

脳神経線維可視化のためのテンソル場における退化領域探索手法

酒井晃二 小山田耕二

京都大学高等教育研究開発推進センター

要旨

本報では、脳白質神経線維の確実な描出に役立てるため、crossing-fiberの様子を総体的に捉える手法を検討する。具体的には、crossing-fiberがあると目される位置をできるだけ早く正確に検知するため、拡散テンソルの退化位置特定手法に着目する。テンソルの特性方程式の二階微分式の解と係数の関係を利用したテンソルの拡散識別手法と三重退化点識別子を提案し、合成データおよび DT-MRI 実測値を用いてその有効性を検証した。提案手法は、既存手法と比較して計算速度において有効性が得られた。

An exploring method of degenerate area in an intra-voxel tensor field for neural pathway visualization

Koji Sakai Koji Koyamada

Kyoto University, Center for Promotion of Excellence in Higher Education

Abstract

In this paper, we propose new degenerate tensor discriminants to determine the position of fiber crossing points in human brain white matter. The tensor elements obtained from DT-MRI acquisition were used to calculate the discriminants. We employed the relationship between solutions and coefficients of the second differentiated characteristic equation. We verified our proposal method by synthetic tensor and DT-MRI data. Our proposal method has an effect on reducing computation time to obtain the degenerate points.

1. はじめに

本報では、テンソル場として主に Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DT-MRI) から得られるデータセットを対象にする。LeBiahn ら [6] によって Diffusion Weighting Image (DWI) の取得手法が提案されて以来、DT-MRI データを用いて、脳白質の神経線維が描出されるようになった [1, 2, 3]。しかしながら、神経線維が交叉する部位においては、テンソル場の退化が生じ、正確な神経線維の描出を妨げる。これを “crossing-fiber problem” [16] と呼び DT-MRI データを用いた神経線維描画における問題の一つになっている。具体的には、1つのボクセルに複数方向の神経線維が混在することにより得られるテンソルはそれらの合成として得られるようになる。これを “partial volume effect (PVE)” と呼ぶ。この問題に対し、様々な解決手法が提案されている（第2章で概説する）が、本報ではボクセル内におけるテンソル場の異方性分布の特定手法に着目する。本報において、著者らは DT-MRI データから得られる特性方程式の微分係数を利用して、テンソル場における異方性を得る方法を提案する。著者らは、異方性領域と等方性領域（テンソルの退化領域）を一つのボクセル内で区別して取り扱うことにより、上述の crossing-fiber problem の解決手法につながるものと考え、提案手法と固有値分解を必要とする

既存手法を比較し、計算コストの差異により本手法の有効性を示す。また、結果を可視化しその差異について言及する。

本報の構成は以下の通りである。まず、第2章において、本報の背景となる DT-MRI の概要に触れる。また、DT-MRI データセットから神経線維を描出する手法について短く述べ、その問題点について言及する。そして、PVE 対策の先行研究および crossing-fiber problem を取り扱う先行研究について述べる。第3章において、提案手法を述べ、実験方法については第4章で詳述する。第5章に結果および考察を著し、第6章で本報のまとめと今後の展開について述べる。

2. 背景

拡散テンソル磁気共鳴像 (DT-MRI) は、生体内部の水分子の拡散を非侵襲で測定することができる。DT-MRI において、テンソルは磁場方向を変えて測定した MRI 結果から算出される各ボクセルにおける水分子の拡散 D を表す。照射磁場パルスが6方向の場合

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (1)$$

のテンソル行列を式(1)に示す。

拡散テンソル行列 D から算出される固有ベクトルを利用して“tractography [3]”など神経線維束を描画する手法が提案されている。式(1)の固有値を λ とすると式(2)は式(1)の特性方程式を表す。

$$F(\lambda) = \lambda^3 - C_1\lambda^2 + C_2\lambda - C_3 = 0 \quad (2)$$

DT-MRI の生体に対する適用においては、Moseley ら[4]が、猫の脳内の異方性拡散を初めて表し、現時ではさまざまな部位に適用されるようになった[例えば、5]。また、DT-MRI は組織内の局所的な構造を反映することが可能であるため、病変部位に対して通常の MRI では得られないコントラストを与えることが可能である[6]。

