderliggend weefsel bepalen dus de grootte van diffusie, wat met diffusie-MRI-scans in kaart kan worden gebracht. Veel lichaamsweefsels zijn opgebouwd uit vezelachtige structuren, bijvoorbeeld zenuwvezels in de witte stof van de hersenen. Diffusie-MRI-tractografie is het reconstrueren en visualiseren van vezelpaden die geassocieerd kunnen worden met deze onderliggende zenuwbanen. Hierdoor is het mogelijk om specifieke verbindingen tussen verschillende hersengebieden af te beelden en kwantitatief te bestuderen. Dit artikel gaat in op de werking van diffusie-MRI-tractografie en bespreekt (klinische) toepassingen, valkuilen, en beperkingen die gerelateerd zijn aan deze techniek.

Inleiding

Magnetische-kernspinresonantiebeeldvorming (*magnetic resonance imaging*, MRI) is een techniek die een goed contrast geeft tussen zachte weefsels in het lichaam zonder de patiënt aan schadelijke straling

bloot te stellen. Sommige isotopen in het lichaam, zoals waterstof en fosfor, hebben een klein magnetisch veld. Door het sterke magnetisch veld in een MRI-scan worden deze minuscule magneetjes gericht langs het magnetisch veld. Vervolgens kunnen deze kernen gemanipuleerd

^a Image Sciences Institute, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Nederland

Correspondentie: Chantal M.W. Tax, Image Sciences Institute, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Nederland
Email: chantal@isi.uu.nl

worden met radiofrequente pulsen (elektromagnetische straling). Het contrast tussen weefsels op een MRI-plaatje wordt veroorzaakt door de verschillen in relaxatie-eigenschappen (het terugkeren naar de evenwichtstoestand) tussen de weefsels. MRI is onmisbaar geworden bij de diagnose van veel ziektes.

Veel lichaamsweefsels zijn opgebouwd uit vezelachtige structuren; denk daarbij bijvoorbeeld aan zenuwvezels in de witte stof van de hersenen, en spiervezels. Conventionele MRI-technieken kunnen deze typen weefsels wel afbeelden, maar geven geen informatie over de onderliggende *architectuur* van de weefsels. De witte stof in de hersenen, bijvoorbeeld, wordt door deze technieken afgebeeld als één massa, waarbij elke informatie over de loop van de zenuwvezels ontbreekt. Diffusie-MRI is een nieuwe techniek die wél informatie kan verschaffen over de configuratie van onderliggende vezelstructuren. De reconstructie en visualisatie van dergelijke vezelstructuren met behulp van diffusie-MRI wordt *tractografie* genoemd. Tractografie wordt het meest toegepast in de hersenen, maar kan ook in andere delen van het lichaam toegepast worden (Figuur 1).

Dit artikel is als volgt opgebouwd. Eerst wordt uitgelegd wat diffusie is en hoe het ons helpt om informatie te verschaffen over weefselstructuren. Vervolgens bespreken wij hoe de MRI-sequentie gevoelig kan worden gemaakt voor diffusie. Hierna komen de verschillende stappen aan bod die nodig zijn om tractografie te kunnen doen, en wordt er kort ingegaan op verschillende methoden voor tractografie. Tot slot worden beperkingen, uitdagingen en valkuilen besproken, en geven wij een overzicht van de toepassingen van tractografie. De focus van dit artikel zal op de hersenen liggen omdat ook het meeste onderzoek hierop gericht is.

Diffusie

Diffusie of brownse beweging is de willekeurige beweging van moleculen ten gevolge van de thermische energie die ze bezitten. Denk bijvoorbeeld aan een druppeltje wijn dat zich langzaam vermengt met water. Diffusie werd voor het eerst geobserveerd door Robert Brown in 1827. Albert Einstein beschreef later de relatie tussen de tijd die moleculen hadden om te diffunderen en hun gemiddelde verplaatsing met behulp van de diffusiecoëfficiënt. De diffusiecoëfficiënt is onder andere afhankelijk van de temperatuur, de grootte van de moleculen en het medium waarin diffusie plaatsvindt. Bij een hogere diffusiecoëfficiënt of een langere tijdsduur zullen de moleculen zich gemiddeld gezien verder verplaatsen (Figuur 2a).

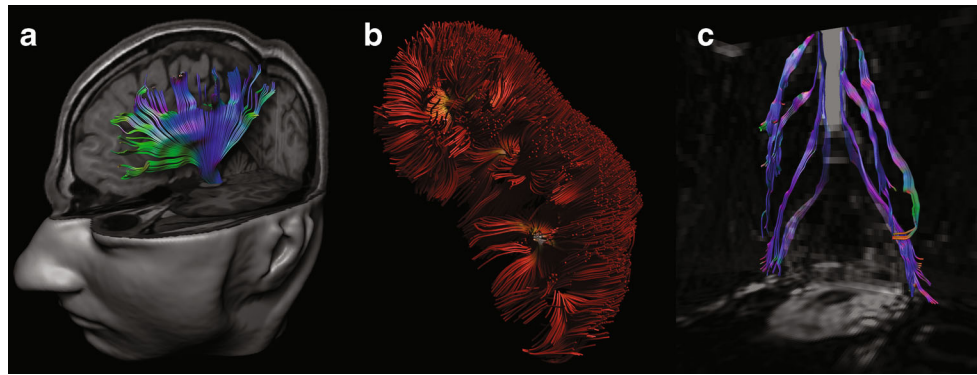
De structuren die aanwezig zijn in weefsels, zoals celmembranen en myeline rond zenuwvezels, hebben invloed op de grootte van diffusie.⁴ De watermoleculen bewegen nog steeds op willekeurige wijze, maar worden gehinderd door verschillende microstructuren. Moleculen kunnen door deze hindering meer bewegen in de richting parallel aan vezelstructuren dan loodrecht daarop (denk aan een molecuul in een rietje in een glas water). De diffusie is nu niet meer in alle richtingen even groot; dit wordt *anisotrope diffusie* genoemd (Figuur 2b). De gemiddelde verplaatsing van moleculen als functie van tijd kan niet meer beschreven worden met één enkele diffusiecoëfficiënt. Deze is richtingsafhankelijk geworden. Door te kijken naar de grootte van diffusie in verschillende richtingen kan informatie verkregen worden over de onderliggende vezelstructuur.

Diffusiegewogen MRI

Voor beeldvorming met MRI worden, bovenop het altijd aanwezige sterke magneetveld, magnetische gradiëntvelden toegepast om zo contrast- en locatie-informatie te verkrijgen. Om MRI gevoelig te maken voor diffusie, wordt een extra magnetisch gradiëntveld toegepast. Door de richting van deze gradiënt te variëren, kan informatie verkregen worden over de richtingsafhankelijkheid van de diffusie (Figuur 3a). Een sterke signaal-attenuatie in een bepaalde richting betekent een hoge mate van diffusie in die bepaalde richting. Verder kan de mate waarin MRI gevoelig wordt gemaakt voor diffusie (de sterkte en duur van het magnetisch gradiëntveld) en het variëren van de diffusietijd belangrijke eigenschappen van het weefsel onthullen, zoals grootte van de cellen en de uitwisseling tussen verschillende (cel-)compartimenten.²⁴ Hoe sterker het gradiëntveld, hoe hoger de signaal-attenuatie (Figuur 3b).

Om de signaal-attenuatie te relateren aan de diffusiecoëfficiënt worden vaak modellen gebruikt. Het meest eenvoudige model wordt gebruikt in diffusiegewogen *imaging* (*diffusion weighted imaging*, DWI). Hierbij wordt uit de signaal-attenuatie in een bepaalde richting en een niet-diffusiegewogen beeld de ‘schijnbare’ diffusiecoëfficiënt¹ in die richting geschat (*apparent diffusion coefficient*, ADC).

