

# 拡散 MRI の白質モデル解析：NODDI って何？から 今後の展望まで

神谷 昂平<sup>1,2</sup>, 入江 隆介<sup>1,2</sup>, 堀 正明<sup>2</sup>, 青木 茂樹<sup>2</sup>,  
阿部 修<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学放射線科 <sup>2</sup>順天堂大学放射線科

## はじめに

近年の MRI 装置の普及と撮像の高速化によって、DTI から更に進んだ拡散 MRI 解析を、学会等で見かける機会が増えてきた。例えば DKI や neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) は、最大  $b$  値 2000 ~ 3000 s/mm<sup>2</sup>、MPG 30 軸程度の撮像（以下 DKI 撮像と呼称）で可能なため、臨床研究で広く用いられている。しかし、特に普段関心のない方にとっては、得られた定量値の意味はかなり分かりにくいと思われる。また、論文や学会発表では新規性・有用性に時間や紙面を割くことが多く、まるでこれらを使えば組織微細構造が本当にすべて分かるかのようなプレゼンテーションに陥りがちという側面もある。本稿では DTI/DKI と NODDI を中心に、現状と今後の課題を概説する。本稿では主にこれから論文を読み始めようかという読者を想定してやや大雑把な説明をするが、より深く知りたい方はこの領域をリードする研究者らによる総説<sup>1)~5)</sup>があるので是非参照されたい。

## 1. 数式的表現と生体物理モデル

拡散 MRI から定量値を得る方法は枚挙に暇がないが、大きく 2 種類に分けると理解しやすい<sup>1)</sup>。一方は観測された  $b$  値-信号の関係を一般的な数式表現で表すもの (DTI や DKI が該当)、他方はあらかじめ組織微細構造の特徴量

と信号の間の関係式 (モデル) を考えておき、観測データにフィッティングをして特徴量 (モデルパラメータ) を推定するもの (NODDI 等) である (Fig. 1)。前者には、特定のモデルに依存しないため対象組織を選ばない、観測に対する当てはまりを見れば数値の信頼性は分かる、といった長所がある。例えば DTI/DKI は、キュムラント展開という一般的な数学の枠組みで信号を記述する<sup>6)</sup> (式 1) ものだが、DKI 撮像データへの当てはまりは非常に良いことが知られている。

$$\ln S = -b \sum_{i,j=1}^3 g_i g_j D_{ij} + \frac{1}{6} (b \bar{D})^2 \times \sum_{i,j,k,l=1}^3 g_i g_j g_k g_l W_{ijkl} + \dots \dots \dots (1)$$

ここで  $S$  は信号 ( $b=0$  に対して標準化済)、 $D$  は diffusion tensor,  $W$  は kurtosis tensor,  $\bar{D}$  が mean diffusivity, 単位ベクトル  $\hat{g}$  は MPG の印加方向,  $b$  が  $b$  値である。信号を  $b$  の二次式で近似をし、2 番目の項が尖度 (4 次のモーメント) と関連している。定量値と組織学的特徴の間に 1 対 1 対応はないため、疾患で変化を認めたとしても解釈が難しいのが短所である<sup>7)</sup>。これに対してモデルを用いる方法は、組織微細構造に特異的な定量値の取得が目的であり強みだが、前提となるモデル自体の妥当性がアキレス腱になる。 $b$  値-信号曲線は非特異的で、極端に言えばどんなモデルでも良く当てはまる (“remarkably unremarkable”<sup>5)</sup>) ため、

キーワード diffusion, microstructure, biophysical model, diffusion tensor imaging, diffusion kurtosis imaging

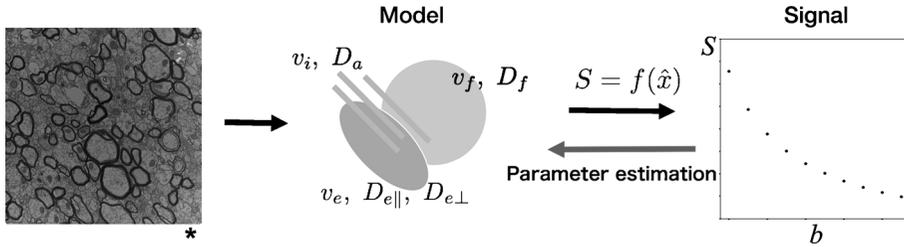


Fig. 1. Illustration of model analysis. A model defines a tuple of parameters that characterize tissue microstructure ( $\hat{x}$ ) and its relationship with the diffusion MRI signal.

