

Advance Imaging in Stroke

อาจารย์นายแพทย์ยุทธชัย ลิขิตเจริญ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(J Thai Stroke Soc 2014; 13: 90-101.)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่สำคัญได้แก่การตรวจภาพสมอง ซึ่งมีการพัฒนาอย่างมากในช่วง 3 ทศวรรษที่ผ่านมา แต่เดิมการตรวจภาพสมองนั้นเน้นข้อมูลเกี่ยวกับภาพโครงสร้างสมอง (brain structural image) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะ acute stroke เป็นหลักโดยใช้เครื่อง *computed tomography (CT)* และ *magnetic resonance images (MRI)* ประโยชน์ที่ได้จากการตรวจภาพสมองดังกล่าวที่สำคัญคือการแยกโรคว่าเป็น ischemic หรือ hemorrhagic stroke นอกจากนั้นยังใช้ตรวจหาลักษณะเบื้องต้นของบริเวณสมองที่ขาดเลือด (early signs of ischemic stroke) ประเมินขนาดของรอยโรค และติดตามภาวะสมองบวมเป็นต้น นอกจากภาพโครงสร้างสมองแล้วยังมีการใช้เทคนิค ในการสร้างภาพหลอดเลือดในสมองเพื่อประเมินความรุนแรงและพยาธิสภาพของหลอดเลือด นอกจากนั้นยังมีการใช้เทคนิคการตรวจ perfusion และ diffusion ในการหา ischemic core และ penumbra เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ด้วยยา thrombolytics แต่ในปัจจุบันนอกจากการใช้ structural imaging ที่ได้กล่าวมา ยังมีเทคนิคการตรวจภาพสมองใหม่ที่ได้รับการสนใจและมีการนำมาใช้ศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทได้แก่ resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) diffusion tensor imaging (DTI) และการวัด cortical thickness ซึ่งเป็นเทคนิคที่ต่อยอดจาก conventional structural imaging โดยนำมาใช้ในการศึกษาโครงสร้างและการทำงานของสมองในโรคทางระบบประสาทต่างๆ รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมอง บทความนี้จะจะเป็นบทความที่เกี่ยวกับความรู้เบื้องต้นของเทคนิคดังกล่าว และตัวอย่างของการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองด้วยเทคนิคดังกล่าว

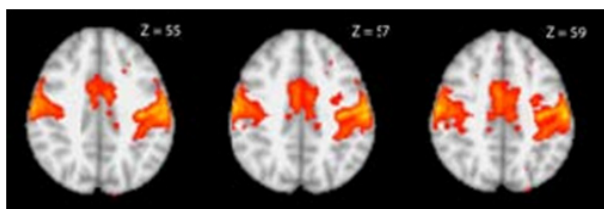
Resting state functional magnetic resonance imaging

สมองนั้นอาศัยเครือข่าย (networks) ของเซลล์ประสาทในตำแหน่งต่างๆ บริเวณ grey matter ทำงานร่วมกัน การศึกษาการทำงานของ networks เหล่านี้สามารถทำได้โดยใช้ functional imaging ต่างๆ เช่น single photon emission computed tomography (SPECT) positron emission tomography (PET) และ functional MRI (fMRI) เป็นต้น วิธีที่เป็นที่นิยมมากที่สุดคือ fMRI เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่เป็นอันตราย และให้รายละเอียด anatomy ของสมองได้ละเอียดกว่าวิธีอื่น fMRI นั้นสร้างภาพจากสัญญาณ blood-oxygen level dependent (BOLD signal) ซึ่งได้จาก

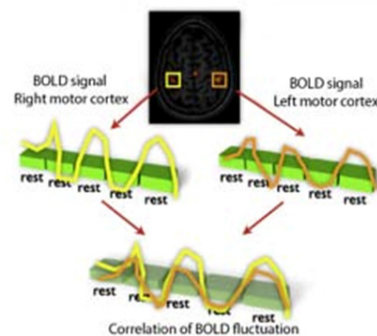
การเปลี่ยนแปลงประจุของธาตุ เหล็กและออกซิเจนในเลือดที่มาเลี้ยง grey matter ของสมองบริเวณที่มีการทำงานของเซลล์ประสาท¹ ซึ่งการศึกษา fMRI พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ BOLD signal ที่ gray matter ขณะทำกิจกรรมจำเพาะ (task-specific) ที่ผู้ถูกทดสอบได้รับมอบหมาย เรียกว่า task-induced signal increase ซึ่งตำแหน่งสมองที่มี BOLD signal เพิ่มขึ้นถือว่าเป็นตำแหน่งที่เกิด activation โดยตำแหน่งของสมองที่เกิด activations ดังกล่าวเป็นตำแหน่งของเซลล์ประสาทสั่งการที่ทำให้เกิดการทำงานของร่างกาย

Background BOLD signals

การศึกษา task-specific fMRI ในอดีตพบว่ามีความคลื่อนสัญญาณรบกวนจากการเคลื่อนไหวต่าง ๆ เช่น การเต้นของหัวใจ หรือคลื่อนรบกวนจากเครื่องมือต่าง ๆ เป็น background noise จากหลายแหล่ง จึงได้มีความพยายามที่จะระบุที่มาและกำจัด สัญญาณรบกวนดังกล่าว ได้มีการพบสัญญาณ BOLD signal ที่มีความถี่ต่ำเป็น background รบกวนอยู่ตลอดเวลา ซึ่ง Biswal และคณะ ได้ศึกษา fMRI โดยให้ความสนใจ BOLD signal ที่มีความถี่ต่ำกว่า 0.1 Hz ซึ่งคิดว่าเป็นสัญญาณรบกวน โดยพบว่าการแปรปรวน (fluctuation) ขึ้นลงของคลื่อนสัญญาณดังกล่าวมีรูปแบบสอดคล้องกัน (correlation) จากทุก pixel ภายในตำแหน่งของ primary sensory และ motor cortices^{2,3} แสดงในภาพที่ 1 ส่วนภาพที่ 2 แสดง correlation ของ BOLD signal fluctuation ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับปรากฏการณ์เดียวกัน ที่พบใน auditory และ visual cortices แสดงว่าสมอง บริเวณต่าง ๆ นั้นมีแนวโน้มจะมีการติดต่อและทำงานร่วมกัน (functional connectivity) สอดคล้องกันเป็น network และมีคลื่อนความถี่ต่ำดังกล่าวเป็นพื้นฐานอยู่ตลอดเวลา



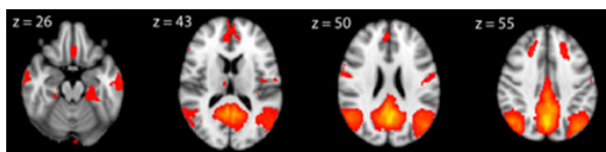
ภาพที่ 1 แสดง Primary sensory motor network



ภาพที่ 2 BOLD signal fluctuation ของ บริเวณ motor cortices ด้าน ขวาและซ้าย ซึ่งรูปแบบการแปรปรวนของคลื่อนคล้าย ๆ กัน (ปรับปรุงจาก Martijn P et.al. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity³)