¹De diffusiecoëfficiënt die geschat wordt uit diffusiebeelden wordt vaak de schijnbare diffusiecoëfficiënt genoemd. Dit komt omdat de diffusie afhangt van een groot aantal factoren, zoals temperatuur en de omliggende microstructuren (bijvoorbeeld celmembranen en myelinedesches).



Figuur 1 **a** Tractografie van de corticospinale banen in de hersenen **b** Tractografie in de nieren, data met dank aan Sophie van Baalen en dr. Martijn Froeling **c** Tractografie van de sacrale plexus, die zenuwbanen bevat voor onder andere de onderbenen, voeten en een gedeelte van de pelvis³⁸ (*Neuropraxis* wordt in zwart-wit afgedrukt. Online zijn de meeste afbeeldingen ook in kleur te zien)

Van diffusiegewogen MRI naar tractografie

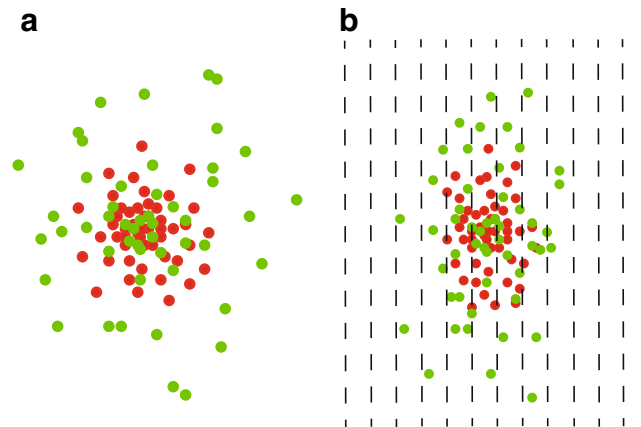
Aan tractografie gaat een aantal stappen vooraf, zoals te zien is in Figuur 4. Voor elke variatie van gradiëntrichting, sterkte en diffusietijd kan een afzonderlijk DWI-volume² gescand worden, wat resulteert in een groot aantal volumes van hetzelfde brein (Figuur 4a). Vaak wordt ervoor gekozen om de gradiëntsterkte en diffusietijd constant te houden, en de gradiëntrichting te variëren. Na de acquisitie worden de individuele diffusiegewogen volumes gecombineerd en naar elkaar geregistreerd tijdens een *preprocessing*-stap (Figuur 4b). In deze stap dient er ook gecorrigeerd te worden voor eventuele artefacten die optreden in de data, zoals vervormingen van de beelden door verstoringen van het magnetisch veld en de extra gradiënten.^{26,36} Vervolgens kunnen uit deze geregistreerde en gecorrigeerde data met behulp van modellen driedimensionale diffusieprofielen gereconstrueerd worden (Figuur 4c).

Een van de aannames die ten grondslag ligt aan tractografie is dat de onderliggende zenuwvezels parallel liggen aan de richting waarin diffusie (en dus de signaal-attenuatie) het grootst is. Eerder is al besproken dat de signaal-attenuatie gerelateerd kan worden aan de ADC *in een bepaalde richting*. Het is echter geen goed idee om simpelweg te kijken naar de richting van de grootste ADC, omdat dit erg afhankelijk is van de richtingen die gescand zijn en van de positie van het hoofd in de scanner. In plaats hiervan worden driedimensionale diffusieprofielen gekwantificeerd met *rotatie-invariante* modellen. Het idee is dat, ongeacht de rotatie van het hoofd en de gemeten gradiëntrichtingen, de pieken van deze diffusieprofielen (dus de richting van grootste diffusie) wijzen in de richting van de

onderliggende vezelstructuren. Het meest eenvoudige rotatie-invariante model dat de driedimensionale signaal-attenuatie relateert aan diffusie is een directe extensie van de diffusiecoëfficiënt naar drie dimensies, namelijk de *diffusietensor*.³ In *diffusietensor-imaging* (DTI) wordt een dergelijke diffusietensor geschat op elke locatie, vaak afgebeeld als ellipsoïde (Figuur 5a). De richting en vorm van deze ellipsoïden kan gebruikt worden voor tractografie. Een belangrijke parameter die deze vorm beschrijft is de *fractionele anisotropie* (FA). Een FA dicht bij 1 beschrijft een ellipsoïde met een sigaarvorm, terwijl een lage FA overeenkomt met een bolvormige ellipsoïde (Figuur 6a, links). Met kleuren wordt vaak de dominante richting van de ellipsoïde aangegeven (Figuur 6a, rechts): Rood voor links-rechts georiënteerd, blauw voor inferieur-superieur en groen voor anterieur-posterieur. Uit deze diffusietensor kan ook een andere belangrijke parameter berekend worden, namelijk de gemiddelde diffusiviteit (*mean diffusivity*, MD) (Figuur 6b). De FA en MD zijn belangrijke markers voor verschillende ziektes (zie de paragraaf Toepassingen van tractografie).

Huidig onderzoek richt zich veelal op het accurater schatten van het diffusieprofiel. Een beperking van DTI is dat de diffusietensor geen informatie kan geven over kruisende of splitsende vezels. In deze situaties wordt de ellipsoïde bol- of pannenkoekvormig, en is het voor een tractografie-algoritme moeilijk om de richting van de onderliggende vezel te kunnen bepalen. Er wordt vandaag de dag daarom veel onderzoek gedaan naar ingewikkeldere modellen die dergelijke constructies wel kunnen beschrijven.^{10,33,35,37,41} Deze modellen resulteren meestal in een diffusie- of vezel-oriëntatie-distributiefunctie (*orientation distribution function*, ODF), waarvan de pieken weer idealiter de richtingen van de onderliggende vezels

²Met een volume wordt hier een drie-dimensionale MRI-scan bedoeld.



Figuur 2 Diffusie van deeltjes over een bepaalde tijd. Voor een langere diffusietijd zullen de deeltjes zich gemiddeld gezien verder verplaatsen (in dit voorbeeld hebben de rode deeltjes een kortere diffusietijd dan de groene gehad) **a** Isotrope diffusie, diffusie kan in alle richtingen evenveel plaatsvinden **b** Anisotrope diffusie, waarbij de diffusie gehinderd en beperkt wordt door georiënteerde structuren (voorgesteld door de stippellijnen) in het weefsel: de diffusie is dan groter verticaal dan horizontaal

representeren (Figuur 5b). Deze modellen maken vaak gebruik van meer en veeleisendere MRI-acquisities.

De DTI-ellipsoïden of de ODF's kunnen tot slot gebruikt worden voor tractografie (Figuur 4d).^{14,23} Het volgende hoofdstuk gaat dieper in op hoe dit precies gedaan wordt, en welke verschillende methoden er gebruikt kunnen worden.

