arXiv:2303.05464v1 [physics.med-ph] 9 Mar 2023

通过训练数据分布设计，利用机器学习解决定量磁共振成像模型退化

Michele Guerreri[1,2⋆]、Sean Epstein[1]、Hojjat Azadbakht[2]和 Hui Zhang[1]

[1] 计算机科学系与医学图像计算中心，伦敦大学学院，伦敦，英国 [2] AINOSTICS Ltd.，曼彻斯特，英国

摘要。 定量磁共振成像（qMRI）旨在通过建立模型，将未知组织属性与测量得到的磁共振成像信号联系起来，从而实现无创组织属性成像。估计这些未知量传统上需要进行模型拟合——这通常是一个迭代过程；如今则可以通过单次运行的机器学习（ML）方法完成。然而，定量磁共振成像信号模型的内在简并可能使此类参数估计变得复杂：不同的组织属性组合会产生相同的信号。尽管机器学习方法具有诸多优势，但它们能否解决这一问题仍不明确。不断增加的实证证据似乎表明，机器学习方法仍易受模型退化影响。本文证明，在适当条件下，机器学习可以解决这一问题。受近期关于训练数据分布对基于机器学习的参数估计影响的研究启发，我们提出通过设计训练数据分布来解决模型退化。我们对模型简并进行分类，并找出一种适用于所提方法的特定简并类型。我们以修订版 NODDI 模型和标准多壳层扩散磁共振成像数据为例，成功验证了这一策略。结果凸显了训练集设计的重要性；这一设计有望使机器学习能够准确估计组织属性。

关键词： 定量磁共振成像 · 机器学习 · 模型退化。

1 引言

定量磁共振成像（qMRI）生成的图像中，体素强度与组织属性存在定量关系；与传统定性磁共振成像相比，它有望实现更高的可重复性和可解释性。要获得这些优势，需要进行参数估计（将信号模型拟合到 qMRI 数据），而这也带来了定量磁共振成像实验面临的一些关键挑战：（1）由于需要迭代

⋆ m.guerreri@ucl.ac.uk 本文已投稿并被 2023 年医学图像处理（IPMI）会议接收。

最大化通常不具凹性的似然函数，计算成本较高；（2）为满足模型拟合所需的数据量增加，采集时间较长。

一些定量磁共振成像应用（例如微观结构成像）面临第三个挑战：多个参数组合会产生相同的定量磁共振成像信号 [8]。采用传统拟合方法时，这种退化会导致参数估计不稳定，无法确定正确的参数值。在某些情况下，可以通过丰富采集方案来解决退化问题。然而，由于硬件限制或采集时间的约束，这并非总是可行。

已有研究表明，监督机器学习（机器学习）能够应对这三项挑战中的两项。与传统方法相比，它的速度快几个数量级 [5,12,2], ，并且能够适应大幅缩短的采集方案 [5]。第三项挑战——信号简并——迄今尚未得到解决，并已被认定为现有机器学习方法的一项局限 [2]。

然而，虽然我们预计缩短采集方案会引入或加剧模型退化，但机器学习方法能够处理这些方案 [5] ，这表明在某些情况下，它们可能对退化具有鲁棒性。事实上，Bishop 和 Roach [3] 将信号简并认定为其开创性机器学习参数估计方法的一项局限。他们提出了一种简单的解决办法：找出参数空间中对应相同信号的退化区域，并在训练数据中删去这些区域，只保留其中一个。他们通过对训练数据施加先验，明确地解决了退化问题：将任何一对多映射（一个信号对应多个参数）手动简化为一对一映射。这一做法有效，但受限于先验选择的任意性：训练数据的截断并非由数据驱动。

本文提出一种方法，用于解决机器学习参数估计中遇到的信号简并。我们提出了 Bishop 和 Roach 方法的一种变体，以数据驱动的方式截断训练数据分布。我们的方法需要满足定量磁共振成像中常见的三个条件：**(i)** 使用常见采集方案时存在信号简并；**(ii)** 通过使用一种通常无法获得或访问的超采样采集方案，可以解决这种退化；**(iii)** 超采样方案显示，所有临床观测体素都只属于一组按常规方法无法区分的退化参数空间组合。如果满足这些条件，就可以通过剔除使用超采样方案时未观测到的退化参数组合，为常见采集方案构建最优机器学习训练数据集。

