

拡散強調MRIを用いた視覚研究

竹村 浩昌***・小川 俊平****

* Department of Psychology, Stanford University

450 Serra Mall, Stanford CA 94305, U.S.A.

** 日本学術振興会 海外特別研究員

〒102-0083 東京都千代田区麹町5-3-1

*** 東京慈恵会医科大学 眼科学教室

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

htakemur@stanford.edu

1. はじめに

ヒトの大脳皮質は、大別して白質(white matter)と灰白質(grey matter)から構成される。灰白質は大脳皮質の表面部に存在する神経細胞体を含む部位であり、今日の視覚神経科学の多くは電気生理学的手法や機能的MRI (fMRI)などにより、灰白質の脳活動を計測する研究からなる。一方で白質は、神経細胞軸索である有髄神経線維から構成される部位であり、脳領域間の情報伝達を担っている。

白質研究は、古くはヒト死後脳を対象として行われてきた。19世紀後半には、Wernicke, Déjerineといった研究者らによってヒト脳における主要な白質線維束の同定がなされ、白質線維束の損傷部位と行動レベルでの障害の関係が観察、蓄積されてきた¹⁾。

近年、拡散強調MRIと呼ばれる手法の発展によってヒト生体脳における非侵襲的な白質線維束の同定が可能となり、白質を対象とした研究が再度注目を浴びようになってきた。本稿では拡散強調MRIの計測・解析法を解説したうえで、視覚研究への応用例を示しヒト生体脳の白質を研究する意義について論じる。拡散強調MRIを解説した他の資料としては、公刊済みの総説論文²⁻⁵⁾およびSimons FoundationにおけるMiller, Wandell, Smithらのチュートリアル

講演が詳しい(<https://www.simonsfoundation.org/multimedia/simons-foundation-lectures/september-20-2013-diffusion-tensor-imaging/>)。

2. 拡散強調MRIの原理

拡散強調MRIとは、水分子が拡散する方向および速度をMRI装置によって計測する手法である。拡散強調MRIによって得られる水拡散の情報を元に、白質における線維束の走行や組織特性などを研究することができる。拡散強調MRIによって計測される水拡散情報の概念図を図1に示す。水分子は、何も障壁がなければ、単位時間あたりすべての方向に均一に拡散する(等方性拡散, 図1)。一方で生体内においては、水分子の移動を制約する組織が多く存在する。白質組織内では、水分子の拡散方向は神経線維束(fascicle, 図1)の方向によって強く制約されるため、水分子は線維束と平行する方向によりよく拡散し、直交する方向にはあまり拡散しない(異方性拡散, 図1)。拡散強調MRIを用いて、水分子の拡散の異方性を定量的に測定できれば、白質の線維束の方向を計測できるというのが拡散強調MRIを用いた白質研究の骨子である。

3. 単一ボクセルにおけるモデル

拡散強調MRIでは、大まかに分けて2種類の解像度が存在する。一つは、空間解像度(spatial resolution)であり、計測単位(ボクセ

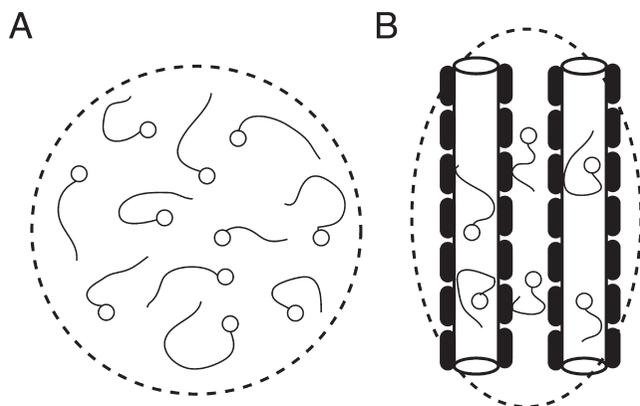


図1 等方性拡散と異方性拡散の模式図。水分子（円、実線）が時間経過とともにどのように拡散するのを示す。A. 等方性拡散。障壁が存在しない場合、個々の水分子はランダムな方向に運動し（ブラウン運動）、総体としては等方性（球状、点線）に拡散する。B. 異方性拡散。白質においては、軸索から構成される線維束（fascicle）が水分子の拡散運動の障壁となる。そのため、線維束と平行する方向により拡散する（異方性拡散、点線）。このことから、水分子の拡散情報を計測することで、生体内における線維束の方向を再構築できると考えられる。

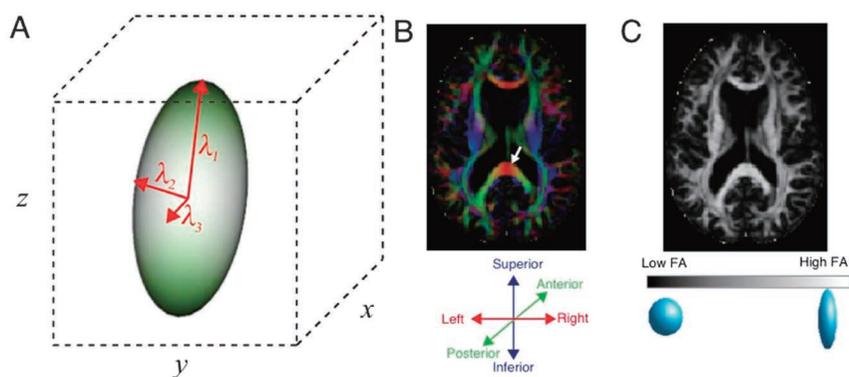


図2 A. テンソルモデル。3つの基底ベクトルから水拡散情報を表現する。B. DTIにおけるPrincipal Diffusion Direction map。各ボクセルにおける水拡散方向を色で表現する（赤：Left-Right, 緑：Anterior-Posterior, 青：Superior-Inferior⁷⁾。脳梁（交連線維）を矢印で示す。C. Fractional Anisotropy (FA)⁸⁾マップ。データはHuman Connectome Project⁹⁾で公開されたもの。