\* electron microscopic image of the mouse corpus callosum<sup>8)</sup> (available in White Matter Microscopy Database (<http://doi.org/10.17605/OSF.IO/YP4QG>))

当てはまりのよさだけでは妥当性の保証にならない。

白質を表現するためのモデルが今日までに多数考案されてきた。歴史的経緯や個々のモデルの特徴については文献 1~3 を参照されたい。重要なのは、どんなモデルが最適か、現時点で最終結論は出ていないということである。例えば、いくつコンパートメントを設けるのか、それらの間の交換はどうするか。あるいは、軸索を有限の径をもつ“cylinder”とするか、それとも径は測定不能(ゼロ)な“stick”とするか。最適なモデルは撮像条件や対象物によっても異なる。AxCaliber<sup>9)</sup> や ActiveAx<sup>10)</sup> は軸索径を定量するが、ヒト生体で可能な撮像条件で似たことを行くと、軸索径として顕微鏡での観察よりも 3~10 倍程度大きい値が返ってくる<sup>10),11)</sup>。定量可能な径にはヒトにかけてよい磁場の強さによって下限があり、現状ではどうやっても 3  $\mu\text{m}$  強あたりが限界と考えられる<sup>11),12)</sup>。ヒト脳では軸索の大部分は直径 2  $\mu\text{m}$  以下で、3  $\mu\text{m}$  を超えるのは全体の 1% 以下である<sup>13)</sup>。

モデル選択の方法には、大きく 2 通りのアプローチが考えられる<sup>2)</sup>；1) 赤池情報量基準やベイズ情報量基準を用いてデータを過不足なく説明するモデルを選ぶ、2) 別の計測を追加して追加データを正しく予測できるモデルを選ぶ。観測データに対するフィッティングの良さだけでは不十分で、シミュレーション実験、ファントム実験、組織学的所見との対比を丁寧

に積み重ねる必要があることは、上の軸索径の例からも分かる。病的状態でのモデルの挙動についても、知見を蓄積する必要がある。

## 2. 白質モデルで広く用いられている仮定について

本稿で扱う白質モデルは、拡散を扱う MRI 全体の中では一部の特殊なケースを扱う<sup>1),4),5)</sup>。すなわち、拡散時間  $t$  が構造のスケールに対して十分に長く ( $t \rightarrow \infty$ )、 $t$  の影響は既にプラトーに達している<sup>14)</sup> というのが前提である。以下では、NODDI を含む現行のモデルで広く用いられている共通の仮定について、簡単に述べる。これらの仮定にはもちろんある程度の根拠はあるが、完全に証明されているわけではなく、特に病的状態では成り立たない可能性がある。用いた仮定が実は破綻していた場合に生じる影響も考えておく必要がある。

下記のような仮定 a)~f) を考え、以下の式で信号を表現する<sup>15),16)</sup> のが、現行の多くのモデルに共通である。

$$\begin{aligned}
 S(b, \hat{g}) &= \int_{S_2} d\hat{n} \mathcal{P}(\hat{n}) \mathcal{K}(b, \hat{g} \cdot \hat{n}), \\
 \mathcal{K}(b, \cos \theta) &= v_i e^{-bD_{i\parallel} \cos^2 \theta} \\
 &\quad + v_e e^{-bD_{e\perp} - b(D_{e\parallel} - D_{e\perp}) \cos^2 \theta} \\
 &\quad + v_f e^{-bD_f} \\
 &\quad \dots \dots \dots (2)
 \end{aligned}$$

ここで、添字の  $i, e, f$  はそれぞれ intra-neurite,

extra-neurite, 自由水の各コンパートメントを示す.  $v$  は各コンパートメントの volume fraction (総和は1),  $D_{i\parallel}$  は intra-neurite の拡散係数,  $D_{e\parallel}, D_{e\perp}$  は extra-neurite の長軸および短軸方向の拡散係数,  $D_f$  は自由水の拡散係数, 単位ベクトル  $\hat{n}$  は neurite の方向,  $\mathcal{P}(\hat{n})$  は orientation distribution function (ODF),  $\theta$  は MPG と neurite のなす角 ( $\cos \theta = \hat{g} \cdot \hat{n}$ ) である. 下段の右辺で第1項と第2項は本質的には同じ形だが, ここでは  $D_{i\perp} = 0$  としている (仮定 d).

a) 信号に寄与する水分子は 2 or 3 個のコンパートメントに分けられる

多くのモデルが, intra-neurite, extra-neurite の 2 コンパートメントを定義する. 第3の自由水のコンパートメントを含めることもある. ここで neurite とは, 主に軸索を指す (グリア細胞突起もここに含まれる可能性がある). 基本的にそれ以外のすべてが extra-neurite に含まれ (細胞外間質, グリア, 毛細血管等), これらの間の交換が非常に速いので一視できるかと仮定する. しかし例えば, グリアは AQP4 チャンネルによって細胞外間質との間に高速な交換があると想定されてきたが, そうではないかもしれない<sup>17)</sup>. あるいは更に, 細胞体内を想定して全方向に強く制限されたコンパートメントを定義するモデルもある. ただし最近の研究<sup>18),19)</sup>によれば, そのようなコンパートメントはヒト脳白質では検出感度以下とされている. また, ミエリン内の水分子は  $T_2$  値が小さいため拡散 MRI では無視されることが多いが, 信号への寄与は小さいながらあることが指摘されている<sup>20),21)</sup>.

b) コンパートメント間の交換は無視できる

エビデンスは多くはないが, 髄鞘がある正常白質では軸索内-外の交換は MRI の拡散時間に比べ無視できるほど遅い<sup>22)</sup>というのが現在のコンセンサスである.

