

Çoklu-Kabuk Difüzyon MRG için Farklı Alt Örneklemeye Stratejileri Altında Difüzyon Metriklerinin Karşılaştırılması Comparison of Diffusion Metrics under Different Undersampling Strategies for Multi-Shell Diffusion MRI

Elif AYGÜN^{1,2} ve Emine Ülkü SARITAŞ^{1,2,3}

¹Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü, Bilkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

²Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi (UMRAM), Bilkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

³Sinirbilim Programı, Sabuncu Beyin Araştırmaları Merkezi, Bilkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye
{elif, saritas}@ee.bilkent.edu.tr

Özetçe—Çoklu-kabuk difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (dMRG), dokulardaki su moleküllerinin hareketinin ölçülmesiyle nöral mikro yapının özellikleri hakkında bilgi veren bir medikal görüntüleme yöntemidir. q-uzayını küresel olarak birçok yönde ve kapsamlı bir şekilde örnekleyerek karmaşık liflerin yönelimlerinin çözülmesine olanak sağlar. Bu ölçümlerden özellikle beyindeki beyaz cevherin yapısal özellikleri hakkında bilgi taşıyan çeşitli metrikler hesaplanabilmekte ve bu metrikler nörolojik bozuklukların tespitinde belirteç olarak kullanılabilir. Farklı b-değerlerine karşılık gelen çoklu kabuklarda alınan çok sayıda ölçüm ve görüntülerdeki manyetik alınganlık kaynaklı bozulmaların düzeltilmesi gerekliliği, dMRG protokollerinin uzun görüntüleme sürelerine sahip olmalarına neden olur. Bu çalışmada çoklu-kabuk dMRG protokollerini hızlandırmak için farklı alt örneklemeye stratejileri önerilmiş ve metriklerin performansları bu stratejiler altında karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, beyin farklı özelliklerini niceleyen metriklerin farklı stratejileri tercih ettiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler — çoklu-kabuk difüzyon görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme, alt örneklemeye, q-uzayı

Abstract— Multi-shell diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) is a medical imaging method that provides information about the properties of the neural microstructure by measuring the movement of water molecules. It allows resolving the orientations of complex fibers via spherical sampling of the q-space extensively and in many directions. From these measurements, various metrics that carry information about the properties of especially the white matter in the brain can be computed, and these metrics can be used as indicators for the diagnosis of several neurological diseases. The sheer number of measurements taken in multiple shells determined by b-values and the need to correct the images for the magnetic susceptibility induced distortions cause the dMRI protocols to have long acquisition times. In this study, different undersampling strategies to accelerate multi-shell dMRI protocols are proposed and the performances of the metrics obtained under these strategies are compared. The results show that the metrics that quantify different features of the brain favor different strategies.

Keywords — multi-shell diffusion imaging, magnetic resonance imaging, undersampling, q-space

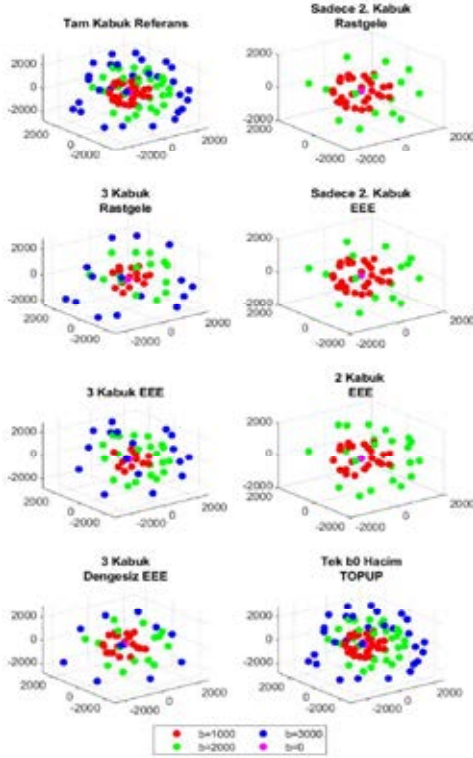
978-1-6654-3663-2/21/\$31.00 © 2021 IEEE