Tractografiemethoden

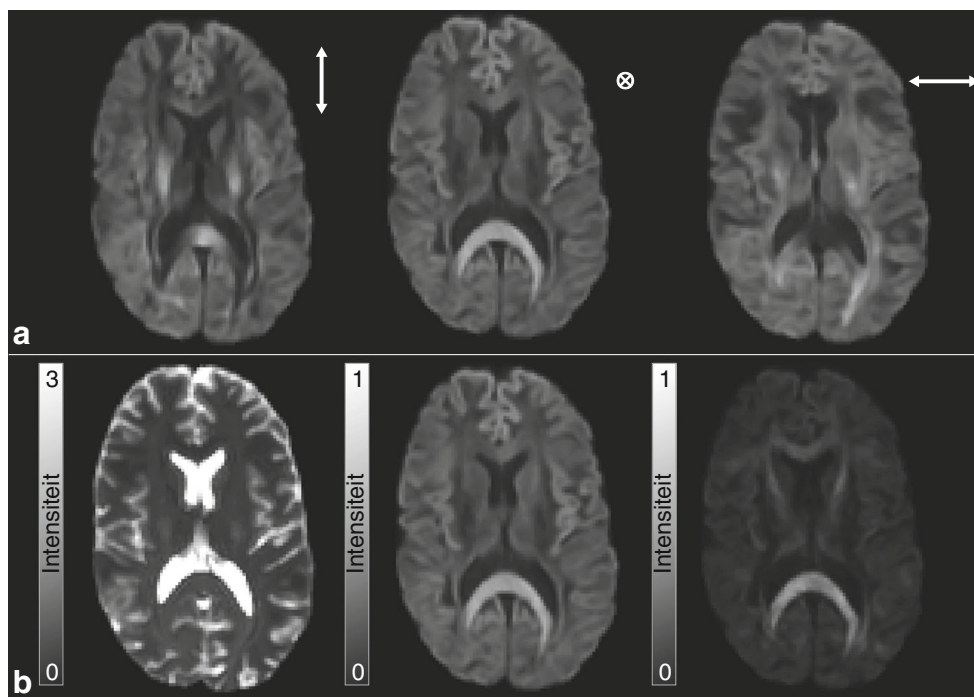
Het doel van tractografie is het reconstrueren en visualiseren van vezelpaden uit de driedimensionale diffusieprofielen. In Figuur 5 valt te zien dat de richtingen van deze profielen een continu verloop hebben. Door deze richtingen te volgen, kunnen met het oog al vezelbanen worden ontdekt. De meest simpele vorm van tractografie volgt een dergelijke aanpak, zoals uitgelegd in Figuur 7. Uit de diffusieprofielen (Figuur 7a, in dit geval diffusietensoren) wordt de richting van grootste diffusie bepaald (Figuur 7b). Vervolgens wordt vanuit een startpunt deze richting gevolgd over een bepaalde afstand (de *stapgrootte*). Op de nieuwe locatie wordt weer de richting gevolgd van het onderliggende diffusieprofiel. Op deze manier kan een *vezelpad* worden gereconstrueerd, dat een meer continue en daardoor gemakkelijk te interpreteren representatie geeft van de onderliggende diffusie-eigenschappen (Figuur 7c). Er zijn veel verschillende tractografiemethoden.^{2,25} De belangrijkste factoren die methoden onderling van elkaar onderscheiden of invloed hebben

op het tractografieresultaat bespreken wij hierna.

Deterministische of probabilistische tractografie

De in het voorbeeld van Figuur 7 besproken tractografiemethode (*stroomlijn*) is een vorm van deterministische tractografie. Hierbij wordt telkens één bepaalde richting gevolgd, aangegeven door de maxima van de pieken van het lokale diffusieprofiel.² Omdat bij een diffusietensor met een lage FA de richting niet volledig eenduidig gedefinieerd is, kan men de keuze voor de richting af laten hangen van de voorgaande richting en de vorm van de tensor. Deze deterministische techniek wordt *deflectie* genoemd.²²

Onder andere vanwege ruis is de richting van de pieken die uit de diffusieprofielen geëxtraheerd kan worden niet altijd nauwkeurig. Dit resulteert in een fout die groter wordt met de propagatie van vezelpaden (Figuur 8a). Probabilistische tractografiemethoden gebruiken daarom niet één richting om de reconstructie telkens voort te zetten. In plaats daarvan is de keuze voor de richting afhankelijk van een bepaalde kansverdeling per locatie.²⁵ Deze kansverdeling hangt op zijn beurt weer af van eigenschappen van de diffusieprofielen, bijvoorbeeld de breedte van een piek. Zo kan de onzekerheid van de lokaal geschatte diffusieprofielen gedeeltelijk opgevangen worden in de tractografie. Een mogelijke manier om probabilistische tractografie te doen is simpelweg het reconstrueren van een groot



Figuur 3 MRI van de hersenen met diffusieweging **a** Door de richting van de magnetische diffusiegradiënt te variëren wordt er een ander beeldcontrast geobserveerd: anterieur-posterieur (links), inferieur-superieur (midden) en links-rechts (rechts) georiënteerde diffusiegradiënt-oriëntaties **b** Hoe sterker het gradiëntveld, hoe hoger de signaal attenuatie: geen gradiëntveld (links), een sterker gradiëntveld (midden) en een nog sterker gradiëntveld (rechts)

aantal stroomlijnen op deze kansverdelingen (Figuur 8b). Door te tellen hoe vaak een stroomlijn een bepaald punt kruist, kan een schatting gemaakt worden van de kans dat een stroomlijn dat punt passeert (Figuur 8c).

Diffusietensor of ODF

Zoals eerder gezegd, bevatten diffusietensoren geen informatie over kruisende vezels. Op locaties van lage FA (bol- of pannenkoekvormige ellipsoïden) loopt het tractografie-algoritme dan ook het risico om de verkeerde richting op te gaan. De ODF kan wel kruisende vezels representeren. Tractografie op de diffusietensor en de ODF geeft dan ook vaak heel verschillende resultaten (Figuur 9).

Tractografieparameters

Het tractografie-algoritme gebruikt een aantal in te stellen parameters die het eindresultaat flink kunnen beïnvloeden. Hier bespreken wij de belangrijkste parameters.

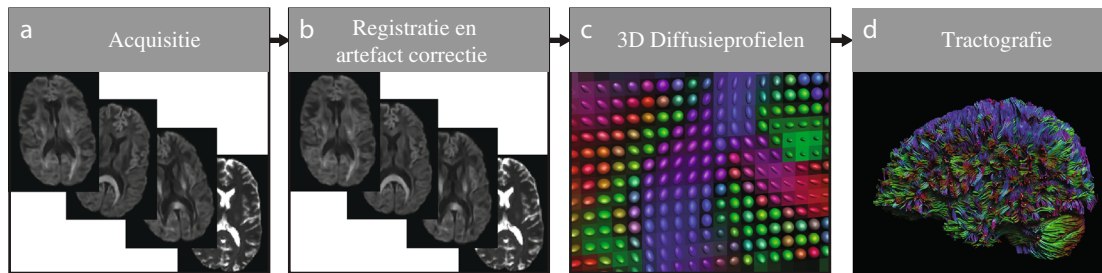
Tractografie kan gestart worden vanuit één bepaald punt of een bepaalde regio (*region of interest*, ROI) (Figuur 10a, links) of vanuit verschillende punten verdeeld over het brein. De laatste methode wordt gebruikt om volledige-breintractografie te doen (Figuur 10a, rechts).

Tractografie wordt gestopt als er aan bepaalde *stopcriteria* voldaan wordt. Dit gebeurt bijvoorbeeld als de hoek tussen twee opeenvolgende richtingen groter is dan een van tevoren bepaalde *threshold*-waarde (Figuur 10b) of als de FA te laag wordt in het geval van diffusietensor-tractografie (Figuur 10c).

De stapgrootte is een andere parameter die invloed heeft op de gereconstrueerde vezelpaden. Een kleinere stapgrootte zorgt voor 'gladdere' paden, maar verhoogt de rekentijd die een computer nodig heeft om paden te reconstrueren.

Lokale of globale tractografie

De tractografiemethode in het voorbeeld van Figuur 7 kijkt per locatie wat de volgende richting van de reconstructie van het vezelpad zal zijn, en is dus een *lokale* tractografiemethode. Daarnaast bestaan er ook *globale* tractografiemethoden die paden zoeken die op alle locaties tegelijk het meeste met de data overeenkomen.²⁰ Deze methoden gebruiken optimalisatiemethoden om de beste paden te vinden, soms beperkt tot regio's in het brein waarvan men weet dat ze met elkaar verbonden zijn.



