

# ПОСТРОЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КАРТ ИНВАЗИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПОМОЩЬЮ ДИФфуЗИОННО-КУРТОЗИСНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

DOI: 10.17691/stm2025.17.1.08

УДК 616.831–006.484.04–073.756.8

Поступила 23.11.2024 г.

- © Э.Л. Погосбемян, медицинский физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики;  
Н.Е. Захарова, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник отделения рентгеновских  
и радиоизотопных методов диагностики;  
А.И. Баталов, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики;  
А.М. Шевченко, рентгенолог отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики;  
Л.М. Фадеева, ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики;  
А.Е. Быканов, к.м.н., научный сотрудник 7-го клинического отделения;  
А.Н. Тюрина, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики;  
И.В. Чехонин, к.м.н., рентгенолог отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики;  
С.А. Галстян, врач-патологоанатом;  
Д.И. Пицхелаури, д.м.н., профессор, зав. 7-м клиническим отделением;  
И.Н. Пронин, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. отделением рентгеновских  
и радиоизотопных методов диагностики;  
Д.Ю. Усачев, д.м.н., профессор, академик РАН, директор

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко  
Минздрава РФ, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Москва, 125047

**Цель исследования** — на основе диффузионно-куртозисных изображений (ДКИ) магнитно-резонансной томографии (МРТ) разработать и реализовать алгоритм анализа изображений при опухолях головного мозга (глиобластоме и метастазе) для оценки анизотропных изменений тканей мозга в направлениях от опухоли к неизменному по данным МРТ белому веществу, что позволит получать индивидуальные карты опухолевой инвазии.

**Материалы и методы.** Здоровый доброволец и два пациента (пациент с глиобластомой и пациент с единичным метастазом мелкоклочечного рака легких) исследованы с помощью ДКИ с получением 12 параметрических карт куртозиса для каждого испытуемого.

**Результаты.** В ходе исследования был разработан алгоритм анализа ДКИ и построения профиля тканевых параметров в направлениях от опухоли к неизменному по данным стандартных МРТ белому веществу. В работе проведено сравнение изменений показателей ДКИ вдоль траекторий, построенных с помощью предложенного алгоритма, в перифокальной зоне глиобластомы и метастаза. Мы получили не только изменения параметров (перепады на графиках траекторий), но и визуальное отражение (на цветовых картах) известной патоморфологии процесса — в перифокальном отеке метастаза не выявлено значимых перепадов параметров ДКИ, так как имеется чистый вазогенный отек и нет инфильтративного компонента. При глиобластоме не только в зоне перифокального отека, но и за пределами зоны изменения МР-сигнала были обнаружены перепады параметров ДКИ, что, по нашему мнению, отражает нарушения диффузии вдоль волокон белого вещества и различную степень инфильтрации тканей мозга клетками глиобластомы.

**Заключение.** Разработанный алгоритм анализа ДКИ при опухолях головного мозга позволяет определить степень изменения микроструктуры тканей в перифокальной зоне глиобластомы мозга по сравнению с метастазом. Исследование проведено с целью получения индивидуальных карт опухолевой инвазии, которые будут применимы при планировании нейрохирургического и радиотерапевтического лечения, а также для прогнозирования направлений дальнейшего роста злокачественных глиом.

**Ключевые слова:** глиомы высокой степени злокачественности; диффузионно-куртозисная МРТ; метастазы; карты опухолевой инвазии.

**Как цитировать:** Pogosbekyan E.L., Zakharova N.E., Batalov A.I., Shevchenko A.M., Fadeeva L.M., Bykanov A.E., Tyurina A.N., Chekhonin I.V., Galstyan S.A., Pitskhelauri D.I., Pronin I.N., Usachev D.Yu. Individual brain tumor invasion mapping based on diffusion kurtosis imaging. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2025; 17(1): 81, <https://doi.org/10.17691/stm2025.17.1.08>

**Для контактов:** Захарова Наталья Евгеньевна, e-mail: nzakharova@nsi.ru

## Individual Brain Tumor Invasion Mapping Based on Diffusion Kurtosis Imaging

**E.L. Pogosbekyan**, Medical Physicist, Department of Neuroradiology;  
**N.E. Zakharova**, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Department of Neuroradiology;  
**A.I. Batalov**, MD, PhD, Researcher, Department of Neuroradiology;  
**A.M. Shevchenko**, Radiologist, Department of Neuroradiology;  
**L.M. Fadeeva**, Leading Engineer, Department of Neuroradiology;  
**A.E. Bykanov**, MD, PhD, Researcher, Neurosurgery Department No.7;  
**A.N. Tyurina**, MD, PhD, Researcher, Department of Neuroradiology;  
**I.V. Chekhonin**, MD, PhD, Radiologist, Department of Neuroradiology;  
**S.A. Galstyan**, Pathologist, Department of Pathology;  
**D.I. Pitskhelauri**, MD, DSc, Professor, Head of Neurosurgery Department No.7;  
**I.N. Pronin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neuroradiology;  
**D.Yu. Usachev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 16, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

**The aim of the investigation** is to develop and implement an algorithm for image analysis in brain tumors (glioblastoma and metastasis) based on diffusion kurtosis MRI images (DKI) for the assessment of anisotropic changes in brain tissues in the directions from the tumor to the intact (as shown by the standard MRI data) white matter, which will enable generating individual tumor invasion maps.

**Materials and Methods.** A healthy volunteer and two patients (one with glioblastoma and the other with a single metastasis of small cell lung cancer) were examined by DKI obtaining 12 parametric kurtosis maps for each participant.

**Results.** During the investigation, we have developed an algorithm of DKI analysis and plotting the profile of tissue parameters in the direction from the tumor towards the unaffected white matter according to the data of standard MRI. Changes of the DKI indicators along the trajectories built using the proposed algorithm in the perifocal zone of glioblastoma and metastasis have been compared in this work. We obtained not only changes in the parameters (gradients in trajectory plots) but also a visual reflection (on color maps) of a known pathomorphology of the process — no significant gradients of DKI parameters were detected in the perifocal metastasis edema, since there was a pure vasogenic edema and no infiltrative component. In glioblastoma, gradients of DKI parameters were found not only in the zone of perifocal edema but beyond the zone of MR signal as well, which is believed to reflect diffusion disorders along the white matter fibers and different degrees of brain tissue infiltration by glioblastoma cells.

**Conclusion.** The developed algorithm of DKI analysis in brain tumors makes it possible to determine the degree of changes in the tissue microstructure in the perifocal zone of brain glioblastoma relative to the metastasis. The study aimed at obtaining individual maps of tumor invasion, which will be applied in planning neurosurgical and radiation treatment and for predicting directions of further growth of malignant gliomas.

**Key words:** high-grade malignant gliomas; diffusion kurtosis MRI; metastases; tumor invasion maps.

### Введение

В настоящее время актуальным остается направление исследований, посвященное изучению границ опухолевой инвазии при глиомах высокой степени злокачественности [1]. Современным стандартом лечения злокачественных глиом является микрохирургическое удаление контрастируемой части опухоли по данным постконтрастных T1-изображений. Перифокальная зона повышенного МР-сигнала в T2-FLAIR-режиме — это область отека, инфильтрированная при глиомах опухолевыми клетками. Обычно данная зона не подлежит резекции и после удаления

опухоли подвергается радиотерапевтическому лечению [2]. В последнее время появился термин «FLAIR-эктомия» — удаление опухоли по контуру изменения МР-сигнала на T2-FLAIR-изображениях, т.е. супратентальная резекция, что возможно только с условием сохранения функционально значимых зон мозга [3]. В любом случае полностью хирургически удалить глиобластому не представляется возможным, а из перифокальной краевой зоны постоперационной полости преимущественно и идет продолженный рост опухоли [1].