ル) が空間的にどの程度の大きさであるかを表す。臨床研究では2mm程度、健常成人や動物を対象とした研究では、1.5mm、あるいは1mmを切るような高解像度のデータが計測される。二つ目は、角解像度(angular resolution)と呼ばれ、一つのボクセルにおいて、何方向の水拡散の速度が計測されるかを表す。拡散強調MRIは磁場勾配パルスの組み合わせにより計測され、パルスの組み合わせの数を増やせば増やすほど、角解像度の高いデータを得ることができる。高角解像度となるほど撮像時間が長く

なるため、現在一般的に臨床用のデータでは12方向から30方向程度、高角解像度データでは90方向から150方向程度が計測されることが多い。

たとえ高角解像度と言われる150方向であっても、このような離散的なデータ点だけから3次元空間における水拡散の全体像を掴むのは困難である。このため多くの拡散強調MRI研究では特定のモデルを各ボクセルにおけるデータにフィットすることで、3次元空間における水拡散を表現する。

初期の研究で主流となったモデルは、テンソルモデル(tensor model)⁶⁾と呼ばれる。このモデルは、3次元の楕円球でデータを表現するもので、3つの基底ベクトルから構成される(図2A)。テンソルモデルを用いた拡散強調MRIのことを、拡散テンソル画像法(Diffusion Tensor Imaging; DTI)と呼ぶ。

DTIにおいては、3つの基底ベクトルの中で最大のものをPrincipal Diffusion Direction (PDD)と呼ぶ。PDDによって、個別のボクセルにおいてどの方向が主要な拡散方向(線維束の方向)であるかを知ることができる。PDDはRGBを用いたカラーマップで表現される(図2B; 赤: left-right, 緑: anterior-posterior, 青: superior-inferior)⁷⁾。例えば、左半球と右半球を結ぶ脳梁は赤色で表現される(図2B, 矢印)。

DTIにおいてよく用いられる尺度の一つに、Fractional Anisotropy (FA, 図2C)⁸⁾が挙げられる。FAは各ボクセルにおける水拡散の異方性を表すもので、等方性に近い水拡散ではFAは低く、異方性の高い水拡散の場合FAは高くなる。こうした水拡散の特性を表す尺度は白質の組織特性を表す指標として群間比較研究などによく用いられるが、それについては後述する。

白質組織内には複数の線維束が交差している領域も存在する。角解像度の高いデータでは、このような複雑な水拡散のパターンが計測可能となる^{10,11)}。3つの基底ベクトルのみから構成される単純なテンソルモデルでは、こうした複雑なデータを十分に説明できない。そのため、近年角解像度の高いデータに対してはより複雑なモデルをフィットし、ボクセル内における複数の線維走行を表現することが一般化している¹²⁻¹⁶⁾。このようなテンソルモデルを用いない研究の場合、DTIという呼称は用いられず、単に拡散強調画像法(Diffusion-weighted Imaging; DWI)、あるいは高角解像度拡散強調画像法(High-angular resolution diffusion imaging; HARDI)といった呼称が用いられる。

4. トラクトグラフィー

拡散強調MRIデータに基づき、線維束を3次元空間の中で再構築する手法をトラクトグラフィー(tractography)と呼ぶ。トラクトグラフィーの概念図を図3Aに示す。トラクトグラフィーとは、任意の開始地点(seed)のボクセルから、水拡散の方向を順次追跡するという手法である。水拡散方向を追跡することで、streamlineと呼ばれる3次元の軌道を得ることができる。トラクトグラフィーでは、このプロセスを繰り返すことで、最終的には線維束全体の情報を得ることができる(図3B, 脳梁)。

トラクトグラフィーのアルゴリズムは様々なものが提案されているが、大別して決定論的トラクトグラフィー(deterministic tractography)と確率論的トラクトグラフィー(probabilistic tractography)に分類できる。決定論的トラクトグラフィーとは、各ボクセルのPDDに沿った追跡を行って線維を再構築する手法で、初期の研究で多く用いられた^{17,18)}。利点としては簡便であることが挙げられるが、大きな湾曲を含む線維束を描出できないという点や、局所的に発生するデータのノイズの影響を受けやすいと言った欠点を持つ。例えば、外側膝状体(Lateral Geniculate Nucleus; LGN)と第一次視覚野(primary visual cortex; V1)を連絡する視放線(optic radiation; 図3C)はMeyer's loopと呼ばれる湾曲構造を含み、決定論的トラクトグラフィーではこの部分を描出できない(図3D)。確率論的トラクトグラフィーとは、ボクセルにおける水拡散情報を、確率密度関数として扱い追跡方向を決定する手法である²¹⁾。この手法では、拡散率の高い方向はより高い確率で追跡されるが、PDDでない方向でも低い確率で追跡されるため、プロセスを繰り返すことによってMeyer's loopのような大きく湾曲する線維束を描出することが可能である(図3E)²⁰⁾。こうした各種トラクトグラフィー法を用いて、既知の線維束を自動的に描出するツールが多く提案されている²²⁻²⁴⁾。図4は、Stanfordで開発

