

МЕТОДИКА «ДВОЙНОГО ПОСТРОЕНИЯ» ПРИ МРТ С ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ, ПРИМЕНЯЕМАЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ

Н.И. Сергеев

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, г. Москва
г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: Sergeev_n@rncrr.ru*

Проанализированы данные 50 пациентов, получающих химиолучевое лечение по поводу метастатического поражения осевого скелета. Предложенная методика «двойного построения» магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением позволяет более точно оценивать ранние результаты лечения.

Ключевые слова: онкология, магнитно-резонансная томография, костные метастазы.

MRI TECHNIQUE OF DYNAMIC CONTRAST ENHANCEMENT APPLIED TO THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF
CHEMO-RADIATION TREATMENT OF SECONDARY BONE LESIONS

N.I. Sergeev

*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russian Health Ministry, Moscow
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: Sergeev_n@rncrr.ru*

The data of 50 patients treated with chemo-radiotherapy treatment for metastatic lesions of the axial skeleton. The proposed technique MRI ADC «dual construct» can more accurately assess the early results of treatment.

Key words: oncology, magnetic resonance imaging, bone metastases.

Кости осевого скелета являются одной из наиболее частых локализаций метастазирования многих злокачественных опухолей [6]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что для постановки диагноза при классической рентгенографии необходимо не менее 30 % потери костного матрикса, что предполагает довольно поздние сроки развития метастатического процесса [2, 9]. Другим методом, широко используемым при диагностике костных метастазов, является остеосцинтиграфия, которая также имеет ряд ограничений в виде «холодных» очагов, не накапливающих РФП, существенное количество ложно-положительных результатов ввиду относительно низкой специфичности [4, 12].

С введением МРТ в клиническую практику диагностика очагового поражения костей значительно улучшилась за счет получения четкого изображения анатомических структур, сокращения сроков выявления изменений [1]. С одной стороны, это является преимуществом метода и позволяет определять начальные костные изменения, но, с другой стороны, ввиду ранней визуализации большого количества патологических изменений различного генеза встает вопрос о дифференциальной диагностике [3]. Известно, что внутривенное контрастное усиление

значительно повышает информативность любого диагностического метода [14]. Однако оценка характера распределения контрастного агента в костных очагах представляет собой определенные трудности ввиду их небольших размеров, особенностей строения, кровоснабжения и контрастирования костей в целом [8].

Основными методами лечения метастатического поражения костей является лучевая терапия, химиотерапия, а также их сочетание. При этом, учитывая анатомические и физиологические особенности строения костной ткани, проявления положительного эффекта от лечения или прогрессирования заболевания в большинстве случаев по временному интервалу и характеру изменений отличаются от подобных процессов в других тканях человеческого организма. При наличии сопутствующих заболеваний, длительном неспецифическом анамнезе, несоответствии клинической и рентгенологической картины для постановки диагноза данных стандартного контрастирования может быть недостаточно [5, 7, 13].

В настоящее время в практике КТ-МРТ-исследований используется болюсное внутривенное введение контрастного средства, которое

имеет большую диагностическую ценность за счет оценки скорости прохождения и распределения контраста в мягких тканях исследуемого организма во времени, соответствующем фазам циркуляции крови [10, 11]. В подавляющем большинстве исследований методика проведения контрастирования и последующий анализ результатов ориентированы на органы и системы без учета костной ткани. С учетом этого имеется необходимость повышения эффективности методики контрастного усиления в МРТ, используемой при оценке результатов химиолучевого лечения метастатического поражения костей.

Цель исследования – повысить эффективность методики динамического контрастного усиления (ДКУ) для более достоверной оценки результатов химиолучевого лечения метастатического поражения костей.

Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов, получивших химиолучевое лечение по поводу метастатического поражения костей осевого скелета. Первичным заболеванием у 25 пациентов являлся рак молочной железы, у 25 – рак предстательной железы. Все больные получали химиолучевую терапию в соответствии с индивидуальным планом лечения, при этом у 40 пациентов присутствовал болевой синдром различной степени выраженности, обусловленный метастазами в кости. У 10 пациентов болевой синдром отсутствовал, однако им с учетом диагностированных костных метастазов было проведено от 2 до 6 курсов полихимиотерапии.

Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная терапия с контрастным усилением перед лечением, затем через 1 и 4 мес после начала лечения. При этом в 25 случаях были проведены обычное внутривенное контрастирование, а также динамическое контрастное усиление. Исследования выполнялись на высокопольном магнитно-резонансном томографе фирмы «Тошиба», Atlas 1.5T. В качестве контрастного агента использовались препараты гадолиниевого ряда: «Магневист», «Омнискан», «Оптимарк». Для болюсного введения применялся автоматический инжектор «Оптистар», имеющий две колбы: первая заполнялась парамагнетиком в дозировке 15–20 мл, вторая – физиологическим раствором,

30 мл. Скорость введения составляла от 1,0 до 3,0 мл/сек, в среднем – 2,0 мл/сек, что, в первую очередь, определялось состоянием вен пациента, а также сердечно-сосудистой системы. Алгоритм сканирования был пятифазным: нативная фаза (до введения контраста); артериальная фаза – на 25 сек после введения парамагнетика; венозная фаза – через 25 сек; ранняя отсроченная фаза (возможно 2 повторения подряд) – в интервале от 2 до 3 мин; поздняя фаза – на 5–6 мин. Для стандартизации исследования использовались следующие временные параметры:

- 1) нативная фаза – 0 сек;
- 2) артериальная фаза – пауза 25 сек;
- 3) венозная фаза – пауза 25 сек;
- 4) ранняя отсроченная фаза – пауза 50 сек;
- 5) поздняя отсроченная фаза – пауза 150 сек.

При этом использовались динамические протоколы по T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, время одной последовательности для аксиальных срезов составляло 14 сек, для фронтальных и сагиттальных срезов – 16 сек.

При анализе полученных данных изображения необходимо выстраивать в зависимости от времени, а не от пространственного расположения срезов, как это происходит при стандартном исследовании. Это значит, что томограммы, выполненные на одном и том же уровне, располагаются последовательно в ряд от нативной до поздней фазы, что позволяет построить кривую распределения контрастного агента в сосудистом русле в зависимости от времени в любой точке. Для этого на рабочей станции или непосредственно на рабочей консоли на фазовой серии томограмм выделялся интересующий нас участок, по форме соответствующий геометрически правильному кругу площадью 10×10 мм. При построении необходимо соблюдать пространственно-анатомические ориентиры, исключать крупные сосуды (рис. 1).

В результате постпроцессинга мы получаем график распределения контрастного вещества в заданной точке, при этом ось «Х» характеризуется параметром «время», ось «Y» – условным цифровым значением, характеризующим уровень накопления и выведения парамагнетика. Здесь важно отметить, что на данный момент, с учетом технических особенностей метода, для магнитно-резонансной томографии не существует единой общепринятой системы оценки уровня яркости/