В то же время исследования, включавшие не только МРТ, но и корреляции МРТ и морфологических

данных, показывают, что глиомы grade 3–4 распространяются также и за пределы зоны изменения МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR, т.е. опухолевые клетки могут быть и в неизменном по МРТ-данным веществе мозга [4–7].

Считается, что в отличие от глиом перифокальный отек при метастазах практически не содержит опухолевых клеток и является чисто вазогенным без инфильтративного компонента [8].

Для определения границ и дифференциации опухолей в разных исследованиях применяют различные методы и сочетания методов, а также радиомикру и искусственный интеллект [8–13].

В опубликованной ранее работе [7] мы проанализировали количественные диффузионно-куртозисные и перфузионные показатели, полученные у пациентов со злокачественными глиомами до операции. Исследование проводилось в зонах накопления опухоли контрастного препарата, перифокального отека-инфильтрации и перитуморального интактного вещества мозга пораженного полушария (по данным стандартных МРТ). Кроме того, были выполнены биопсии из этих зон, а затем проведена корреляция полученных показателей с иммуногистохимическими и морфологическими данными [7]. Результаты этого исследования целесообразно применить для формирования индивидуальных карт опухолевой инвазии с целью планирования хирургического и лучевого лечения пациентов с глиомами головного мозга, а также прогнозирования направления дальнейшего роста злокачественных глиом.

Для определения работоспособности предлагаемого алгоритма исследования изображений мы сравнили данные пациентов с глиобластомой и единичным метастазом.

**Цель исследования** — на основе диффузионно-куртозисной МРТ разработать и реализовать алгоритм анализа изображений при опухолях головного мозга (глиобластоме и метастазе) для оценки анизотропных изменений тканей мозга в направлениях от опухоли к неизменному по данным МРТ белому веществу, что позволит получать индивидуальные карты опухолевой инвазии.

## Материалы и методы

МРТ-исследования выполняли на аппарате Signa HDxt (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла с 8-канальной головной катушкой в следующих режимах: аксиальная T2 FSE с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм; аксиальная T2-FLAIR с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм; T1 FSPGR с изотропным вокселем 1×1×1 мм до и после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата.

Диффузионно-куртозисные изображения (ДКИ) получены с использованием эхопланарной импульсной

последовательности «спиновое эхо» (SE-EPI) с двумя диффузионными градиентами одинаковой амплитуды и длительности. На полученных изображениях: воксел размером 2,5×2,5×2,5 мм, 57 срезов, время повторения (repetition time, TR) — 4621 мс, время эха (echo time, TE) — 113,3 мс, угол Эрнста — 90°, поле обзора (field of view, FOV) — 240 мм. Диффузионные градиенты имели по 60 некопланарных направлений, значения фактора диффузии:  $b=0, 1000$  и  $2500$  с/мм<sup>2</sup>. Время сканирования — 22 мин. Важно отметить, что ДКИ является расширением классической диффузионно-тензорной МРТ и включает в себя дополнительную серию изображений с  $b=2500$  с/мм<sup>2</sup>.

Пациентам МРТ-исследование проводили за 1–3 дня до операции.

В работе представлены МРТ-исследования одного здорового добровольца без патологических изменений головного мозга и хронических заболеваний (мужчина, 35 лет), одного пациента с глиобластомой (WHO grade 4) в правой лобно-островковой области (мужчина, 64 года), одного пациента с метастазом мелкоклеточного рака легкого в левой лобной доле (мужчина, 56 лет). Диагнозы пациентов были подтверждены при морфологическом исследовании после микрохирургического удаления опухолей.

Для оценки патологических изменений тканей мозга были написаны программы для персонального компьютера на Python 3.11 (<https://www.python.org/>) и Matlab v. R2018a (<https://www.mathworks.com/>). В качестве входных данных для программы использовали диффузионно-тензорные изображения всей головы пациента с опухолью мозга, маску опухоли и белого вещества, а также совмещенную с диффузионным изображением параметрическую карту, по которой анализировали микроструктурные изменения в белом веществе. В представленной работе использовали карты диффузионных и диффузионно-куртозисных параметров, полученных при обработке ДКИ: средняя диффузия (mean diffusivity, MD), фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA), средний куртозис (mean kurtosis, MK), аксиальный куртозис (axial kurtosis, AK), радиальный куртозис (radial kurtosis, RK), куртозисная анизотропия (kurtosis anisotropy, KA), фракция аксональной воды (axonal water fraction, AWF), аксиальная экстрааксональная диффузия (axial extra-axonal diffusivity AxEAD), аксиальная интрааксональная диффузия (axial intra-axonal diffusivity, AxIAD), радиальная экстрааксональная диффузия (radial extra-axonal diffusivity, RadEAD), радиальная интрааксональная диффузия (radial intra-axonal diffusivity, RadIAD), извитость экстрааксонального пространства (tortuosity of extra-axonal space, TORT).

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) и одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко (Москва). От всех испытуемых (здорового добровольца и

пациентов) получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

### Алгоритм анализа изображений

В ходе исследования был разработан алгоритм анализа изображений и построения профиля тканевых параметров в направлениях от опухоли к неизмененному по данным МРТ белому веществу, который включал в себя несколько этапов.

**I. Сегментация.** На этом этапе проводили вычисление и ручную корректировку маски опухоли и белого вещества. Границы опухоли и опухоли и перифокального отека в случае метастаза (или перифокального отека-инфильтрации в случае глиобластомы) определяли по четырем корегистрированным между собой сериям изображений: T2, T2-FLAIR, T1-FSPGR до и после введения контрастного препарата. Под понятием «границы опухоли» подразумевается часть опухоли, накапливающая контрастный препарат.

Вспомогательные программы автоматически создавали маски опухоли и белого вещества, которые затем корректировались двумя рентгенологами.

Важно отметить, что от качества сегментации зависели результаты работы программы, поскольку она очень чувствительна к малейшим ошибкам оконтуривания границ белого вещества и опухоли.

Авторам данной работы не удалось найти программы, которые бы безошибочно выполняли автоматическую сегментацию опухоли и белого вещества. В связи с этим в представленном алгоритме анализа изображений не удалось обойтись без ручной коррекции указанных выше масок.

Для упрощения этого процесса предложено использовать вспомогательные программы, которые автоматически создают «грубые» маски опухоли и белого вещества — правка уже готовых изображений занимала меньше времени, чем создание новых. Серии T2, T2-FLAIR, T1-FSPGR до и после введения контрастного препарата сегментировали с помощью программы SaPTk версии 1.7.6 [14, 15]. Маску белого вещества определяли по изображению T1 с помощью утилиты Atroros из программного пакета ANTs (<https://github.com/ANTsX>). Из полученных изображений удаляли области базальных ядер и таламусов, так как программа Atroros относит эти области к белому веществу. Границы таламусов и базальных ядер были определены с помощью утилиты mri\_syntheseg из FreeSurfer [16]. По маскам белого вещества и опухоли для пунктов II–IV затем вычисляли карту удаленности от границы опухоли.

**II. Итеративное вычисление «карты расстояний».** На первой итерации «единицами» помечались все прилегающие к опухоли воксели и оставались только те, которые находились внутри маски белого

вещества. На следующей итерации «двойками» помечались воксели, которые прилегали к «единицам» и находились внутри маски белого вещества. На третьей итерации «тройками» помечались воксели, прилегающие к «двойкам», находившиеся внутри маски белого вещества и не попадавшие в помеченную область одной из предыдущих итераций или опухоли. Последующие итерации выполнялись до тех пор, пока не заканчивались воксели белого вещества, которые можно разметить.

Обозначим вычисленные таким образом расстояния переменной  $d_i$ , где  $i$  — номер вокселя. Не связанные с опухолью области белого вещества, которые не размечаются ни на одной из итераций, исключаются из анализа.