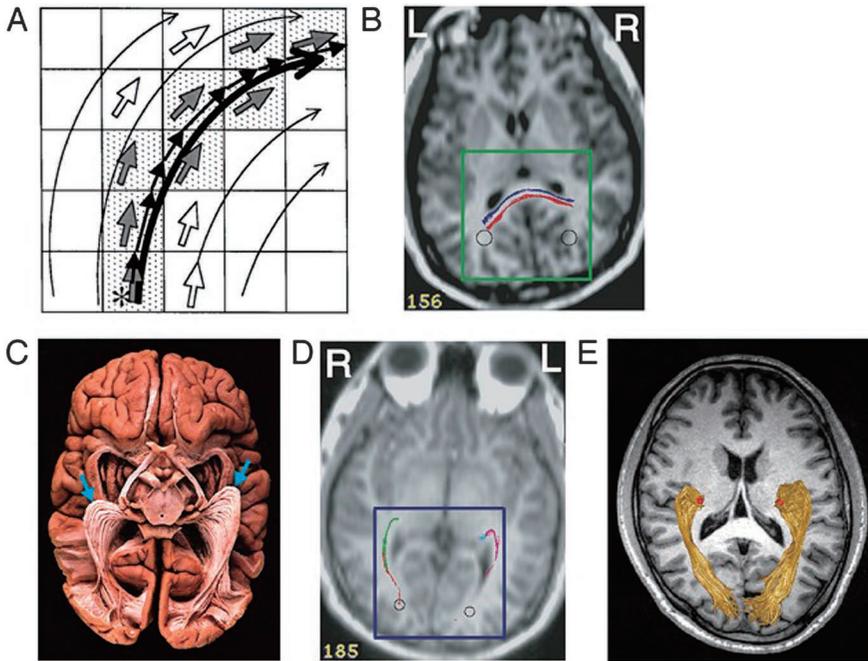


図3 トラクトグラフィー。A. 決定論的トラクトグラフィー法の例¹⁷⁾。任意の開始地点(*)より、各ボクセルの Principal Diffusion Direction に沿った追跡を行い、3次元の軌道を再構築する。Figure is reproduced from published articles¹⁷⁾ with permission. B. 決定論的トラクトグラフィーの適用例。脳梁(交連線維)が再構築された¹⁸⁾。Figure is reproduced from a published article¹⁸⁾ with permission, Copyright (1999) National Academy of Sciences, U.S.A. C. 死後脳における視放線(optic radiation, virtual hospital)。大きな湾曲部(Meyer's loop, 矢印で図示)を含むのが特徴的である。D. 決定論的トラクトグラフィー法によって描出された視放線¹⁸⁾。Meyer's loop を十分に再構築できない。Figure is reproduced from a published article¹⁸⁾ with permission, Copyright (1999) National Academy of Sciences, U.S.A. E. 確率論的トラクトグラフィー法(ConTrack¹⁹⁾)によって描出された視放線²⁰⁾。Meyer's loop を再構築することに成功している。

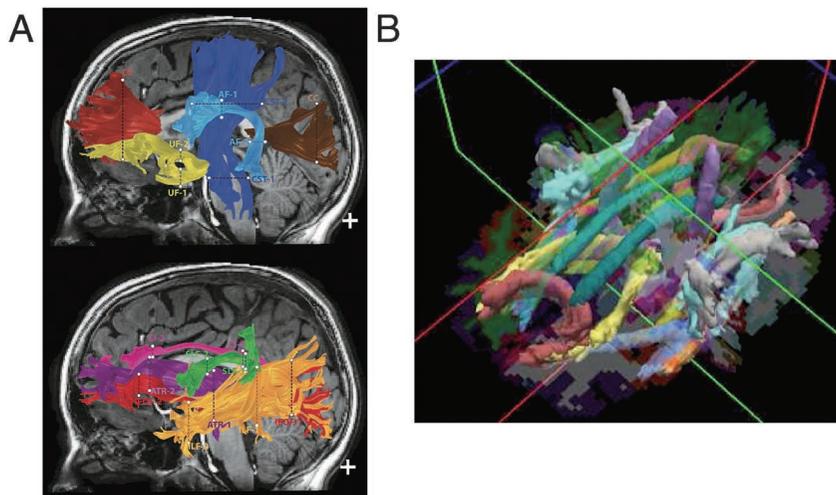


図4 A. 白質線維束を自動的に同定できるソフトウェアの例。拡散強調MRIデータに対してトラクトグラフィー解析を行い、自動的に主要な線維束を同定する。A. AFQ²³⁾, B. TRACULA²⁴⁾を用いた解析例。

された AFQ (Automatic Fiber Quantification)²³⁾ および Harvard MGH で開発された TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy)²⁴⁾ を用いた解析例である。こうした自動解析ツールでは、主要な線維束を描出するほか、線維束上での FA 値の分布などを解析し、群間の比較等を行うことが可能である。