Brain deactivation และ default mode network

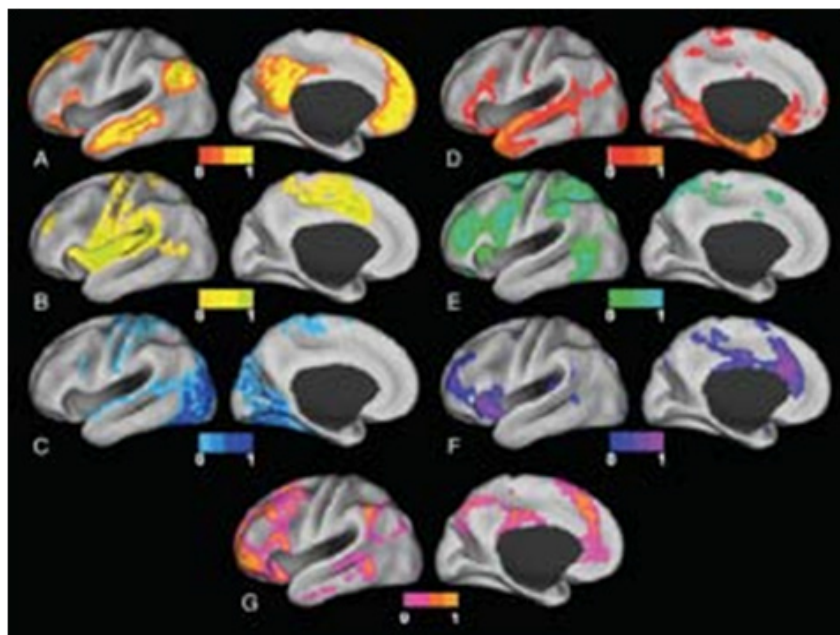
โดยทั่วไปการศึกษา task-induced functional image ด้วย PET และ fMRI จะให้ความสนใจกับบริเวณของสมองที่เกิด activation แต่หลายการศึกษาพบตรงกันว่ามีตำแหน่งของสมองบางตำแหน่งเกิด deactivation เสมอ เมื่อมีการทำ task-specific โดยเฉพาะ task ที่มีความเกี่ยวข้องกับ attention โดย Shulman และคณะ⁴ ได้ทำการศึกษาโดยใช้ visual tasks ซึ่งพบว่า มี activation ที่ visual cortex นอกจากนั้น ยังพบว่ามีสมองบางตำแหน่งที่เกิด deactivation เช่น posterior cingulate/ precuneus และ inferior parietal cortices ทั้งสองข้าง เป็นต้น หลังจากนั้น Raichle และคณะ⁵ ได้ทำการศึกษา PET ในคนปกติ โดยให้ผู้ที่ร่วมการศึกษานอนนิ่งหลับตาแต่ยังอยู่ในภาวะตื่น (resting state) ในเครื่อง PET ขณะทำการสแกน โดยพบว่าตำแหน่งของสมองที่เกิด deactivation ในขณะที่ทำ task-specific มี activation เกิดขึ้น ได้แก่ posterior และ precuneus และ medial prefrontal cortex ของสมองทั้งสองข้าง ซึ่งได้มีข้อสมมติฐานว่า ตำแหน่งดังกล่าวเป็นเครือข่ายการทำงานพื้นฐานของสมองในขณะที่คนเราอยู่ใน resting state เรียกว่า default mode network (DMN) ต่อมาได้มีการศึกษา DMN ของสมองด้วย fMRI ใน resting state (resting state fMRI) หลายการศึกษาซึ่งยืนยันว่ามี DMN จริง⁶⁻⁸ [ภาพที่ 3]



ภาพที่ 3 แสดง default mode network

โดยเครือข่ายของ DMN นั้นถือว่าเป็น functional connectivity ซึ่งเป็น resting network หนึ่งของสมอง ซึ่งประกอบด้วย สมองส่วน medial parietal, inferior lateral parietal, medial prefrontal และ medial temporal สมองส่วนที่ดังกล่าว อาจมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ ความคิดที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous thought) ภาวะใจลอย (mind wandering) การครุ่นคิดเกี่ยวกับเหตุการณ์ในอนาคต และ ขบวนการของความจำ episodic⁹ นอกจาก DMN และ sensory motor networks ที่พบใน resting state แล้วยังมีการค้นพบ network ของ functional connectivity อื่น ที่เกิดใน resting state [ภาพที่ 4] เช่น auditory network⁷, language network¹⁰, dorsal attention และ ventral attention networks^{8,11-13} frontoparietal control network ซึ่งเกี่ยวกับ decision-making processes¹⁴ และ cinguloopercular network ซึ่งเกี่ยวกับ goal-directed task sets^{13,15} ปัจจุบัน Resting state fMRI ได้รับความ

สนใจอย่างมาก โดยเฉพาะในการทำวิจัยในคนปกติและผู้ป่วย ในขณะที่เดียวกันก็มีความพยายามที่จะนำมาใช้ในทางคลินิกกับโรคต่างๆ เพื่อกำหนด anatomy ของ network ต่างๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการทำ task-specific fMRI เช่นผู้ป่วยที่เป็นเด็ก ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัว จากสาเหตุต่างๆ หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารได้ เป็นต้น เนื่องจากเราสามารถตรวจพบ BOLD signal ของผู้ป่วยได้แม้ว่าผู้ป่วยนอนหลับ ตัวอย่างการใช้ resting state fMRI เช่น การกำหนด motor network หรือ language network เพื่อวางแผนการผ่าตัดในผู้ป่วยเนื้องอกในสมองที่ anatomy ของ networks ดังกล่าวเปลี่ยนไปจากการผลของเนื้องอก¹⁶ หรือการเตรียม ผ่าตัดผู้ป่วยโรคลมชัก¹⁷ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยสมองเสื่อม resting state fMRI อาจใช้แยกกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น Alzheimer's disease ออกจากคนปกติได้^{18,19}



ภาพที่ 4 แสดง resting state networks ต่างๆ A, Default mode network. B, Somatomotor network. C, Visual network. D, Language network. E, Dorsal attention network. F, ventral attention network. G, Frontoparietal control network²⁰

Resting state fMRI ในผู้ป่วย ischemic stroke

การศึกษา resting state fMRI ในผู้ป่วย acute stroke พบว่า functional connectivity ของ inter-hemispheric attention และ motor network ลดลง²¹ และในผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงพบมีการเพิ่มขึ้นของ functional connectivity ของ motor area ด้านรอยโรคกับ cerebral cortex ส่วน frontal และ parietal ด้านเดียวกับรอยโรค

thalamus และ cerebellum ทั้ง สองข้าง ส่วน function connectivity ของ motor cortex ด้านรอยโรคกับด้านตรงข้ามนั้นลดลง²² สำหรับการศึกษาแบบ longitudinal ในผู้ป่วย ischemic stroke พบว่า รูปแบบของ resting state functional connectivity ของ motor network ของ สมองทั้งสองข้างไม่สมมาตรมากที่สุดที่ 1 เดือนหลัง stroke onset และพบว่า ในช่วง acute stroke ถ้าพบว่ามี