医療診断現場においては、神経線維と脳溢血、脳腫瘍等病変の位置関係をより正確に把握したいという要望がある。それらの正確な位置関係の把握は、患者の外科手術による侵襲を軽減するばかりでなく、神経線維の保全による運動、感覚機能の保持に繋がり、診療側、患者側双方に大きな利点となる。

このような利点を得るため、最近 10 年あまりの間に DT-MRI データを用いた神経線維の可視化にいくつかのグループが取り組んでいる。Pierpaoli ら[7]は、MRI データのスライス画像上に神経線維の方向を楕円体で表現した。Kinkdlmann ら[8]は、ボリュームレンダリングにより神経線維を描画する手法を提案した。また、Westin ら[9]は、ユニークなテンソルアイコン (composite shape depicting method) により水分子の拡散の様子と神経線維路を同時に可視化した。また、streamline [10] や streamtube [11]を用いる方法が提案された。一方、Zhang ら[12]は、CAVE 環境において神経線維束を streamtube、拡散等値面を streamsurface で表現し、術前検討用のアプリケーションとして提案した。Burn ら[13]は、解剖学的知見を基に神経線維路のカラーリングによる分別提案した。この手法により、神経束ごとの認識と連続性が把握しやすくなった。最近では、データベースの利用により、興味領域 (ROI) の神経線維のみを高速に描画する手法も提案されている[14]。前述のように、DT-MRI データを用いた神経線維の可視化手法の基本的な部分はおおよそ提案され、描画の手法や高速化に研究対象が広がりを見せている。一方、複数の神経線維束が 1 つの voxel 内で交叉または接触する構造で存在する場合、測定によるテンソルの FA 値が小さく見積もられ、神経線維束の追跡による接続性と連続性の確保が困難になる (crossing-fiber problem)[16]。これは上下、左右、前後に神経線維が交錯する位置において、partial volume effect[17]により拡散特異ボクセルとしてパルス信号結果を算出してしまうことに起因している。“crossing-fiber problem”については、他に Bassler ら[5]の言及がある。さらに、流線を利用する神経線維束の描画には解剖学的な知見に基づく恣意的な開始点の設定[16]が必要となる。

これらの解決方法には、multiple intravoxel fibers [14] や High Angular Resolution Diffusion-Tensor MRI (HARD-MRI) [15]などが提案されているが、神経線維追跡方法に“gold standard”が存在していないのと同様

に、未だ検討段階にある。

本報では、脳白質神経線維の確実な描出に役立てるため、crossing-fiber の様子を総体的に捉える手法を検討する。具体的には、crossing-fiber があると目される位置をできるだけ早く正確に検知するため、拡散テンソルの退化位置特定手法に着目する。

3. 既存手法および提案手法

3.1 既存手法

3.1.1 Fractional Anisotropy (FA)

一般に、DT-MRI データから拡散の様子を表わす指標として、Fractional Anisotropy (FA), Relative Anisotropy (RA)[18]などが提案されているが、本報ではより一般的診療場面でも用いられている FA を取り上げる。FA 値得る場合にはテンソルの固有値分解を行い、3 つの固有値 ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) から以下の式(3)により算出している[18]。FA 値が大きいほど異方性を示し、FA 値が 0 の場合には等方性の拡散部位であることを示す。

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - ADC)^2 + (\lambda_2 - ADC)^2 + (\lambda_3 - ADC)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (3)$$

ここで、 $ADC = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$ とする。

固有値の算出には、式(2)において 3 実解が保障された場であることから Newton 法を用いた (固有ベクトルは算出しない)。

3.1.2 退化テンソル識別子

Zheng らは、テンソル場の退化点を得るための識別子として以下に示す式(4)を提案した[19]。

$$D3(T) = (\lambda_1 - \lambda_2)^2 (\lambda_2 - \lambda_3)^2 (\lambda_3 - \lambda_1)^2 \quad (4)$$