本研究以微观结构成像为例展示了我们的方法，但该方法适用于满足上述条件的任何定量磁共振成像应用。我们表明，将修订版 NODDI 模型 [6,7] 应用于常规多壳层扩散磁共振成像（dMRI）数据时所产生的退化，可以通过我们的方法加以解决。通过采集更丰富的张量值扩散编码数据 [16,15]，也可以解决这种退化。我们进一步表明，在我们提出的退化消除框架内训练的机器学习参数估计方法，应用于本质上存在退化的常规多壳层采集方案时，能够解决信号简并

方案。我们使用一个简单的前馈深度学习（DL）模型来表示机器学习。我们使用合成数据进行训练，并在未见过的体内数据上进行测试。

2 理论

本节首先介绍退化可分为的三类，然后说明它们对机器学习的不同影响，最后介绍所提出的方法。

2.1 模型退化对基于机器学习的参数估计的影响

传统上，参数估计涉及将由感兴趣的组织属性参数化的前向模型拟合到测量值。通过最大化某个似然函数，获得所求属性的最优值。在这种方法中，多个属性组合可能同样能够最大化似然函数，这一问题称为模型退化。虽然模型退化对传统参数估计的影响已得到充分理解，但其对基于机器学习的参数估计的影响尚未得到全面研究。本文通过推导训练期间纳入退化子集样本时机器学习的输出，来表征这种影响。

基于机器学习的参数估计通过学习函数 f_θ来实现，该函数由其可学习参数向量 θ参数化，能够将测量值 $x \in \mathbb{R}^M$ 准确映射到对应的组织属性 $y \in \mathbb{R}^K$。给定一组 N示例对 $[x_i, y_i], i = 1, ... N$作为训练样本，机器学习会学习能够最佳近似所需映射的最优 θ 。训练算法通常会最小化训练集的预测值与相应标签之间的均方误差（MSE）：

$$E_\theta = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\sum_{k=1}^{K}[f_\theta^k(x_i) - y_i^k]^2. \tag{1}$$

重要的是，对于任意给定的输入向量 x， f_θ 只会生成一个输出向量 y；该函数只能表示一对一或多对一映射。退化的多值对应关系无法表示 [3]。

不失一般性，我们假设退化样本子集是训练集中的前 n 个样本。对于该子集，每个样本都有一个不同的输出向量，但具有相同的输入，我们将其记为 x_d:

$$\forall i, j \in \{1, 2, ..., n\}, x_i = x_j = x_d \,\text{but}\, y_i \neq y_j. \tag{2}$$

那么，均方误差损失可分解为两项：一项涉及退化子集，另一项涉及其余样本，即

$$E_\theta = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{n}\sum_{k=1}^{K}\left[f_\theta^k(x_d) - y_i^k\right]^2 + \frac{1}{N}\sum_{i=n+1}^{N}\sum_{k=1}^{K}\left[f_\theta^k(x_i) - y_i^k\right]^2. \tag{3}$$

如果我们假设 f_θ 的参数化足够灵活，使得两个均方误差项都可以独立最小化，那么当.....时，训练得到的函数 f_θ将使涉及退化子集 E_θ^d 的项最小化

$$0 = \frac{\partial E_\theta^d}{\partial \theta} = \frac{2}{N} \sum_{k=1}^{K} \frac{\partial f_\theta^k(x_d)}{\partial \theta} \left[n f_\theta^k(x_d) - \sum_{i=1}^{n} y_i^k \right], \tag{4}$$

这意味着

$$\forall k \in \{1, 2, ..., K\}, f_\theta^k(x_d) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} y_i^k. \tag{5}$$

这表明，在训练过程中存在退化样本时，学习到的函数会将退化信号 x_d 映射到退化子集中组织属性的经验均值。这凸显了训练数据分布在决定学习映射方面可能发挥的重要作用：通过选择合适的训练数据分布，可以调整经验均值，从而得到所需的映射。