functional connectivity ระหว่าง motor cortex ด้านรอยโรคกับ thalamus supplementary motor cortex และ middle frontal gyrus ด้านตรงข้ามกับรอยโรค จะสัมพันธ์กับ motor recovery ที่ดีขึ้นที่ 6 เดือน²² นอกจากนั้นการศึกษา longitudinal resting state fMRI ในผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงจากรอยโรคบริเวณ subcortical ในระยะ recovery พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงของ resting state motor network โดยพบว่าตำแหน่งของ motor network กระจายออกสู่ตำแหน่งภายใน motor cortex ข้างเดียวกับรอยโรค และ cerebellum ด้านตรงข้าม นอกจากนั้นยังพบว่า คะแนนของ motor function ที่ดีขึ้นของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับ correlation ของ functional connectivity ของ network ที่มีค่า p-value ที่ต่ำ²³ แสดงให้เห็นว่า resting state fMRI อาจใช้บอก prognosis ของ functional recovery หลังจากเกิด stroke ได้ สำหรับ hyperacute stroke มีการศึกษาที่พยายามแยก acute infarction core กับ penumbra โดยใช้ความต่างกันของ fluctuation ของ low frequency BOLD signal ระหว่างบริเวณทั้งสองในผู้ป่วย acute ischemic stroke โดยพบว่ามีความแตกต่างกัน ซึ่งอาจนำมาใช้ประกอบการรักษาด้วยยา thrombolytics ในอนาคต²⁴

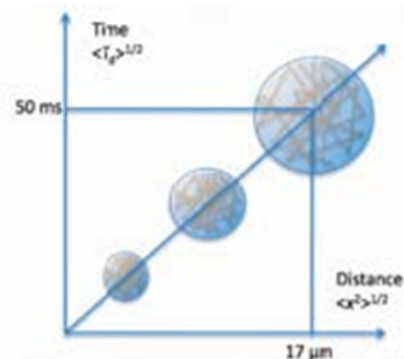
Diffusion tensor imaging

ภาพ MRI ที่แสดงโครงสร้างของสมอง ได้แก่ T1Weighted Image (T1W), T2Weighted Image (T2W) และ Fluid Attenuation Inversion Recovery Image (FLAIR) เป็นภาพที่ได้จากการฉายคลื่นแม่เหล็กหนึ่งวินาทีและรับคลื่นแม่เหล็กที่ โปรตอนของไฮโดรเจนคลายสะท้อนกลับมา ส่วน diffusion MRI เป็นภาพที่ได้จากการฉายคลื่นแม่เหล็กสองครั้งและรับคลื่นสะท้อนของคลื่นแม่เหล็กสองครั้งในระยะเวลาห่างกัน โดยสัญญาณที่ได้นั้นจะแสดงถึงความต่างของระยะทางที่โมเลกุลน้ำนั้นกระจายในเนื้อเยื่อ diffusion tensor imaging (DTI) เป็นภาพที่ได้จากคลื่นสะท้อนแม่เหล็กแบบเดียวกับ diffusion MRI แต่ฉายคลื่นแม่เหล็กหลายครั้งจากทิศทางต่างๆ กันทำให้ได้ข้อมูลเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับระยะทางและทิศทางการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำ²⁵ ซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำในเนื้อเยื่อดังกล่าว อาจใช้เป็นข้อมูลแสดงถึงความผิดปกติหรือการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในระดับจุลภาค และสามารถตรวจพบการ

เปลี่ยนแปลงได้ก่อนที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างให้เห็น โดยมีการนำมาใช้ศึกษากันอย่างกว้างขวาง ในผู้ป่วยโรคทางประสาทวิทยา จิตเวชและประสาทศัลยศาสตร์

Basic of molecular diffusion

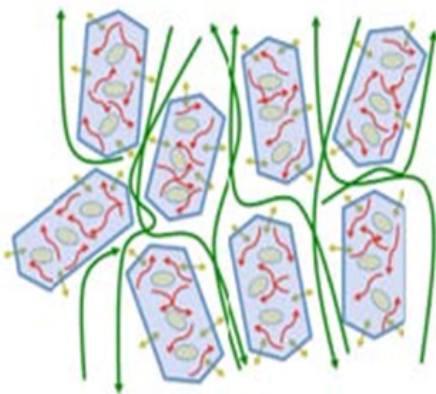
การเคลื่อนที่ของโมเลกุลแบบสุ่ม หรือ Brownian movement เป็นการเคลื่อนที่ไหวที่อาศัยพลังงานความร้อน โดย ปัจจัยที่มีผลต่อระยะทางของการเคลื่อนที่ได้แก่ อุณหภูมิ น้ำหนักของโมเลกุล และความหนืดของตัวกลาง²⁶ ซึ่งระยะทางการเคลื่อนที่แบบสุ่มโดยเฉลี่ยของโมเลกุลนั้นสามารถคำนวณด้วยวิธีทางสถิติ โดยมีค่า diffusion coefficient เป็นค่าคงที่ในสมการ ตัวอย่างเช่น โมเลกุลน้ำในที่ว่าง (free space) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ในเวลา 50 มิลลิวินาที 68% ของ โมเลกุลน้ำจะเคลื่อนที่ได้ระยะทาง 17 ไมโครเมตร ดังที่แสดงในภาพที่ 5²⁵ ซึ่งการเคลื่อนที่ในที่ว่างโดยไม่มีสิ่งกีดขวางนั้น การเคลื่อนที่ของโมเลกุลโดยรวมจะกระจายไปในทุกทิศทางในแกนสมมุติ x y z เป็นระยะทางเท่าๆ กัน เรียกว่า isotropic มีลักษณะทรงกลม สมบูรณ์ (absolute sphere)



รูปที่ 5 ภาพแสดงการเคลื่อนที่แบบสุ่มของโมเลกุลน้ำใน free space การกระจายเป็นไปตามสมการทางสถิติของ Albert Einstein ปี ค.ศ. 1905 ($x^2 = 2DTd$, x ระยะทางที่โมเลกุลเคลื่อนที่ D diffusion coefficient และ Td เวลาที่โมเลกุลเคลื่อนที่) ขนาดของทรงกลมแสดงถึงระยะทางที่โมเลกุลเคลื่อนที่ซึ่งทรงกลมขยายตัวเมื่อเวลาผ่านไป (ดัดแปลงจาก, Le Bihan D, 2003)²⁴

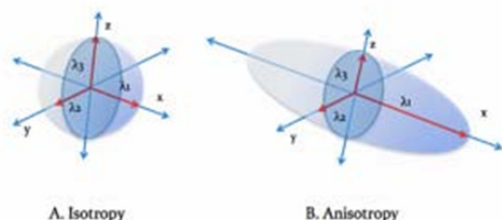
ในขณะที่การกระจายของน้ำในเนื้อเยื่อนั้นถูกจำกัดและกีดขวางด้วยโครงสร้างต่างๆ ได้แก่ ผนังเซลล์และส่วนประกอบย่อยภายในเซลล์ รวมทั้งกลไกเปิดปิดช่องบนผนังเซลล์ที่ซับซ้อนดังที่แสดงในภาพที่ 6 ทำให้การกระจายของโมเลกุลน้ำเป็นระยะทางไม่เท่ากันในแต่ละทิศทาง เรียกว่า (anisotropic) มีลักษณะเป็นทรง