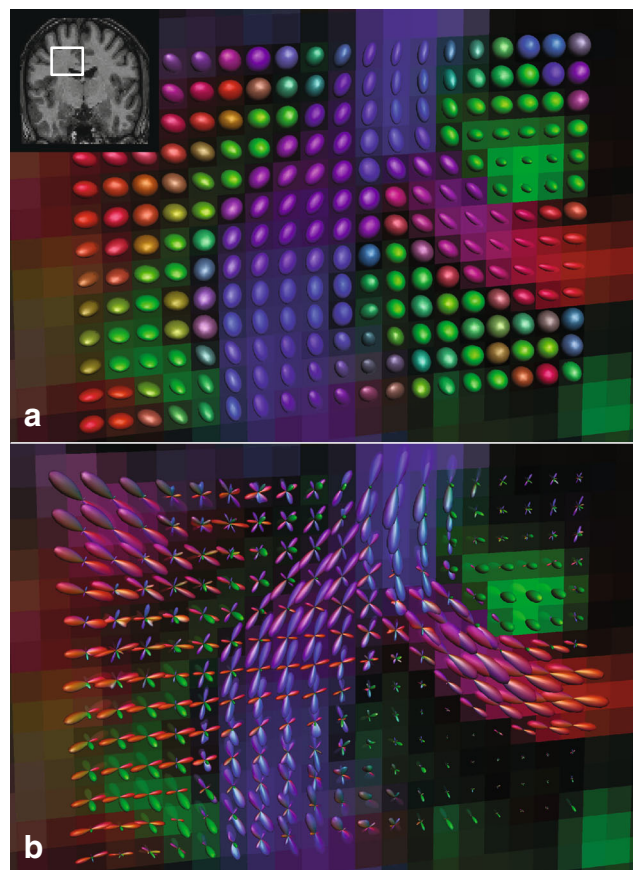
Figuur 4 Overzicht van de stappen die nodig zijn om vezelpaden te reconstrueren **a** Acquisitie van diffusiegewogen beelden in verschillende richtingen, verschillende diffusietijden en gradiëntsterktes en duur **b** Registratie van volumes en correctie voor artefacten **c** Reconstructie van de driedimensionale diffusieprofielen met modellen **d** Tractografie op de gereconstrueerde diffusieprofielen

Valkuilen, beperkingen en uitdagingen

De resultaten van tractografie leveren prachtige plaatjes (Figuur 1), maar hoe betrouwbaar zijn deze resultaten? Er zijn verschillende factoren die het tractografieresultaat kunnen beïnvloeden, zoals in de vorige paragraaf besproken is. Bij het interpreteren van de resultaten is dan ook de nodige voorzichtigheid geboden.^{19,18} In principe treden er in elke stap in Figuur 5 onnauwkeurigheden op die de tractografieresultaten beïnvloeden. Hierna

bespreken wij verschillende valkuilen, beperkingen en uitdagingen betreffende tractografie en de interpretatie ervan.

Een van de grootste uitdagingen is misschien wel het opnemen van diffusiegewogen beelden met een hoge kwaliteit (Figuur 5a). Diffusie-MRI is een techniek gebaseerd op signaal-attenuatie, wat betekent dat voor een hogere mate van gevoeligheid voor diffusie een prijs wordt betaald in de vorm van minder signaal. Dit heeft een lagere signaal-ruisverhouding (*signal-to-noise ratio*, SNR) als gevolg. Een te lage SNR



Figuur 5 a Diffusietensoren worden vaak afgebeeld als ellipsoiden **b** Oriëntatie-distributiefuncties (ODF's) kunnen kruisende vezels representeren

heeft grote gevolgen voor de nauwkeurigheid waarmee de diffusieprofielen en vezelpaden gereconstrueerd kunnen worden (Figuur 8a). Naast ruis kunnen acquisitie-artefacten de beelden flink verstoren, en daarmee de tractografie (Figuur 11). Er zijn methoden die kunnen corrigeren voor dergelijke artefacten en rekening houden met *outliers* bij het *fit*ten van een model.^{5,34}

Gedurende de *preprocessing* (Figuur 4b) kan er soms gecorrigeerd worden voor artefacten en beweging. De keuze en de prestatie van de correctiemethode kan de tractografie verder beïnvloeden.

Om de diffusieprofielen te reconstrueren, worden modellen gebruikt. Een model is echter altijd een vereenvoudigde weergave van de werkelijkheid. De keuze van het model en de nauwkeurigheid waarmee het geschat kan worden, heeft enorme invloed op de tractografiere resultaten, zoals Figuur 6 (diffusietensor vergeleken met de ODF) al liet zien. In principe levert tractografie op de diffusietensor niet altijd correcte resultaten op, omdat er geen rekening kan worden gehouden met kruisende vezels (dit is aanwezig in wel 90 % van de voxels).¹⁵ Ondanks dit gegeven maken veel studies nog steeds gebruik van diffusietensor-tractografie. De ODF kan daarentegen geen onderscheid maken tussen kruisende, ‘kussende’, en splitsende vezels. Ook de interpretatie van tensorgerelateerde maten zoals FA is niet altijd eenduidig. De celmembranen zorgen voornamelijk voor anisotropie, maar ook myeline en andere ceileigenschappen dragen hieraan bij. De FA kan ook sterk beïnvloed zijn door kruisende vezels. In dat geval er weinig specifiek gezegd worden

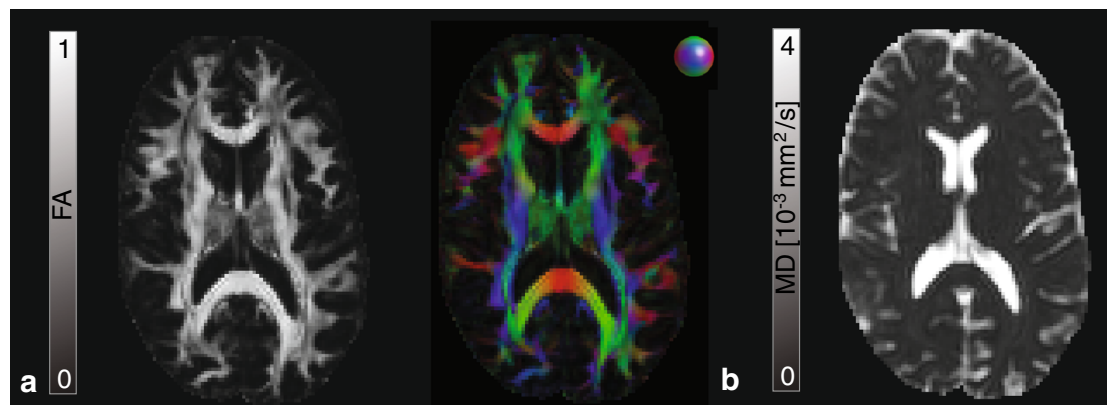
over de onderliggende microstructuur. Deze maten moeten dus met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Het is belangrijk om in het achterhoofd te houden dat geen enkele tractografiemethode echte zenuwen of zenuwbundels reconstrueert. In plaats daarvan berekenen ze vezelpaden die hopelijk parallel lopen met een groot gedeelte van een zenuwbundel. De keuze van tractografiemethode en parameters heeft uiteraard invloed op de resultaten. Hoewel probabilistische methoden rekening kunnen houden met de onnauwkeurigheden in gereconstrueerde diffusieprofielen, wil dit niet zeggen dat de resultaten nauwkeuriger zijn. Deze methoden verschaffen gewoon andere informatie. In de literatuur wordt vaak foutief aangenomen dat diagrammen zoals Figuur 8c ‘connectiviteit’ kunnen kwantificeren.¹⁶