至关重要的是，这一结果的影响取决于退化的性质，大致可分为三类：
（1）确实掩盖生物学差异的退化，即不同的底层组织属性产生相同的信号；
（2）可能掩盖生物学差异的退化，但真实数据中只观察到一种非退化情况；
（3）对应于不存在生物学差异的退化。

类型（1）退化无法消除，类型（3）退化则无关紧要，因此类型（2）退化尤其值得关注，因为它可以通过机器学习加以消除。具体而言，从训练集中排除那些会导致退化、但在真实数据中并未观察到的组织属性组合后，机器学习框架在推理时应能正确估计通常观察到的组合。

2.2 解决退化的拟议方法

这里根据上述观察，介绍解决类型（2）退化的拟议流程。首先，针对给定的定量磁共振成像模型和标准采集方案，说明该方法得以实施所需的两个条件：
（i）使用标准协议采集的数据拟合模型时存在退化；（ii）存在能够解决该退化且包含标准协议作为子集的丰富协议。满足这两个条件时，即可将观察到的退化识别为类型（2）。

所提出的方法包含四个步骤，如图1所示：首先，针对给定的定量磁共振成像模型和标准协议，使用常规拟合方法对按标准协议采集的真实数据进行拟合，以确认存在退化（面板A）。其次，使用相同的常规拟合方法，确认按丰富协议采集的数据不存在退化（面板B）。第三，确认该退化属于类型（2）（面板C）。第四，

通过排除所有在第二步中未观测到的退化参数组合，构建优化训练集。随后，可使用优化后的参数分布，为所选定量磁共振成像模型和标准协议生成相应的磁共振成像信号，以训练机器学习模型。

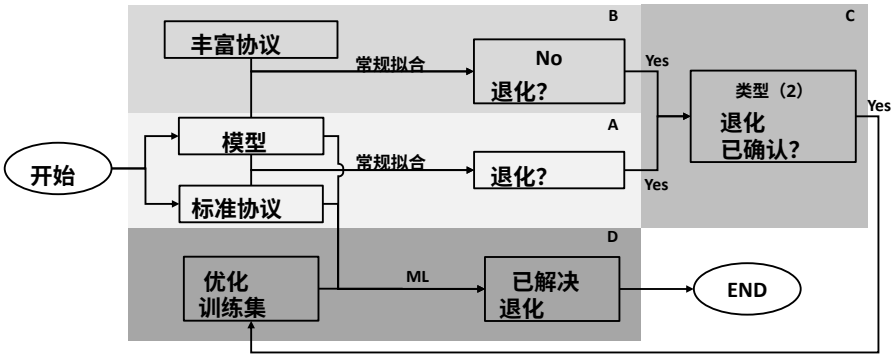


图1. 用于解决类型（2）退化的所提方法示意图：A. 给定一个模型和标准协议，通过常规拟合评估是否存在退化；B. 存在一种丰富协议，可用于评估是否能够解决退化；C. 若 A. 和 B. 均得到验证，则确认存在类型（2）退化；D. 若是，则可构建一个优化训练集，去除未观测到的退化，并将其用于机器学习训练。

3 方法

本节介绍用于在实际应用中展示所提出方法的数据集、实现和实验，并详细说明用于阐释该方法的定量磁共振成像和机器学习框架。随后介绍体内数据的采集方案以及模拟数据的合成。最后，说明所开展的实验。

3.1 定量磁共振成像和机器学习框架

修订版 NODDI 我们通过一个示例性微观结构成像框架——Revised-NODDI [6,7],（一种近期提出的 NODDI 变体 [17]）来展示所提出的方法。NODDI 是一种广受欢迎的神经影像技术 [4] ，旨在利用标准弥散磁共振成像协议量化神经突形态。Revised- NODDI 克服了原始版本的部分局限 [10],，并兼容更先进的张量编码弥散磁共振成像协议 [6]。