彼らは、式(4)と同等であり、固有値分解を必要としない $D3(T)$ の計算手法として式(5)を提案した。

$$D3(T) = Q^2 P^2 - 4RP^3 - 4Q^3 + 18PQR - 27R^2 \quad (5)$$

ここで、 P, Q, R は以下の通りである。

$$\begin{aligned} P &= D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} \\ Q &= \begin{vmatrix} D_{xx} & D_{xy} \\ D_{yx} & D_{yy} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zy} & D_{zz} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} D_{zz} & D_{zx} \\ D_{xz} & D_{xx} \end{vmatrix} \\ R &= \begin{vmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{vmatrix} \end{aligned} \quad (6)$$

式(4)において、2 つまたは 3 つの固有値が同じ場合 $D3(T)$ は 0 となり退化点を示す。

3.2 提案手法

3.2.1 解と係数の関係の利用

式(2)の二階微分である式(7)において解と係数の関

係を利用してその挙動から異方性領域を特定する。

$$F''(\lambda) = 6\lambda - 2P = 0 \quad (7)$$

$F''(\lambda)=0$ とする λ を λ_i とおくと、式(2)より式(8)を得る。式(8)を DA(T) と呼ぶ。

$$F(\lambda_i) = (\lambda_i^3 - P\lambda_i^2 + Q\lambda_i - R) = -\frac{2}{27}P^3 + \frac{1}{3}QP - R \quad (8)$$

なお、本報で取り扱うテンソル場は 2 階の実数対称行列であり、固有値は正の実数である。

以下に 1 ボクセルに対する退化領域探索の手続きを示す。

- (i) DA(T)を算出する
- (ii) 拡散性を確認する
- (iii) データ解像度まで(i)(ii)を繰り返す

式(8)において、DA(T) > 0 ならばテンソルの最大固有値と第二固有値が等しい値を持つ。すなわち、テンソルは退化し、二重退化点(Planar anisotropy)となる。また、DA(T) < 0 ならば式(8)は第二固有値と最小固有値が等しい値を持つが、退化点ではなく Linear anisotropy として取り扱う。Figure 1 にそれぞれの場合におけるテンソルの拡散の様子を示した。Linear anisotropy は拡散の異方性を表し、神経線維方向を描出することに利用される。一方、テンソルが二重退化点または三重退化点となるような場合には、拡散が退化しているものとして planar または sphere (isotropic) な楕円体 (または球) 形状で表現される。

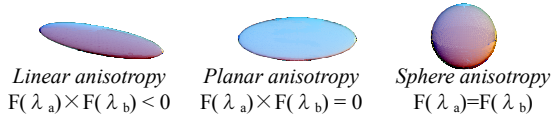


Figure 1 tensor anisotropy

データ内の各頂点において手続き(i)と(ii)を繰り返す (手続き(iii))。

3. 2. 2 三重退化テンソル識別子

3.1.2 に示した Zheng らの手法では退化点が二重退化点でも三重退化点でも式(4)の値は 0 となり、二重退化点であるか三重退化点であるかの区別が付かない。そこで、本報では、以下の三重退化識別子 DS(T)を提案する。

$$DS(T) = (\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2 \quad (9)$$

式(9)は式(6)の関係をを用いて式(10)のように記述できる。

$$DS(T) = 2P^2 - 6Q \quad (10)$$

DS(T)は 3 つの固有値が全て等しい場合のみ 0 となる。このことから、 $D_3(T)$ と $DS(T)$ を組み合わせることにより式のような分類が可能となる。

式(9)は式(7)の解と係数の関係を利用する方法に比べて非常に小さい計算であり、式(5)と式(9)を組み合わせることで退化点におけるテンソルの性質を把握する

ことが可能となる。

$$F(\lambda) \begin{cases} D_3(T)=0 \text{ かつ } DS(T)=0 : \text{三重退化点} \\ D_3(T)=0 \text{ かつ } DS(T) \neq 0 : \text{二重退化点} \end{cases} \quad (11)$$