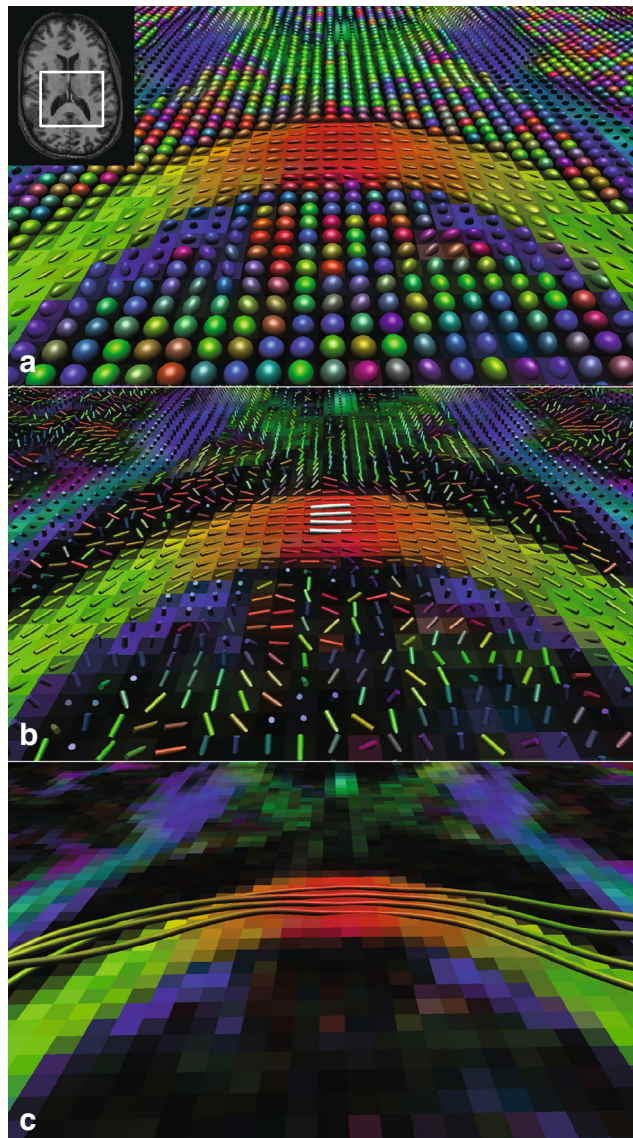
Toepassingen van tractografie

Sinds de eerste publicaties over tractografie is er in de neurowetenschappen veel enthousiasme ontstaan voor het gebruik ervan in verschillende (klinische) toepassingen. Ondanks de uitdagingen die gepaard gaan met tractografie verschijnen er steeds meer onderzoeken waaruit het nut van tractografie naar voren komt. Wij bespreken hier drie toepassingsrichtingen van tractografie:

- het reconstrueren van vezelpaden in individuen bij pathologie;
- het onderzoeken van diffusiegerelateerde maten langs gereconstrueerde vezelpaden in groepsstudies;
- en het in kaart brengen van het menselijk connectoom.



Figuur 6 a *Fractionele-anisotropie(FA)-map*. Een hoge beeldintensiteit komt overeen met een FA-waarde dicht bij 1 (links). Met kleuren wordt vaak de dominante richting van de ellipsoïde aangegeven: Rood voor links-rechts georiënteerd, blauw voor inferieur-superieur en groen voor anterieur-posterieur (rechts, zie ook de kleurenbol rechtsboven). **b** *Gemiddelde-diffusiviteits (mean diffusivity, MD)-map*. Een hoge beeldintensiteit staat voor een hoge MD, bijvoorbeeld in de ventrikels, die gevuld zijn met vloeistof waar diffusie niet of nauwelijks gehinderd wordt

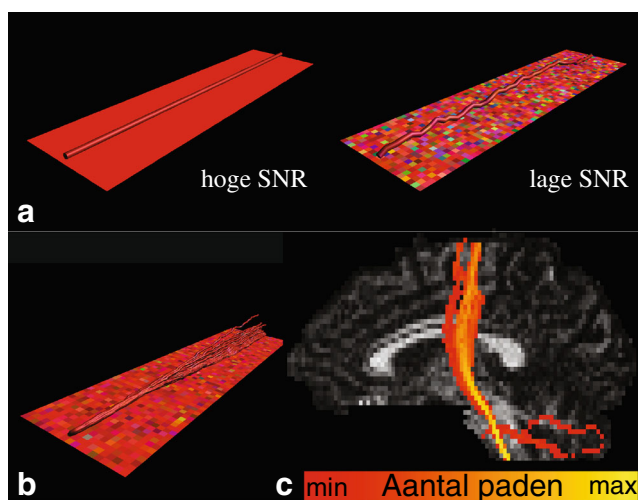


Figuur 7 Stappen in tractografie **a** De diffusieprofielen, in dit geval diffusietensoren **b** De richtingen van grootste diffusie bepaald uit de diffusietensoren worden vanuit een startpunt gevolgd **c** Reconstructie van een vezelpad

Ten eerste kan tractografie gebruikt worden om vezelpaden bij individuele personen te reconstrueren. Dit maakt het mogelijk om wittemateriepatronen te visualiseren in relatie tot pathologie (Figuur 12a), zoals tumoren, multipale sclerose en vasculaire malformaties. Als de specificiteit en sensitiviteit van de gereconstrueerde paden hoog genoeg is, kunnen deze reconstructies gebruikt worden bij het plannen van chirurgie. Een voorbeeld hiervan is het reconstrueren van de visuele banen voor temporaalkwab-epilepsie, zodat verlies van een gedeelte van het gezichtsveld voorkomen kan worden (Figuur 12b).³² Ook wanneer de pathologie niet duidelijk te zien is op (conventionele) MRI-beelden, maar bijvoorbeeld is gelokaliseerd met functionele technieken, kan het reconstrueren van omliggende vezelpaden

nuttige informatie geven voor de aanpak van de operatie. Verder kan tractografie gebruikt worden bij het volgen van reorganisaties en herstel na chirurgie of bij andere aandoeningen, bijvoorbeeld na een beroerte.

Een andere toepassing van tractografie is het onderzoeken van diffusiegerelateerde maten langs bepaalde vezelpaden om potentieel onderscheid te kunnen maken tussen een gezonde populatie en een patiëntenpopulatie. Hier liggen enorm veel mogelijkheden voor diffusie-MRI, omdat de diffusie beïnvloed wordt door veranderingen in microstructuur. De reconstructie van de vezelpaden met tractografie kan voor elk subject manueel gedaan worden, maar er bestaan ook meer geautomatiseerde methoden om de analyse minder gebruiker-afhankelijk te maken.¹ Belangrijke parameters



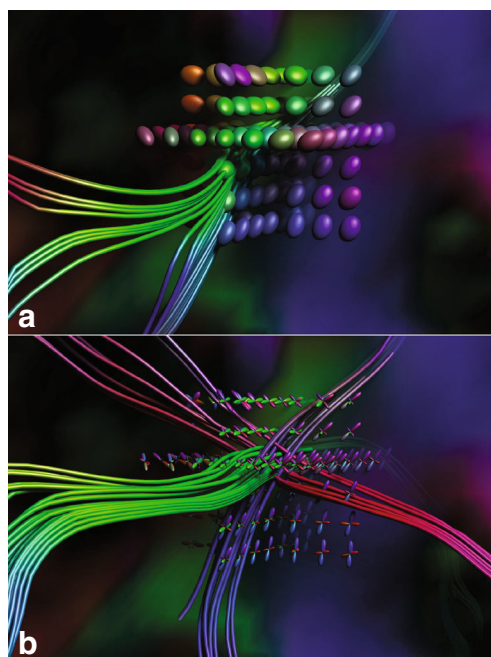
Figuur 8 **a** Onder andere door ruis worden er fouten gemaakt in de tractografie. Links het vezelpad zoals dat met oneindig hoge signaal-ruisverhouding (SNR) gereconstrueerd zou worden, rechts het vezelpad met ruis in de data. **b** Probabilistische tractografie kan gedaan worden door een groot aantal stroomlijnen op de diffusieprofielen te reconstrueren, die dan als kansverdelingen gezien worden. **c** Map die weergeeft hoe vaak een stroomlijn door een bepaald punt gaat

die hier vaak onderzocht worden zijn de FA en MD, die beide zijn afgeleid van de diffusietensor. Hierna wordt een aantal aandoeningen opgesomd waarin deze tractografie-analyses zijn toegepast. Voor een meer compleet overzicht kan de literatuur geraadpleegd worden.^{17,44}