与 NODDI 类似，Revised-NODDI 模型将体素信号视为来自两个区室：自由水和组织。组织信号进一步分为

两个成分：神经突内和神经突外。对于每个体素，Revised-NODDI 会生成四个与组织微结构特性相关的指标。这些指标包括神经突密度指数（NDI），用于测量组织成分中神经突所占的比例；取向分散指数（ODI），用于测量神经突方向的变异性；神经突内扩散率（d_I），用于测量神经突的各向同性扩散率；以及自由水分数（FWF），用于测量体素受自由水污染的程度。

选择 Revised-NODDI 作为示例，是因为已知在标准弥散磁共振成像协议下，该模型存在退化现象——其四个参数无法同时估计。通常通过假设 d_I 可以固定为某个先验 值来规避这种退化，但在病理条件下，这种做法可能并非最优。另一种方法是加入额外的张量编码采集，但大多数大规模神经影像学研究（如人类连接组计划和英国生物样本库）都无法获取这类数据。

深度学习 我们考虑一种以 Golkov [5],为基础构建的深度神经网络（DNN），将其作为机器学习参数估计方法的示例。网络输入为常规多壳层扩散磁共振成像数据，输出则为修订版 NODDI 模型参数。网络共包含五个全连接层（一个输入层、三个隐藏层和一个输出层）。输入层的宽度由采集方案决定（下文将对此进行说明）。隐藏层的宽度为 150。每个隐藏层均使用 ReLU 作为激活函数。在输出层之前加入一个比率为 0.1 的随机失活层；输出层宽度为 4，并使用 ReLU 作为激活函数。可学习参数总数为 $46054 + 150n$，其中 n 为输入弥散磁共振成像数据的数量。

3.2 数据集

体内 **数据** 我们使用一组体内 数据来确定是否存在模型退化，并评估所提出方法在推理时的性能。我们使用 Szczepankiewicz 等人 [13]描述的公开数据。该数据集包含一名健康受试者的扫描数据，这些数据通过两种采集方法获得：一种是标准多壳层方案，按照张量值扩散编码的术语称为线性张量编码（LTE）[16,15]；另一种是非标准方案，称为球形张量编码（STE），可提供与 LTE 正交的信息 [14]。每种编码类型均包含 4 个 b值，最高达 2.0 ms/μm^2。我们将两种方案结合，形成实验所用的丰富方案。我们将该数据集称为“*szcz_DIB*”数据集。为将分析限制在白质（WM）范围内，我们使用 b值最高达 1.4 ms/μm^2 的 LTE 数据，逐体素估计扩散张量，继而估计相应的各向异性分数（FA）值。随后将生成的 FA 图输入 FMRIB自动分割工具（FAST） [18]，以获得白质掩膜。

合成数据 我们使用合成数据训练深度神经网络模型。我们根据 Guerreri 等人 [6]推导出的合成参数分布，生成 $N = 10000$ 组 Revised-NODDI 白质参数组合。

3.3 实现

确立标准协议下的退化 众所周知，修订版 NODDI 模型（将 d_I 作为自由变量）在使用传统拟合 [9]对常规多壳层扩散磁共振成像数据进行拟合时会发生退化。我们使用 MATLAB NODDI 工具箱实现的改编版本（MATLAB R2022a 版），在来自体内 *szcs_DIB*数据集的白质线性张量编码数据中确认了这种退化。通过估计得到的组织属性分布中明显存在多个簇，以及估计得到的组织属性图呈现空间不连贯的外观，可以定性地观察到退化的存在（见图 3）。通过定量观察拟合过程从不同起始点初始化后，对同一批体素得到的组织属性估计结果各不相同，但似然值相近，进一步证实了似然景观中存在多个等价的局部极大值。

证实丰富协议不存在退化 已知，当 Revised-NODDI 模型拟合同时包含 LTE 和 STE 的数据时，该模型不会发生退化 [6,7]。我们通过拟合使用 LTE 和 STE 共同采集的白质体素，验证与体内 *szcz_DIB* 数据集相关的非退化性。我们采用与上文相同的拟合方法，并将估计得到的组织属性分布和组织属性图与仅使用 LTE 数据得到的结果进行定性比较（见图 3）。