I. GİRİŞ

Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (dMRG), su moleküllerinin nöral dokuda gerçekleştirdiği hareketi ölçerek dokunun nöral mikroyapısı hakkında bilgi edinilmesini sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG), dMRG için en yaygın olarak kullanılan analiz yöntemlerinden biridir ve voksellerdeki birincil lif yönelimini çözümleyebilmektedir [1]. Ancak beyinde bulunan liflerin karmaşık yapılarda olması, çoğu zaman liflerin çakışması veya birbiri içine geçmesi, her bir vokselde birden fazla yönelim bulunmasına sebep olmaktadır. DTG birden fazla lif yönelimini çözümleyemediği için, farklı görüntüleme ve analiz yöntemlerine ihtiyaç doğmaktadır.

Beyin mikro yapısı hakkında daha fazla bilgiye sahip olmak için q-uzayını, yarı çapı b-değeri ile belirlenen küresel kabukların yüzeyinde kapsamlı bir şekilde örnekleyen ve gradyan tabloları kullanarak açısız çözünürlüğü artıran yüksek açısız çözünürlüklü difüzyon görüntüleme (HARDI) protokolleri kullanılmaktadır [2]. Bu yöntemde, q-uzayında difüzyon yönlere oluşturduğu gradyan şemalarının b-değeri tarafından belirlenen her bir katmanı kabuk olarak adlandırılmakta ve kabuk sayısı arttıkça q-uzayında daha fazla nokta örneklenbildiğinden açısız çözünürlük de artmaktadır. Karmaşık lif yönelimlerinin çözülmesinin mümkün kılan bu çoklu-kabuk dMRG protokolleri için çok sayıda farklı analiz yöntemi sunulmuştur. Bu çalışmada da kullanılan yöntemlerden ikisi nörin oryantasyon dağılımı ve yoğunluk görüntüleme (NODDI) ve kısıtlı küresel ters evrişim (KKTE) algoritmalarıdır [3], [4]. Bu algoritmalar ile elde edilen veri, görüntüleme çözünürlüğünden çok daha küçük ölçekteki mikro dokuların yapısal özellikleri hakkında bilgi taşıyan metrik haritaları hesaplanabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu metrikler MS ve epilepsi gibi hastalıkların teşhisinde belirteç olarak kullanılabilir [5], [6]. Öte yandan, DTG analizi için q-uzayında 6 ölçüm yeterli iken, dMRG analizleri için genelde q-uzayında 45 ile 200 arasında ölçüm alınmaktadır. Ölçüm sayısındaki bu artış hem görüntüleme süresini hasta açısından rahatsız edici seviyelere çıkarmakta hem de hareket artefaktları yüzünden elde edilen görüntünün kalitesini düşürebilmektedir. Bu sebeple çoklu-kabuk dMRG protokollerinin sürelerinin azaltılması literatürde güncel bir araştırma konusudur [7], [8].

Bu çalışmada çoklu-kabuk dMRG protokollerini hızlandırmak için gradyan tablolarının alt örneklenmesine dayanan yedi farklı



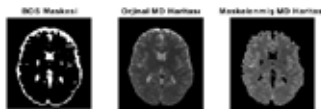
Şekil 1. Referans ve alt örnekleme stratejilerine ait b-vektörlerinin q-uzayındaki dağılımı. Tüm alt örnekleme stratejilerinde, dMRG protokol süresi yarıya düşürülmüştür. "Tek b0 Hacim TOPUP" için referanstaki ile aynı b-vektörler kullanılmış, b=0 dışındaki q-uzayı konumlarında zıt faz kodlama uygulanmayarak süre yarıya düşürülmüştür.

strateji önerilmekte ve bu stratejilerin difüzyon metriklerinin performansına etkisi incelenmektedir.