c) 各コンパートメント内の拡散は固有の拡散係数をもつガウス分布で近似できる

言い換えると, 拡散時間が十分長いのでその影響は既にプラトーに達している<sup>14)</sup>とみなす. ただし厳密には, 臨床研究で使用される  $t$  の範囲でも, 拡散時間の影響はゼロではな

い<sup>23),24)</sup>.

d) intra-neurite コンパートメントは限りなく細い (径がゼロの) “stick” で表される

言い換えると, Radial 方向の拡散がゼロとみなせる, つまり Axial 方向のみの一次元のガウス分布で表現できると仮定する. 白質では高  $b$  での信号が  $b^{-1/2}$  と比例関係にあることが報告されており, これは “stick” コンパートメントが存在する証拠になる<sup>18),25)</sup>. 詳細は文献 18 を参照されたいが,  $b$  が十分に大きいとき ( $bD_{i\parallel} \gg 1$ ) には, MPG に対してほぼ垂直な方向をもつ stick からの信号以外は抑制されてほぼ消えてしまう. このときに残るのは,  $|\cos \theta| \leq (bD_{i\parallel})^{-1/2}$  (式(2)から) を満たす pancake 状の領域にある neurite で, その厚みは  $b^{-1/2}$  に比例する, という趣旨である.

e) extra-neurite コンパートメントは, 対応する “stick” と同じ方向を向いた楕円体 (diffusion tensor) で表現される

f)  $T_1$  値,  $T_2$  値はそれぞれ, コンパートメント間で違いはない

実際には違いがある可能性が高い<sup>26)~28)</sup>. TE を変動させて拡散のモデル解析をした研究<sup>29)</sup>によって, モデルパラメータは TE に依存することが知られている.

### 3. NODDI

NODDI は 2012 年に Zhang ら<sup>30)</sup>によって提案され, DKI 相当の撮像で可能, Matlab コードが無償公開とあって爆発的に広まった. 後に Daducci ら<sup>31)</sup>により計算の高速化がされ, 更にこちらは python になったため Matlab の導入コストもかからない. 神経軸索の分画  $v_{ic}$ , 自由水の分画  $v_{iso}$ , 方向のバラつき指数 ODI がデフォルトで出力される (Fig. 2). NODDI の  $v$  や extra-neurite の diffusion tensor の定義の仕方は式(2)とは細部が多少異なるので原著で確認されたい. 成長/加齢<sup>32),33)</sup>, 多発性硬化症<sup>34),35)</sup>, パーキンソン病<sup>36),37)</sup>, 正常圧水頭症<sup>38),39)</sup>等幅広く臨床研究に使用されている. 組織学的所見との相関を見た報告も複数ある<sup>33),40),41)</sup>. NODDI のモデルは, 前章で述べた仮定に基づき, 更に以下 a)~c) の制約を追

加したものである。

a)  $D_a = D_{e\parallel} = 1.7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$

この二つが等しいということ、およびこの数値に、残念ながら確実な根拠は示されていない。すべての個人、すべてのボクセルで、疾患の有無によらず同じ値に固定してよいのか疑問がある。当然だが、この設定値を変えると NODDI の結果は変動する<sup>42)</sup> (Fig. 2)。

b)  $D_{e\perp} = (1 - v_{ic}) * D_{e\parallel}$

Tortuosity model<sup>43)</sup> として知られ、よく使われる関係式である。しかし、この関係式は密に詰まった線維では成立しないことが示されており<sup>44)</sup>、実際にヒト脳で非常に豊富なデータから解析した結果もこの関係式を満たしてはいない<sup>15)</sup>。

c) ODF は Watson 分布に従う

Watson 分布とは、一つの数値で表現可能な軸対称な ODF の一つである。つまりこのモデルでは交差線維の存在は考慮されない。Watson 分布はよく用いられる分布でこの仮定は一見 (交差を別にすれば) よさそうに見えるが、よく考えれば複雑な形状の ODF が含有する多数のパラメータをここでざっくりと切り捨てている。ヒト脳白質では、63~90%程度のボクセルに交差線維が含まれるという報告<sup>45)</sup>がある。

a)~c)はいずれも強い制約で、必ずしも正しいとは言えないが、現実的な撮像で解析を行うための必要な妥協でもある。未知数を増やしすぎるとフィッティングは収束しないし、信号への寄与が現実的に検出できないような因子をモデルに含める意味は薄い。組織学的所見と相関があることから、NODDI は一つの良い落としどころだったと言えよう。しかし極端に言えば、相関するだけでよいなら  $T_1$ ,  $T_2$  値や ADC, FA 値で十分で、その方がモデルにまつわる曖昧さがなくてよいという見方もある。

NODDI における上記のような制約を疑問視する論調は最近増えている<sup>15),46),47)</sup>。Fig. 2 でも見たように、前提となるモデルや固定したパラメータが間違っていた場合、その影響は出力値に混入する。結果、最大のウリであるはずの組織微細構造への特異性が損なわれる。こうしたピットフォールを認識せずに結果だけを見る

と、解釈を誤る危険がある。病態の知識や別の観測手法といった外的根拠とできる限り慎重に対比する必要がある。逆に言えば、結果が仮説と合致する場合だけでなく、矛盾している場合にも、その理由の検証・考察を行うことで価値ある報告になると考えられる。