**III. Вычисление матрицы переходов вокселей к границе опухоли** с учетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), геометрии расположения опухоли, а также особенностей маски белого вещества.

В каждом вокселе, расположенном внутри маски белого вещества головного мозга, вычисляли:

а) ИКД вдоль выбранного направления  $n_{ij}$  из вокселя  $i$  в соседний воксел  $j$ ;

б) вектор весовых коэффициентов  $W_{ij}$ ,  $j=1\dots 26$ , по которому находили направление перехода из вокселя  $i$  в соседний воксел  $j$ . Весовые коэффициенты вычисляли по 26 значениям ИКД в вокселях  $j$ . Весовые коэффициенты всегда равны нулю, если расстояние до опухоли в вокселе  $j$  больше, чем в вокселе  $i$ , т.е.  $d_j > d_i$ . В остальных направлениях их величина зависит от диффузионных свойств ткани.

Для вычисления тензора диффузии и весовых коэффициентов в данной работе использовали библиотеку `dipy` для Python (<https://dipy.org/>). Данные тензоров диффузии в каждом вокселе преобразовывали в вектор длиной 26, значения которого вычисляли по формуле:

$$ADC_{ij} = D_i \cdot n_{ij},$$

где  $D_i$  — тензор диффузии в  $i$ -м вокселе,  $n_{ij}$  — единичные векторы направлений из вокселя  $i$  в соседний воксел  $j$ .

Анализировали только воксели белого вещества, для этого вычисляли и вручную корректировали маски белого вещества и опухоли. В каждом вокселе белого вещества вычисляли весовые коэффициенты направлений построения траекторий.

Введем обозначения: у вокселя с индексом  $i$  есть 26 соседних вокселей с индексом  $j$ , переменная  $m_{ij}$  содержит весовые коэффициенты выбора следующего вокселя для траектории. Для вокселей вне маски белого вещества весовые коэффициенты  $m_{ij}$  равны нулю. Нулевые весовые значения также получали те воксели, в которых величина удаленности от опухоли больше, чем в анализируемом.

Под словом «удаленность» имелось в виду не геометрическое расстояние, вычисляемое по прямой, а

минимальное количество шагов (по одному вокселу за шаг) внутри маски белого вещества, необходимое для достижения края опухоли. Иными словами, это кратчайшая траектория из заданной точки до опухоли внутри «лабиринта» белого вещества головного мозга.

**IV. Построение псевдослучайной траектории** для нахождения профиля изменения тканевых характеристик в направлениях от границ опухоли к неизмененному по данным МРТ белому веществу:

а) в качестве стартовой точки траектории случайным образом выбирали один из наиболее удаленных от опухоли на «карте расстояний» воксел белого вещества (на расстоянии  $d_{max}$  шагов), из которого пошагово строили траекторию в направлении к опухоли;

б) на каждом шаге вероятность перехода из воксела  $i$  в соседний воксел  $j$  была пропорциональна весовым коэффициентам  $W_{ij}$ ,  $j=1...26$ ;

в) когда траектория достигала края опухоли, выбирали следующую стартовую точку на том же удалении, но где еще не были построены траектории. Если таких вокселей нет, то выбирали следующий воксел на расстоянии  $d_{max}$  шагов. Операцию повторяли по мере постепенного приближения стартовых точек к опухоли;

г) операцию повторяли до тех пор, пока в каждом вокселе белого вещества проходило как минимум 100 траекторий.

В анализируемом вокселе вероятность выбора соседнего воксела с направлением  $n_{ij}$  вычисляли по формуле:

$$W_{ij} = \frac{m_{ij} \cdot ADC_{ij}}{\sum_j m_{ij} \cdot ADC_{ij}}$$

Таким образом вычислялась матрица размером  $n_{vox} \times 26$ , где  $n_{vox}$  — общее количество анализируемых на параметрической карте вокселей. В этой матрице для каждого воксела посчитаны вероятностные коэффициенты выбора следующего направления при движении от неизмененного по данным МРТ белого вещества к опухоли. Используя эти вероятностные коэффициенты, при итеративном движении по белому веществу невозможно зайти в «тупик», несмотря на геометрическую сложность структуры мозга.

Однако есть вероятность, что некоторые траектории будут «блуждать» на одном и том же удалении от опухоли и достигать ее через слишком большое количество шагов, что делает процесс вычисления псевдослучайных траекторий очень долгим. Чтобы это исключить, в программе использовался параметр, ограничивающий то количество итераций подряд, когда траектория может строиться, не приближаясь к опухоли. В представленных в этой работе примерах такой параметр равен 12. Траектории начинали просчитывать из стартовых точек, в качестве которых вначале выбирались самые дальние

воксели (на расстоянии  $n$  шагов) и через которые не было еще построено ни одной траектории. Когда траектория доходит до края опухоли, выбирается следующая стартовая точка на том же удалении, где еще не было траекторий. Если таких вокселей нет, то берется следующий воксел на расстоянии  $d_{max}-1$  шагов, через который еще не проходили траектории.

Операция повторялась по мере постепенного приближения стартовых точек к опухоли до тех пор, пока не закончатся воксели, через которые не было построено ни одной траектории. Затем цикл повторялся от самых дальних от опухоли стартовых точек к ближним. В новом цикле для каждого расстояния  $d_i$  выбирались воксели, в которых было построено минимальное количество траекторий. Важно отметить, что для стартовых точек, расположенных не на максимальном удалении, траектория «склеивалась» из двух сегментов: одного, направленного к границе опухоли, и другого, выходящего из стартовой точки в направлении, противоположном опухоли. Для построения второго сегмента вычислялась матрица вероятностных коэффициентов выбора направлений размером  $n_{vox} \times 26$ . Вычисление этой матрицы проводилось аналогично вычислению матрицы, используемой для первого сегмента, но в матрице для второго сегмента, наоборот, обнулялись все соседние воксели, у которых расстояние до опухоли меньше расстояния до нее из анализируемого воксела.

Критерием завершения работы цикла построения псевдослучайных траекторий к опухоли являлись минимум 100 построенных траекторий в каждом вокселе белого вещества. На современном компьютере с 16-ядерным процессором выполнение циклов в среде Matlab в многопоточном режиме завершалось примерно за 5 мин.

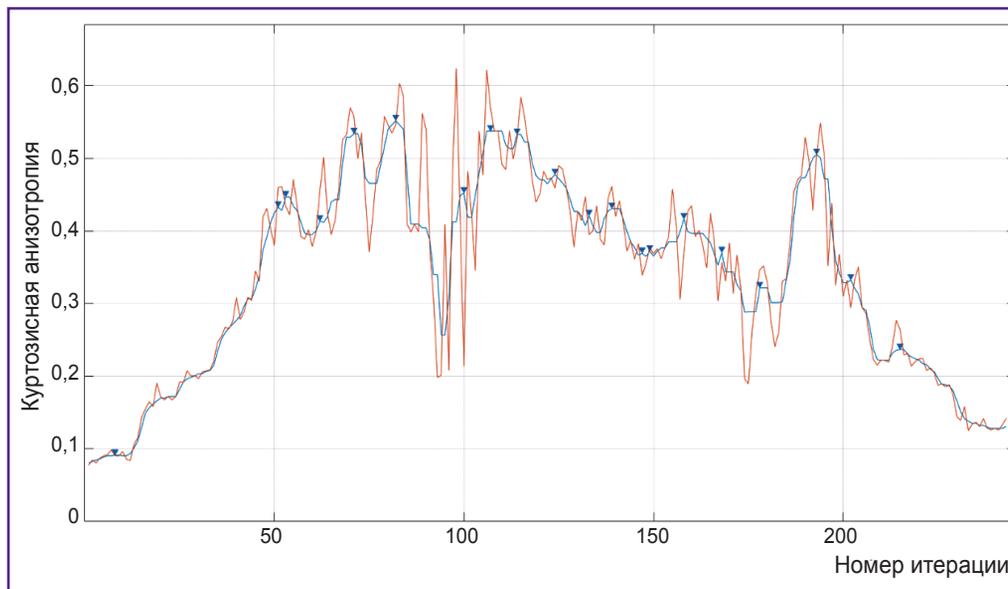
**V. Построение профилей тканевых характеристик вдоль траектории:**

а) вдоль построенных траекторий строились профили — графики изменения численных значений в вокселях на выбранной параметрической ДКИ-карте в зависимости от степени удаления от края опухоли (рис. 1);

б) к профилям применялся медианный фильтр шестой степени для сглаживания небольших «шумовых» пиков (см. рис. 1);

в) на сглаженном профиле отмечались экстремумы и участки перепадов от минимумов к максимумам или от максимумов к минимумам.