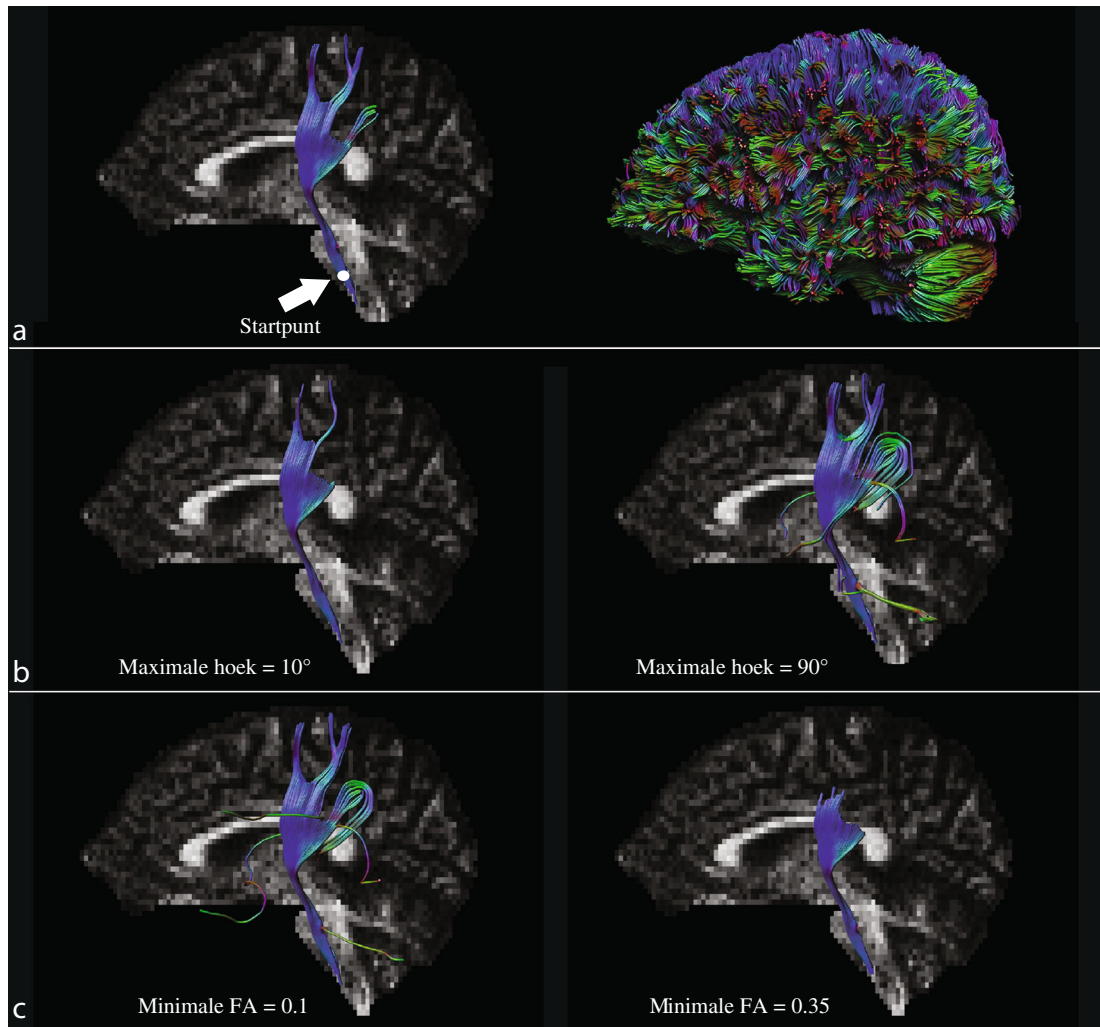
Ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is een progressieve neurodegeneratieve aandoening, waarbij neuronen en synapsen in de cortex en andere

regionen van het brein (waaronder bepaalde zenuwbundels) afgebroken worden. Een aantal studies laat een verandering zien in FA en MD in diverse zenuwbundels.^{28,45} De studie van Yasmin et al. laat bijvoorbeeld zien dat de FA is afgenomen en de MD gelijk blijft bij alzheimerpatiënten vergeleken met gezonde proefpersonen in de uncinate fasciculus, een zenuwbaan die de temporaal- en de frontaalkwab verbindt. Deze bundel speelt een rol bij het geheugen, en degradatie ervan kan leiden tot voor de ziekte van Alzheimer kenmerkend geheugenverlies.



Figuur 9 Tractografie op **a** diffusietensoren en **b** oriëntatie-distributiefuncties (ODF's) geeft verschillende resultaten



Figuur 10 **a** Links: Tractografie kan geïnitieerd worden vanuit één punt of regio. Rechts: Volledige breintractografie, waarbij tractografie gestart wordt vanuit verschillende punten in het brein. **b** Invloed van de hoek-threshold op tractografie. **c** Invloed van de FA-threshold op tractografie

Ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson is een hersenziekte waarbij de neuronen onder andere in een bepaalde kern in de hersenen versneld degenereren. Een tractografiestudie laat een lagere FA en hogere MD zien in verschillende zenuwbundels, waarvan een aantal effecten correleert met de ernst van parkinsonisme.⁴⁰

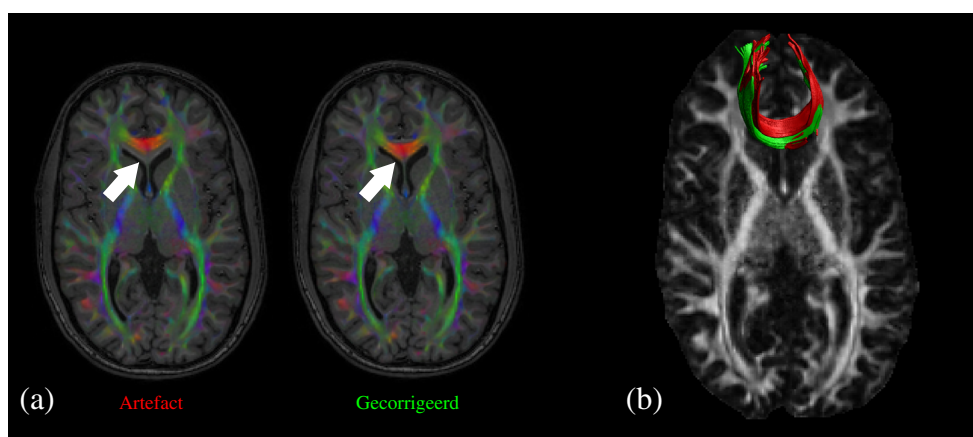
Beroerte

Bij een beroerte wordt de bloedtoevoer naar de hersenen plotseling verstoord waardoor het getroffen gebied (tijdelijk) niet kan functioneren. Dit kan veroorzaakt worden door een bloeding of blokkade (trombose of embolus) die de bloedstroom vermindert waardoor een tekort aan zuurstof ontstaat. In de zenuwbundels die aangedaan zijn door de beroerte wordt vaak een acute toename in FA gezien, gevolgd door een

afname door degeneratie van zenuwbundels,²⁷ waarna deze soms weer toeneemt als een teken van reorganisatie.³⁹ De MD neemt af na een beroerte. Het exacte mechanisme hiervan is niet duidelijk, er wordt gedacht dat het misschien te maken heeft met het zwellen van cellen of de verminderde diffusie tussen cellen.⁴³