กระสวย (ellipsoid) ซึ่งจะมีทิศใด ทิศหนึ่งที่เป็นแกนหลัก ที่โมเลกุลสามารถกระจายไปได้เป็นระยะทางมากที่สุด²⁷



ภาพที่ 6 แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำในเนื้อเยื่อ รูป 6 เหลี่ยมสีฟ้า คือเซลล์ ลูกศรสีเขียวแสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำในช่องว่างนอกเซลล์ลูกศรสีแดงแสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำภายในเซลล์ลูกศรสีเหลือง แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำผ่านผนังเซลล์

รูปที่ 7A แสดงการกระจายตัวของโมเลกุลที่เป็น isotropic และ รูป 7B แสดงการกระจายตัวของโมเลกุลที่เป็น anisotropic โดยทิศทางการกระจายของ โมเลกุล มี 3 ระนาบหลัก แสดงด้วยเครื่องหมาย λ ส่วนระยะทางการกระจายใน 3 ระนาบหลัก หลัก เรียกว่า eigenvalue ได้แก่ λ_1 λ_2 และ λ_3 ซึ่งให้อยู่ในแกนสมมติ x y และ z ตามลำดับ โดย λ_1 เป็นทิศทางหลักที่การกระจายของ โมเลกุลน้ำไปได้เป็นระยะทางมากที่สุด ทิศทางหลัก ทั้งสามเรียกว่า eigenvector²⁸ ซึ่งเราสามารถนำ eigenvalue และ eigenvector มาคำนวณเป็น diffusion indices ต่างๆ แล้วนำมาสร้างเป็นภาพสมองของ diffusion index นั้นๆ เพื่อประเมินความสมบูรณ์ การเปลี่ยนแปลง ความผิดปกติ ของเนื้อเยื่อ หรือนำ มาสร้างเป็น ภาพโครงสร้างของ เนื้อเยื่อได้



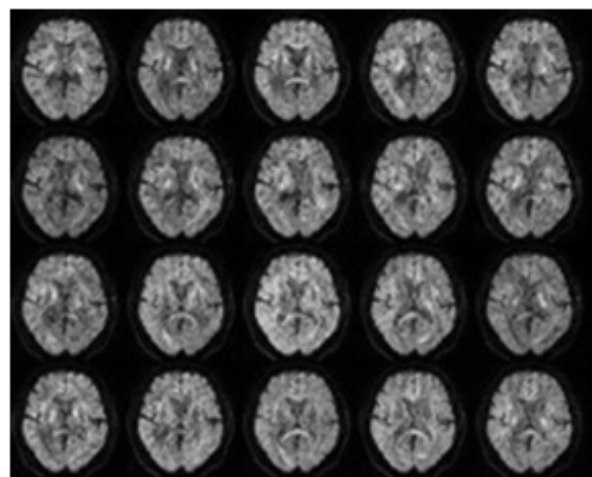
ภาพที่ 7 λ_1 λ_2 และ λ_3 แสดง eigenvalues ในแกน x y และ z ภาพ A แสดงการกระจายแบบ isotropic เมื่อโมเลกุล กระจาย เป็นระยะทางเฉลี่ยเท่ากันในทุกทิศทาง ภาพ B แสดงการกระจาย แบบ anisotropy ที่โมเลกุลกระจายในแกน x มากกว่าแกนอื่น

ภาพคลื่นสะท้อนแม่เหล็กเกิดจากความต่างกัน ของคลื่นแม่เหล็กที่สะท้อนกลับมา โดยค่าความเข้มของ คลื่นแม่เหล็กที่สะท้อนกลับมา (attenuation) แทนด้วย อักษร A ในแต่ละจุดของภาพ (voxel) จะถูกนำมาสร้าง เป็นภาพ โดยค่าความ เข้มของสัญญาณคำนวณได้จาก ค่า exponential ของ diffusion coefficient (D) และค่า b factor (b) ซึ่งเมื่อรวมการกระจายของโมเลกุลในสามแกน หลัก ค่า attenuation จะคำนวณได้จากสมการ

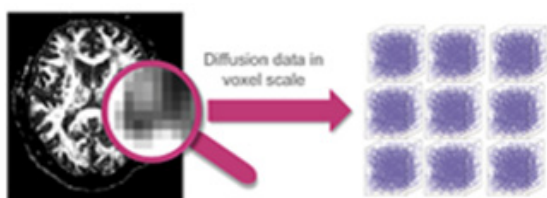
$$A = \exp [(-b\lambda_1 D_{xx}) (-b\lambda_2 D_{yy}) (-b\lambda_3 D_{zz})]$$

การคำนวณการกระจายของโมเลกุลดังกล่าวเป็น ผลจากการฉายคลื่นแม่เหล็กเพียงระนาบเดียว ซึ่งไม่ เพียงพอที่ให้ข้อมูล เกี่ยวกับทิศทาง เพื่อนำมาคำนวณใน การสร้างภาพ DTI โดยต้องใช้การฉายแสงอย่างน้อย 6 ระนาบ และ เพื่อสร้างภาพ fiber tracts ของสมองที่มีรายละเอียดพอเพียงควรต้องใช้ความละเอียดของ pixel 2 x 2 x 2 หรือสูงกว่า และ ต้องฉายคลื่นแม่เหล็ก อย่างน้อย 25 ทิศทาง²⁸

ภาพที่ 8 เป็นตัวอย่างของภาพ diffusion MRI ของสมองจากการฉายคลื่นแม่เหล็ก 20 ทิศทาง ภาพ สมองจากค่า attenuation จากการคำนวณจากค่า diffusion ดังกล่าวในแต่ละ voxel จะถูกนำมาสร้างเป็น ภาพ ดังรูปที่ 9



ภาพที่ 8 เป็น diffusion-weighted MR ของสมองที่ได้จาก การสะท้อนของคลื่นแม่เหล็ก 20 ทิศทาง



ภาพที่ 9 เป็นภาพขยายแสดงระดับความเข้มของสัญญาณในแต่ละ voxel เกิดจากระดับของการกระจายของโมเลกุลน้ำในแต่ละ voxel

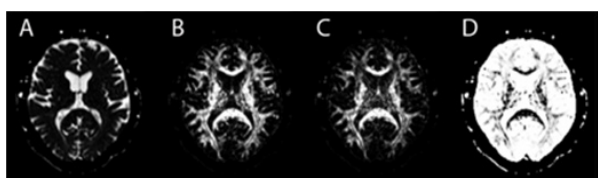
ข้อมูลจาก diffusion images นั้นสามารถนำมาวิเคราะห์เพื่อการศึกษาเพื่อวัตถุประสงค์ต่างๆ ได้ 3 วิธี ได้แก่ การหาค่า diffusivity, การหาค่า diffusion anisotropy index และการสร้าง fiber orientation mapping²⁹ Diffusivity เป็นค่าที่บอกระยะทางเฉลี่ยของการกระจายของโมเลกุลน้ำในทิศทางต่างๆ ในแกน x y และ z โดย mean diffusivity (MD) เป็นค่าเฉลี่ยของ ระยะทางการกระจายทั้งสามแกนหลัก axial diffusivity (AxD) เป็นค่าเฉลี่ยของระยะทางการกระจายเฉพาะแกนหลัก คือแกน x ส่วน radial diffusivity (RaD) เป็นค่าเฉลี่ยการกระจายของโมเลกุลน้ำของแกนรองทั้งสองแกนคือ y และ z ดังสมการ