#### 4. パラメータ推定, degeneracy, orthogonal measurement

モデル自体の妥当性に比べれば本質的ではないが、パラメータを観測データから求めることが現実的に可能か否かというのは大きな問題である。Jelescu ら<sup>46)</sup>は、NODDI の制約 a), b) を外した場合、通常の DKI 撮像データではフィッティングは収束しないことを示した。この問題は更に Novikov ら<sup>15)</sup>、Reisert ら<sup>16)</sup>によって一般的な ODF の下で調べられている。収束しない (“degeneracy”) 理由は、谷が非常に浅いことに加え、二つの極小値の存在がある。この二つの解 (branches) はともに DKI 撮像データにはほぼ完璧に当てはまるが、勿論正しい値はいずれか一方だけである。intra/extra-neurite の 2 コンパートメントがあること自体に起因する。二つの解はそれぞれ  $D_a > D_{e\parallel}$  と  $D_a < D_{e\parallel}$  にほぼ相当するが、これがどちらなのか今のところ確定はされていない。部位や疾患によって異なる可能性もある。Novikov ら<sup>15)</sup>は問題を数式的に解き、この “degeneracy” を説明している。つまり単純に、式(1)の  $b^2$  までの項 (DKI) から得られる独立な方程式の数は、未知数の数に対して不足している。解が二つあるのは、計算過程で二次方程式の形になるからである。 $b^3$  の項を使えば方程式の数は足りるが、 $b^3$  を含めると項の推定が不安定になる (正確度は上がるが精度が下がる)<sup>4),48)</sup>。

この問題を解消するには、DKI 撮像以外の独立な別の観測 (“orthogonal measurement”<sup>1)</sup>) を要する。例えば、double/multiple-diffusion encoding (DDE/MDE)<sup>47),49)</sup>、TE を変動させる<sup>29)</sup>、より高い  $b$  を用いる<sup>15)</sup>、等である。これらによって、 $D_{i\parallel} \geq D_{e\parallel}$  かつ  $D_{i\parallel} \approx 1.9 \sim 2.2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  とする報告が現在増えつつある<sup>1),3)</sup>。

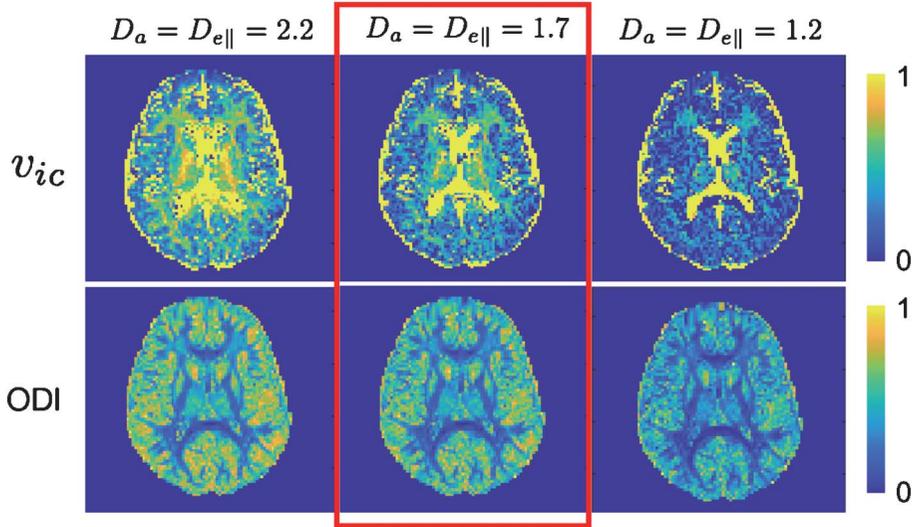


Fig. 2. Outcomes of NODDI. In the middle (red) represents the default setting of NODDI Matlab toolbox ( $D_a = D_{e||} = 1.7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ). NODDI imposes fixed values of compartmental diffusivities, but use of such restrictive constraints has been put into question. As seen in the figure, the values of assumed parameters obviously affect the outcome.

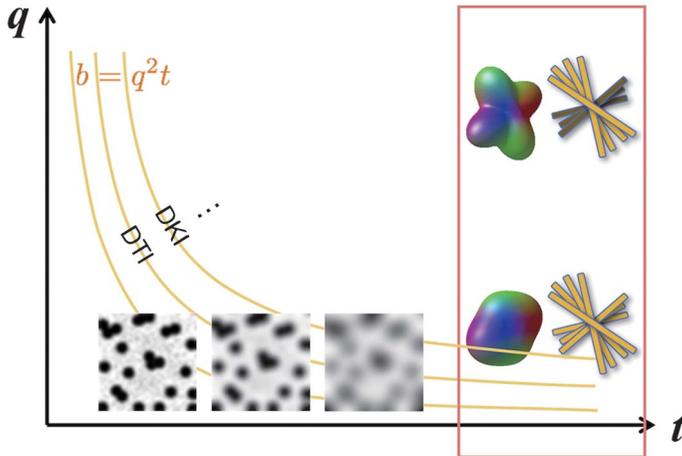


Fig. 3. Schematic drawing of  $q$ - $t$  imaging, based on Reference 1&4. The data sampling space of diffusion MRI is at least 2-dimensional ( $q$  and  $t$ ). The white matter models mentioned in this article are for the rightmost region ( $t \rightarrow \infty$  limit, red).