一方でトラクトグラフィ研究の問題点は、異なるトラクトグラフィ法を用いた場合、異なる線維束の推定結果が得られることである。例えば、異なるアルゴリズム (決定論的トラクトグラフィ vs. 確率論的トラクトグラフィ) を用いた場合、線維束の形状や投射領域に関して異なる結果が得られる (図 3D, E)。そのため、トラクトグラフィ法で得られた結果の正確性や妥当性を評価する数理的手法の導入は重要であり、各種手法の提案がなされている²⁵⁻²⁹⁾。例えば LiFE 法 (Linear Fascicle Evaluation)²⁸⁾ は、トラクトグラフィによって描出される streamline の方位情報の重みづけ線形和によって、元データである拡散強調 MRI の MRI 信号を予測し、その予測精度をもとにトラクトグラフィを評価する手法である。この手法を用いる利点は大まかに 2 つ挙げられる。第一に、トラクトグラフィ法の正確性を定量化できることである。ここでいう正確性とは、トラクトグラフィによって描出された streamline が、個別のボクセルにおける拡散率ときちんと対応しているかという問題である。このことにより、対象となるデータセットや線維束において、どのトラクトグラフィ法がより各ボクセルの拡散率と対応した結果を描出しているかを判定できる。第二に、確率論的トラクトグラフィを用いて多数の streamline を生成した場合、実際には存在しない偽陽性の streamline が生じることが知られている。LiFE 法では、それぞれの streamline が MRI 信号の予測に寄与するかを判定することで、MRI 信号の予測に寄与しない streamline を除外することができる。

5. 視覚研究への応用

5.1 視覚白質線維束の同定

トラクトグラフィ法を用いることで、ヒト脳における視覚情報伝達に関わる線維束を同定することが可能となる。視索や視放線といった初期の白質視覚経路を同定することに加え、近年の研究ではこれまで比較的着目されてこなかった白質経路をも同定することが可能となってきた。例えば、Vertical Occipital Fasciculus (VOF)³⁰⁻³²⁾ は視覚皮質における背側と腹側を結ぶ経路であり、死後脳研究において存在が知られていた白質線維束であったが、従来研究ではあまり着目されてこなかった³³⁾。近年の拡散強調 MRI およびトラクトグラフィ法の進展によって視覚処理における役割が比較的未解明の情報伝達経路を同定することが可能となり、今後は後述するような行動研究、発達研究および疾患研究などの対象となると考えられる。

これに加え、死後脳研究と比較した際のトラクトグラフィ法の利点の一つとしては、fMRI などによって同定された機能的な領域と白質線維束の関係を同一被験者内で検討できることである。例えば、fMRI によって測定される視野地図³⁴⁻³⁷⁾ との関係を検討することで、視覚領域間の wiring diagram を検討することや、視野情報がどのような白質線維束を経て伝達されるかを解析するといったアプローチが考えられる³⁸⁻⁴¹⁾。また、fMRI の機能的ローカライザーで同定された領域 (顔選択領域、文字選択性領域など) に焦点をあて、白質線維束との関連を検討するアプローチも取られている^{32,42-44)}。こうしたアプローチは、白質線維束がどのような情報の伝達を担っているかということに関する解釈を可能とし、そこで得られた仮説に基づく行動研究、発達研究などの発展につながると考えられる。