$$MD = [\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3]/3$$

$$AxD = \lambda_1$$

$$RaD = [\lambda_2 + \lambda_3]/2$$

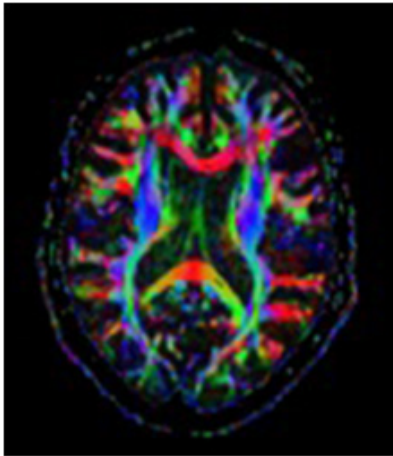
diffusion index เป็นค่าที่บอกสัดส่วนของการกระจายในสามแกนหลัก ซึ่งจะบอกถึงระดับของ anisotropy ว่ามากหรือน้อยและบอกทิศทางของการกระจายว่ามากที่สุดไปทางทิศใด ซึ่งคำนวณได้จากค่า eigen values ตัวอย่างค่า diffusion indices ได้แก่ fractional anisotropy (FA) relative anisotropy (RA) และ volume ratio (VR)³⁰ และค่าต่างๆ ที่คำนวณได้ในแต่ละ voxel จะถูกนำมาสร้างเป็นภาพสมอง MD, FA, RA and VR maps ดังภาพที่ 10



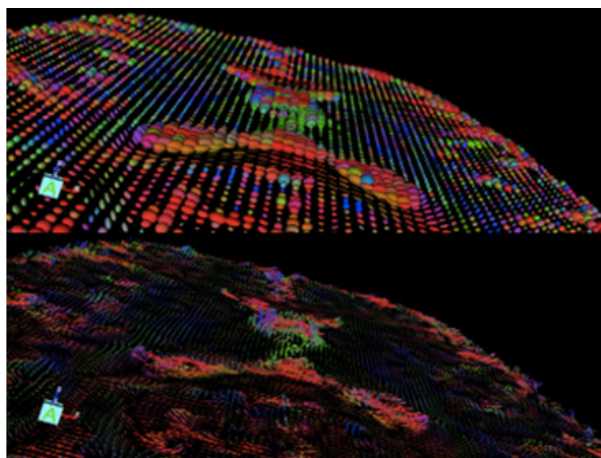
ภาพที่ 10 A) Mean diffusivity map, B) Fractional anisotropy map, C) Relative anisotropy, D) Volume ratio

การศึกษาการกระจายของโมเลกุลน้ำในเนื้อเยื่อของคนนั้น ใช้การตรวจวัดการกระจายของโมเลกุลน้ำเนื่องจากเนื้อเยื่อในร่างกายคนนั้นมีน้ำเป็นส่วนประกอบหลัก โดยคำนวณที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส โดยค่า diffusivity และค่า diffusion index นิยมใช้ในการศึกษาในปัจจุบัน ได้แก่ MD AxD RaD และ FA ดยหน่วยของ diffusivity เป็น มิลลิเมตรกำลังสองต่อวินาที (mm²/sec) โดยค่า diffusivity มากบอถึงการกระจายของโมเลกุลที่รวดเร็วและเป็นระยะทางที่ไกล ส่วน ค่า FA นั้นไม่มีหน่วย เนื่องจากเป็นสัดส่วน โดยจะมีค่า 0-1 โดยค่า FA ที่เข้าใกล้ 1 แสดงว่าโมเลกุลส่วนใหญ่กระจายได้เพียงทิศทางเดียวเช่นในเนื้อเยื่อที่มีการเรียงตัวอย่างมีระเบียบเช่น white matter ในสมอง เส้นประสาท หรือ กล้ามเนื้อ ส่วน FA เข้าใกล้ 0 แสดงว่า มีการกระจายไปในทุกทิศทางเท่าๆกัน เช่นในโพรงสมอง (ventricles) เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงการกระจายของโมเลกุลน้ำนั้น เป็นการเปลี่ยนแปลงในระดับจุลภาค ซึ่งสามารถถูกตรวจพบได้ก่อนที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง ดังนั้น DTI จึงถูกนำมาใช้ในการศึกษาเพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในระยะแรก ซึ่งอาจเรียกว่า เป็น tissue at risk โดยเฉพาะ white matter ในสมองเนื่องจาก white matter มีโครงสร้างการเรียงตัวที่ชัดเจนตามแนวยาวของ tracts ต่างๆ ส่วนการแปลผลในการศึกษานั้นได้จากการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆ เทียบกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น เนื่องจากกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการกระจายของน้ำในเนื้อเยื่อจากพยาธิสภาพต่างๆ นั้นยังไม่มีข้อสรุปในทางทฤษฎี เพราะว่ามีปัจจัยมากมายที่ทำให้เกิดการกระจาย นอกจาก อุณหภูมิ และน้ำหนักโมเลกุลน้ำ ผ่านผนังเซลล์ เช่น ส่วนประกอบที่ทำให้เกิดความหนืดของตัวกลาง และ กลไกการเปิดปิดช่องต่างๆของผนังเซลล์ เป็นต้น จากการศึกษาที่ผ่านมา FA แสดงถึง ความสมบูรณ์ของเนื้อเยื่อที่มีโครงสร้างเป็นระเบียบ (tissue integrity) เรียงตัวไปในทิศทางเดียวกัน ส่วน FA ต่ำแสดงถึงเนื้อเยื่อที่มีโครงสร้างหลวม โดยทั่วไป ค่า FA ที่ต่ำแปลว่าเนื้อเยื่อถูกทำลาย³¹ ส่วนการแปลผลค่า MD ยังมีข้อมูลที่ยังมีความขัดแย้งกันอยู่ แต่โดยทั่วไปจะเป็นไปในทางตรงข้ามกับ FA คือค่า MD ที่สูงขึ้นแสดงถึงความผิดปกติเนื่องจากการกระจายที่มากขึ้นของน้ำในเนื้อเยื่อ และ

เชื่อว่าในระบบประสาทการเปลี่ยนแปลงของ AxD เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ diffusivity ของ axon และการเปลี่ยนแปลงของ RaD นั้นเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของ diffusivity ใน myelin^{32,33} โครงสร้างของเนื้อเยื่อนั้นเป็นข้อมูลที่ได้จากการคำนวณทิศทางหลักของน้ำที่กระจายในเนื้อเยื่อ (eigenvector) ซึ่งเป็นไปตามแนวโครงสร้างเนื้อเยื่อนั้นๆ โดยสามารถถูกนำมาสร้างเป็นภาพ เช่น color map, ellipsoid map หรือ vector point map แสดงในภาพที่ 11 และ 12 จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ทราบถึงการเรียงตัวของโครงสร้างเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการศึกษา การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเนื้อเยื่อ โดยเฉพาะ white matter ที่มีการเรียงตัวของโครงสร้างชัดเจน