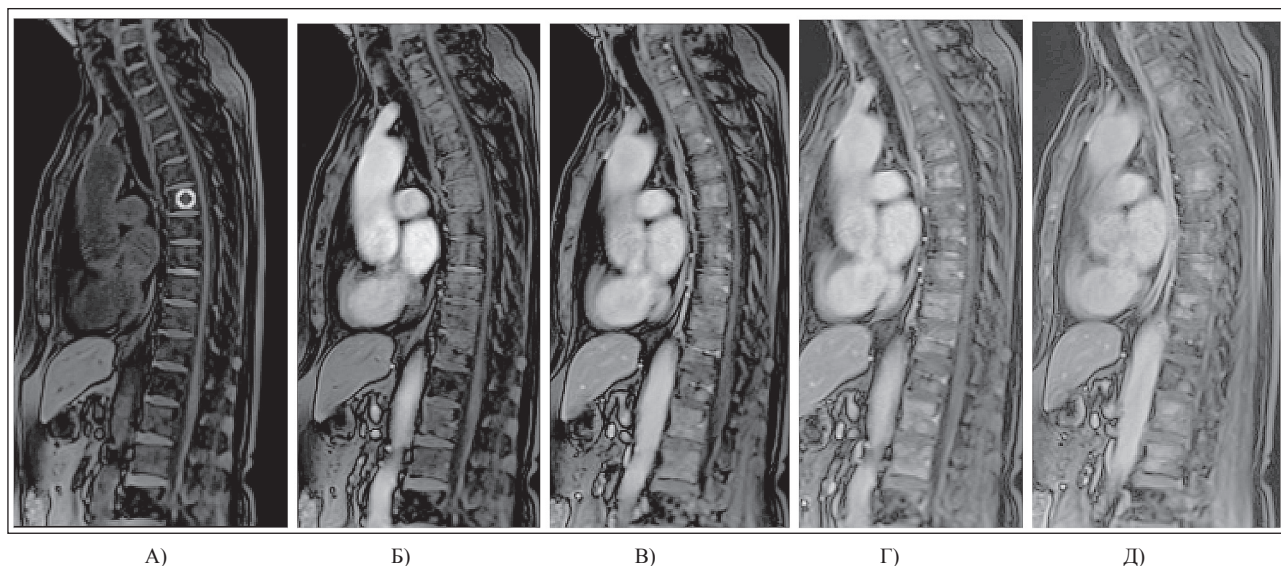


Рис. 1. Пациент И., 1951 г.р., диагноз: аденокарцинома легкого, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника. Динамическое контрастное усиление магнитно-резонансной томографии. А) – нативная фаза с выделенной зоной анализа в теле Th6; Б) – артериальная фаза; В) – венозная фаза; Г) – ранняя отсроченная фаза; Д) – поздняя отсроченная фаза

контрастности изображений, как, например, единицы Хаунсфилда при компьютерной томографии. В результате этого каждым производителем применяются некие условные цифровые выражения, которые не рекомендуется рассматривать в отрыве от контекста, так как на разных томографах они могут отличаться друг от друга. При этом целесообразно использовать относительные величины, дающие информацию при сравнении значений, в первую очередь норма – патология. Для этого мы проанализировали характер распределения контраста в аорте, в неизменном теле позвонка, в паравертебральных мягких тканях, что было использовано для дальнейшей интерпретации результатов (рис. 2). При анализе результатов ДКУ оценивался максимальный уровень накопления контраста (пик), скорость накопления (нижнее значение по оси «Y» и интервал по оси «X») в артериальную фазу, характер распределения парамагнетика в венозную и отсроченные фазы.

После анализа структуры сигнальных характеристик метастазов в кости было отмечено, что приблизительно в 35 % наблюдений даже на небольшом участке поражения структура была весьма гетерогенной и вариабельной. Причинами этого является наличие сопутствующих, в том числе хронических, неспецифических изменений, диф-

фузный характер поражения, длительный анамнез онкологического заболевания. Также в 15 % случаев после лучевой или химиотерапии по поводу костных метастазов наблюдался субъективный положительный эффект в виде уменьшения болей, однако рентгенологическая картина оставалась

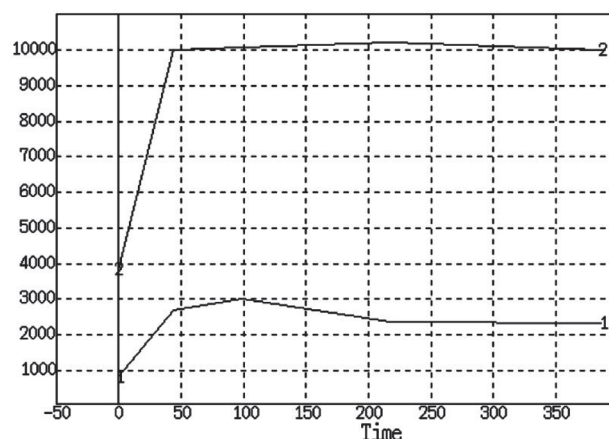


Рис. 2. Пациент И., 1951 г.р., диагноз: аденокарцинома легкого, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника, магнитно-резонансная томография – динамическое контрастное усиление. Графику 1 соответствует контрастирование в неизменном позвонке, графику 2 – характер распределения парамагнетика в метастатически пораженном позвонке