Каждую траекторию анализировали по отдельности. Изначально предложенный в этой работе алгоритм тестировался на параметрических картах куртозиса, которые чувствительны к влиянию артефактов теплового шума. Пример профиля, полученного по карте куртозисной анизотропии, представлен на рис. 1. На нем видно большое количество локальных пиков, которые возникли, возможно, из-за теплового



**Рис. 1. Профиль изменения значений параметра куртозисной анизотропии вдоль траектории, построенной от границы глиобластомы (в начале координат) в сторону неизменного по данным МРТ белого вещества**

Красным цветом отображен график, построенный по исходным данным, синим — профиль, сглаженный с помощью медианного фильтра шестой степени. Стрелками отмечены локальные максимумы

шума. Эти «шумовые» пики можно убрать с помощью медианного фильтра. Эмпирически был подобран оптимальный порядок этого фильтра, равный шести. Одним из преимуществ анализа изображений с помощью псевдослучайных траекторий является возможность выполнения сглаживания данных анализируемой параметрической карты, при этом полностью исключается влияние на результат МР-сигнала смежных базальных ядер и коры (серого вещества), а также ликворосодержащих структур — желудочков и субарахноидальных пространств.

**VI. Построение параметрической карты «перепадов» анализируемого тканевого параметра.** По проанализированным профилям для каждого вокселя белого вещества вычислялась статистика следующего вида:  $P$  траекторий в данном вокселе имели участок значительного перепада, всего в данном вокселе было построено  $Q$  траекторий. По формуле  $100\%(P/Q)$  вычисляли параметрическую карту, которая «подсвечивала» области значительного изменения анализируемого параметра ДКИ в направлении от опухоли к неизменному по данным стандартной МРТ белому веществу.

После выполнения сглаживания на каждом профиле отмечались экстремумы, а также сегменты возрастания и убывания сигнала от вокселей, по которым проходила траектория. После такой операции по всем полученным траекториям каждому из анализируемых вокселей присваивались три значения: 1) количество траекторий в данном вокселе на

профиле, которые содержат участок повышения сигнала; 2) количество траекторий в данном вокселе с участком снижения сигнала на профиле; 3) общее количество траекторий, построенных через данный воксел. Поделив значения из первого или второго пункта на общее количество траекторий в вокселе, можно получить изображения, где отмечены участки существенного перепада значений используемого параметра около опухоли, которые на параметрической карте можно не заметить при визуальном анализе.

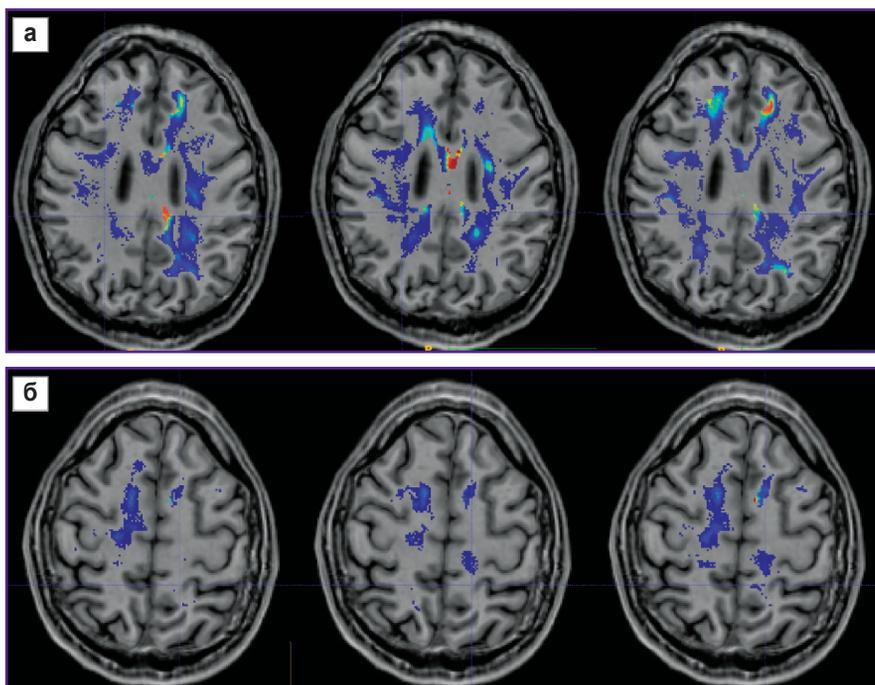
#### Клиническая апробация алгоритма

Перспективность применения алгоритма была проверена на одном здоровом добровольце (рис. 2) и двух пациентах — с глиобластомой, WHO grade 4 (рис. 3), и с единичным метастазом мелкоклеточного рака (рис. 4).

У здорового добровольца локализация опухоли была симулирована. На маску белого вещества здорового добровольца была перенесена маска опухоли пациента с помощью файлов трансформации. Эти файлы были получены после совмещения Т1-изображений каждого из пациентов и Т1-изображения здорового добровольца. Сами параметрические карты здорового добровольца не модифицировались, изменения были внесены только в файл с маской белого вещества: в эту маску были добавлены структуры опухоли — некроз, контрастируемая часть и перифокальный отек (или отек-инфильтрация для глиобластомы). Резюмируя описанный

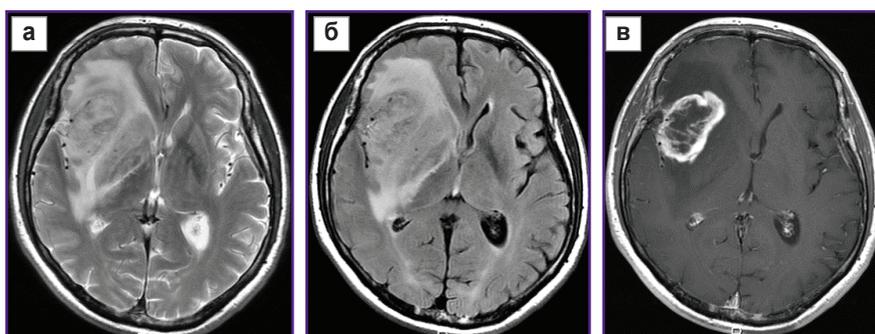
**Рис. 2.** Совмещение параметрических карт диффузионно-куртозисных изображений (слева направо: МК, КА, AWF) с режимом T1-FSPGR, полученных от здорового добровольца

Цветом выделены участки перепадов значений у здорового добровольца при наложении маски глиобластомы (а) и метастаза (б)