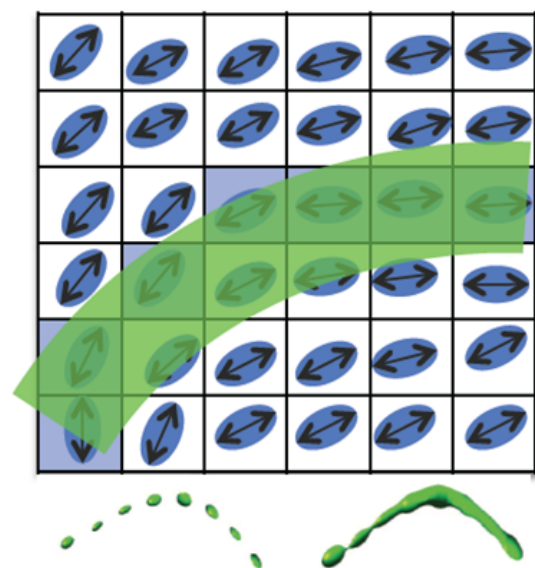


ภาพที่ 11 เป็นภาพ color map แสดงการกระจายของโมเลกุลน้ำ สีแดงน้ำกระจายในแนว left-right สีน้ำเงินแสดงทิศทางการกระจายในแนว caudo-rostral และ สีเขียวแสดงการกระจายในแนว

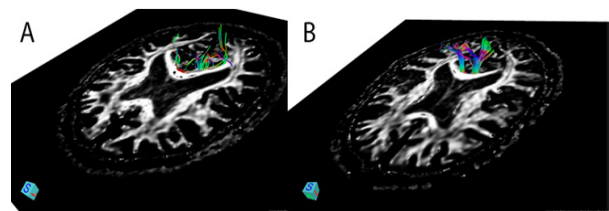


รูปที่ 12 แสดงภาพ 3 มิติ axial ระดับ basal ganglia ของทิศทางการกระจายหลักของโมเลกุลน้ำในเนื้อเยื่อสมองแต่ละ voxel เป็นรูป ellipsoid (ภาพบน) และ ลูกศร (ภาพล่าง)

Tractography เป็นเทคนิคการสร้างภาพสมองที่แสดงให้เห็น white matter โดยใช้ทิศทางของ eigenvector หลักในแต่ละ voxel จาก DTI มาเชื่อมโยงกันเป็น fiber tract ดังที่แสดงในรูป 13 รูป 14 แสดงถึง fiber tracts ใน posterior cingulate tractography เป็นเทคนิคที่นำมาใช้ประโยชน์ เช่น เตรียมก่อนผ่าตัดสมอง^{34,35} และการศึกษาหาความเชื่อมโยงทางกายวิภาคของสมองโดยเฉพาะความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดจากกลุ่มอาการ disconnection^{36,37} หรือการศึกษาหาความผิดปกติหรือการเปลี่ยนแปลงของ white matter tract จำเพาะที่ต้องการศึกษา



ภาพที่ 13 แสดงตัวอย่างการสร้าง fibertract จากการเชื่อมโยง ellipsoids ในแต่ละ voxel



ภาพที่ 14 แสดง fibertracts บริเวณ posterior cingulate

Diffusion tensor imaging in stroke

การเปลี่ยนแปลงของ diffusion เมื่อเกิดภาวะสมองขาดเลือดนั้นในระยะ acute ischemia จะพบว่า มี restriction ของ diffusion ตรวจพบได้จาก diffusion weighted image และ apparent diffusion coefficient และจะกลับคืนมาเป็นปกติในระยะ chronic ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในระยะ subacute ถึง chronic มีความหลากหลาย

หลายขึ้นกับ กลไกของการขาดเลือดและเนื้อเยื่อ acute ต่อกับ subacute ischemia พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ diffusion anisotropy indices และจะค่อยๆ ลดลงในช่วง subacute ต่อกับ chronic ส่วนการศึกษา DTI ในคนนั้น พบว่ามีการลดลงของ FA ใน white matter โดยพบว่า ส่วนย่อยที่มีการเปลี่ยนแปลงคือการลดลงของ λ_1 แต่ใน grey matter ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญ³⁸

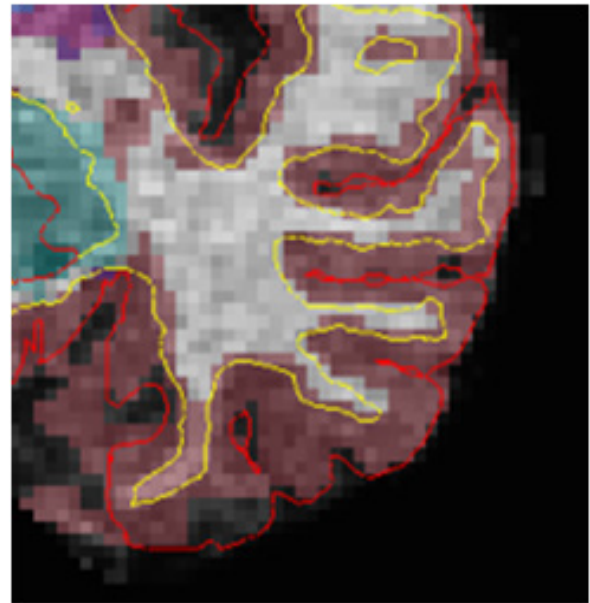
ใน chronic stroke สมอมนั้นมีกลไกการเปลี่ยนแปลงทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นหรือที่เรียกว่า neuroplasticity ซึ่งมีการใช้ brain imaging ในการศึกษา กลไกการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของสมองและ โครงสร้างของสมองในผู้ป่วย chronic stroke โดยมักจะ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสมอมนั่งกล่าวเปรียบเทียบกับ การเปลี่ยนแปลงของความผิดปกติของอาการทาง ระบบประสาท การศึกษาการทำงานของสมองมักใช้ task-based fMRI เป็นส่วนใหญ่โดย DTI เป็นอีกเทคนิค หนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการศึกษาการเปลี่ยนของ diffusion indices และทิศทางของ white matter tracts ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างสมอง พบว่า FA ใน corticospinal tract ด้านรอยโรคมีความสัมพันธ์กับ motor skill ประเมินด้วย purdue board test และ finger tapping แสดงว่าความสมบูรณ์ของเนื้อเยื่อนั้นมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก³⁹ จากการศึกษาด้วย tractography พบว่า ในผู้ป่วย stroke ที่มีอาการอ่อนแรง โดยในระยะ chronic ที่อาการอ่อนแรงดีขึ้นนั้นพบว่ามี การจัดเรียงตัวใหม่ของ corticospinal tract โดยผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของแขนจากรอยโรคบริเวณ corona radiata จากการศึกษาด้วย tractography ที่ 6 เดือน พบว่า corticospinal tract มีการเรียงตัวใหม่โดยอ้อมไป ด้านหลังของรอยโรค^{40,41} และผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรง ของขา พบว่า corticospinal tract มีการเรียงตัวผ่าน corona radiata โดยเบี่ยงไปทางด้าน medial ติดกับ lateral ventricle⁴² เช่นเดียวกันกับรอยโรคใน pons ที่มีการเรียงตัวของ corticospinal tract ไปทางด้านข้างของ รอยโรค⁴³ นอกจากนั้นยังพบว่า corticospinal tract ใน สมอมนของด้านตรงข้ามกับรอยโรคมีจำนวน fiber tracts เพิ่มขึ้น⁴⁴ และ fiber tract ที่ผ่าน corpus callosum ซึ่งเป็น inhibitory fibers มีจำนวนลดลง⁴⁵ Tractography ยังมีประโยชน์ ในการแสดงให้เห็น structural network