Tumoren

Diffusie-MRI kan gebruikt worden voor het karakteriseren van tumorweefsel. Het bekijken van diffusiegerelateerde maten langs vezelpaden die grenzen aan tumorweefsel kunnen iets zeggen over de mate van infiltratie door de tumor. Een aantal studies vindt dat de FA afneemt terwijl de MD toeneemt langs deze vezelpaden.^{6,11} Ook na de behandeling van tumoren met chemotherapie wordt in de hersenen vaak een verandering van deze maten gevonden.⁹

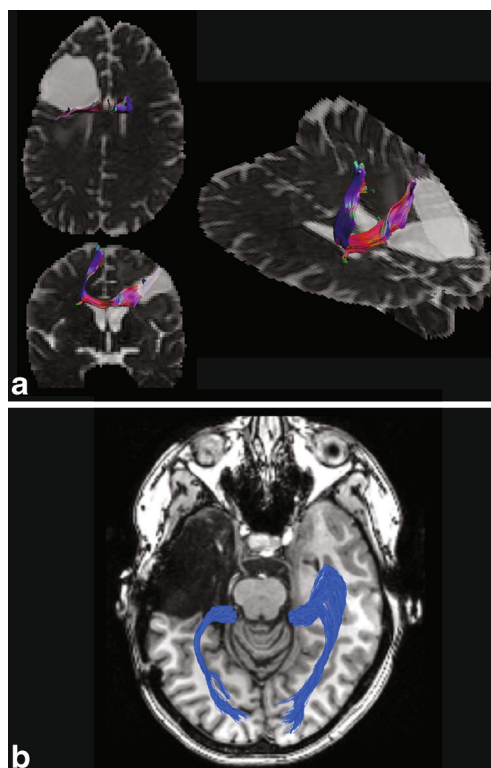


Figuur 11 Tractografie kan flink beïnvloed worden door artefacten. **a** Doordat voor diffusie-MRI typisch een snelle MRI-sequentie wordt gebruikt, ontstaan er vervormingen. Hier is de FA-map op een (nauwelijks vervormde) anatomische scan geprojecteerd, zodat de vervormingen in de diffusiescans goed zichtbaar zijn (bijvoorbeeld bij het corpus callosum, zie de witte pijl). Een goede correctie voor dergelijke artefacten is essentieel. **b** De invloed op tractografie van de frontale projecties van het corpus callosum zijn duidelijk zichtbaar (rood: tractografie met artefact, groen: gecorrigeerd voor het artefact)

Epilepsie

Epilepsie is een veelvoorkomende neurologische aandoening die gekarakteriseerd wordt door aanvallen als gevolg van tijdelijk abnormale hersenactiviteit. Een aanval kan

gepaard gaan met verkrampte en schokkende bewegingen, verlies van bewustzijn en verandering van gedrag. Temporaalkwab-epilepsie is een veel voorkomende vorm van epilepsie die meestal wordt veroorzaakt door een verkrampt en verharding (sclerose) van



Figuur 12 a Gedelokaliseerde projecties van het corpus callosum naar de cortex in de buurt van een laesie. De achtergrond is een *mean diffusivity* (MD) map. Data met dank aan prof. Nick Ramsey. **b** Reconstructie van de visuele banen kan gebruikt worden bij de planning van temporaalkwab-epilepsie. In veel gevallen valt, zoals bij deze patiënt, het voorste stuk van de banen in het resectiegebied, waardoor de patiënt een stuk van zijn zicht verliest. Data opgenomen met een 3T Philips Achieva MR scanner in Kempenhaeghe expertisecentrum voor epileptologie,³¹ met dank aan Dr. Pauly Ossenblok

de hippocampus. Meerdere diffusie-MRI-tractografiestudies tonen aan dat er veranderingen optreden (een reductie van FA) in meerdere zenuwbundels, wat duidt op een netwerk van structurele veranderingen in plaats van alleen lokale veranderingen.

Syndroom van Asperger

Het syndroom van Asperger is een autismespectrumsyndroom. Vergeleken met infantiel autisme hebben patiënten met dit syndroom geen vertraging in cognitieve of spraakontwikkeling. In studies die tractografie gebruiken om de FA-verschillen tussen gezonde proefpersonen en aspergerpatiënten te onderzoeken, is niet eenduidig gevonden of deze nu toeneemt of afneemt bij patiënten.^{21,29}

Ook voor het bestuderen van het gezonde brein worden analyses van diffusiegerelateerde maten langs gereconstrueerde vezelpaden gebruikt, bijvoorbeeld om de ontwikkeling van de hersenen te onderzoeken. Tijdens de ontwikkeling van de foetus neemt de MD typisch toe,³⁰ en neemt vervolgens af naarmate men volwassen wordt.¹³ Hoewel het niet exact duidelijk is waardoor deze afname ontstaat, wordt dit waarschijnlijk beïnvloed door het afnemende watergehalte in het brein en de toenemende complexiteit van de microstructuur. De FA neemt over het algemeen toe tijdens de ontwikkeling, vermoedelijk door een toenemend aantal eiwitten in de zenuwbanen en veranderingen van de celmembranen en de myelinelaag.⁴² Meerdere studies vinden verschillen in FA en MD tussen mannen en vrouwen tijdens de ontwikkeling.⁸ Met het ouder worden degradeert de microstructuur in

de witte materie weer, wat waarschijnlijk zorgt voor de toegenomen MD en afgenomen FA bij ouderen.^{7,12}

Naast het bekijken van diffusiegerelateerde maten langs gereconstrueerde zenuwpaden, wordt tractografie ook gebruikt om de structuur en functie van ons brein te onderzoeken. Er zijn een aantal immens grote projecten over de wereld gestart die het menselijk 'connectoom' in kaart willen brengen, zoals het Human Connectome Project (<http://www.humanconnectomeproject.org/>) en het CONNECT project (<http://www.brain-connect.eu/>). Deze studies hebben als doel om de connecties in het brein in kaart te brengen en te begrijpen.

Conclusie

Diffusie-MRI-tractografie is een zeer veelbelovende techniek die uniek is in zijn vermogen om de (richtingsafhankelijke) structuur van onderliggend weefsel in kaart te brengen op een niet-invasieve manier. Tractografie is een techniek die vezelpaden kan reconstrueren uit diffusiegewogen beelden om een meer intuïtieve en beter interpreteerbare weergave van de onderliggende structuur te verstrekken. Hoewel de techniek verschillende uitdagingen en beperkingen kent, is de potentie voor (klinische) toepassingen groot.

Dankbetuiging

Het onderzoek van Chantal M.W. Tax werd mede mogelijk gemaakt door een FC-EW-subsidie (No. 612.001.104) van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk onderzoek (NWO).