证实退化属于类型（2）这可直接由上文得出。

生成训练数据集 我们生成两个训练数据集，以评估能否利用非退化的训练分布来消除信号模型退化。该过程总结于图 2。

两个训练数据集均通过从上述合成参数分布中初始抽样生成（见第 3.2 节）。抽取的参数用于合成 dMRI 信号，采用$szcz_DIB$ 标准方案（仅 LTE）或丰富方案（LTE+STE），并添加与真实数据相匹配的莱斯噪声（信噪比=30）。随后，对采用各方案模拟的数据进行传统拟合，以获得参数估计。根据构造，LTE 数据所得的参数分布是退化的，而 LTE+STE 数据所得的分布则不是退化的。之后，使用这些分布生成带噪声的 dMRI 信号，采用$szcz_DIB$ LTE 方案，并用于训练两个深度神经网络模型。训练数据与验证数据按 80/20 的比例划分。

深度神经网络训练 使用 Adam 优化器进行网络训练，学习率为 $= 0.001$。最多训练 1000 个训练轮次，并设置 10 个训练轮次的早停。

3.4 实验

我们比较了在体内数据上通过两个已训练的深度神经网络模型估计的参数。我们预计，通过包含退化的数据集训练的网络所给出的估计会更偏向于伪参数分布，而这种分布在丰富协议下并未观察到。

4 结果

图 3 定性地表明，将修订版 NODDI 模型拟合到体内白质体素的常规多壳层线性张量编码数据时，观察到的退化属于类型（2）。左图显示，估计的组织属性在组织属性空间中形成两个不同的簇。其中一个簇的 NDI、d_I 和 ODI 值高于另一个簇。使用不同的初始点初始化常规拟合，会得到不同的组织属性估计，但似然值相当，这证实了退化的存在（结果未展示）。图的右侧显示，通过将模型拟合到包含球形张量编码的更丰富数据集，可以消除退化。关键的是，丰富协议估计出的组织属性仅与标准协议得到的两个簇中的一个重叠，这表明另一簇中的数值在真实数据中并未观察到，从而证实观察到的退化属于类型（2）。

图 4 显示，训练机器学习模型时排除真实数据中未观察到的退化参数子集，可以用于解决退化问题。左图显示，使用非退化训练集估计的组织属性虽然略有偏差，但与通过丰富协议和传统拟合得到的参数分布（我们将其视为真实值）接近。另一方面，右图显示，在训练过程中纳入退化参数组合的机器学习模型所估计的组织属性偏差更大。正如理论部分的分析所预期的那样，偏差方向指向退化参数组合的均值。表 1 中所示的均方根误差从定量角度证实了这些观察结果。

5 讨论与结论

总之，本文为基于机器学习的定量磁共振成像参数估计这一新兴且快速发展的研究主题作出了两项贡献。首先，我们提出了一个理论框架，用于理解模型退化对这类新型参数估计方法的影响。我们表明，一般而言，基于机器学习的方法无法解决模型退化问题。与传统拟合不同，