当然、観測軸を追加すれば撮像時間は延長し臨床現場での実行が困難になる。しかし、こうした真値についての情報は、限られたデータからパラメータ推定をする際に利用できる制約に根拠を与えるため、注目に値する。ちなみに、式(2)に ODF が入っていることから分かるように、この問題は白質モデルを利用するタイプの一部の tractography アルゴリズムと密接な関係がある<sup>15),16)</sup>。例えば MRTrix3 のデフォルトのアルゴリズム<sup>50),51)</sup>では、比較的線維方向

が揃っている（と見做される）ボクセル群から算出したパラメータを基に ODF が計算される。global tractography とモデルパラメータ推定を一括で行い<sup>52)</sup>、フィッティングの安定化を図るアプローチもある。

### 5. 拡散時間依存性, $q$ - $t$ imaging

繰り返すが、第3および4章で扱ったモデルは拡散時間  $t$  が構造のスケールに対して十分

長い ( $t \rightarrow \infty$ ) ことが前提で<sup>1),4),5)</sup>, それ以下の様々な短いスケールの影響を全てが縋い交ぜになった塊<sup>14)</sup>として扱っている.  $b$  と  $t$  の間には  $b = q^2 t$  という関係があり,  $b$  が同じでも  $t$  が異なれば見えてくるものが異なる. さっくり言えば  $t$  がカメラのシャッタースピード,  $q$  (の逆数) が空間分解能のようなものである. 今はまだ専ら基礎研究の色が強いが, 最近では臨床機でも可能な  $t$  の範囲は拡大しつつあり,  $q$  と  $t$  の両面からの微細構造の探索 ( $q$ - $t$  imaging) が提唱されている (Fig. 3)<sup>1),4)</sup>.  $t$  の軸に沿ったデータサンプリングによって, 構造のだいたいの間隔 (correlation length) や面積/体積比, 構造不規則性 (structural disorder), 膜透過性などが扱われる<sup>53),54)</sup>. 現在のハードウェアで可能な範囲では, 100  $\mu\text{m}$  程度のスケールの構造, 例えば筋肉<sup>55)</sup>や乳腺<sup>56)</sup>, 前立腺<sup>57)</sup>の腫瘍等が良い対象となるようである. 短い  $t$  では使用可能な最大  $b$  が限られる. 白質モデルの  $q$ - $t$  空間への一般化は今後の課題である. 現実的に可能な  $q$ - $t$  の範囲で信号に大きな寄与がある (つまりモデルに組み入れるべき) 因子はどれか. 長軸方向では軸索の蛇行や beading, Ranvier 絞輪, 短軸方向では packing geometry 等の影響が, 現在注目されている<sup>23),58),59)</sup>.

本筋から少し逸れるが,  $q$ - $t$  imaging は既に疾患で興味深い知見が幾つかある. 急性期脳梗塞<sup>60),61)</sup>や類上皮嚢胞<sup>62)</sup>では ADC 低下は  $t$  を短くすると目立たなくなることが知られ (Fig. 4), したがって ADC 低下の原因は“真の”拡散係数 ( $D_{t=0}$ ) の低下ではなく, ある程度長い (臨床機で観察可能なレベルの) スケールの構造による拡散制限である. それぞれ, 軸索の beading やケラチン層によると考察されている. ADC は長きに渡り臨床的に最も有用な定量値であり続けているが, 更に一歩進んで, 病態ごとの ADC 低下の原因に迫るイメージングに今後期待がもたれる.

## 6. 灰白質

本来は白質用に提案されたモデルを灰白質に用いた研究も既に多くある. 最近の撮像の高速化と高分解能化<sup>63)</sup>によって, 拡散 MRI で皮質の層構造に迫るような研究も可能になりつつある<sup>64),65)</sup>. ただしモデルについていえば, 現在のところ, 灰白質でどんなモデルが適切かは白質以上によく分かっていない. 例えば, 前述のように白質では高  $b$  での信号は  $b^{-1/2}$  に比例し“stick”の存在を示唆するが, McKinnon ら<sup>25)</sup>