4. 実験

4. 1 実験データ

4. 1. 1 合成テンソル場

Figure 2 に実験に用いた合成テンソル場のイメージを示す。Figure 2 の全体座標系(X, Y, Z)および原点 O を図に示すように定める。原点 O はこのボクセルの中心にあるものとする。また、各ボクセルは正規化されたものとし、1 辺の大きさは 1 とする。各ボクセルにおけるテンソルは、脳梁横の上下、左右、前後の神経線維が交叉する部位を計測結果から模倣したものである。Figure 2 中の各ボクセル内の楕円体は、固有値の大きさと固有ベクトルの方向を反映している。原点 O に位置する楕円体のみ退化しているものとした。

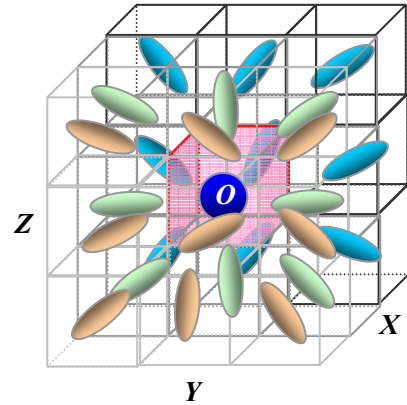


Figure 2 A synthesized tensor field for experimental use

Table 1 に各テンソルの固有値、最大固有値の正規化ベクトル、FA 値を示した。

Table 1 Tensor properties

No.	coordinate			eigen value			emax(x,y,z)			FA
	X	Y	Z	λ1	λ2	λ3	x	y	z	
0	-1	-1	-1	2.4	1.0	1.0	(1 1 1)			0.839
1	0	-1	-1	2.4	1.0	1.0	(0 1 1)			0.839
2	1	-1	-1	2.4	1.0	1.0	(-1 1 1)			0.839
3	-1	0	-1	2.4	1.0	1.0	(1 0 1)			0.839
4	0	0	-1	2.4	1.0	1.0	(0 0 1)			0.839
5	1	0	-1	2.4	1.0	1.0	(-1 0 1)			0.839
6	-1	1	-1	2.4	1.0	1.0	(1 -1 1)			0.839
7	0	1	-1	2.4	1.0	1.0	(0 -1 1)			0.839
8	1	1	-1	2.4	1.0	1.0	(-1 -1 1)			0.839
9	-1	-1	0	2.4	1.0	1.0	(1 1 0)			0.839
10	0	-1	0	2.4	1.0	1.0	(0 1 0)			0.839
11	1	-1	0	2.4	1.0	1.0	(-1 1 0)			0.839
12	-1	0	0	2.4	1.0	1.0	(1 0 0)			0.839
13	0	0	0	1.0	1.0	1.0	(0 0 0)			0.000
14	1	0	0	2.4	1.0	1.0	(-1 0 0)			0.839
15	-1	1	0	2.4	1.0	1.0	(1 -1 0)			0.839
16	0	1	0	2.4	1.0	1.0	(0 -1 0)			0.839
17	1	1	0	2.4	1.0	1.0	(-1 -1 0)			0.839
18	-1	-1	1	2.4	1.0	1.0	(1 1 -1)			0.839
19	0	-1	1	2.4	1.0	1.0	(0 1 -1)			0.839
20	1	-1	1	2.4	1.0	1.0	(-1 1 -1)			0.839
21	-1	0	1	2.4	1.0	1.0	(1 0 -1)			0.839
22	0	0	1	2.4	1.0	1.0	(0 0 -1)			0.839
23	1	0	1	2.4	1.0	1.0	(-1 0 -1)			0.839
24	-1	1	1	2.4	1.0	1.0	(1 -1 -1)			0.839
25	0	1	1	2.4	1.0	1.0	(0 -1 -1)			0.839
26	1	1	1	2.4	1.0	1.0	(-1 -1 -1)			0.839