прежней. Исходя из этого, для получения более достоверной информации мы предлагаем использовать метод «двойного построения», для чего в зону анализа, круг размером 10×10 мм, встраиваем меньший круг, равный 5×5 мм. В результате получаем 2 графика, которые дают более точное представление о характере микроциркуляции в зоне интереса. Кроме того, подобную методику можно использовать при очагах поражения различного размера, в том числе диаметром 5 мм (рис. 2). Особенностью представленной методики является отсутствие дополнительных действий при выполнении болюсного контрастирования. Результаты ДКУ могут быть проанализированы как обычным способом, так и методом двойного построения.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности химиолучевого лечения метастатического поражения костей установлено, что у 31 пациента наблюдалась положительная динамика, у 13 – стабилизация процесса, у 6 – прогрессирование заболевания.

При этом у больных с регрессией опухоли на нативных МР-изображениях отмечалось незначительное изменение структуры очагов, при обычном внутривенном контрастном усилении характер контрастирования также существенно не изменялся –

определялось умеренно повышенное накопление парамагнетика в очагах, в 85 % случаев наблюдался «эффект выравнивания». Данные изменения характерны только для начального посттерапевтического периода, в дальнейшем у всех больных

отмечались признаки положительной динамики, видимые в стандартных МР-режимах.

При ДКУ в ранние сроки у 21 пациента стандартным методом было зарегистрировано незначительное снижение уровня и скорости накопления и выведения парамагнетика в различные фазы, у 7 пациентов – значительное изменение характера контрастирования. У 2 пациентов при «двойном построении» отмечено фазовое расхождение прямых с незначительным снижением пиковых значений.

При стабилизации процесса у 13 пациентов на нативных изображениях не отмечено существенных изменений, при этом клинически болевой синдром существенно не изменялся. При ДКУ, выполненном методом двойного построения, в 5 случаях уровень и скорость накопления контрастного агента не менялись, однако отмечалось фазовое расхождение кривых, что было затруднительно определить при стандартном анализе. Эти изменения соответствовали появлению в очаге неотчетливой неоднородности, видимой в стандартных режимах, что расценивалось как появление частичного ответа на лечение и являлось основанием для продолжения терапии. В дальнейшем этот вывод был подтвержден клиническими данными – уменьшением болевого синдрома.

При прогрессировании у 6 пациентов при стандартных исследованиях отмечено увеличение в размерах ранее определяемых очагов и появление новых. При ДКУ-МРТ во всех случаях наблюдалось повышение максимального уровня накопления парамагнетика, у 3 (50 %) больных –

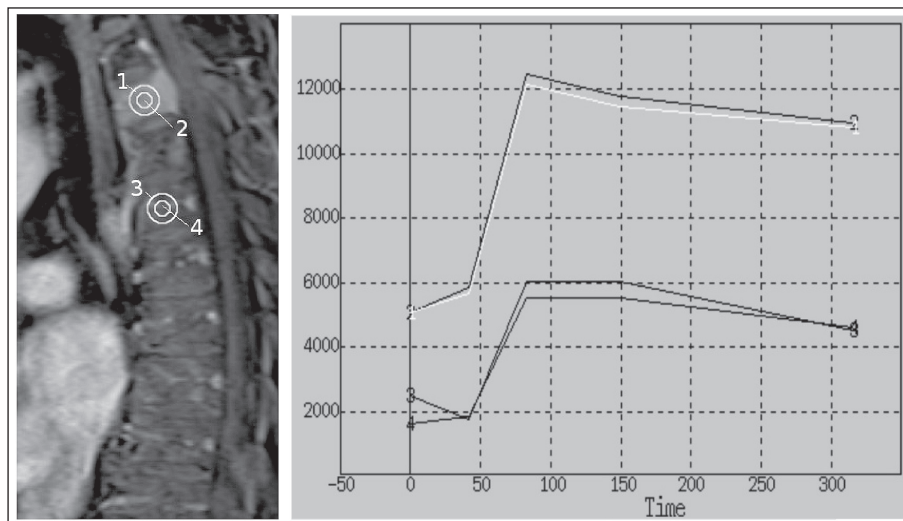


Рис. 3. Пациент Б., 1957 г.р., диагноз: аденокарцинома предстательной железы, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника. Магнитно-резонансная томография – динамическое контрастное усиление, методика двойного построения. Цифрами 1 и 2 обозначены участки пораженного позвонка, с отображением их типа циркуляции соответствующими графиками, характеризующими относительную однородность метастаза. Цифрам 3 и 4 соответствует зона анализа и график циркуляции неизменной костной ткани в непораженном позвонке