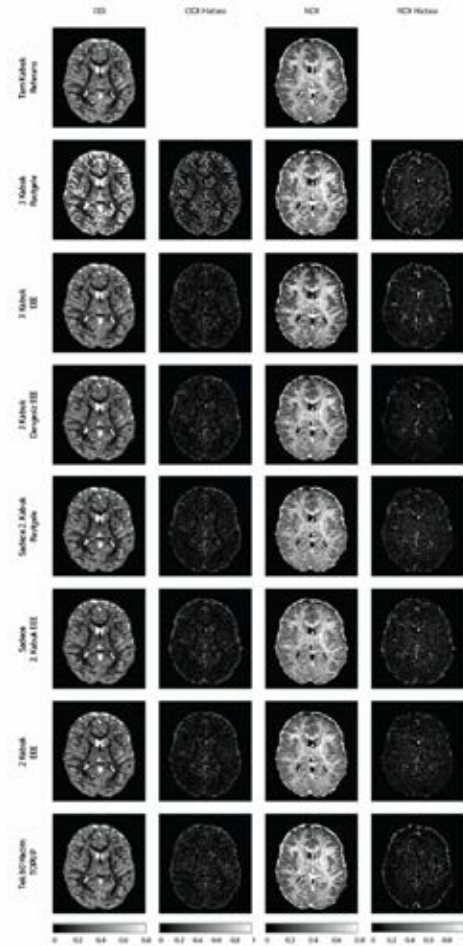
II. YÖNTEM

A. Veri Seti

Bu çalışmada Human Connectome Project (HCP) 1200 katılımcı veri setinden rastgele seçilen 5 katılımcının verileri kullanılmıştır [9]. Veri setindeki her bir dMRG görüntüsü, çok bantlı difüzyon sekansı kullanılarak Siemens 3T MRG cihazları ile toplanmıştır. FOV 210x180 mm, çözünürlük 1.25 mm izotropik, TR=5520 ms kullanılmıştır ve toplam çoklu-kabuk dMRG görüntüleme süresi yaklaşık 20 dakikadır. Gradyan tablosu, $b=1000$, 2000 ve 3000 s/mm² olmak üzere 3 kabuktan oluşmakta ve her kabuğa eşit şekilde dağıtılmış 89 tane difüzyon ağırlık yönü ve 6 adet $b=0$ ölçümü içermektedir. Gradyan tablosundaki her bir ölçüm için sağdan sola ve soldan sağa zıt faz kodlama yönleri ile birbirine ters yönde bozulma gösteren iki farklı görüntü alınmıştır. dMRG analizleri öncesinde görüntülerdeki manyetik alınganlık kaynaklı bu bozulmalar, FSL aracının TOPUP algoritması kullanılarak düzeltilmiştir [10], [11].



Şekil 2. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) maskesi. DSGO ve YBI hesaplanırken haritalar maskelenerek BOS bastırılmıştır.



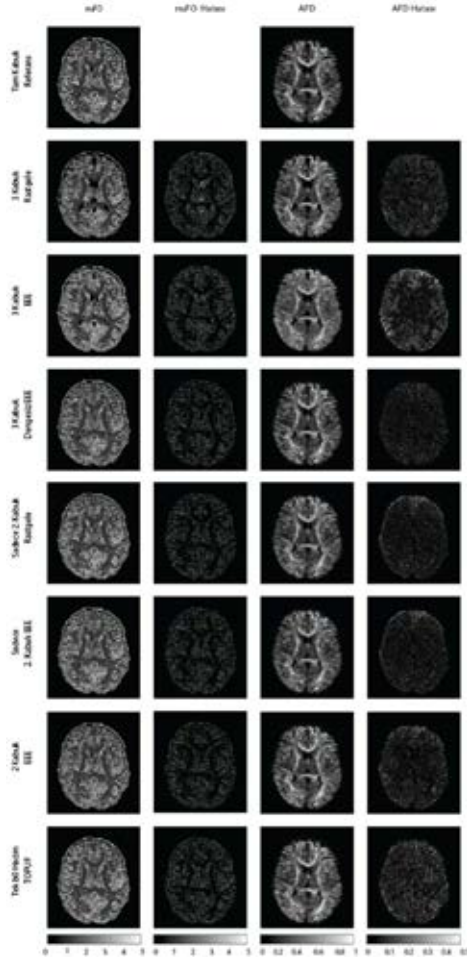
Şekil 3. NODDI metrikleri ODI ve NDI için farklı alt örnekle stratejileri altındaki sonuçlar.