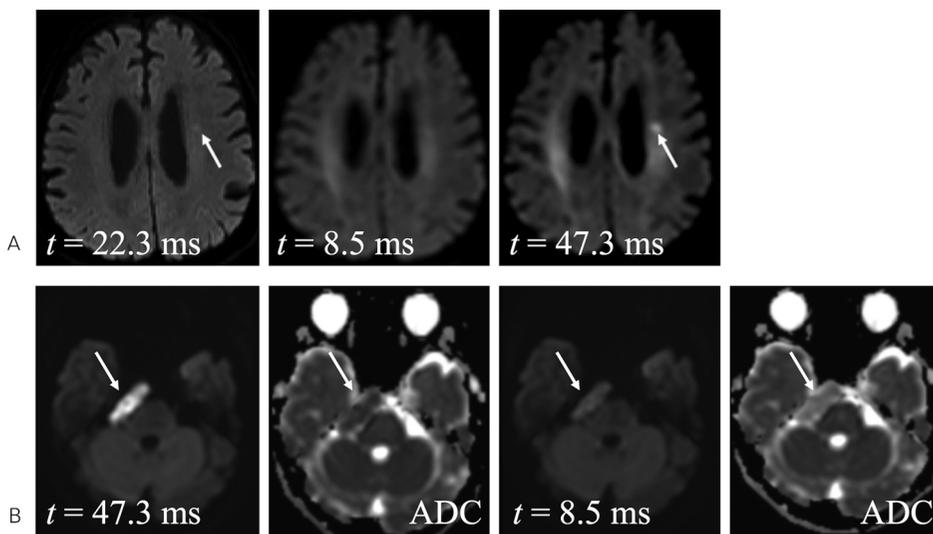


Fig. 4. DWI signal intensity and ADC dependent on the diffusion time. A. acute infarction, B. epidermoid cyst. Reproduced from Reference 61&62 with permission.

は灰白質ではおおよそ  $b^{-1}$  に比例すると報告している。これは Yablonskiy ら<sup>5)</sup>が記載した統計的な式に近い。白質の場合とは違うコンパートメントの定義をすべきなのか、ニューロンやグリアの細胞膜を介した交換<sup>17)</sup>を考慮すべきなのか、あるいは更に別の要因があるのか、説明が待たれる。

### 終わりに

拡散 MRI の白質モデルについて、現状と今後の展望を概説した。現行手法の疑問点について長く述べたが、これまでに多くの試みがなされた結果、残る課題はかなりのところまで絞り込まれているとポジティブに考えたい。特に正常白質での  $t \rightarrow \infty$  の領域のモデルについては、議論は（ゆっくりとはあるが）収束に向かっていると感じられる。また、撮像・解析の開発と臨床研究での使用は、一方通行ではなく、逐次的なサイクルとして捉えられる<sup>2)</sup>。完成品ではないモデルを症例で使用する意味は、手法の利点だけでなく問題点を明らかにして開発に投げ返すことにもある。そのためにも、モデルと対象の病態とをできる限り理解し、結果の解釈を慎重に行う必要がある。あるいは、理論はどうでも、疾患で有用なコントラストがつけばそれでよいというアプローチもアリである（急性期脳梗塞の ADC 低下は、その理由が不明であっても有用である）。しかし、モデルは殆ど無数に定義できるので盲目的探索で有用なコントラストに行き当たる可能性は低く、やはり病態と拡散現象の理解が効率的な探索には必要になるだろう<sup>4)</sup>。本稿が少しでもそれらの助けになれば幸いである。

### 文 献

- Novikov DS, Jespersen SN, Kiselev VG, et al. : Quantifying brain microstructure with diffusion MRI : Theory and parameter estimation. *eprint arXiv : 160909144* 2016 Dec 6. [Epub ahead of print]
- Alexander DC, Dyrby TB, Nilsson M, et al. : Imaging brain microstructure with diffusion MRI : practicality and applications. *NMR Biomed* <http://doi.org/10.1002/nbm.3841>
- Jelescu IO, Budde MD. Design and validation of diffusion MRI models of white matter. *Front Phys* 2017 ; 5 : 1432-1418
- Kiselev VG : Fundamentals of diffusion MRI physics. *NMR Biomed* 2017 ; 30 : e3602
- Yablonskiy DA, Sukstanskii AL. Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. *NMR Biomed* 2010 ; 23 : 661-681
- Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. : Diffusional kurtosis imaging : the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005 ; 53 : 1432-1440
- Jones DK, Knösche TR, Turner R : White matter integrity, fiber count, and other fallacies : the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage* 2013 ; 73 : 239-254
- West KL, Kelm ND, Carson RP, et al. : Myelin volume fraction imaging with MRI. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.067>
- Assaf Y, Blumenfeld-Katzir T, Yovel Y, et al. : Axciliber : a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magn Reson Med* 2008 ; 59 : 1347-1354
- Alexander DC, Hubbard PL, Hall MG, et al. : Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI. *NeuroImage* 2010 ; 52 : 1374-1389
- Huang SY, Nummenmaa A, Witzel T, et al. : The impact of gradient strength on in vivo diffusion MRI estimates of axon diameter. *NeuroImage* 2015 ; 106 : 464-472
- Nilsson M, Lasič S, Drobnjak I, et al. : Resolution limit of cylinder diameter estimation by diffusion MRI : the impact of gradient waveform and orientation dispersion. *NMR Biomed* 2017 ; 30 : e3711
- Innocenti GM, Caminiti R, Aboitiz F. Comments on the paper by Horowitz et al. (2014). *Brain Struct Funct* <http://doi.org/10.1007/s00429-014-0974-7>
- Novikov DS, Kiselev VG : Effective medium theory of a diffusion-weighted signal. *NMR Biomed* 2010 ; 23 : 682-697
- Novikov DS, Veraart J, Jelescu IO, et al. : Mapping orientational and microstructural metrics of neuronal integrity with in vivo diffusion MRI. 2016 Sep 28. [Epub ahead of print]
- Reisert M, Kellner E, Dhital B, et al. : Disentan-