ของสมอง โดยศึกษาจากรอยโรคของหลอดเลือดสมอง ต่างๆ ที่เกิดใน white matter ซึ่งบ่อยครั้งรอยโรคใน subcortical white matter ทำให้เกิดอาการของสมอง ส่วน cortex เรียกว่า disconnection syndrome³⁶ เช่น การศึกษา network ที่ทำให้เกิดอาการ ของ callosal disconnection syndrome ในผู้ป่วย anterior cerebral artery ด้านซ้ายอุดตัน⁴⁶ network ที่ทำให้เกิดอาการ spatial neglect ทางด้านซ้ายที่เกิดจาก middle cerebral artery ด้านขวาอุดตัน⁴⁷ network ที่ทำให้เกิด motor neglect ที่เกิดจากรอยโรคที่ posterior limb of the internal capsule⁴⁸ หรือผู้ป่วยที่มีอาการ aphasia ที่เกิด จากรอยโรคใน arcuate fasciculus⁴⁹ เป็นต้น เนื่องจาก กลุ่มอาการ ลักษณะรอยโรค และกลุ่มผู้ป่วย vascular cognitive disorders ค่อนข้างหลากหลาย ดังนั้น การศึกษา DTI ใน ผู้ป่วย vascular dementia ส่วนใหญ่ มักทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) ซึ่งมีกลุ่มอาการ ชัดเจนและรอยโรคที่จำกัดเฉพาะใน white matter อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ระหว่างอาการต่าง กับ ตำแหน่งและความรุนแรงของรอยโรคนั้นยังไม่มีข้อมูลที่ ชัดเจน เช่น ผู้ป่วยบางรายมีความผิดปกติของ white matter ที่เห็นในภาพสมองมากมายแต่กลับมีความผิด พิการของ cognitive functions ไม่รุนแรง หรือไม่มีอาการ ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายมีความผิดปกติที่เห็นจากภาพ สมองเพียงเล็กน้อยแต่กลับมีความผิดปกติรุนแรง จาก การศึกษา DTI ในกลุ่มผู้ป่วย CADASIL พบว่า anterior thalamic radiation มีความสัมพันธ์กับ cognitive speed ซึ่งความช้าของ cognitive speed นั้นเป็นลักษณะเด่น ของผู้ป่วย vascular cognitive disorder⁵⁰

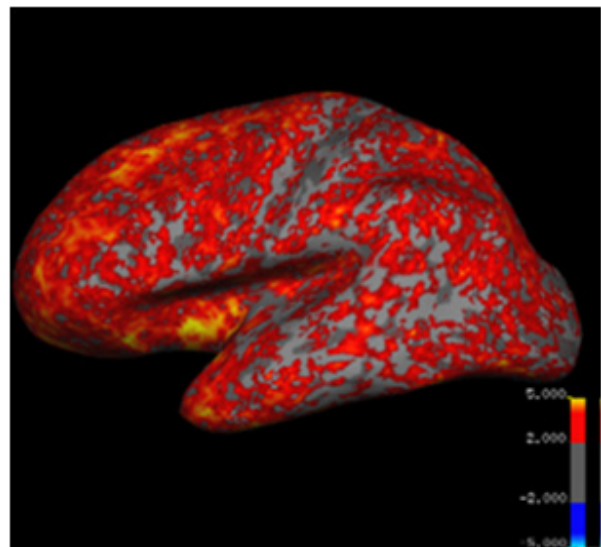
Cortical thickness

การวัดความหนาของ cerebral cortex (cortical thickness) เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ภาพที่ได้จาก structural image ที่มีความละเอียด คือ high resolution T1W ซึ่งมีความละเอียดพอทำให้สามารถแยก grey matter ออกจาก white matter และวัดความหนาของ cerebral cortex ในตำแหน่งต่างๆได้อย่างค่อนข้างแม่นยำ ซึ่งเทคนิคการวัดนั้นมีหลายวิธี เช่น cortical thickness estimation, surface based และ voxel based เป็นต้น⁵¹

ภาพที่ 15 แสดงตัวอย่าง การวัดความหนาโดยวิธี surface-based และภาพที่ 16 เป็นตัวอย่างการแสดงความหนาของ cerebral cortex จากการศึกษที่ผ่านมาพบว่า ความหนาของ cerebral cortex นั้นมีความเปลี่ยนแปลงในโรคที่มีพยาธิสภาพ เช่นโรค degenerative ต่างๆ เช่น Alzheimer's disease และ fronto-temporal lobar degeneration จะมี cerebral cortex ที่บางกว่าคนปกติ และมีบางภาวะที่ทำให้ cerebral cortex หนากว่าคนปกติในบางตำแหน่ง เช่น นักดนตรีที่มีความสามารถในการแยกเสียงได้ดีมีความสัมพันธ์กับความหนาของ right auditory cortex และ anterior intraparietal sulcus ทั้งสองข้าง⁵² หรือ เมื่อมีการเรียนรู้และมีความสามารถในการใช้ภาษาใหม่เกิดขึ้น พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความหนาบริเวณ inferior frontal gyrus และ anterior temporal ข้างซ้าย⁵³ เป็นต้น ในผู้ป่วย chronic stroke จากการศึกษาด้วย fMRI และ DTI ที่พบว่าการปรับเปลี่ยนของ functional connectivity และ structural connectivity ตามลำดับ จึงมีการศึกษาเพื่อพิสูจน์ว่ามีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ cerebral cortex ด้วยหรือไม่โดยการวัดความหนาของ cerebral cortex โดยพบว่าหลัง 3 เดือนจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองมี cerebral cortices ด้านเดียวกับรอยโรคหนาขึ้นได้แก่ rostral anterior cingulate และ middle frontal gyrus และ cerebral cortices ด้านตรงข้ามกับรอยโรคได้แก่ superior frontal gyrus, precentral gyrus, superior parietal lobule, middle temporal gyrus, mesial paracentral regions และ anterior cingulate cortex⁵⁴ การศึกษา cortical thickness ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับการทำกายภาพบำบัด พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของแขน และเข้ารับการทำกายภาพบำบัดด้วยวิธี constrain-induced therapy คือการไม่ให้ผู้ป่วยใช้แขนข้างที่ดี ให้ผู้ป่วยพยายามใช้แขนข้างที่อ่อนแรง พบว่าความหนาของ cerebral cortex ในส่วนของ sensory motor เพิ่มขึ้นในด้านตรงข้ามกับรอยโรคร่วมกับอาการที่ดีขึ้น แสดงให้เห็นว่าการทำกายภาพบำบัดไม่เพียงแต่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ function แต่ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างด้วย



ภาพที่ 15 ภาพสมองบริเวณ left occipito-temporal แสดงวิธี surface-based ที่ใช้ในการหา ความหนาของ cerebral cortex โดยการประมาณขอบเขตของ grey-white junction เส้นสีเหลือง และขอบของ grey matter ต่อกับ pia cerebral cortex