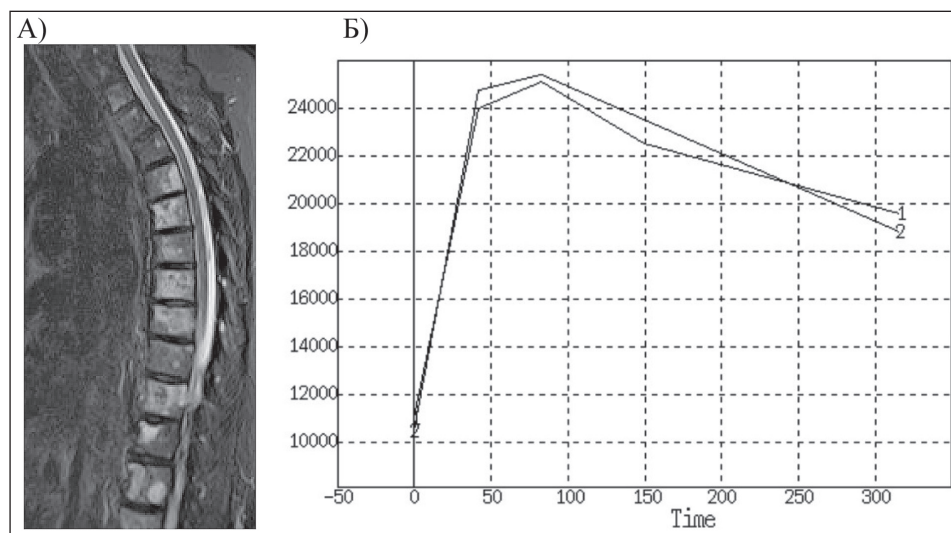


Рис. 4. Множественные метастатические поражения грудного отдела позвоночника. При МРТ (а) определяются множественные диффузно-очаговые изменения всех тел позвонков вторичного характера. При ДКУ (б) методом «двойного построения» отмечены высокие цифры накопления парамагнетика в очаге поражения, высокая скорость выведения в отсроченные фазы

увеличение скорости накопления и выведения контрастного препарата. Методом двойного построения в 2 случаях было также зарегистрировано наличие фазового расхождения кривых в результате продолженного роста, нарушения структуры, появления полостей распада.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Пациент П., 1946 г.р., с аденокарциномой предстательной железы, индекс Глиссона 6, уровень ПСА – 600 нг/мл, предъявлял жалобы на боли в области позвоночника. При остеосцинтиграфии выявлено множественное метастатическое поражение шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением грудного отдела позвоночника (рис. 4), в котором болевой синдром был наиболее выражен. При МРТ-ДКУ отмечались высокие показатели артериального пика, высокая скорость накопления и выведения парамагнетика, что характерно для метастатического поражения. Синхронное расположение кривых на графике, полученных при анализе методом «двойного построения», соответствовало достаточно однородной структуре очага поражения.

Больному была проведена системная лучевая терапия препаратами стронция с активностью 150 мКБ. На 3-й день после введения радиофармпрепарата пациент не отмечал значимого уменьшения болей. При сравнении данных МРТ-ДКУ,

полученных до лечения и через 3 дня после введения препаратов стронция, в стандартных режимах (T2ВИ, FS, T1ВИ) отмечалось незначительное изменение МР-картины в виде нерезко выраженных участков измененного сигнала, которые трудно было трактовать однозначно. При анализе результатов ДКУ отмечалось незначительное снижение артериального пика, что можно было расценить как начальные признаки положительного эффекта лечения. Результатом анализа методики «двойного построения» являлось фазовое расхождение кривых, что являлось следствием появления неоднородности в очаге в результате раннего ответа на лечение и подтверждало данные ДКУ.