- gling micro from mesostructure by diffusion MRI : A Bayesian approach. *NeuroImage* 2017 ; 147 : 964–975
- 17) Yang DM, Huettnner JE, Bretthorst GL, et al. : Intracellular water preexchange lifetime in neurons and astrocytes. *Magn Reson Med* 2018 ; 79 : 1616–1627
  - 18) Veraart J, Fieremans E, Novikov DS. Universal power-law scaling of water diffusion in human brain defines what we see with MRI. *eprint arXiv : 160909144* 2016 Sep 28. [Epub ahead of print]
  - 19) Dhital B, Kellner E, Kiselev VG, Reiser M : The absence of restricted water pool in brain white matter. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.051>
  - 20) Harkins KD, Does MD : Simulations on the influence of myelin water in diffusion-weighted imaging. *Phys Med Biol* 2016 ; 61 : 4729–4745
  - 21) Lin M, He H, Tong Q, et al. : Effect of myelin water exchange on DTI-derived parameters in diffusion MRI : Elucidation of TE dependence. *Magn Reson Med* 2018 ; 79 : 1650–1660
  - 22) Nilsson M, Lätt J, van Westen D, et al. : Noninvasive mapping of water diffusional exchange in the human brain using filter-exchange imaging. *Magn Reson Med* 2013 ; 69 : 1573–1581
  - 23) Fieremans E, Burcaw LM, Lee HH, et al. : In vivo observation and biophysical interpretation of time-dependent diffusion in human white matter. *NeuroImage* 2016 ; 129 : 414–427
  - 24) Jespersen SN, Olesen JL, Hansen B, Shemesh N : Diffusion time dependence of microstructural parameters in fixed spinal cord. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.039>
  - 25) McKinnon ET, Jensen JH, Glenn GR, Helpert JA : Dependence on b-value of the direction-averaged diffusion-weighted imaging signal in brain. *Magn Reson Imaging* 2017 ; 36 : 121–127
  - 26) Wachowicz K, Snyder RE. Assignment of the T (2) components of amphibian peripheral nerve to their microanatomical compartments. *Magn Reson Med* 2002 ; 47 : 239–245
  - 27) Bonilla I, Snyder RE. Transverse relaxation in rat optic nerve. *NMR Biomed* 2007 ; 20 : 113–120
  - 28) Dortch RD, Apker GA, Valentine WM, et al. : Compartment-specific enhancement of white matter and nerve ex vivo using chromium. *Magn Reson Med* 2010 ; 64 : 688–697
  - 29) Veraart J, Novikov DS, Fieremans E : TE dependent Diffusion Imaging (TEdDI) distinguishes between compartmental T2 relaxation times. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.030>
  - 30) Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC : NODDI : practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage* 2012 ; 61 : 1000–1016
  - 31) Daducci A, Canales-Rodríguez EJ, Zhang H, et al. : Accelerated microstructure imaging via convex optimization (AMICO) from diffusion MRI data. *NeuroImage* 2015 ; 105 : 32–44
  - 32) Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.097>
  - 33) Billiet T, Vandenbulcke M, Mädler B, et al. : Age-related microstructural differences quantified using myelin water imaging and advanced diffusion MRI. *Neurobiol Aging* 2015 ; 36 : 2107–2121
  - 34) Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. : Utility of a multiparametric quantitative MRI model that assesses myelin and edema for evaluating plaques, periplaque white matter, and normal-appearing white matter in patients with multiple sclerosis : a feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017 ; 38 : 237–242
  - 35) Grussu F, Schneider T, Tur C, et al. : Neurite dispersion : a new marker of multiple sclerosis spinal cord pathology? *Ann Clin Transl Neurol* 2017 ; 4 : 663–679
  - 36) Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, et al. : Gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease : evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *Hum Brain Mapp* 2017 ; 45 : 770
  - 37) Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, et al. : Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease. *Eur Radiol* 2016 ; 26 : 2567–2577
  - 38) Irie R, Tsuruta K, Hori M, et al. : Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Jpn J Radiol* 2017 ; 35 : 25–30
  - 39) Kamiya K, Hori M, Irie R, et al. : Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuro-*