B. Alt Örnekleme Stratejileri

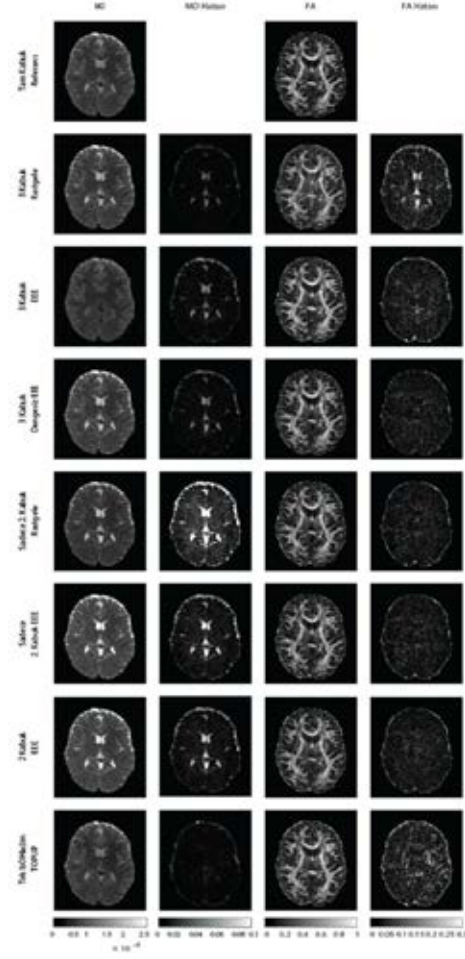
Bu çalışmada, protokol süresinin yarıya indirilmesini sağlayan 7 farklı b-vektör alt örnekleme stratejisi önerilmektedir. Referans ve 7 farklı alt örnekleme stratejisi için b-vektörlerinin dağılımları Şekil 1'de, alt örnekleme parametreleri Tablo I'de verilmiştir. Bu stratejiler rastgele alt örnekleme, elektrostatik enerji enazlama (EEE) ile alt örnekleme ve zıt faz kodlamanın yalnızca $b=0$ ölçümlerinde uygulanması ile TOPUP düzeltimi yapılması (Tek b0 Hacim TOPUP) olarak gruplanabilir. Tüm stratejilerde 6 adet $b=0$ ölçümü korunmuştur. Rastgele alt örneklemede kabuk sayısına bağlı olarak, her bir kabuktan eşit sayıda b-vektörü rastgele örneklendirilmiştir. EEE'de gradyan tablosu, Camino aracı kullanılarak gradyan alt kümelerinin elektrostatik enerjisi en az

TALBO I. ALT ÖRNEKLEME STRATEJİLERİ

	Referans	3 Kabuk Rastgele	3 Kabuk EEE	3 Kabuk Dengesiz EEE	Sadece 2. Kabuk Rastgele	Sadece 2. Kabuk EEE	2 Kabuk EEE	Tek b0 Hacim TOPUP
Kabuk Sayısı	3	3	3	3	2	2	2	3
b değerleri	1000 2000 3000	1000 2000 3000	1000 2000 3000	1000 2000 3000	1000 2000	1000 2000	1000 2000	1000 2000 3000
Kabuk b-vektörü Sayıları	30 29 30	15 15 15	15 15 15	10 15 20	30 15	30 15	23 22	30 29 30
Zıt Faz Kodlama	b0 + tam	b0 + tam	b0 + tam	b0 + tam	b0 + tam	b0 + tam	b0 + tam	b0



Şekil 4. KKTE metrikleri nuFO ve AFD için farklı alt örnekleme stratejileri altındaki sonuçlar.



Şekil 5. DTG metrikleri MD ve FA için farklı alt örnekleme stratejileri altındaki sonuçlar.

olacak şekilde alt örneklenmiştir [12],[13]. 3 kabuk EEE alt örneklemede her bir kabukta eşit sayıda b-vektörü bulunmakta, 3 kabuk dengesiz EEE alt örneklemede ise merkezden en dıştaki kabuğa gidildikçe b-vektörü sayısı artmaktadır. Tek b0 Hacim TOPUP'ta referanstaki ile aynı b-vektörler kullanılmıştır.