В течение следующего месяца пациент отмечал постепенное уменьшение болевого синдрома. При МРТ-контроле с ДКУ через 1 мес после лечения, по сравнению с данными, полученными на 3-й день, отмечено значимое (в 2 раза) снижение артериального пика, при этом отсроченные фазы характеризовались снижением скорости выведения парамагнетика, с формированием плато на графиках. В стандартных режимах отмечено уменьшение интенсивности МР-сигнала в режимах FS, формирование костных кист с жидкостным содержимым (рис. 5). Клинически отмечалось уменьшение болевого синдрома более чем в 2 раза.

При сравнении результатов МРТ через 1 и через 3 мес (рис. 6) после начала лечения в стандартных режимах отмечается появление новых костных

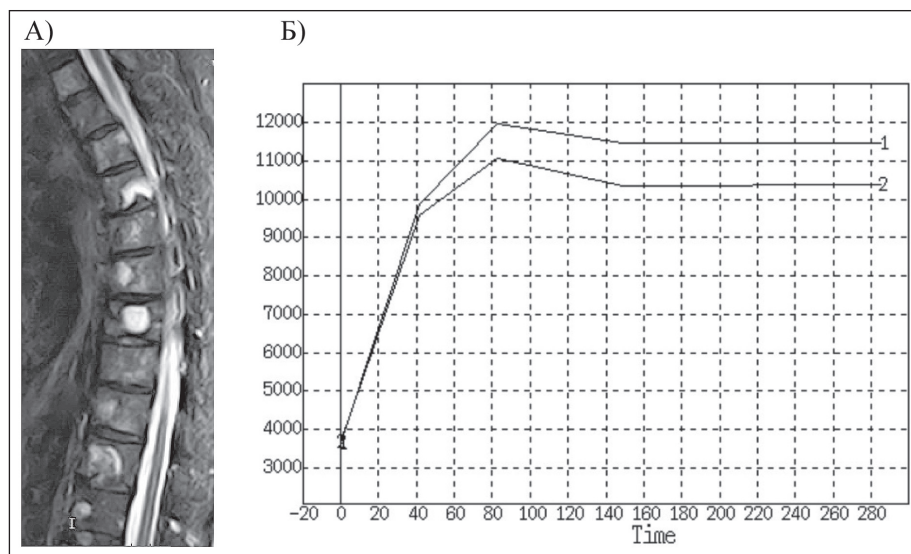


Рис. 5. Множественные метастатические поражения грудного отдела позвоночника. При МРТ (а) определяется снижение гиперинтенсивного сигнала от большинства пораженных позвонков, формирование костных кист в телах позвонков. При ДКУ (б) методом «двойного построения» отмечено снижение максимальных значений накопления контрастного средства в артериальную фазу (с 24 000 до 12 000 у.е.), а также уменьшение скорости выведения в отсроченные фазы

кист в проекции бывших метастатических очагов, снижение диффузного гиперинтенсивного сигнала от тел измененных позвонков. При сравнительном анализе результатов ДКУ отмечалось умеренное снижение максимальных значений накопления парамагнетика, исчезновение артериального пика как такового. При «двойном построении» выявлено уменьшение фазового расхождения кривых, что соответствовало поздним постлучевым изменениям в телах позвонков.

Таким образом, для оценки эффекта химиолучевого лечения по поводу метастатического поражения костей мы рекомендуем выполнять

магнитно-резонансную томографию с динамическим контрастным усилением по указанной методике. Это позволяет получать более точную диагностическую информацию на максимально ранних этапах после начала лечения, дает более точное представление о структурных изменениях в зоне интереса.

Выводы

При анализе полученных данных установлено, что метод «двойного построения» при динамическом контрастном усилении, позволяет раньше определять посттерапевтические изменения, так