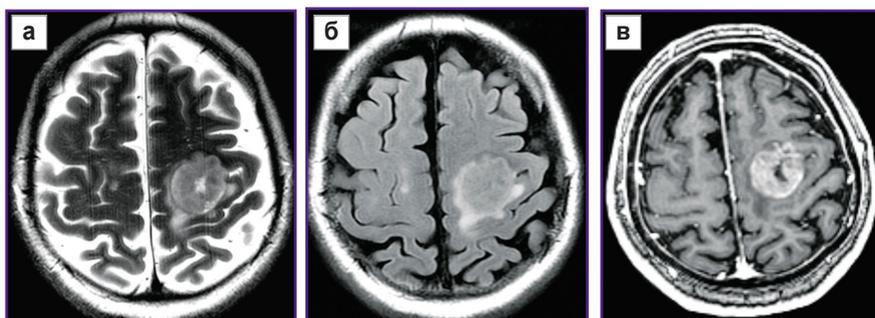
**Рис. 3.** Пациент с глиобластомой в правой лобно-островковой области:

MPT в режимах T2 (а), T2-FLAIR (б), T1 после введения контрастного препарата (в)



**Рис. 4.** Пациент с метастазом мелкоклеточного рака легкого в левой заднелобной области:

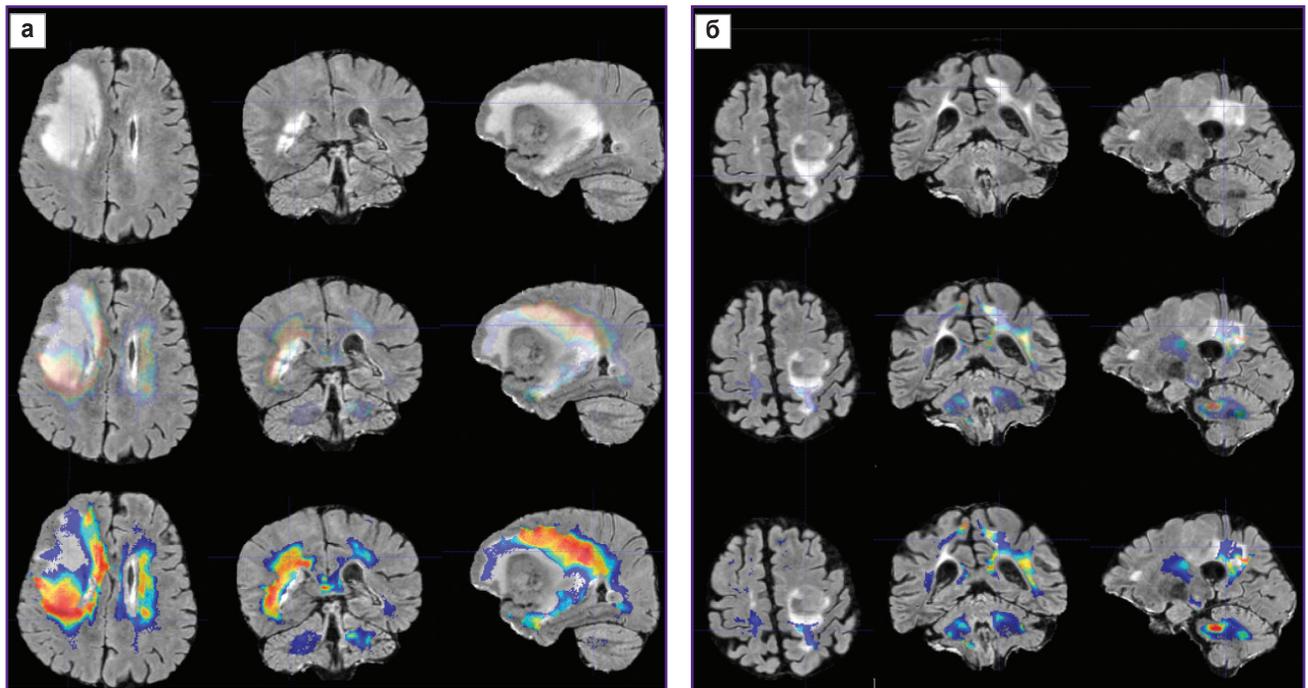
MPT в режимах T2 (а), T2-FLAIR (б), T1 после введения контрастного препарата (в)



выше пункт IV, можно сделать вывод, что расположение псевдослучайных траекторий зависит от геометрии белого вещества, формы и локализации опухоли, а также значений тензоров диффузии в белом веществе испытуемого. Таким образом, эти траектории у пациента и здорового добровольца с «симулированной опухолью» должны быть схожи.

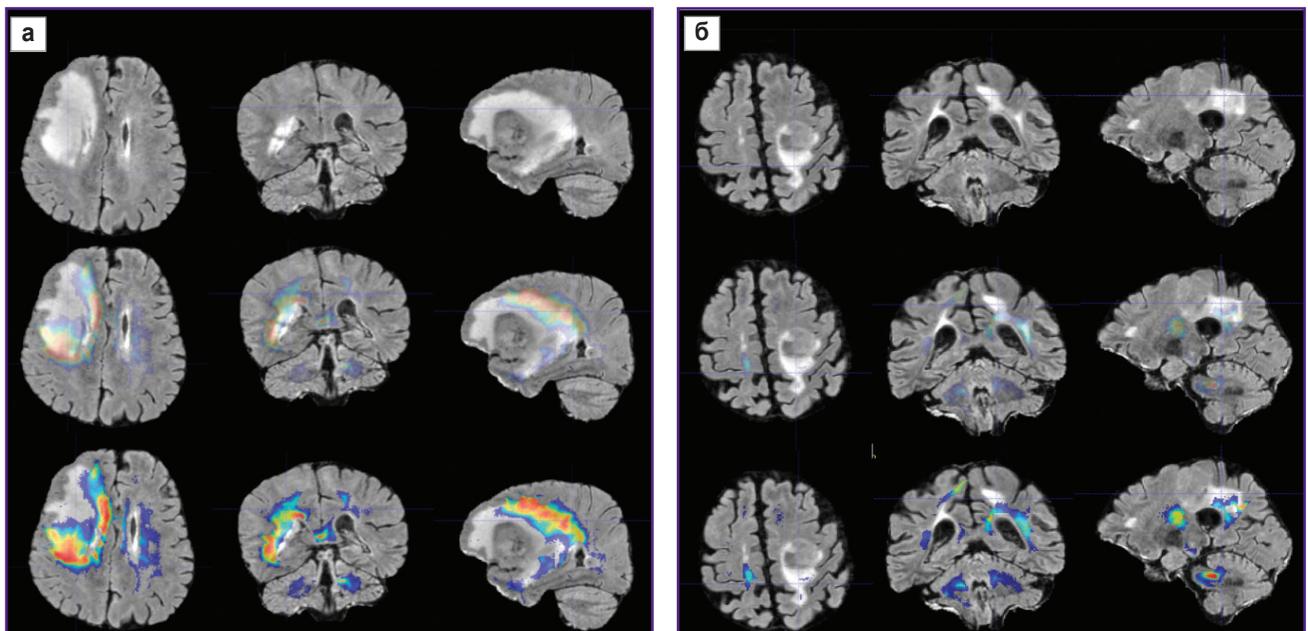
Для визуализации изменений в белом веществе последовательно были проанализированы ДКИ по всем параметрам, указанные в разделе

«Материалы и методы». Наиболее значимыми оказались изменения, полученные на картах МК, РК, AWF, КА, АК. Причем, если у пациента с метастазом не было выявлено перепадов параметров за пределами части опухоли, контрастируемой на T1 MPT, то у пациента с глиобластомой зона изменения параметров распространялась на перифокальный отек-инфильтрацию и даже далее за его пределы. Примеры для параметров МК, AWF, КА представлены на рис. 5–7.