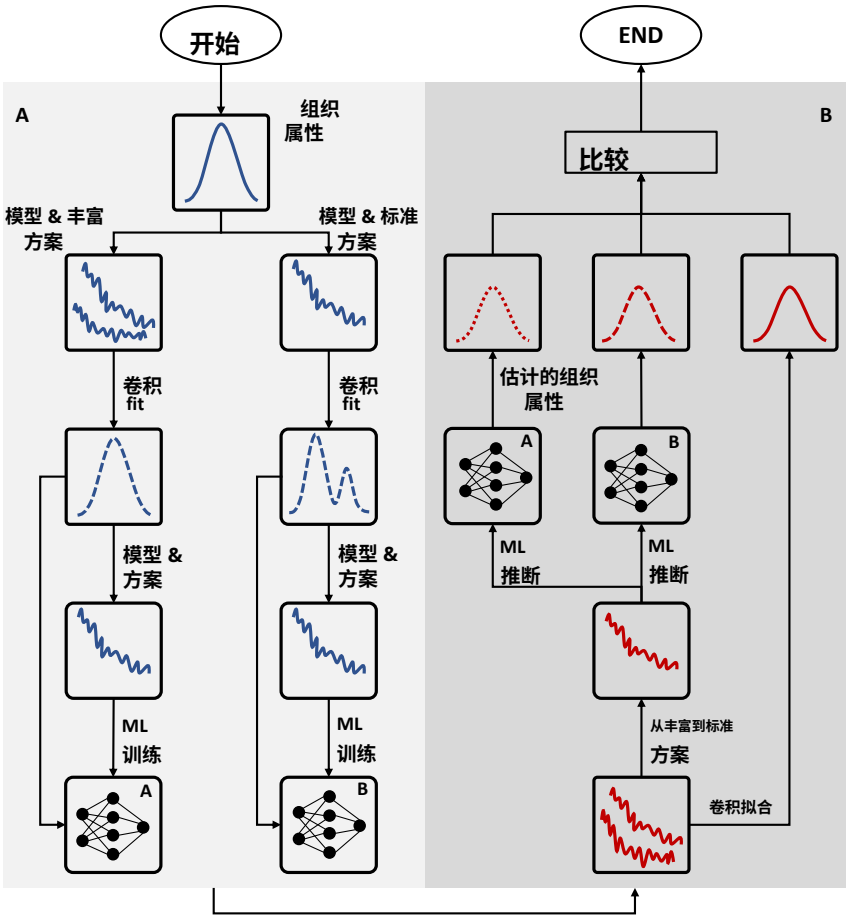


图2. 用于展示所提方法的实验设计示意图。面板A：训练集生成与机器学习（ML）训练。生成两组训练集，其中一组包含退化的组织属性，另一组不包含。面板B：评估不同训练集对未见数据的影响。

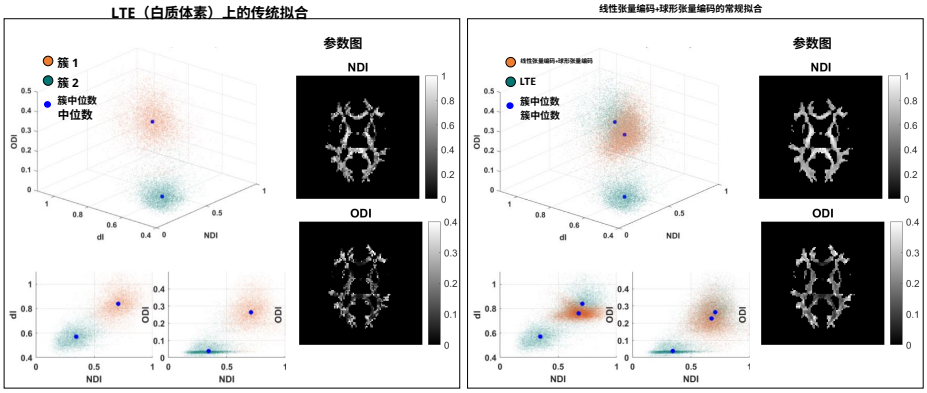


图 3. 以常规线性张量编码（LTE）作为标准方案，并纳入额外的球形张量编码（STE）作为丰富方案，对 Revised-NODDI 进行类型 2 退化评估。左：通过对来自白质（WM）的 LTE体内 数据进行常规拟合得到的 Revised-NODDI 组织属性。神经突密度指数（NDI）和取向分散指数（ODI）图看起来“杂乱”。在组织属性空间中，体素似乎分布为两个不同的簇。这些观察结果共同表明存在退化。右：使用丰富方案消除了退化。非退化组织属性仅与 LTE 数据中发现的两个簇之一重叠，证实了观察到的类型（2）退化。