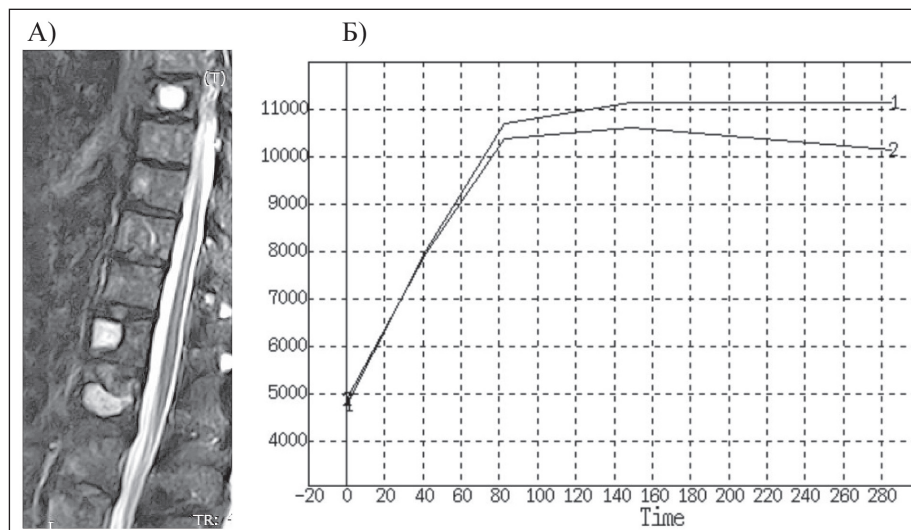


Рис. 6. Множественные метастатические поражения грудного отдела позвоночника. При МРТ (а) в сравнении с предыдущими данными определяется исчезновение гиперинтенсивного сигнала от большинства пораженных позвонков, формирование костных кист в телах позвонков. При ДКУ (б) методом «двойного построения» отмечено умеренное снижение уровня накопления, исчезновение артериального пика

как методика в основе имеет функциональный компонент и способна учитывать неоднородность изменений. Ее преимуществом является отсутствие дополнительных технических манипуляций. Чувствительность методики составила 96,5 %, и в большинстве случаев динамика наблюдаемых изменений может быть зарегистрирована уже через 1 нед после лечения, в то время как стандартные методики не всегда обладают такой возможностью и обычно используются не менее чем через 2 нед после начала терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахадов Т.А., Панов В.А., Айххофф У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. М., 2000. С. 16–132.
2. Ахмеджанов Ф.М. Лучевая диагностика скелетно-мышечной системы // Современные тенденции комплексной диагностики и лечения заболеваний костно-мышечной системы: Матер. науч.-практ. конф. М., 2004. С. 3–6.
3. Сергеев Н.И., Нуднов Н.В. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии с использованием болюсного контрастного усиления // Электронный журнал «Вестник рентгенодиагностики». 2012. № 12 (4). URL: http://mcr.ru/novosti/docs/v12_vol4.pdf (дата обращения: 15.10.14).
4. Сергеев Н.И. Лучевые методы в диагностике метастатического поражения костной системы // Медицинская визуализация. 2011. № 4. С. 46–47.
5. Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.И. МРТ в диагностике и мониторинге эффективности лечения метастатического поражения костных структур // Современные тенденции комплексной диагностики и лечения скелетно-мышечной системы: Сб. докладов 5 науч.-практ. конф. М., 2004. С. 233–235.
6. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология. Национальное руководство. М., 2008. 648 с.
7. Guillevin R., Vallee J.N., Lafitte F., Manuel C., Duverneuil N.M., Chiras J. Spine metastasis imaging: review of the literature // J. Neuroradiol. 2007. Vol. 34 (5). P. 311–321.
8. Guo J.-Y., Reddick W.E. DCE-MRI pixel-by-pixel quantitative curve pattern analysis and its application to osteosarcoma // J. Magn. Reson. Imaging. 2009. Vol. 30 (1). P. 177–184. doi: 10.1002/jmri.21785.
9. Hall F.M. Imaging bone metastases in breast cancer // Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185 (4). P. 1082.
10. Kayhan A., Yang C., Soyulu F.N., Lakadamyali H., Sethi I., Karczmar G., Stadler W., Oto A. Dynamic contrast-enhanced MR imaging findings of bone metastasis in patients with prostate cancer // World J. Radiol. 2011. Vol. 3 (10). P. 241–245. doi: 10.4329/wjrv.v3.i10.241.
11. Michoux N., Simoni P., Tombal B., Peeters F., Machiels J.P., Lecouvet F. Evaluation of DCE-MRI postprocessing techniques to assess metastatic bone marrow in patients with prostate cancer // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36 (4). P. 308–315. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.10.002.
12. Sohaib S.A., Cook G., Allen S.D., Hughes M., Eisen T., Gore M. Comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer // J. Radiol. 2009. Vol. 82 (980). P. 632–639. doi: 10.1259/bjr/52773262.
13. Vaccaro A., Prisco M.R., Gatta G. Multimodal imaging in bone metastases // J. Recent Prog. Med. 2012. Vol. 103 (11). P. 397–403. doi: 10.1701/1166.12877. Review. Italian.
14. Yang C., Karczmar G.S., Medved M., Oto A., Zamora M., Stadler W.M. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis // Magn. Reson. Med. 2009. Vol. 61 (4). P. 851–859. doi: 10.1002/mrm.21912.