C. Çoklu-Kabuk dMRG Metriklerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada her bir strateji için şu difüzyon metrikleri hesaplanmıştır: NODDI analizi kullanarak nöritlerin açılma değişiminin ölçütü olan oryantasyon dağılım indeksi (orientation dispersion index - ODI) ve nörit yoğunluğunun ölçütü olan nörit yoğunluk indeksi (neurite density index - NDI); KKTE kullanılarak lokal beyaz cevher karmaşıklığının ölçütü olan lif yönelim sayısı (number of fiber orientations - nuFO) ve birim hacim başına düşen lif yoğunluğunun ölçütü olan görünür lif yoğunluğu (apparent fiber density- AFD); ve klasik DTG analizi kullanarak fraksiyonel anizotropi (fractional anisotropy - FA) ve ortalama difüzyon (mean diffusivity - MD). NODDI analizi için AMICO aracı kullanılmış, KKTE ve DTG analizleri için ise DIPY aracı kullanılmıştır [14], [15]. Her bir metrik, arka plan baskılanması için ön işlendikten sonra hesaplanmıştır.

Beş katılımcı için difüzyon metriklerinin performansı hem görsel olarak hem de doruk sinyal-gürültü oranı (DSGO) ve yapısal benzerlik indeksi (YBİ) metrikleri kullanılarak sayısal olarak değerlendirilmiştir. DSGO ve YBİ hesaplanırken, beyin omurilik sıvısı (BOS) maskelenerek baskılanmıştır (Şekil 2).

III. SONUÇLAR

Katılımcılardan biri için, önerilen stratejilere göre hesaplanan NODDI, KKTE ve DTG metrik haritaları ve hata görüntüleri sırasıyla Şekil 3, 4 ve 5'te verilmiştir. Bu şekillere göre, karşılaştırılan yöntemlerin çoğu için metrik haritalarında anlamlı çıkarım yapılmasına olanak sağlayacak bilginin korunduğu gözlenmektedir. Hata görüntülerinde, hatayı domine eden BOS bölgeleri hariç, gözlemlenen hatanın tüm beyinde dağıldığı görülmektedir. Maskelenmiş haritalar üzerinden hesaplanan DSGO ve YBİ metriklerinin 5 katılımcıdaki medyan (çeyrekler arası açıklık) değerleri Tablo II ve III'te verilmiştir. Tablolarda, en başarılı sonuçlar yeşil ve kalın yazı tipi, ikinci en iyi sonuçlar yeşil, en kötü sonuçlar kırmızı ve kalın yazı tipi ve ikinci en kötü sonuçlar kırmızı ile gösterilmiştir. DSGO ve YBİ değerleriyle beraber görsel sonuçlar da incelendiğinde, her bir metrik için en iyi performansın farklı bir strateji ile elde edildiği, ama beyaz cevher yapısının benzer özelliklerini niceleyen metriklerin aynı trendi takip ettikleri görülmektedir. Tüm metriklerin performansı beraber incelendiğinde EEE yöntemiyle elde edilen alt örnekleme şemalarının rastgele alt örnekleme ile elde edilen şemalara kıyasla daha başarılı olduğu görülebilir.

Üç kabuklu ve iki kabuklu yöntemler için DSGO ve YBİ değerleri karşılaştırıldığında, genellikle metriklerin üç kabuklu stratejiler altında daha iyi performans sergiledikleri görülmektedir. Performanstaki bu iyileşme yalnızca üç kabuğun dengesiz bir biçimde EEE algoritması ile alt örneklenmesiyle elde edilmiş olup, üç kabuklu diğer yöntemler iki kabuklu yöntemlerle