Literatuur

1. Aarnink, S.H., Vos, S.B., Leemans, A., Jernigan, T.L., Madsen, K.S. & Baare, W.F., 2014. Automated longitudinal intra-subject analysis (ALISA) for diffusion MRI tractography. *Neuroimage*, 86, 404–416.
2. Alexander, A.L., 2010. Deterministic White Matter Tractography. In: Jones, D.K. (Ed.), *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press.
3. Basser, P.J., Mattiello, J. & LeBihan, D., 1994. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, series B*, 103, 247–254.
4. Beaulieu, C., 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 435–455.
5. Chang, L.C., Jones, D.K. & Pierpaoli, C., 2005. RESTORE: robust estimation of tensors by outlier rejection. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53, 1088–1095.
6. Chen, F., Zhang, X., Li, M., Wang, R., Wang, H.T., Zhu, F., Lu, D.J., Zhao, H., Li, J.W., Xu, Y., Zhu, B. & Zhang, B., 2012. Axial diffusivity and tensor shape as early markers to assess cerebral white matter damage caused by brain tumors using quantitative diffusion tensor tractography. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18, 667–673.
7. Chun, T., Filippi, C.G., Zimmerman, R.D. & Ulug, A.M., 2000. Diffusion changes in the aging human brain. *American Journal of Neuroradiology*, 21, 1078–1083.
8. Clayden, J.D., Jentschke, S., Munoz, M., Cooper, J.M., Chadwick, M.J., Banks, T., Clark, C.A. & Vargha-Khadem, F., 2012. Normative

- development of white matter tracts: similarities and differences in relation to age, gender, and intelligence. *Cerebral Cortex*, 22, 1738–1747.
9. Deprez, S., Billiet, T., Sunaert, S. & Leemans, A., 2013. Diffusion tensor MRI of chemotherapy-induced cognitive impairment in non-CNS cancer patients: a review. *Brain Imaging and Behaviour*, 7, 409–435.
 10. Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S. & Deriche, R., 2007. Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58, 497–510.
 11. Ferda, J., Kastner, J., Mukensnabl, P., Choc, M., Horemuzova, J., Ferdova, E. & Kreuzberg, B., 2010. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *European Journal of Radiology*, 74, 428–436.
 12. Gideon, P., Thomsen, C. & Henriksen, O., 1994. Increased self-diffusion of brain water in normal aging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 4, 185–188.
 13. Huppi, P.S., Maier, S.E., Peled, S., Zientara, G.P., Barnes, P.D., Jolesz, F.A. & Volpe, J.J., 1998. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatric Research*, 44, 584–590.
 14. Jeurissen, B., Leemans, A., Jones, D.K., Tournier, J.D. & Sijbers, J., 2011. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Human Brain Mapping*, 32, 461–479.
 15. Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.D., Jones, D.K. & Sijbers, J., 2013. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34, 2747–2766.
 16. Jones, D.K., 2010a. Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MRI. *Imaging*, 2, 341–355.
 17. Jones, D.K., 2010b. *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press, VS.
 18. Jones, D.K. & Cercignani, M., 2010. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR in Biomedicine*, 23, 803–820.
 19. Jones, D.K., Knosche, T.R. & Turner, R., 2013. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*, 73, 239–254.
 20. Kreher, B.W., Mader, I. & Kiselev, V.G., 2008. Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60, 953–963.
 21. Langen, M., Leemans, A., Johnston, P., Ecker, C., Daly, E., Murphy, C.M., Dell'acqua, F., Durston, S. & Murphy, D.G., 2012. Fronto-striatal circuitry and inhibitory control in autism: findings from diffusion tensor imaging tractography. *Cortex*, 48, 183–193.
 22. Lazar, M., Weinstein, D.M., Tsuruda, J.S., Hasan, K.M., Arfanakis, K., Meyerand, M.E., Badie, B., Rowley, H.A., Haughton, V., Field, A. & Alexander, A.L., 2003. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Human Brain Mapping*, 18, 306–321.
 23. Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P. & Zijl, P.C. van, 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, 45, 265–269.
 24. Özarslan, E., Koay, C.G., Shepherd, T.M., Komlos, M.E., Irfanoglu, M.O., Pierpaoli, C. & Basser, P.J., 2013. Mean apparent propagator (MAP) MRI: a novel diffusion imaging method for mapping tissue microstructure. *Neuroimage*, 78, 16–32.
 25. Parker, G.J.M., 2010. Probabilistic Fiber Tracking. In: Jones, D.K. (Ed.), *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press.
 26. Pierpaoli, C., 2010. Artifacts in Diffusion MRI. In: Jones, D.K. (Ed.), *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press.
 27. Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L.R., Virta, A., Basser, P., 2001. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*, 13, 1174–1185.
 28. Reijmer, Y.D., Leemans, A., Heringa, S.M., Wielaard, I., Jeurissen, B., Koek, H.L. & Biessels, G.J., 2012. Improved sensitivity to cerebral white matter abnormalities in Alzheimer's disease with spherical deconvolution based tractography. *PLoS One*, 7, e44074.
 29. Roine, U., Roine, T., Salmi, J., Nieminen-Von, W.T., Leppamäki, S., Rintahaka, P., Tani, P., Leemans, A. & Sams, M., 2013. Increased coherence of white matter fiber tract organization in adults with asperger syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Autism Research*, 6, 642–650.
 30. Schneider, J.F., Confort-Gouny, S., Le, F.Y., Viout, P., Bennathan, M., Chapon, F., Fogliarini, C., Cozzone, P. & Girard, N., 2007. Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation. *European Radiology*, 17, 2422–2429.
 31. Tax, C.M.W., 2012. *Improved Reconstruction of the Optic Radiation for Epilepsy Surgery*. Master thesis, Eindhoven University of Technology.
 32. Tax, C.M.W., Duits, R., Romeny, B.M., Vilanova, A. & Ossenkop, P., 2012. Tractography of the Optic Radiation for Vision Sparing Epilepsy Surgery. In: *Proceedings of the IEEE ICIA*, 441–445.
 33. Tax, C.M.W., Jeurissen, B., Vos, S.B., Viergever, M.A. & Leemans, A., 2013. Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. *Neuroimage* 86, 67–80.
 34. Tax, C.M.W., Otte, W.M., Viergever, M.A., Dijkhuizen, R.M. & Leemans, A., 2014. REKINDLE: Robust Extraction of Kurtosis Indices with Linear Estimation. *Magnetic Resonance in Medicine*. doi: 10.1002/mrm.25165.
 35. Tournier, J.D., Calamante, F. & Connelly, A., 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, 35, 1459–1472.
 36. Tournier, J.D., Mori, S. & Leemans, A., 2011. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65, 1532–1556.
 37. Tuch, D.S., 2004. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52, 1358–1372.

38. Jagt, P.K. van der, Dik, P., Froeling, M., Kwee, T.C., Nievelstein, R.A., ten, H.B. & Leemans, A., 2012. Architectural configuration and microstructural properties of the sacral plexus: a diffusion tensor MRI and fiber tractography study. *Neuroimage*, 62, 1792–1799.
39. Zijden, J.P. van der, Toorn, A. van der, Marel, K. van der & Dijkhuizen, R.M., 2008. Longitudinal in vivo MRI of alterations in perilesional tissue after transient ischemic stroke in rats. *Experimental Neurology*, 212, 207–212.
40. Wang, H.C., Hsu, J.L. & Leemans, A., 2012. Diffusion tensor imaging of vascular parkinsonism: structural changes in cerebral white matter and the association with clinical severity. *Archives of Neurology*, 69, 1340–1348.
41. Wedeen, V.J., Hagmann, P., Tseng, W.Y., Reese, T.G. & Weisskoff, R.M., 2005. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54, 1377–1386.
42. Wimberger, D.M., Roberts, T.P., Barkovich, A.J., Prayer, L.M., Moseley, M.E. & Kucharczyk, J., 1995. Identification of ‘premyelination’ by diffusion-weighted MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 19, 28–33.
43. Wu, O., Nentwich, L., Chutinet, A. & Bayrlee, A., 2010. Diffusion in Acute Stroke. In: Jones, D.K. (Ed.), *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press.
44. Yamada, K., Sakai, K., Akazawa, K., Yuen, S. & Nishimura, T., 2009. MR tractography: a review of its clinical applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 8, 165–174.
45. Yasmin, H., Nakata, Y., Aoki, S., Abe, O., Sato, N., Nemoto, K., Arima, K., Furuta, N., Uno, M., Hirai, S., Masutani, Y. & Ohtomo, K., 2008. Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer’s disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Neuroradiology*, 50, 293–299.