- image Clin 2017 ; 14 : 663–671
- 40) Stikov N, Campbell JSW, Stroh T, et al. : In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2015 ; 118 : 397–405
  - 41) Sepehrband F, Clark KA, Ullmann JFP, et al. : Brain tissue compartment density estimated using diffusion-weighted MRI yields tissue parameters consistent with histology. *Hum Brain Mapp* 2015 ; 36 : 3687–3702
  - 42) Hutchinson EB, Avram AV, Irfanoglu MO, et al. : Analysis of the effects of noise, DWI sampling, and value of assumed parameters in diffusion MRI models. *Magn Reson Med* 2017 ; 78 : 1767–1780
  - 43) Szafer A, Zhong J, Gore JC : Theoretical model for water diffusion in tissues. *Magn Reson Med* 1995 ; 33 : 697–712
  - 44) Novikov DS, Fieremans E. Relating extracellular diffusivity to cell size distribution and packing density as applied to white matter. 2012. [Epub ahead of print]
  - 45) Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, et al. : Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2013 ; 34 : 2747–2766
  - 46) Jelescu IO, Veraart J, Fieremans E, Noviko DS : Degeneracy in model parameter estimation for multi-compartmental diffusion in neuronal tissue. *NMR Biomed* 2016 ; 29 : 33–47
  - 47) Lampinen B, Szczepankiewicz F, Mårtensson J, et al. : Neurite density imaging versus imaging of microscopic anisotropy in diffusion MRI : a model comparison using spherical tensor encoding. *NeuroImage* 2017 ; 147 : 517–531
  - 48) Chuhutin A, Hansen B, Jespersen SN : Precision and accuracy of diffusion kurtosis estimation and the influence of b-value selection. *NMR Biomed* 2017 ; 111 : e3777
  - 49) Dhital B, Reisert M, Kellner E, Kiselev VG. Intra-axonal Diffusivity in Brain White Matter. arXiv : 1712.04565v1 [physics.bio-ph] 12 Dec 2017. 2017 Dec 14. [Epub ahead of print]
  - 50) Tournier J-D, Calamante F, Gadian DG, Connelly A : Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 2004 ; 23 : 1176–1185
  - 51) Jeurissen B, Tournier JD, Dhollander T, et al. : Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage* 2014 ; 103 : 411–426
  - 52) Reisert M, Kiselev VG, Dhital B, et al. MesoFT : Unifying Diffusion Modelling and Fiber Tracking. In : *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2014*. Vol 8675. Lecture Notes in Computer Science. Cham : Springer, 2014 : 201–208
  - 53) Novikov DS, Jensen JH, Helpert JA, Fieremans E : Revealing mesoscopic structural universality with diffusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 5088–5093
  - 54) Reynaud O : Time-dependent diffusion MRI in cancer : Tissue modeling and applications. *Front Phys* 2017 ; 5 : 581
  - 55) Fieremans E, Lemberskiy G, Veraart J, et al. : In vivo measurement of membrane permeability and myofiber size in human muscle using time-dependent diffusion tensor imaging and the random permeable barrier model. *NMR Biomed* 2016 ; 30 : e3612
  - 56) Iima M, Nobashi T, Imai H, et al. : Effects of diffusion time on non-Gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI parameters in breast cancer and hepatocellular carcinoma xenograft models. *Acta Radiol Open* 2018 ; 7 : 205846011775156
  - 57) Lemberskiy G, Rosenkrantz AB, Veraart J, et al. : Time-dependent Diffusion in Prostate Cancer. *Invest Radiol* 2017 ; 52 : 405–411
  - 58) De Santis S, Jones DK, Roebroeck A : Including diffusion time dependence in the extra-axonal space improves in vivo estimates of axonal diameter and density in human white matter. *NeuroImage* 2016 ; 130 : 91–103
  - 59) Burcaw LM, Fieremans E, Novikov DS : Mesoscopic structure of neuronal tracts from time-dependent diffusion. *NeuroImage* 2015 ; 114 : 18–37
  - 60) Baron CA, Kate M, Gioia L, et al. : Reduction of diffusion-weighted imaging contrast of acute ischemic stroke at short diffusion times. *Stroke* 2015 ; 46 : 2136–2141
  - 61) Hori M, Irie R, Suzuki M, Aoki S : Teaching neuroimages : obscured cerebral infarction on MRI. *Clin Neuroradiol* 2017 ; 27 : 519–520
  - 62) Andica C, Hori M, Kamiya K, et al. : Spatial restriction within intracranial epidermoid cysts observed using short diffusion-time diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med Sci* <http://doi.org/10.2463/mrms.cr.2017-0111>

- 63) Setsompop K, Fan Q, Stockmann J, et al. : High-resolution in vivo diffusion imaging of the human brain with generalized slice dithered enhanced resolution : Simultaneous multislice (gSlider-SMS). *Magn Reson Med* 2018 ; 79 : 141-151
- 64) Assaf Y : Imaging laminar structures in the gray matter with diffusion MRI. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.096>
- 65) Ganepola T, Nagy Z, Ghosh A, et al. : Using diffusion MRI to discriminate areas of cortical grey matter. *NeuroImage* <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.046>

## Diffusion MR Models of White Matter : A Better Understanding of NODDI and Beyond

Kouhei KAMIYA<sup>1,2</sup>, Ryusuke IRIE<sup>1,2</sup>, Masaaki HORI<sup>2</sup>,  
Shigeki AOKI<sup>2</sup>, Osamu ABE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Radiology, the University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-0033*

<sup>2</sup>*Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine*

Diffusion MRI is a unique imaging modality that enables us to probe the microstructural properties of tissues at orders of magnitude below nominal image resolution. Especially, biophysical modeling approaches are now attracting a lot of attention, as they provide quantities that are seemingly specific to microstructural properties, such as axon density. Among several models, neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) has become very popular and is extensively used in clinical research. However, to date, no definite consensus has been reached on a method to parameterize the complex microstructure of the brain white matter. Because diffusion biophysical modeling in clinical studies often lacks means of direct validation, we need to interpret the results from a critical viewpoint, with understanding of the behavior of the model when its constraints/assumptions are violated. This article aims to provide a brief overview of the models in current use, with focus on the model constraints/assumptions and their backgrounds.