5.2 行動との関連

拡散強調 MRI データと行動の研究を調べた研究は、いくつかに大別できる。第一に、拡散強調 MRI で同定された線維束上の白質における組

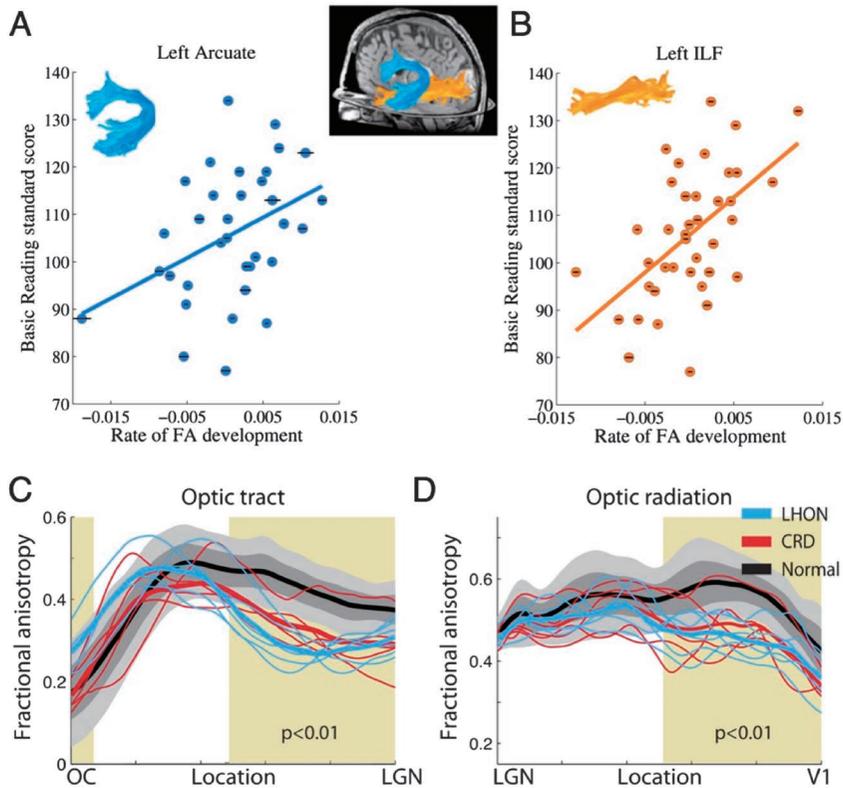


図5 拡散強調MRIを用いた視覚研究の例。A, B. 拡散強調MRIを用いた発達研究⁴⁹⁾。左半球の Arcuate Fasciculus (A, 青) および Inferior Longitudinal Fasciculus (ILF, B, 橙色) において、FA 値の発達に伴う変化が reading 課題の成績変化と相関関係を示した。Arcuate Fasciculus において、最も FA 値が低い外れ値のデータ点を除外しても同程度に高い相関係数が得られる⁴⁹⁾。Figure is reproduced from a published article⁴⁹⁾ with permission. C, D. 拡散強調MRIによる網膜疾患症例における視索 (C, optic tract) および視放線 (D, optic radiation) の白質評価⁵³⁾。縦軸は FA 値、横軸は線維束内の位置を表す。太線は各被験者群における平均値を表し (黒, コントロール群; 青, LHON 群; 赤, CRD 群), 灰色で表記される領域はコントロール群におけるデータの分散を表す (dark gray, 1 標準偏差; light gray, 2 標準偏差)。細線は LHON 群および CRD 群における個人データを表す。黄色で示された領域は分散分析により被験者群の主効果が有意となった領域を示す。LHON 群および CRD 群の多数の症例において、顕著に低下した FA 値が視索および視放線において観測された。Figure is reproduced from a published article⁵³⁾ with permission from the Association for Research in Vision and Ophthalmology.

織特性 (FA 値など) と、心理実験の成績などの個人差との相関関係を調べた研究である⁴⁵⁻⁴⁸⁾。第二に、白質線維束の発達過程を縦断研究によって同定し、行動レベルでの発達との関係を調べた研究が挙げられる。例えば、Yeatman らは、学齢期の児童を対象とした縦断研究を行い、言語処理に関わる白質線維束上の FA 値の変化と reading 課題の成績の変化との関連を調べた (図 5A, B)⁴⁹⁾。その結果、2つの線維束において発達過程に伴う FA 値の変化と reading

課題成績の変化との間に相関関係が見られ、白質の発達過程と行動レベルでの発達過程の関係が示唆された。第三に、疾患群とコントロール群における白質線維束を比較することで、行動レベルでの障害と白質の関連を調べた研究である。例としては、相貌失認 (prosopagnosia) を対象とした研究などが挙げられる^{44,50)}。第四に、特定の課題を学習した前後における白質の変化を調べた研究が挙げられる^{51,52)}。

ここで強調したいのは、こうした研究はヒト

生体脳を計測する拡散強調MRI, およびトラクトグラフィ法の発展によってはじめて可能となったということである。死後脳を対象とした研究からは、長期的な変化や発達過程を知ることが困難である。

5.3 網膜疾患研究への応用

拡散強調MRIを用いて、網膜疾患症例における白質の状態を評価する研究も行われている。近年、人工網膜や再生医療などの分野の発展により、従来では難しかった網膜疾患における網膜機能の復元に向けた期待と社会的関心が高まっている。一方で重要なのは、網膜疾患症例において、どの程度網膜以降の白質線維経路が保存されているかである。仮に白質線維束が網膜疾患の影響で損傷を受けていた場合、網膜を再建したとしても以降の視覚系に十分な情報が伝達されない可能性が残る。このため、生体脳における拡散強調MRIを用いた網膜疾患研究は社会的にも重要な課題と言える。

近年著者らが行った研究⁵³⁾では、レーベル遺伝性視神経症(LHON)および錐体杆体ジストロフィ(CRD)の疾患群と、健常群を対象とした拡散強調MRI測定を行い、視索および視放線上の白質のFA値を解析した(図5C, D)。結果、視索および視放線において、LHON群および多数のCRD群データでは、健常群と比べて有意に低いFA値が得られた。このことは、LHONやCRDといった網膜疾患が網膜以降の白質に影響を及ぼすことを示唆している。同様の報告は緑内障症例においてもなされている⁵⁴⁻⁵⁷⁾。一方で、現段階では、発症年齢の影響や発症からの経過時間の影響、白質の組織特性変化の可逆性・不可逆性などについて未解明の点が多い。特にCRD群においては個人差が見られるため、今後どういった要因によって白質の状態変化が進行しているかを知ることが求められる。そのため、生体脳計測である拡散強調MRIの利点を活かした縦断研究などを行うことも重要である。