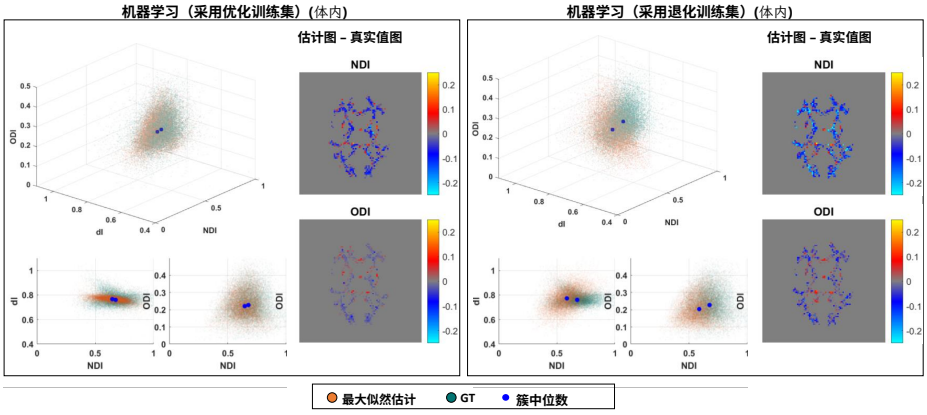


图 4. 不同机器学习（ML）训练策略所估计的组织属性分布比较。左：使用仅包含非退化组织属性的训练集得到的估计属性。右：使用包含退化组织属性的训练集得到的估计属性。估计属性叠加在通过丰富方案获得的真实值（GT）上方（图 3）。同时报告了估计值与真实值之间的 NDI 和 ODI 差异图。

表 1. 通过机器学习估计的组织属性的均方根误差。我们比较了采用包含或不包含退化的训练策略所产生的估计误差。C1(2) 表示簇 1(2)（见图 3）。

参数 传统拟合				**训练退化 set w/**			**训练集退化 w/o**		
	C1	C2	All	C1	C2	All	C1	C2	All
NDI	0.08	0.33	0.23	0.10	0.15	0.12	0.06	0.07	0.06
d_I	0.01	0.20	0.17	0.08	0.08	0.08	0.04	0.05	0.04
ODI	0.03	0.02	0.12	0.04	0.06	0.05	0.02	0.02	0.02
FWF	0.07	0.10	0.08	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04

模型退化会导致参数估计结果不可预测、因而具有很高的变异性；而基于机器学习的方法产生的估计结果则高度一致，但存在偏差。我们表明，对于灵活性足够高的机器学习模型，这些有偏估计会趋近于退化训练样本的经验均值，凸显了训练数据分布在影响训练所得模型方面的关键作用。

其次，我们提出了一种模型退化分类，并由此构建了训练数据分布的数据驱动方案。该方案基于 Bishop 和 Roach 在开创性研究中首次提出的理念 [3]：通过调整训练数据分布，尤其是移除部分训练样本，使剩余样本不再包含退化，从而缓解模型退化。然而，他们用于选择要移除样本子集的策略带有主观性。本文提出的数据驱动选择方案受到图像质量迁移概念的启发 [1]，即利用高质量图像中包含的信息来增强低质量图像。如果在标准协议中观察到退化，而在包含标准协议作为子集的更丰富协议中未观察到退化，则可以利用这一信息，从退化参数中选出适当的子集用于训练。这一观察自然引出了我们提出的模型退化分类。

这种将源自更丰富的非标准协议的信息嵌入传统拟合框架的策略，也可以通过贝叶斯先验分布来实现，正如 [11] 中所优雅展示的那样。本文的工作可以视为一种基于机器学习的变体，无需迭代优化。

致谢 AIN- OSTICS Ltd. 提供了计算资源和支持，相关经费由英国创新署提供。MG 的经费来自英国研究与创新署，资助编号为 MR/W004097/1。

参考文献

1. Alexander, D.C., Zikic, D., Ghosh, A., Tanno, R., Wottschel, V., Zhang, J., Kaden, E., Dyrby, T.B., Sotiropoulos, S.N., Zhang, H. 等：扩散磁共振成像中的图像质量迁移及其应用。NeuroImage **152**, 283–298 (2017年)