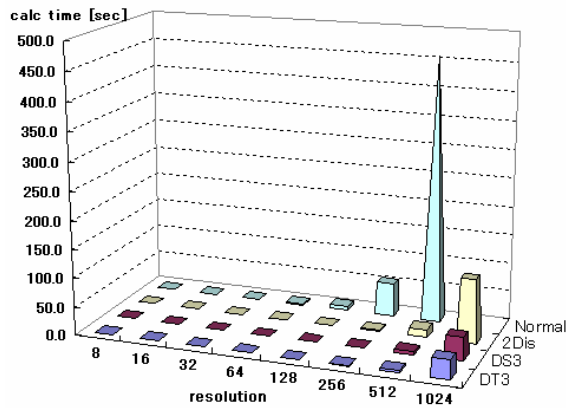


Figure 3 Results of calculation for degeneracy

4. 1. 2 DT-MRI データ

本研究で用いたデータは、GE MR Scanner 3.0 Tesla を用いて撮像された。イメージングパラメータは以下の通りである: data size of 240mm×240mm×2.5mm, 60 slices, acquisition matrix of 256×256, and $b=800$ s/mm². 測定は、健康者 (34 歳男性) に対して、インフォームドコンセントを得た後に行われた。

4. 2 実験方法

第3章に示した提案手法および既存手法について、合成テンソル場および DT-MRI データにおける退化領域特定に係る計算速度および可視化結果を比較した。計算環境は以下の通りである。

CPU ; Intel® Pentium® 4 processor 3.60GHz

RAM ; 1.00GB

OS ; Windows XP Professional ver. 2002

また、合成テンソル場においては、対象ボクセルを N^3 分割 (一辺を N 分割) し、ボクセルの 8 頂点で定義されるテンソルから以下の式(12)を用いて、各テンソル成分を内挿した (tri-linear interpolation)。

$$T = \sum_{i=1}^8 \frac{T_i}{8} (1 - p_i p) (1 - q_i q) (1 - r_i r) \quad (12)$$

上式において、 T_i は頂点位置 (p_i, q_i, r_i) におけるテンソル成分の値であり、 T はボクセル内補間位置 (p, q, r) における値を表す。ただし、 p_i, q_i, r_i は計算空間においてそれぞれの以下の範囲で正規化されているものとする。

$$-1 \leq p_i \leq 1, -1 \leq q_i \leq 1, -1 \leq r_i \leq 1 \quad (13)$$

退化特定領域は、等値面を用いて可視化した (5.1.2 節に示す)。

5 結果と考察

5. 1 計算速度

Table 2 Results of calculation for degeneracy

resolution	FA	D3(T)	DA(T)	DS(T)
8	0.0	0.0	0.0	0.0
16	0.015	0.0	0.0	0.0
32	0.115	0.0	0.0	0.0
64	0.921	0.015	0.031	0.015
128	7.203	0.075	0.234	0.078
256	57.17	0.543	1.787	0.643
512	457.6	4.171	13.86	5.018
1024	3,663	32.81	110.2	39.75

unit: [second]

5. 1. 1 合成テンソル場

解像度 (ボクセル分割数) $N=8(512) \sim N=1,024(1,073,741,824)$ の場合の適用結果を Table 2 および Figure 3 に示す。Table 2, Figure 3 において、記号 Normal, D3(T), DA(T), DS(T) はそれぞれ固有値分解 (3.1.1 項), 退化点識別子 (3.1.2 項), $F(\lambda)$ の二次微分式の解と係数の関係を利用する手法 (3.2.1 項), 三重退化点識別子 (を 3.2.2 項) を用いる手法に対応する。なお、Table 2 中 0.0 はミリ秒以下であることを示す。Figure 3 中の解像度 1024 における Normal の値は他の結果を比較して極めて大きいため、相対的な判断を損なう恐れがあるため記載していない (Table 2 に数値で示した)。

Table 2, Figure 3 より、計算速度においては高解像度データであればあるほど固有値分解を用いる場合と比較して D3(T) や提案手法を用いることに明らかな有用性がある。現在、DT-MRI において主に用いられている解像度は $256 \times 256 \times 60$ 程度である。解像度 256^3 において、normal と他の手法を比較すると 50~100 倍程度の計算速度の向上が見込まれる。