TABLO II. DİFÜZYON METRİKLERİNİN DSGO SONUÇLARI

DSGO (dB)	3 Kabuk Rastgele	3 Kabuk EEE	3 Kabuk Dengesiz EEE	Sadece 2. Kabuk Rastgele	Sadece 2. Kabuk EEE	2 Kabuk EEE	Tek b0 Hacim TOPUP
ODI	16.56 (0.75)	24.13 (1.78)	24.92 (0.43)	24.62 (0.41)	24.65 (0.72)	24.88 (0.44)	24.04 (0.68)
NDI	21.12 (1.61)	13.94 (0.74)	25.65 (0.99)	22.59 (0.41)	22.64 (0.88)	23.83 (0.92)	24.11 (0.70)
nuFO	19.18 (1.30)	19.54 (0.92)	19.94 (1.48)	19.86 (1.05)	20.28 (0.77)	19.59 (1.44)	19.32 (0.84)
AFD	25.90 (1.54)	25.86 (3.71)	29.04 (1.88)	26.80 (2.38)	27.61 (2.13)	26.82 (1.26)	26.72 (1.87)
MD	34.66 (1.70)	29.57 (2.76)	30.33 (1.19)	23.00 (1.82)	23.89 (0.75)	27.70 (1.28)	33.39 (1.21)
FA	28.83 (0.15)	29.44 (0.69)	31.05 (1.10)	30.65 (0.42)	31.30 (0.57)	30.93 (0.98)	27.43 (1.25)

TABLO III. DİFÜZYON METRİKLERİNİN YBİ SONUÇLARI

YBİ	3 Kabuk Rastgele	3 Kabuk EEE	3 Kabuk Dengesiz EEE	Sadece 2. Kabuk Rastgele	Sadece 2. Kabuk EEE	2 Kabuk EEE	Tek b0 Hacim TOPUP
ODI	0.784 (0.036)	0.913 (0.015)	0.922 (0.011)	0.923 (0.008)	0.921 (0.021)	0.926 (0.009)	0.903 (0.013)
NDI	0.860 (0.046)	0.702 (0.025)	0.935 (0.010)	0.891 (0.015)	0.889 (0.030)	0.897 (0.016)	0.918 (0.017)
nuFO	0.808 (0.040)	0.814 (0.037)	0.842 (0.032)	0.846 (0.029)	0.846 (0.024)	0.830 (0.030)	0.814 (0.032)
AFD	0.915 (0.020)	0.892 (0.042)	0.944 (0.020)	0.930 (0.023)	0.935 (0.018)	0.927 (0.020)	0.900 (0.019)
MD	0.990 (0.001)	0.960 (0.025)	0.982 (0.001)	0.940 (0.005)	0.945 (0.003)	0.956 (0.003)	0.968 (0.006)
FA	0.946 (0.004)	0.959 (0.008)	0.971 (0.006)	0.968 (0.005)	0.972 (0.003)	0.970 (0.006)	0.935 (0.011)

kiyaslandığında performanslarının daha kötü oluğu görülebilir. Dengesiz alt örnekleme stratejisinde toplamı sabit tutulan b-vektörü sayısının kabuklara dağılımı ayrıca optimize edilmeli ve en iyi performansı sağlayan şema bulunmalıdır.

Bazı durumlarda üç kabuk rastgele alt örnekleme stratejisinin EEE yöntemi kullanılan stratejilere kıyasla daha iyi performans sergilediği görülmektedir. Ek olarak, birinci kabuğun korunarak ikinci kabuğun rastgele alt örnekleme ve yalnızca ikinci kabuğun EEE ile alt örneklemeyle elde edilen bazı şemalar ve sonuçlar da benzerlik taşımaktadır. Bu durumla ilgili sonuçların kesinleşebilmesi için rastgele örnekleme birçok kez tekrarlanarak stratejiler tekrar karşılaştırılmalıdır.

Her bir metrik nöral mikro yapının farklı bir özelliğini nicelediğinden NODDI, KKTE ve DTG yöntemleri için en iyi performans gösteren ortak bir strateji gözlenmemiştir. Öte yandan, üç kabukta EEE yöntemi ile merkezden en dıştaki kabuğa gidildikçe b-vektörü sayısını artıran bir alt örnekleme şeması çoğu durumda en iyi (veya en iyiye yakın) performans vermektedir. Sonuçlar, hedeflenen nörolojik bozukluğa özgü belirteç olarak kullanılan metrik özelinde bir strateji seçmenin uygun olacağını göstermektedir.