2. de Almeida Martins, J.P., Nilsson, M., Lampinen, B., Palombo, M., While, P.T., Westin, C.F., Szczepankiewicz, F.：用于微观结构磁共振成像参数估计的神经网络：在白质扩散-弛豫模型中的应用。Neuroimage **244**, 118601 (2021年) 3. Bishop, C.M., Roach, C.M.：使用神经网络进行快速曲线拟合。《科学仪器评论》**63**(10), 4450–4456 (1992年) 4. Cox, S.R., Ritchie, S.J., Tucker-Drob, E.M., Liewald, D.C., Hagenaars, S.P., Davies, G., Wardlaw, J.M., Gale, C.R., Bastin, M.E., Deary, I.J.：英国生物样本库中 3,513 名参与者的衰老与脑白质结构。Nat Commun **7**(1), 13629 (2016年) 5. Golkov, V., Dosovitskiy, A., Sperl, J.I., Menzel, M.I., Czisch, M., Samann, P., Brox, T., Cremers, D.：Q空间深度学习：扫描时间缩短至十二分之一且无需模型的扩散磁共振成像。IEEE Trans Med Imaging **35**(5), 1344–1351 (2016年) 6. Guerreri, M., Szczepankiewicz, F., Lampinen, B., Nilsson, M., Palombo, M., Capuani, S., Zhang, H.：适用于多种 b 张量编码扩散磁共振成像数据的修订版 NODDI 模型。国际磁共振医学学会。(2018年) 7. Guerreri, M., Szczepankiewicz, F., Lampinen, B., Palombo, M., Nilsson, M., Zhang, H.：曲折度假设并非 NODDI 与张量值扩散编码不兼容的原因。国际磁共振医学学会。(2020年) 8. Jelescu, I.O., Veraart, J., Adisetiyo, V., Milla, S.S., Novikov, D.S., Fieremans, E.：一次扩散采集与不同白质模型：基于 WMTI 和 NODDI，人类早期发育期间的微观结构如何变化？Neuroimage**107**, 242–256 (2015年) 9. Kiselev, V.G., Il'yasov, K.A.：双指数扩散真的是双指数吗？《医学磁共振》**57**(3), 464–469 (2007年) 10. Lampinen, B., Szczepankiewicz, F., Martensson, J., van Westen, D., Sundgren, P.C., Nilsson, M.：扩散磁共振成像中的神经突密度成像与微观各向异性成像：使用球形张量编码进行的模型比较。Neuroimage**147**, 517–531 (2017年) 11. Mozumder, M., Pozo, J.M., Coelho, S., Frangi, A.F.：针对 NODDIDA 微观结构扩散磁共振成像的基于群体的贝叶斯正则化。《医学磁共振》**82**(4), 1553–1565 (2019年) 12. Palombo, M., Ianus, A., Guerreri, M., Nunes, D., Alexander, D.C., Shemesh, N., Zhang, H.：SANDI：一种基于区室的模型，用于通过扩散磁共振成像进行非侵入性表观胞体与神经突成像。Neuroimage **215**, 116835 (2020年) 13. Szczepankiewicz, F., Hoge, S., Westin, C.F.：通过自由波形编码获取健康脑、水、油和液晶中的线性、平面及球形张量值扩散磁共振成像数据。Data Brief **25**, 104208 (2019年) 14. Szczepankiewicz, F., van Westen, D., Englund, E., Westin, C.F., Ståhlberg, F., Lätt, J., Sundgren, P.C., Nilsson, M.：扩散磁共振成像与肿瘤异质性之间的联系：通过扩散方差分解（DIVIDE）绘制细胞偏心率和密度图。Neuroimage**142**, 522–532 (2016年) 15. Topgaard, D.：多维扩散磁共振成像。J Magn Reson**275**, 98–113 (2017年) 16. Westin, C.F., Knutsson, H., Pasternak, O., Szczepankiewicz, F., Ozarslan, E., van Westen, D., Mattisson, C., Bogren, M., O'Donnell, L.J., Kubicki, M., Topgaard, D., Nilsson, M.：用于人脑多维扩散磁共振成像的 Q 空间轨迹成像。Neuroimage **135**, 345–62 (2016年)

17. 张华, Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C.A., Alexander, D.C.: NODDI：人脑神经突方向分散度和密度成像的实用体内方法。Neuroimage**61**(4), 1000–16 (2012) 18. 张毅, Brady, M., Smith, S.: 通过隐马尔可夫随机场模型和期望最大化算法分割脑磁共振图像。IEEE 医学成像汇刊 **20**(1), 45–57 (2001)