ภาพที่ 16 เป็นภาพ inflated brain ข้างซ้าย ที่แสดงความหนาของ cerebral cortex ด้วยสี เหลืองแดง สีแดงแสดงความหนา 2 มิลลิเมตร สีเหลือง หนา 5 มิลลิเมตร สีเทาเป็นบริเวณที่ cerebral cortex มีความหนาน้อยกว่า 2 มิลลิเมตร

สรุป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคหลอดเลือดสมองมีการพัฒนาอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การถ่ายภาพสมองด้วยเทคนิคต่างๆ เช่น rs-fMRI DTI และ cortical thickness ซึ่งเป็นเทคนิคที่เปิดเผยความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับการดำเนินโรคของโรคหลอดเลือดสมองที่การตรวจภาพสมองแบบเก่าไม่สามารถแสดงให้เห็นได้ วิธี

เหล่านี้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ และไม่ invasive โดยพบว่าหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง มีการจัดเรียงการทำงานของเซลล์ประสาทและโครงสร้างของสมองมากมาย ซึ่งความรู้ดังกล่าวสามารถนำไปประยุกต์เพื่อพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองและ ประเมินผลการรักษา รวมทั้งบอกการพยากรณ์โรคได้ แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการวิจัยด้วยเครื่องมือดังกล่าวยังมีน้อย ซึ่งยังต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นก่อนที่จะสามารถนำมาวิธีดังกล่าวใช้ในทางคลินิกในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- De Charms RC. Applications of real-time fMRI. *Nature reviews Neuroscience* 2008;9:720-729.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine* 1995;34:537-541.
- van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology* 2010;20(8):519-534.
- Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of cognitive neuroscience* 1997;9:648-663.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98:676-682.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2005;360:1001-1013.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:13040-13045.
- Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology* 2011;106:1125-1165.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1124:1-38.
- Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular psychiatry* 2012;17:841-854.
- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:10046-10051.
- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience* 2007;27:2349-2356.
- Power JD, Cohen AL, Nelson SM, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 2011;72:665-678.
- Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, et al. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology* 2008;100:3328-3342.
- Dosenbach NU, Visscher KM, Palmer ED, et al. A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 2006;50:799-812.
- Zhang D, Johnston JM, Fox MD, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery* 2009;65(6 Suppl):226-236.
- Liu H, Buckner RL, Talukdar T, et al. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *Journal of neurosurgery* 2009;111:746-754.
- Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS computational biology* 2008;4:e1000100.
- Koch W, Teipel S, Mueller S, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the

- detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2012;33:466–478.
20. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR American journal of neuroradiology* 2013;34:1866–1872.
 21. Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Annals of neurology* 2010;67:365–375.
 22. Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke* 2011;42:1357–1362.
 23. Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010;133(Pt 4):1224–1238.
 24. Tsai YH, Yuan R, Huang YC, et al. Altered resting-state FMRI signals in acute stroke patients with ischemic penumbra. *PloS one* 2014;9:e105117.
 25. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:469–480.
 26. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:1–7.
 27. Westin CF, Maier SE, Mamata H, et al. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal* 2002;6:93–108.
 28. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26:S205–23.
 29. Le Bihan D. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995;8:375–386.
 30. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996;36:893–906.
 31. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in biomedicine* 2002;15:435–455.
 32. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song SK. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J Neurosci* 2009;29:2805–2813.
 33. Di Paola M, Di Iulio F, Cherubini A, et al. When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: a multimodal MRI study. *Neurology* 2010;74:1136–1142.
 34. Holodny AI, Schwartz TH, Ollenschleger M, et al. Tumor involvement of the corticospinal tract: diffusion magnetic resonance tractography with intraoperative correlation. *Journal of neurosurgery* 2001;95:1082.
 35. Hendler T, Pianka P, Sigal M, et al. Delineating gray and white matter involvement in brain lesions: three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging. *Journal of neurosurgery* 2003;99:1018–1027.
 36. Catani M, ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 2005;128:2224–2239.
 37. Filley CM. White matter: organization and functional relevance. *Neuropsychology review* 2010;20:158–173.
 38. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, et al. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999;212:785–792.
 39. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human brain mapping* 2009;30:3461–3474.
 40. Jang SH, Ahn SH, Ha JS, et al. Peri-infarct reorganization in a patient with corona radiata infarct: a combined study of functional MRI and diffusion tensor image tractography. *Restorative neurology and neuroscience* 2006;24:65–68.
 41. Kwon YH, Lee CH, Ahn SH, et al. Motor recovery via the periinfarct area in patients with corona radiata infarct. *Neuro Rehabilitation* 2007;22:105–108.
 42. Jang SH, Kwon YH, You SH, et al. Medial reorganization of motor function demonstrated by functional MRI and diffusion tensor tractography. *Restorative neurology and neuroscience* 2005;23:265–269.
 43. Ahn YH, You SH, Randolph M, et al. Peri-infarct

- reorganization of motor function in patients with pontine infarct. *Neuro Rehabilitation* 2006;21:233–237.
44. Kwak SY, Yeo SS, Choi BY, et al. Corticospinal tract change in the unaffected hemisphere at the early stage of intracerebral hemorrhage: a diffusion tensor tractography study. *European neurology* 2010;63: 149–153.
 45. Jang SH, Park KA, Ahn SH, et al. Transcallosal fibers from corticospinal tract in patients with cerebral infarct. *Neuro Rehabilitation* 2009;24:159–164.
 46. Jang SH, Lee J, Yeo SS, Chang MC. Callosal disconnection syndrome after corpus callosum infarct: a diffusion tensor tractography study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases* 2013;22:e240–244.
 47. Thiebaut de Schotten M, Tomaiuolo F, et al. Damage to white matter pathways in subacute and chronic spatial neglect: a group study and 2 single-case studies with complete virtual “in vivo” tractography dissection. *Cerebral cortex* 2014;24:691–706.
 48. Likitjaroen Y, Suwanwela NC, Mitchell AJ, et al. Isolated motor neglect following infarction of the posterior limb of the right internal capsule: a case study with diffusion tensor imaging-based tractography. *Journal of neurology* 2012;259:100–105.
 49. Jang SH. Diffusion tensor imaging studies on arcuate fasciculus in stroke patients: a review. *Frontiers in human neuroscience* 2013;7:749.
 50. Duering M, Zieren N, Herve D, et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL. *Brain* 2011;134:2366–2375.
 51. Lia Q PH, Lichter R, Werden E, et al. Cortical thickness estimation in longitudinal stroke studies: A comparison of 3 measurement methods. *NeuroImage: Clinical*. 2014.
 52. Foster NE, Zatorre RJ. Cortical structure predicts success in performing musical transformation judgments. *NeuroImage* 2010;53:26–36.
 53. Stein M, Federspiel A, Koenig T, et al. Structural plasticity in the language system related to increased second language proficiency. *Cortex* 2012;48:458–465.
 54. Brodtmann A, Pardoe H, Li Q, et al. Changes in regional brain volume three months after stroke. *Journal of the neurological sciences* 2012;322:122–128.