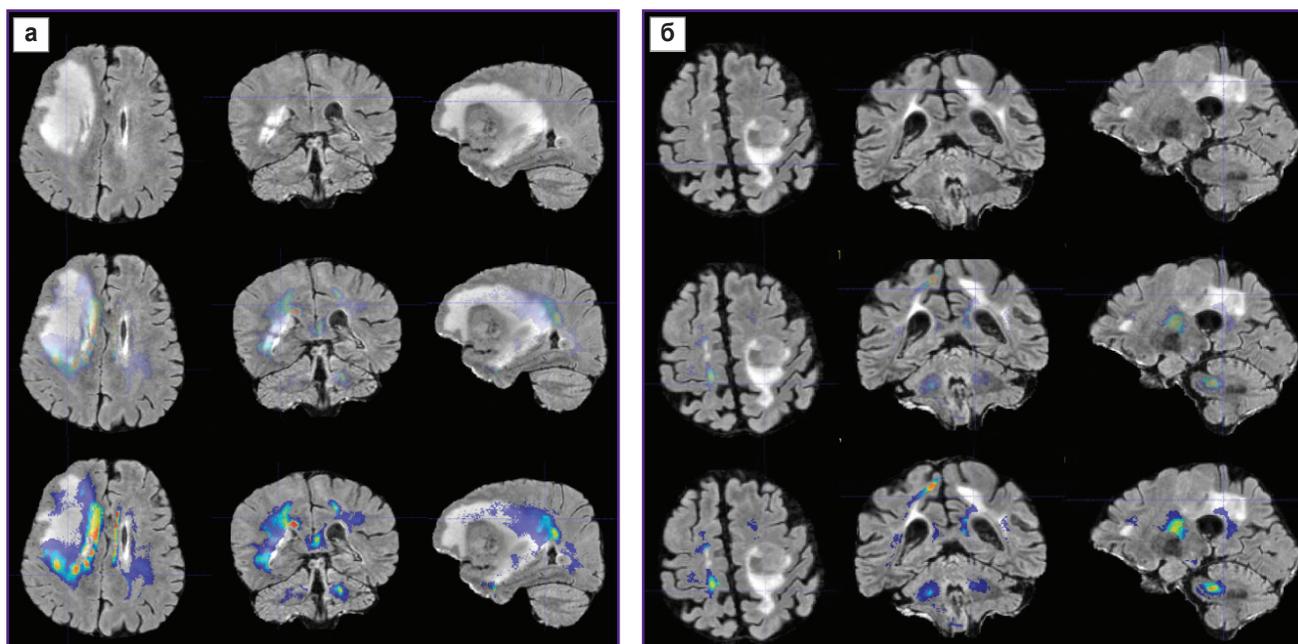
**Рис. 5.** Построение карт перепадов значений среднего куртозиса (mean kurtosis, МК) у пациента с глиобластомой (а) и у пациента с метастазом (б)

Верхний ряд — режим T2-FLAIR в трёх проекциях; средний ряд — сопоставление T2-FLAIR с параметрической картой МК (полупрозрачной, для лучшей визуализации контуров измененного МР-сигнала по T2-FLAIR); нижний ряд — сопоставление T2-FLAIR с параметрической картой МК (в полном цвете, где красные и желтые оттенки показывают зоны наибольших значений параметров)



**Рис. 6.** Построение карт перепадов значений параметра фракции аксональной воды (axonal water fraction, AWF) у пациента с глиобластомой (а) и пациента с метастазом (б)

Верхний ряд — режим T2-FLAIR в трёх проекциях; средний ряд — сопоставление T2-FLAIR с параметрической картой AWF (полупрозрачной, для лучшей визуализации контуров измененного МР-сигнала по T2-FLAIR); нижний ряд — сопоставление T2-FLAIR с параметрической картой AWF (в полном цвете, где красные и желтые оттенки показывают зоны наибольших значений параметров)



**Рис. 7.** Построение карт перепадов значений куртозисной анизотропии (kurtosis anisotropy, KA) у пациента с глиобластомой (а) и пациента с метастазом (б)

Верхний ряд — режим T2-FLAIR в трёх проекциях; средний ряд — сопоставление T2-FLAIR с параметрической картой KA (полупрозрачной, для лучшей визуализации контуров измененного МР-сигнала по T2-FLAIR); нижний ряд — сопоставление T2-FLAIR с параметрической картой KA (в полном цвете, где красные и желтые оттенки показывают зоны наибольших значений параметров)

## Обсуждение

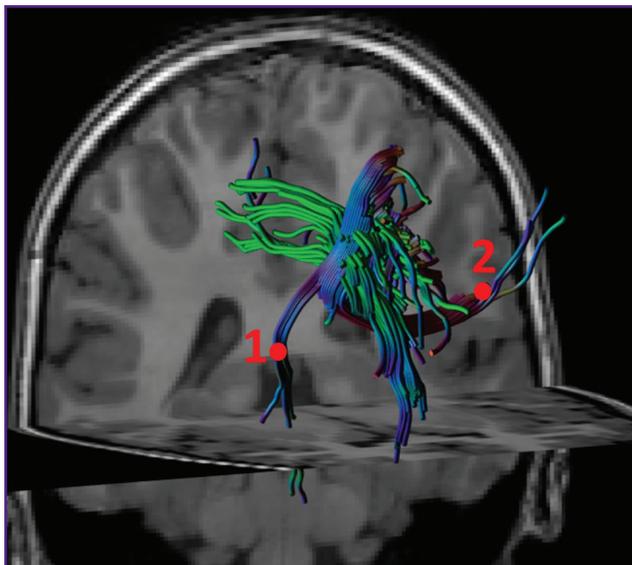
В нашей предыдущей работе была показана высокая чувствительность и специфичность параметров диффузионно-куртозисной МРТ при дифференцировании зоны отека-инфильтрации злокачественных глиом и перифокального белого вещества мозга, не измененного на стандартных МРТ, что подтвердили данные биопсии и корреляции с маркерами Ki-67 и Vcl2 [7]. Продолжая это исследование, мы предположили, что полученные данные можно применить для построения карт, показывающих изменения параметров ДКИ не только в зонах интереса, но и на всех полученных срезах мозга и, в частности, по периферии патологического очага, что, вероятно, будет отражать степень инфильтрации тканей опухолевыми клетками.

Преимуществом предложенного в представленной работе метода анализа изображений является объективизация незначительного повышения яркости вокселей параметрических карт ДКИ при определении распространения опухолевой инвазии в перифокальной зоне глиобластомы при сравнении с метастазом.

Известно, что основной путь распространения клеток глиобластомы в головном мозге — вдоль миелинизированных аксонов [1, 17–19]. Мы предположили, что яркость вокселя в белом веществе мозга на параметрических картах ДКИ пропорциональна концен-

трации опухолевых клеток в этом вокселе. Возьмем две области интереса, находящиеся на одном срезе параметрической карты. Первая область — это зона отека-инфильтрации в белом веществе, где концентрация опухолевых клеток может быть высокой [1]. Вторая область расположена в белом веществе мозга, значительно удаленном от опухоли, где, предположительно, опухолевые клетки отсутствуют. Если допустить, что опухолевые клетки из первой зоны интереса распространялись в пределах одного среза, то по градиентной картине возможно увидеть границу опухоли, подобрав такие настройки визуализации, что контраст будет визуально отличим. Если же эти две зоны интереса расположены на разных срезах и опухолевые клетки распространялись по сложной траектории пересекающихся или соприкасающихся волокон, как на рис. 8, то в таком случае визуально определить границу роста опухоли невозможно. Мы исследовали перепады параметров ДКИ вдоль траекторий во всех направлениях.