関連する研究としては、一次視覚野などの脳損傷が白質線維束にどのような影響を与えるか

を調べる研究も行われており、盲視(blindsight)などの現象との関連も議論されている⁵⁸⁾。

6. 拡散強調MRI研究の今後と課題

ここまで、拡散強調MRIを用いた白質研究の方法論的側面と実際の研究成果について概説した。最後に、拡散強調MRIを用いた視覚研究の意義と今後の課題について述べる。視覚研究の文脈で頻出する質問としては、トレーサー法との比較である。実際、従来の視覚研究では、主にサル脳を対象としたトレーサー法によって白質を介した領域間の連絡が研究されてきた⁵⁹⁻⁶¹⁾。トレーサー法と比較した際のトラクトグラフィ法の利点としては、以下の点が挙げられる。第一に、拡散強調MRIおよびトラクトグラフィ法ではヒト脳を計測可能であるという点である。サル視覚皮質は、ヒト視覚皮質との類似性から古典的な電気生理学研究やトレーサー研究の対象となり、視覚系に関する多くの知識をもたらしてきた。一方で、ヒト脳はサル脳と比べて15倍程度大きな容積を持ち、ヒトで見られた脳領域がサルにおいては見られないことや、相同する領野の応答特性がヒトとサルで異なることが視覚皮質においても多々ある^{62,63)}。そのことから、ヒトにおける視覚情報処理を理解するうえでは、ヒト脳を直接計測できる手法は重要である。第二に、トレーサー研究は、脳領域間のコネクティビティについて研究したものが多いのに対し、トラクトグラフィ法では線維束全体のマクロな位置情報やボリューム、線維束上の白質の組織特性を知するのに適する。視覚情報処理における白質の役割を考えた際に、単に「つながっているか、つながっていないか」を知るばかりでなく、その経路上における白質のミエリン化や可塑性、疾患の影響といったことを知ることが重要であり、拡散強調MRIから得られる情報は今後白質研究と視覚研究をつなぐうえで重要な寄与をされると考えられる。第三に、拡散強調MRIおよびトラクトグラフィ法は生体脳における計測であるため、学習や疾患、発達や行動との連関と

いったものとの関係を調べることができる。こうしたことから、拡散強調MRIおよびトラクトグラフィー法は非常に大きな意義がある。

一方で、限界点が存在することもまた事実である。例えば、トレーサー法の場合は順行性・逆行性のトレーサーを用いることでフィードバック経路とフィードフォワード経路を区別することができるが、拡散強調MRIでは情報伝達の方向性は計測できない。また、高角解像度データの出現によって、線維束どうしが交差した際のトラクトグラフィーの性能は向上したが、小さな角度で交差をする線維どうしを弁別することにはいまだに限界がある。また、FA値など拡散強調MRIにおける組織特性の指標の解釈にも注意が必要である。FA値は生体脳においては、ミエリン化の程度のほか軸索やグリア細胞の密度、他の線維との交差の程度など様々な要素によって規定されていると考えられ、FA値の変化をミクロレベルでの特定の現象と一意に関連づけることはできない。そのため、Quantitative MRIをはじめとする異なるMRI指標と拡散強調MRIを連携させた研究なども白質の組織特性の生理学的基盤を理解するうえで重要であると言える^{64,65)}。

拡散強調MRIデータはデジタルフォーマットであることから、死後脳を対象とした多くの解剖学的手法と比べ、データや解析ツールの共有や、データベースを構築する⁹⁾といった展開が比較的容易である。こうした神経解剖学のデジタル化は、大規模なpopulationを対象とした相関研究やコホート研究、ビッグデータ解析の手法を用いたアプローチを可能にするばかりでなく、科学の透明性を高めるうえでも重要である。近年、日本に限らず世界各国で科学の透明性の強化と再現性の確立が叫ばれているが、拡散強調MRIはデータの公開や共有などを通じて今後の科学の透明性向上のプラットフォームとなる可能性がある。現状では拡散強調MRI法には課題が多いのも事実であるが、多くの研究者が手法の特性・利点を理解し、透明性の高い科学研究を行うことができれば、ヒト

脳研究が飛躍に進展するだろうと期待される。

謝辞 本稿を執筆にあたり資料の提供にご協力くださったBrian A. Wandell, Ariel Rokem, Jason D. Yeatmanの各氏および貴重なコメントをくださった堀口浩史氏、寺尾将彦氏に感謝します。本稿の図表の一部は、The Association for Research in Vision and Ophthalmologyの許可により既刊の文献⁵³⁾より転載された。

文 献

- 1) M. Catani and D. H. ffytche: The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, **128**, 2224–2239, 2005.
- 2) S. Mori and J. Zhang: Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, **51**, 527–539, 2006.
- 3) M. E. Thomason and P. M. Thompson: Diffusion imaging, white matter, and psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, **7**, 63–85, 2011.
- 4) B. A. Wandell and J. D. Yeatman: Biological development of reading circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, **23**, 261–268, 2013.
- 5) D. K. Jones, T. R. Knosche and R. Turner: White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*, **73**, 239–254, 2013.
- 6) P. J. Basser, J. Mattiello and D. LeBihan: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, **66**, 259–267, 1994.
- 7) S. Pajevic and C. Pierpaoli: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, **42**, 526–540, 1999.
- 8) P. J. Basser and C. Pierpaoli: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, **111**, 209–219, 1996.