また、内挿による MRI データ補間の試みも数多く行われている [例えば 20]。そのため、解像度向上に伴う計算コスト低減の要請は大きくなることが予想され、より高速で目的に合致する計算手法開発が必要とされる。

5. 1. 2 DT-MRI データ

ボクセル分割数 $N=1$ ($256 \times 256 \times 157$) の場合の適用結果を Table 3 に示す。表中の記号は 5.1.1 項に示すものと同様である。

Table 3 Results of calculation for degeneracy for DTI

resolution	FA	D3(T)	DA(T)	DS(T)
256*256*156	4.256	1.322	1.122	1.135

unit: [second]

Table 3 より、固有値分解を用いる場合と比較して、D3(T) や提案手法はおおよそ 4 倍程度計算時間が短く、有用性が示された。また、D3(T) と DS(T) は DT-MRI データにおいてほぼ同等の計算速度であり、実測データに

において D3(T)よりも DS(T)を用いることの有用性が支持された。

5. 2 可視化結果

5. 2. 1 合成テンソル場

ボクセル分割数 $N=8(512)$ の場合の適用結果を Figure 4 に示す。図中(a)~(d)は、それぞれ固有値分解 (3.1.1 項)、退化点識別子 (3.1.2 項)、 $F(\lambda)$ の二次微分式の解と係数の関係を利用する手法 (3.2.1 項)、三重退化点識別子 (を 3.2.2 項) を用いる手法に対応する。数値は等値面の値を表している。Figure 2 の左下部分 ($-1 \leq X \leq 0, -1 \leq Y \leq 0, -1 \leq Z \leq 0$) の領域に対応する部分のみを示した。各図中右上が原点 O であり、退化テンソルが配置されている。

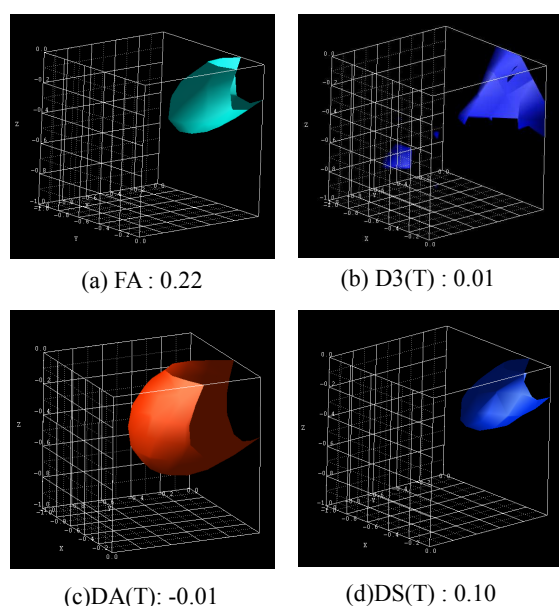


Figure 4 Visualization of degeneracy-isosurface

Figure 4 より提案手法である(c)と(d)は、ダイナミックレンジの違いこそあれ、FA 値と同様の挙動を取ることが分かる。(b) D3(T)は他の識別子と異なる挙動を示し、退化点を示すことのみを利用できるものと考えられた。また、(c)DA(T)はダイナミックレンジが非常に小さく、実用する場合は係数を乗ずるなど入力画素値に対応した感度向上の工夫が必要となる。

5. 2. 2 DT-MRI データ

ボクセル分割数 $N=1(256 \times 256 \times 60)$ の場合の適用結果を Figure 5 に示す。図は脳梁付近のスライス像である。図中(a)~(d)と手法の対応は 5.2.1 項と同様である。図(a)は FA 値のマッピングを表している。脳梁膝部、脳梁膨大部で FA 値が大きくなっている。これは神経線維の分布によるものである。適用データにおいては $D3(T)=0$ の領域は算定されなかった。そこで、図(b)は $D3(T) = -0.01$ の値を FA 値に重ねてマッピングしたも