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada çoklu-kabuk dMRG protokollerin hızlandırmak için farklı alt örnekleme stratejileri önerilmiş ve bu stratejilerin performansları kıyaslanmıştır. Farklı metriklerin dokuların farklı özelliklerini ölçmeleri sebebiyle farklı alt örnekleme stratejilerinde yüksek performans gösterdiği, üç kabukta EEE yöntemi ile merkezden en dıştaki kabuğa gidildikçe b-vektörü sayısını artırmanın genel olarak iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

V. BİLGİLENDİRME

Bu çalışma TÜBİTAK 117E116 nolu proje tarafından desteklenmiştir. HCP bilgilendirme yazısı: Data were provided by the Human Connectome Project, WU-Minn Consortium (Principal Investigators: David Van Essen and Kamil Ugurbil; 1U54MH091657) funded by the 16 NIH Institutes and Centers that support the NIH Blueprint for Neuroscience Research; and by the McDonnell Center for Systems Neuroscience at Washington University.

VI. KAYNAKLAR

[1] J.-D. Tournier, S. Mori, and A. Leemans, "Diffusion tensor imaging and beyond," *Magn. Reson. Med.*, vol. 65, no. 6, pp. 1532–1556, Jun. 2011, doi: 10.1002/mrm.22924.

- [2] J. G. Webster and M. Descoteaux, "High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)," *Wiley Encycl. Electr. Electron. Eng.*, pp. 1–25, 2015, doi: 10.1002/047134608x.w8258.
- [3] H. Zhang, T. Schneider, C. A. Wheeler-Kingshott, and D. C. Alexander, "NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain," *Neuroimage*, vol. 61, no. 4, pp. 1000–1016, 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.072.
- [4] B. Jeurissen, J. D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, and J. Sijbers, "Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data," *Neuroimage*, vol. 103, pp. 411–426, 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.061.
- [5] G. P. Winston, C. Micallef, M. R. Symms, D. C. Alexander, J. S. Duncan, and H. Zhang, "Advanced diffusion imaging sequences could aid assessing patients with focal cortical dysplasia and epilepsy," *Epilepsy Res.*, vol. 108, no. 2, pp. 336–339, 2014, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.11.004.
- [6] T. Schneider, W. Brownlee, H. Zhang, O. Ciccarelli, D. H. Miller, and C. G. Wheeler-Kingshott, "Sensitivity of multi-shell NODDI to multiple sclerosis white matter changes: A pilot study," *Funct. Neurol.*, vol. 32, no. 2, pp. 97–101, 2017, doi: 10.11138/FNeur/2017.32.2.097.
- [7] L. Ning et al., "Sparse Reconstruction Challenge for diffusion MRI: Validation on a physical phantom to determine which acquisition scheme and analysis method to use?," *Med. Image Anal.*, vol. 26, no. 1, pp. 316–331, 2015, doi: 10.1016/j.media.2015.10.012.
- [8] A. Vaish, A. Gupta, and A. Rajwade, "MSR-Hardi: Accelerated Reconstruction of HARDI Data Using Multiple Sparsity Regularizers," *Proc. - Int. Conf. Image Process. ICIP*, vol. 2020-October, pp. 2850–2854, 2020, doi: 10.1109/ICIP40778.2020.9191274.
- [9] D. C. Van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. J. Behrens, E. Yacoub, and K. Ugurbil, "The WU-Minn Human Connectome Project: An overview," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 62–79, 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041.
- [10] J. L. R. Andersson, S. Skare, and J. Ashburner, "How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: Application to diffusion tensor imaging," *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00336-7.
- [11] S. M. Smith et al., "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *Neuroimage*, vol. 23, no. SUPPL. 1, pp. 208–219, 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- [12] D. K. Jones, M. A. Horsfield, and A. Simmons, "Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 42, no. 3, pp. 515–525, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199909)42:3<515::AID-MRM14>3.0.CO;2-Q.
- [13] P. A. Cook, M. Symms, P. A. Boulby, and D. C. Alexander, "Optimal acquisition orders of diffusion-weighted MRI measurements," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 25, no. 5, pp. 1051–1058, 2007, doi: 10.1002/jmri.20905.
- [14] A. Daducci, E. J. Canales-Rodríguez, H. Zhang, T. B. Dyrby, D. C. Alexander, and J. P. Thiran, "Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization (AMICO) from diffusion MRI data," *Neuroimage*, vol. 105, pp. 32–44, 2015, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.026.
- [15] E. Garyfallidis et al., "Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data," *Front. Neuroinform.*, vol. 8, no. FEB, pp. 1–17, 2014, doi: 10.3389/fninf.2014.00008.