- 9) D. C. Van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. Behrens, E. Yacoub, K. Ugurbil and W. U.-M. H. Consortium: The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *Neuroimage*, **80**, 62–79, 2013.
- 10) L. R. Frank: Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, **45**, 935–939, 2001.
- 11) D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau and V. J. Wedeen: High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, **48**, 577–582, 2002.
- 12) L. R. Frank: Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, **47**, 1083–1099, 2002.
- 13) F. Dell’Acqua, G. Rizzo, P. Scifo, R. A. Clarke, G. Scotti and F. Fazio: A model-based deconvolution approach to solve fiber crossing in diffusion-weighted MR imaging. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **54**, 462–472, 2007.
- 14) J. D. Tournier, F. Calamante and A. Connelly: Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, **35**, 1459–1472, 2007.
- 15) T. E. Behrens, H. J. Berg, S. Jbabdi, M. F. Rushworth and M. W. Woolrich: Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, **34**, 144–155, 2007.
- 16) A. Rokem, J. D. Yeatman, F. Pestilli, K. N. Kay, A. Mezer, S. van der Walt and B. A. Wandell: Evaluating the accuracy of diffusion MRI models in white matter. *ArXiv*, 1411.0721, 2014.
- 17) S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko and P. C. van Zijl: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, **45**, 265–269, 1999.
- 18) T. E. Conturo, N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, H. Burton and M. E. Raichle: Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 10422–10427, 1999.
- 19) A. J. Sherbondy, R. F. Dougherty, M. Ben-Shachar, S. Napel and B. A. Wandell: ConTrack: Finding the most likely pathways between brain regions using diffusion tractography. *Journal of Vision*, **8**, 15 11–16, 2008.
- 20) A. J. Sherbondy, R. F. Dougherty, S. Napel and B. A. Wandell: Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fiber tractography. *Journal of Vision*, **8**, 2008.
- 21) T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. G. Nunes, S. Clare, P. M. Matthews, J. M. Brady and S. M. Smith: Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, **50**, 1077–1088, 2003.
- 22) S. Wakana, A. Caprihan, M. M. Panzenboeck, J. H. Fallon, M. Perry, R. L. Gollub, K. Hua, J. Zhang, H. Jiang, P. Dubey, A. Blitz, P. van Zijl and S. Mori: Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, **36**, 630–644, 2007.
- 23) J. D. Yeatman, R. F. Dougherty, N. J. Myall, B. A. Wandell and H. M. Feldman: Tract profiles of white matter properties: Automating fiber-tract quantification. *PLoS ONE*, **7**, e49790, 2012.
- 24) A. Yendiki, P. Panneck, P. Srinivasan, A. Stevens, L. Zöllei, J. Augustinack, R. Wang, D. Salat, S. Ehrlich, T. Behrens, S. Jbabdi, R. Gollub and B. Fischl: Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Frontiers in*

- Neuroinformatics*, **5**, 23, 2011.
- 25) A. J. Sherbondy, R. F. Dougherty, R. Ananthanarayanan, D. S. Modha and B. A. Wandell: Think global, act local; projectome estimation with BlueMatter. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, **12**, 861–868, 2009.
 - 26) R. E. Smith, J. D. Tournier, F. Calamante and A. Connelly: SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *Neuroimage*, **67**, 298–312, 2013.
 - 27) J. Schreiber, T. Riffert, A. Anwander and T. R. Knosche: Plausibility Tracking: A method to evaluate anatomical connectivity and microstructural properties along fiber pathways. *Neuroimage*, **90**, 163–178, 2014.
 - 28) F. Pestilli, J. D. Yeatman, A. Rokem, K. N. Kay and B. A. Wandell: Evaluation and statistical inference for human connectomes. *Nature Methods*, **11**, 1058–1063, 2014.
 - 29) A. Daducci, A. Dal Palu, L. Alia and J. P. Thiran: COMMIT: Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2014.
 - 30) C. Wernicke. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studirende*. (Kassel Theodor Fischer, 1881).
 - 31) J. Déjerine. *Anatomie des Centres Nerveux*, Vol. 1 (Rueff et Cie., 1895).
 - 32) J. D. Yeatman, A. M. Rauschecker and B. A. Wandell: Anatomy of the visual word form area: Adjacent cortical circuits and long-range white matter connections. *Brain and Language*, **125**, 146–155, 2013.
 - 33) J. D. Yeatman, K. S. Weiner, F. Pestilli, A. Rokem, A. Mezer and B. A. Wandell: The vertical occipital fasciculus: A century of controversy resolved by in vivo measurements. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, E5214–E5223, 2014.
 - 34) E. A. DeYoe, P. Bandettini, J. Neitz, D. Miller and P. Winans: Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Journal of Neuroscience Methods*, **54**, 171–187, 1994.
 - 35) S. A. Engel, D. E. Rumelhart, B. A. Wandell, A. T. Lee, G. H. Glover, E. J. Chichilnisky and M. N. Shadlen: fMRI of human visual cortex. *Nature*, **369**, 525, 1994.
 - 36) M. I. Sereno, A. M. Dale, J. B. Reppas, K. K. Kwong, J. W. Belliveau, T. J. Brady, B. R. Rosen and R. B. Tootell: Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*, **268**, 889–893, 1995.
 - 37) B. A. Wandell, S. O. Dumoulin and A. A. Brewer: Visual field maps in human cortex. *Neuron*, **56**, 366–383, 2007.
 - 38) R. F. Dougherty, M. Ben-Shachar, R. Bammer, A. A. Brewer and B. A. Wandell: Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 7350–7355, 2005.
 - 39) M. Saenz and I. Fine: Topographic organization of V1 projections through the corpus callosum in humans. *Neuroimage*, **52**, 1224–1229, 2010.
 - 40) A. S. Greenberg, T. Verstynen, Y. C. Chiu, S. Yantis, W. Schneider and M. Behrmann: Visuotopic cortical connectivity underlying attention revealed with white-matter tractography. *The Journal of Neuroscience*, **32**, 2773–2782, 2012.
 - 41) H. Takemura, A. Rokem, J. Winawer, J. D. Yeatman, B. A. Wandell and F. Pestilli: A major human white-matter pathway between dorsal and ventral visual cortex. *Cerebral Cortex* (in press).
 - 42) F. Bouhali, M. Thiebaut de Schotten, P. Pinel, C. Poupon, J. F. Mangin, S. Dehaene and L. Cohen: Anatomical connections of the visual word form area. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 15402–15414, 2014.
 - 43) I. Tavor, M. Yablonski, A. Mezer, S. Rom, Y. Assaf and G. Yovel: Separate parts of