Поступила 24.11.14

REFERENCES

1. Ahadov T.A., Panov V.A., Ajhhofov U. Magnetic resonance imaging of the spinal cord and vertebral column. M., 2000. P. 16–132. [in Russian]
2. Ahmedzhanov F.M. Diagnostic imaging of the musculoskeletal system // Sovremennye tendencii kompleksnoj diagnostiki i lechenija zabolevanij kostno-myshechnoj sistemy: Mater. nauch.-prakt. konf. M., 2004. P. 3–6. [in Russian]
3. Sergeev N.I., Nudnov N.V. Differential diagnosis between benign and malignant vertebral lesions using contrast-enhanced magnetic resonance imaging // Vestnik rentgenoradiologii. 2012. № 12 (4). URL: http://mcr.ru/novosti/docs/v12_vol4.pdf (data obrashheniya: 15.10.14). [in Russian]
4. Sergeev N.I. Diagnostic imaging of bone metastases // Medicinskaja vizualizacija. 2011. № 4. P. 46–47. [in Russian]
5. Harchenko V.P., Kotljarov P.M., Sergeev N.I. The role of MPT in diagnosis and monitoring of the response of bone metastases to treatment // Sovremennye tendencii kompleksnoj diagnostiki i lechenija skeletno-myshechnoj sistemy: Sb. dokladov 5 nauch.-prakt. konf. M., 2004. P. 233–235. [in Russian]
6. Chissov V.I., Davydov M.I. Oncology. National guideline. M., 2008. 648 p. [in Russian]
7. Guillevin R., Vallee J.N., Lafitte F., Manuel C., Duverneuil N.M., Chiras J. Spine metastasis imaging: review of the literature // J. Neuroradiol. 2007. Vol. 34 (5). P. 311–321.
8. Guo J.-Y., Reddick W.E. DCE-MRI pixel-by-pixel quantitative curve pattern analysis and its application to osteosarcoma // J. Magn. Reson. Imaging. 2009. Vol. 30 (1). P. 177–184. doi: 10.1002/jmri.21785.
9. Hall F.M. Imaging bone metastases in breast cancer // Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185 (4). P. 1082.
10. Kayhan A., Yang C., Soyulu F.N., Lakadamyali H., Sethi I., Karczmar G., Stadler W., Oto A. Dynamic contrast-enhanced MR imaging findings of bone metastasis in patients with prostate cancer // World J. Radiol. 2011. Vol. 3 (10). P. 241–245. doi: 10.4329/wjrv.v3.i10.241.
11. Michoux N., Simoni P., Tombal B., Peeters F., Machiels J.P., Lecouvet F. Evaluation of DCE-MRI postprocessing techniques to assess metastatic bone marrow in patients with prostate cancer // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36 (4). P. 308–315. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.10.002.
12. Sohaib S.A., Cook G., Allen S.D., Hughes M., Eisen T., Gore M. Comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer // J. Radiol. 2009. Vol. 82 (980). P. 632–639. doi: 10.1259/bjr/52773262.
13. Vaccaro A., Prisco M.R., Gatta G. Multimodal imaging in bone metastases // J. Recent Prog. Med. 2012. Vol. 103 (11). P. 397–403. doi: 10.1701/1166.12877. Review. Italian.
14. Yang C., Karczmar G.S., Medved M., Oto A., Zamora M., Stadler W.M. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis // Magn. Reson. Med. 2009. Vol. 61 (4). P. 851–859. doi: 10.1002/mrm.21912.