В своей работе мы сравнили, как изменяются показатели вдоль траекторий, построенных с помощью предложенного алгоритма, в перифокальной зоне глиобластомы и метастаза. Мы получили не только изменения параметров (перепады на графиках траекторий), но и визуальное отражение (на цветных картах) известной патоморфологии процесса — в перифокальном отеке метастаза не выявлено



**Рис. 8. Пример реконструированных пересекающихся трактов, вдоль которых могут распространяться опухолевые клетки из зоны 1 в зону 2**

Траектория вдоль трактов из зоны 1 в зону 2 не укладывается в плоскость какого-либо одного среза, поэтому изменения тканевого сигнала вдоль этой траектории и локализацию границы распространения опухолевых клеток невозможно определить по рентгенологическим изображениям

значимых перепадов параметров ДКИ, так как имеется чистый вазогенный отек и нет инфильтративного компонента. При глиобластоме не только в зоне перифокального отека, но и за пределами зоны изменения МР-сигнала были обнаружены перепады параметров ДКИ, что, по нашему мнению, отражает нарушения диффузии вдоль волокон белого вещества и различную степень инфильтрации тканей мозга клетками глиобластомы.

Разные авторы [20–22] ранее изучали перифокальный отек опухолей с помощью ДКИ при глиобластомах и метастазах. Эти исследования показали достоверные отличия параметров куртозиса и возможность дифференциации чистого отека и отека-инфильтрации. Такая дифференциация бывает необходимой для постановки правильного диагноза при единичных крупных метастазах, симулирующих глиобластомы (или наоборот). Эти исследования также интересны с точки зрения фундаментальной науки. Мы в своей работе визуализировали отличия перифокальной зоны глиобластомы и метастаза на цветных параметрических картах, сгенерированных при помощи алгоритма.

Если структура и патофизиология глиобластом в какой-то мере изучена, то перифокальная зона, включающая и отек, и перитуморальное неизменное вещество мозга, изучена слабо [1, 18, 19]. В связи с актуальностью этой темы проводятся исследования с

применением различных методов и их сочетаний. Так, было проведено исследование [9] перифокальной зоны глиобластом для прогнозирования дальнейшего роста опухоли с помощью мультипараметрического анализа с применением различных режимов МРТ, в том числе и диффузионно-тензорной МРТ. Эта работа показала гетерогенную структуру перитуморальной области, а также признаки опухолевой инфильтрации, которые могут отражать последующее направление распространения опухоли, что, однако, не было доказано при анализе МРТ в динамике.

Диффузионно-куртозисная МРТ дает негауссовские параметры диффузии воды, которые, вероятно, наиболее правильно отражают сложную микроструктуру тканей по сравнению с другими количественными методами нейровизуализации [22–25]. В связи с этим в своей работе мы применили именно параметры ДКИ, приняв их как самые чувствительные для тонких изменений структуры тканей мозга.

A.F. Delgado с соавт. [26], исследовавшие больных с глиомами grade 2 и 3, при помощи диффузионно-куртозисной МРТ получили достоверное различие параметров в перитуморальном белом веществе и в белом веществе противоположного полушария (без признаков опухолевого роста), что соответствует данным нашего предыдущего исследования, выполненного для глиом высокой степени злокачественности [7].

В перифокальной зоне контрастируемой части глиомы ДКИ-параметры изменяются из-за наличия вазогенного отека с опухолевой инфильтрацией, а за пределами патологически повышенного МР-сигнала по T2-FLAIR изменение параметров ДКИ, очень чувствительных к структурным изменениям, вероятно, может быть обусловлено инфильтрацией тканей опухолевыми клетками [7]. Это отражается на профилях параметров куртозиса вдоль траекторий, полученных с помощью нашего алгоритма.

Существует небольшое количество работ по сопоставлению результатов МРТ-исследований, а также гистологических и иммуногистохимических данных за пределами видимых границ глиом. Эти исследования показали, что опухолевые клетки могут быть обнаружены на значительном расстоянии от основного узла опухоли, даже в нормальном по данным стандартной МРТ веществе мозга [5, 6, 27–29].

В качестве вводных данных для представленной в этой работе программы использовались диффузионно-тензорные изображения всей головы пациента с опухолью мозга, а также совмещенные с диффузионным изображением параметрические карты ДКИ, по которым анализировались микроструктурные изменения в белом веществе. Такими параметрическими картами также могут быть и изображения тканевых времен T1- или T2-релаксации (при МР-релаксометрии), ПЭТ-изображения, перфузионные карты и т.д.

Алгоритм, предложенный в данной работе, в ближайшее время будет применен нами на большой группе пациентов с глиомами grade 2–4.

**Ограничением исследования** является тот факт, что невозможно верифицировать морфологические изменения по всему контуру опухоли, верификация возможна только в ограниченном количестве зон интереса. Например, ранее мы исследовали материалы биопсии только из трёх зон интереса [7].

ДКИ очень чувствительны к разного рода артефактам, что предъявляет повышенные требования к качеству оборудования, а также постобработке данных.

К недостаткам работы относится также необходимость ручной корректировки изображений.

Полученные данные требуют подтверждения в виде МРТ-исследований в динамике для анализа дальнейшего направления продолженного роста опухоли.

## Заключение

Разработанный на основе диффузионно-куртосисной МРТ алгоритм анализа изображений при опухолях головного мозга позволяет оценить анизотропные изменения ткани мозга в направлениях от опухоли к неизменному по данным МРТ белому веществу и таким образом определить степень изменения микроструктуры в перифокальной зоне глиобластомы мозга по сравнению с метастазом. Исследование проведено с целью получения индивидуальных карт опухолевой инвазии, которые будут применимы при планировании нейрохирургического и радиотерапевтического лечения, а также для прогнозирования направлений дальнейшего роста злокачественных глиом.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №22-75-10074, <https://rscf.ru/project/22-75-10074/>.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Литература/References

- Ballestín A., Armocida D., Ribocco V., Seano G. Peritumoral brain zone in glioblastoma: biological, clinical and mechanical features. *Front Immunol* 2024; 15: 1347877, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1347877>.
- Ohmura K., Tomita H., Hara A. Peritumoral edema in gliomas: a review of mechanisms and management. *Biomedicines* 2023; 11(10): 2731, <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102731>.
- Haddad A.F., Young J.S., Morshed R.A., Berger M.S. FLAIRectomy: resecting beyond the contrast margin for glioblastoma. *Brain Sci* 2022; 12(5): 544, <https://doi.org/10.3390/brainsci12050544>.
- Yamahara T., Numa Y., Oishi T., Kawaguchi T., Seno T., Asai A., Kawamoto K. Morphological and flow cytometric analysis of cell infiltration in glioblastoma: a comparison of autopsy brain and neuroimaging. *Brain Tumor Pathol* 2010; 27(2): 81–87, <https://doi.org/10.1007/s10014-010-0275-7>.
- Lemée J.M., Clavreul A., Aubry M., Com E., de Tarcy M., Eliat P.A., Henry C., Rousseau A., Mosser J., Menei P. Characterizing the peritumoral brain zone in glioblastoma: a multidisciplinary analysis. *J Neurooncol* 2015; 122(1): 53–61, <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1695-8>.
- Zetterling M., Roodakker K.R., Berntsson S.G., Edqvist P.H., Latini F., Landtblom A.M., Pontén F., Alafuzoff I., Larsson E.M., Smits A. Extension of diffuse low-grade gliomas beyond radiological borders as shown by the coregistration of histopathological and magnetic resonance imaging data. *J Neurosurg* 2016; 125(5): 1155–1166, <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS15583>.
- Zakharova N.E., Batalov A.I., Pogosbekian E.L., Chekhonin I.V., Goryaynov S.A., Bykanov A.E., Tyurina A.N., Galstyan S.A., Nikitin P.V., Fadeeva L.M., Usachev D.Y., Pronin I.N. Perifocal zone of brain gliomas: application of diffusion kurtosis and perfusion MRI values for tumor invasion border determination. *Cancers (Basel)* 2023; 15(10): 2760, <https://doi.org/10.3390/cancers15102760>.
- Scola E., Del Vecchio G., Busto G., Bianchi A., Desideri I., Gadda D., Mancini S., Carlesi E., Moretti M., Desideri I., Muscas G., Della Puppa A., Fainardi E. Conventional and advanced magnetic resonance imaging assessment of non-enhancing peritumoral area in brain tumor. *Cancers (Basel)* 2023; 15(11): 2992, <https://doi.org/10.3390/cancers15112992>.
- Akbari H., Macyszyn L., Da X., Bilello M., Wolf R.L., Martinez-Lage M., Biros G., Alonso-Basanta M., O'Rourke D.M., Davatzikos C. Imaging surrogates of infiltration obtained via multiparametric imaging pattern analysis predict subsequent location of recurrence of glioblastoma. *Neurosurgery* 2016; 78(4): 572–580, <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001202>.
- Rathore S., Akbari H., Doshi J., Shukla G., Rozycki M., Bilello M., Lustig R., Davatzikos C. Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging (Bellingham)* 2018; 5(2): 021219, <https://doi.org/10.1117/1.JMI.5.2.021219>.
- Kim J.Y., Yoon M.J., Park J.E., Choi E.J., Lee J., Kim H.S. Radiomics in peritumoral non-enhancing regions: fractional anisotropy and cerebral blood volume improve prediction of local progression and overall survival in patients with glioblastoma. *Neuroradiology* 2019; 61(11): 1261–1272, <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02255-4>.
- Long H., Zhang P., Bi Y., Yang C., Wu M., He D., Huang S., Yang K., Qi S., Wang J. MRI radiomic features of peritumoral edema may predict the recurrence sites of glioblastoma multiforme. *Front Oncol* 2023; 12: 1042498, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1042498>.
- Riahi Samani Z., Parker D., Akbari H., Wolf R.L., Brem S., Bakas S., Verma R. Artificial intelligence-based locoregional markers of brain peritumoral microenvironment. *Sci Rep* 2023; 13(1): 963, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26448-9>.
- Davatzikos C., Rathore S., Bakas S., Pati S., Bergman M., Kalarot R., Sridharan P., Gastounioti A., Jahani N., Cohen E., Akbari H., Tunc B., Doshi J., Parker D., Hsieh M., Sotiras A., Li H., Ou Y., Doot R.K., Bilello M., Fan Y., Shinohara R.T., Yushkevich P., Verma R., Kontos D. Cancer imaging phenomics toolkit: quantitative imaging