- occipito-temporal white matter fibers are associated with recognition of faces and places. *Neuroimage*, **86**, 123–130, 2014.
- 44) J. Gomez, F. Pestilli, N. Witthoft, G. Golarai, A. Liberman, S. Poltoratski, J. Yoon and K. Grill-Spector: Functionally defined white matter reveals segregated pathways in human ventral temporal cortex associated with category-specific processing. *Neuron*, **85**, 216–227, 2015.
 - 45) T. Klingberg, M. Hedehus, E. Temple, T. Salz, J. D. Gabrieli, M. E. Moseley and R. A. Poldrack: Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: Evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, **25**, 493–500, 2000.
 - 46) R. F. Dougherty, M. Ben-Shachar, G. K. Deutsch, A. Hernandez, G. R. Fox and B. A. Wandell: Temporal-callosal pathway diffusivity predicts phonological skills in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 8556–8561, 2007.
 - 47) E. Genc, J. Bergmann, W. Singer and A. Kohler: Interhemispheric connections shape subjective experience of bistable motion. *Current Biology*, **21**, 1494–1499, 2011.
 - 48) M. Thiebaut de Schotten, F. Dell’Acqua, S. J. Forkel, A. Simmons, F. Vergani, D. G. Murphy and M. Catani: A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, **14**, 1245–1246, 2011.
 - 49) J. D. Yeatman, R. F. Dougherty, M. Ben-Shachar and B. A. Wandell: Development of white matter and reading skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, E3045–3053, 2012.
 - 50) C. Thomas, G. Avidan, K. Humphreys, K. J. Jung, F. Gao and M. Behrmann: Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. *Nature Neuroscience*, **12**, 29–31, 2009.
 - 51) J. Scholz, M. C. Klein, T. E. Behrens and H. Johansen-Berg: Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience*, **12**, 1370–1371, 2009.
 - 52) T. Blumenfeld-Katzir, O. Pasternak, M. Dagan and Y. Assaf: Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PLoS ONE*, **6**, e20678, 2011.
 - 53) S. Ogawa, H. Takemura, H. Horiguchi, M. Terao, T. Haji, F. Pestilli, J. D. Yeatman, H. Tsuneoka, B. A. Wandell and Y. Masuda: White matter consequences of retinal receptor and ganglion cell damage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 6976–6986, 2014.
 - 54) F. G. Garaci, F. Bolacchi, A. Cerulli, M. Melis, A. Spano, C. Cedrone, R. Floris, G. Simonetti and C. Nucci: Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: In vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*, **252**, 496–501, 2009.
 - 55) T. Engelhorn, G. Michelson, S. Waerntges, S. Hempel, A. El-Rafei, T. Struffert and A. Doerfler: A new approach to assess intracranial white matter abnormalities in glaucoma patients: Changes of fractional anisotropy detected by 3T diffusion tensor imaging. *Academic Radiol*, **19**, 485–488, 2012.
 - 56) H. Murai, Y. Suzuki, M. Kiyosawa, A. M. Tokumaru, K. Ishii and M. Mochizuki: Positive correlation between the degree of visual field defect and optic radiation damage in glaucoma patients. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **57**, 257–262, 2013.
 - 57) M. Kaushik, S. L. Graham, C. Y. Wang and A. Klistorner: A topographical relationship between visual field defects and optic radiation changes in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 5770–5775, 2014.
 - 58) H. Bridge, O. Thomas, S. Jbabdi and A.

- Cowey: Changes in connectivity after visual cortical brain damage underlie altered visual function. *Brain*, **131**, 1433–1444, 2008.
- 59) D. J. Felleman and D. C. Van Essen: Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, **1**, 1–47, 1991.
- 60) L. G. Ungerleider, T. W. Galkin, R. Desimone and R. Gattass: Cortical connections of area V4 in the macaque. *Cerebral Cortex*, **18**, 477–499, 2008.
- 61) P. Wallisch and J. A. Movshon: Structure and function come unglued in the visual cortex. *Neuron*, **60**, 195–197, 2008.
- 62) R. B. Tootell, D. Tsao and W. Vanduffel: Neuroimaging weighs in: Humans meet macaques in “primate” visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, **23**, 3981–3989, 2003.
- 63) B. A. Wandell and J. Winawer: Imaging retinotopic maps in the human brain. *Vision Research*, **51**, 718–737, 2011.
- 64) A. Mezer, J. D. Yeatman, N. Stikov, K. N. Kay, N. J. Cho, R. F. Dougherty, M. L. Perry, J. Parvizi, H. Hua le, K. Butts-Pauly and B. A. Wandell: Quantifying the local tissue volume and composition in individual brains with magnetic resonance imaging. *Nature Medicine*, **19**, 1667–1672, 2013.
- 65) J. D. Yeatman, B. A. Wandell and A. A. Mezer: Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nature Communications*, **5**, 4932, 2014.