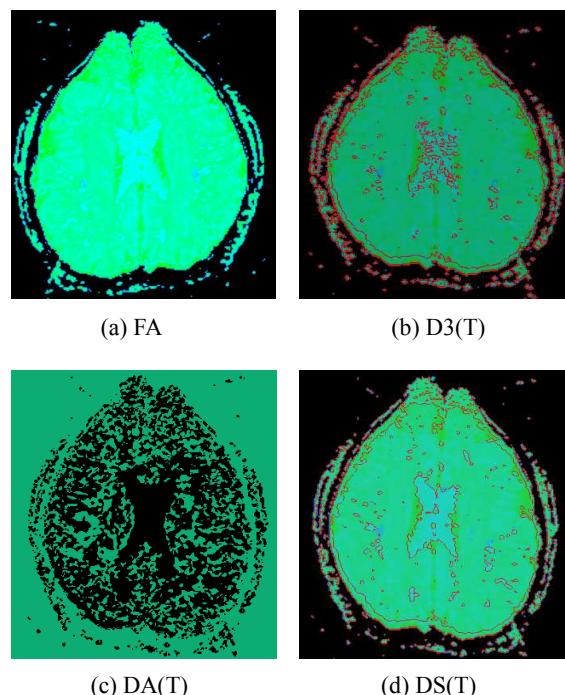


Figure 5 degeneracy visualization of DT-MRI data

のである。主に灰白質と脳室（共に神経線維の存在しない部分）に分布し、異方性拡散以外の領域を描出しているのが分かる。図(c)は $DA(T) < 0$ の領域をマッピングしたものである。灰白質と脳室以外の部分に多く分布していることが分かるが、周囲（空気）とのコントラストを強調するなど、実用に際してはダイナミックレンジの改善が必要となる。図は(d) $DS(T) = 0 \sim 0.01$ の範囲の値を FA 値に重ねてマッピングしたものである。図(b)と比較して脳室部分とその周囲をほぼ正確に分けている。灰白質部分の描出は図(b)と同程度である。

6. まとめ

退化テンソル識別子の利点は、固有値分解を必要としない計算速度の大きさにある。しかしながら、この特徴は欠点としても働く。すなわち、二重退化点において、最大固有値と第二固有値が同じ値ならば Figure 1 における拡散の様子は、planar となり、拡散退化点として認識すべき点になる。しかしながら、第二固有値と最小固有値が同じ値ならば、拡散の様子は anisotropy となり、神経線維追跡に利用されるべきものとして取り扱われなければならない。この両者を識別できないということは、神経線維の crossing-fiber problem の場所特定に利用できないことを意味する。従って、神経線維の状態を把握する意味において、退化テンソル識別子が意味を持つのは $D3(T)$ が 0 の場合のみであり、 $DA(T)$ と $DS(T)$ の組合せを利用する手法が現在のところ有用と言える。

また、本報では固有値の取得に Newton 法を用いたが、今後はより効率の良い固有値分解法との比較を行う必要がある。また、現在脳白質の神経線維追跡には、テンソルの最大固有値のベクトルを用いたストリーム

ラインによる描出がおこなわれている。そのため、より高速な固有ベクトル決定手法、もしくはそれに変わる拡散方向の決定手法の検討が急務であると考え。さらに、DA(T)とDS(T)のダイナミックレンジの改善は実用上必要不可欠の課題である。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、脳神経線維に関して貴重なアドバイスをくださいました京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学山田恵博士に感謝申し上げます。また、拡散テンソルMRI撮像の指導と結果を提供下さいました岩手医科大学脳神経外科井上敬博士に感謝申し上げます。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(若手研究者(B)17700293)の支援を受けて実施されたものである。

参考文献

[1] S. Mori et al., "Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging", *Annals of Neurology*, 45(2):265-269(1999)

[2] T. E. Conturo et al., "Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:10422-10427(1999)

[3] P.J. Basser, S.Pajevic, C.Pierpaoli, J.Duda, and A.Aldroubi, "In vivo fiber tractography using dt-mri data", *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, pp.625-632, 2000