analytics for precision diagnostics and predictive modeling of clinical outcome. *J Med Imaging (Bellingham)* 2018; 5(1): 011018, <https://doi.org/10.1117/1.JMI.5.1.011018>.

15. Pati S., Singh A., Rathore S., Gastounioti A., Bergman M., Ngo P., Ha S.M., Bounias D., Minock J., Murphy G., Li H., Bhattarai A., Wolf A., Sridaran P., Kalarot R., Akbari H., Sotiras A., Thakur S.P., Verma R., Shinohara R.T., Yushkevich P., Fan Y., Kontos D., Davatzikos C., Bakas S. The Cancer Imaging Phenomics Toolkit (CaPTk): technical overview. *Brainlesion* 2020; 11993: 380–394, [https://doi.org/10.1007/978-3-030-46643-5\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-030-46643-5_38).

16. Billot B., Greve D.N., Puonti O., Thielscher A., Van Leemput K., Fischl B., Dalca A.V., Iglesias J.E.; ADNI SynthSeg: segmentation of brain MRI scans of any contrast and resolution without retraining. *Med Image Anal* 2023; 86: 102789, <https://doi.org/10.1016/j.media.2023.102789>.

17. Vollmann-Zwerenz A., Leidgens V., Feliciello G., Klein C.A., Hau P. Tumor cell invasion in glioblastoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6): 1932, <https://doi.org/10.3390/ijms21061932>.

18. Trevisi G., Mangiola A. Current knowledge about the peritumoral microenvironment in glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15(22): 5460, <https://doi.org/10.3390/cancers15225460>.

19. Giambra M., Di Cristofori A., Valtorta S., Manfredi R., Bigiovera V., Basso G., Moresco R.M., Giussani C., Bentivegna A. The peritumoral brain zone in glioblastoma: where we are and where we are going. *J Neurosci Res* 2023; 101(2): 199–216, <https://doi.org/10.1002/jnr.25134>.

20. Tan Y., Wang X.C., Zhang H., Wang J., Qin J.B., Wu X.F., Zhang L., Wang L. Differentiation of high-grade-astrocytomas from solitary-brain-metastases: comparing diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol* 2015; 84(12): 2618–2624, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.10.007>.

21. Туркин А.М., Погосбекян Э.Л., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Мельникова-Питцхеллаури Т.В., Питцхеллаури Д.И., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация* 2017; 4: 97–112, <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112>.

Turkin A.M., Pogosebkyan E.L., Tonoyan A.C., Shults E.I., Maximov I.I., Dolgushin M.B., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Pitskhelauri D.I., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of peritumoral brain edema in glioblastomas and brain metastases. *Medical Visualization* 2017; 4: 97–112, <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112>.

22. Martín-Noguerol T., Mohan S., Santos-Armentia E., Cabrera-Zubizarreta A., Luna A. Advanced MRI assessment

of non-enhancing peritumoral signal abnormality in brain lesions. *Eur J Radiol* 2021; 143: 109900, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109900>.

23. Погосбекян Э.Л., Туркин А.М., Баев А.А., Шульц Е.И., Хачанова Н.В., Максимов И.И., Фадеева Л.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке микроструктуры вещества головного мозга. Результаты исследований здоровых добровольцев. *Медицинская визуализация* 2018; 4: 108–126. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-108-126>.

Pogosebkyan E.L., Turkin A.M., Baev A.A., Shults E.I., Khachanova N.V., Maximov I.I., Fadeeva L.M., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion-kurtosis imaging in assessment of brain microstructure. Healthy volunteers measurements. *Medical Visualization* 2018; 4: 108–126, <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-108-126>.

24. Maximov I.I., Tonoyan A.S., Pronin I.N. Differentiation of glioma malignancy grade using diffusion MRI. *Phys Med* 2017; 40: 24–32, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.07.002>.

25. Pogosebkyan E.L., Pronin I.N., Zakharova N.E., Batalov A.I., Turkin A.M., Konakova T.A., Maximov I.I. Feasibility of generalised diffusion kurtosis imaging approach for brain glioma grading. *Neuroradiology* 2021; 63(8): 1241–1251, <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02613-7>.

26. Delgado A.F., Fahlström M., Nilsson M., Berntsson S.G., Zetterling M., Libard S., Alafuzoff I., van Westen D., Lätt J., Smits A., Larsson E.M. Diffusion kurtosis imaging of gliomas grades II and III — a study of perilesional tumor infiltration, tumor grades and subtypes at clinical presentation. *Radiol Oncol* 2017; 51(2): 121–129, <https://doi.org/10.1515/raon-2017-0010>.

27. Guo J., Yao C., Chen H., Zhuang D., Tang W., Ren G., Wang Y., Wu J., Huang F., Zhou L. The relationship between Cho/NAA and glioma metabolism: implementation for margin delineation of cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(8): 1361–1370, <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1418-x>.

28. Barajas R.F. Jr, Phillips J.J., Parvataneni R., Molinaro A., Essock-Burns E., Bourne G., Parsa A.T., Aghi M.K., McDermott M.W., Berger M.S., Cha S., Chang S.M., Nelson S.J. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR imaging. *Neuro Oncol* 2012; 14(7): 942–954, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos128>.

29. Eidel O., Burth S., Neumann J.O., Kieslich P.J., Sahm F., Jungk C., Kickingeder P., Bickelhaupt S., Mundiyanapurath S., Bäumer P., Wick W., Schlemmer H.P., Kiening K., Unterberg A., Bendszus M., Radbruch A. Tumor infiltration in enhancing and non-enhancing parts of glioblastoma: a correlation with histopathology. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169292, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169292>.