[4] Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Tsuruda J, Norman D, Weinstein P, "", In *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM*, Amsterdam, 1989, pp.136

[5] Basser PJ, Pierpaoli C, "Microstructural and physiological feature of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI", *Journal of Magnetic Resonance series B*, 1996, 111, pp.209-219

[6] LeBihan D, Basser PJ, "Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance, In LeBihan D. editor, *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*", New York, Raven Press, 1995

[7] C. Pierpaoli, P. Jezzard, P. J. Basser, A. Barnett, G. D. Chiro, "Diffusion tensor MR imaging of the human brain", *Radiology*, 201, 637, 1996.

[8] Gordon Kindlmann, David Weinstein, "Hue-Balls and Lit-Tensors for Direct Volume Rendering of Diffusion Tensor Fields", 10th IEEE Visualization 1999 Conference, pp.183-189, 1999

[9] Westin CF, Maier SE., Khidhir B., Everett P., Jolesz FA., Kikinis R., "Image Processing for Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging", *MICCAI 99*, Second International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, pp.441-452, 1999.

[10] Leonid Zhukov and Alan H. Barr, "Oriented Tensor Reconstruction: Tracing Neural Pathways from Diffusion Tensor MRI", 13th IEEE Visualization 2002 Conference (VIS 2002), Oct.27-Nov.1, 2002, Boston, MA, USA,

pp.387-394

[11] Basser P.J., Pajevic S, Pierpaoli C and Aldroubi A, "Fiber tract following in the human brain using DT-MRI data", *IEICE Trans Inf Sys*, E85D, 15-21, 2002.

[12] S.Zhang, C.Demiralp, D.F.Keefe, M.DaSilva, D.H.Laidlaw, B.D.Greenberg, P.J.Basser, C.Pierpaoli, E.A.Chiocca, T.S.Deisboeck, "An Immersive Virtual Environment for DT-MRI Volume Visualization Applications: a Case Study", 12th IEEE Visualization 2001 Conference (VIS 2001), pp. 437- 584

[13] Anders Brun, Hae-Jeong Park, Hans Kuntsson, and Carl-Fredrik Westin, "Coloring of DT-MRI Fiber Traces using Laplacian Eigenmaps", *Proceedings of Eurocast 2003, Neuro Image Workshop*, Las Palms, February 2003.

[14] Anthony Sherbondy, David Akers, Rachel Macenzie, Robert Dougherty, and Brian Wandell, "Exploring Connectivity of the Brain's White Matter with Dynamic Queries", *IEEE TRANSACTIONS ON VISUALIZATION AND COMPUTER GRAPHICS*, VOL.11, NO.4, JULY/AUGUST 2005, pp.419-430

[15] D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Markris, J. W. Belliveau, and V. J. Wedeen, "High Angular Resolution Diffusion Imaging Reveals Intravoxel White Matter Fiber Heterogeneity", *Magnetic Resonance in Medicine* 48, pp.577-582, 2002

[16] M. Kinoshita, K. Yamada, N. Hashimoto, A. Kato, S. Izumoto, T. Baba, M. Maruno, T. Nishimura, and T. Yoshimine, "Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation", *NeuroImage* 25(2005), pp.424-429

[17] L. R. Frank, "Characterization of Anisotropy in High Angular Resolution Diffusion-Weighted MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, 2002, 47, pp.1083-1099

[18] Basser PJ, Pierpaoli C, "A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images", *Magnetic Resonance in Medicine*, 1998, 39, pp.928-934

[19] X. Zheng, B.N. Parlett, and A. Pang, "", *IEEE TRANSACTIONS ON VISUALIZATION AND COMPUTER GRAPHICS*, VOL.11, NO.4, JULY/AUGUST 2005, pp.395-407

[20] C. A. Castano-Moraga, M.A. Rodriguez-Flrido, L. Alvarez, C. Westin, and J. Ruiz-Alzola, "Anisotropic Interpolation of DT-MRI", *Proceedings of MICCAI 2004*, LNCS 3216, pp.343-350, 2004