



HAL
open science

White matter tractography guided by anatomical and microstructural priors

Gabriel Girard

► **To cite this version:**

Gabriel Girard. White matter tractography guided by anatomical and microstructural priors. Human health and pathology. Université Nice Sophia Antipolis; Université de Sherbrooke (Québec, Canada), 2016. English. NNT: 2016NICE4014 . tel-01369022

HAL Id: tel-01369022

<https://theses.hal.science/tel-01369022>

Submitted on 20 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

TRACTOGRAPHIE DE LA MATIÈRE BLANCHE ORIENTÉE PAR A PRIORI ANATOMIQUES ET MICROSTRUCTURELS

WHITE MATTER TRACTOGRAPHY GUIDED BY
ANATOMICAL AND MICROSTRUCTURAL PRIORS

Présentée et soutenue par

Gabriel GIRARD

Présentée au **Département d'informatique**
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor
FACULTÉ DES SCIENCES, UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Présentée à l'**École Doctorale STIC**
en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences
FACULTÉ DES SCIENCES, UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS

Thèse en cotutelle dirigée par Rachid DERICHE, Maxime
DESCOTEAUX et Kevin WHITTINGSTALL

soutenue à Sherbrooke le 20 avril 2016

UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS

ÉCOLE DOCTORALE STIC

SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION ET DE LA COMMUNICATION

THÈSE

pour l'obtention du grade de

Docteur en Sciences

de l'Université Nice Sophia Antipolis

Mention : Automatique, traitement du signal et des images

présentée et soutenue par

Gabriel GIRARD

TRACTOGRAPHIE DE LA MATIÈRE BLANCHE ORIENTÉE PAR A PRIORI ANATOMIQUES ET MICROSTRUCTURELS

Thèse en cotutelle dirigée par Rachid DERICHE, Maxime
DESCOTEAUX et Kevin WHITTINGSTALL

soutenue à Sherbrooke le 20 avril 2016

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE, FACULTÉ DES SCIENCES

Département d'informatique

THÈSE

pour l'obtention du grade de

Philosophiæ Doctor

de l'Université de Sherbrooke

Programme : Doctorat en informatique

incluant un cheminement en imagerie et médias numériques

présentée et soutenue par

Gabriel GIRARD

**TRACTOGRAPHIE DE LA MATIÈRE BLANCHE
ORIENTÉE PAR A PRIORI ANATOMIQUES ET
MICROSTRUCTURELS**

Thèse en cotutelle dirigée par Rachid DERICHE, Maxime
DESCOTEAUX et Kevin WHITTINGSTALL

soutenue à Sherbrooke le 20 avril 2016

Composition du jury

Président

Pierre-Marc Jodoin Université de Sherbrooke, Canada

Rapporteurs

Théodore Papadopoulo INRIA Sophia Antipolis, France

Jean-Philippe Thiran EPFL, Suisse

Alexander Leemans UMC Utrecht, Pays-Bas

Examineur

Benoit Scherrer Harvard Med. School, États-Unis

Directeurs

Rachid Deriche INRIA Sophia Antipolis, France

Maxime Descoteaux Université de Sherbrooke, Canada

Codirecteur

Kevin Whittingstall Université de Sherbrooke, Canada

Résumé

L'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion est une modalité unique sensible aux mouvements microscopiques des molécules d'eau dans les tissus biologiques. Il est possible d'utiliser les caractéristiques de ce mouvement pour inférer la structure macroscopique des faisceaux de la matière blanche du cerveau. La technique, appelée tractographie, est devenue l'outil de choix pour étudier cette structure de façon non invasive. Par exemple, la tractographie est utilisée en planification neurochirurgicale et pour le suivi du développement de maladies neurodégénératives.

Dans cette thèse, nous exposons certains des biais introduits lors de reconstructions par tractographie, et des méthodes sont proposées pour les réduire. D'abord, nous utilisons des connaissances anatomiques *a priori* pour orienter la reconstruction. Ainsi, nous montrons que l'information anatomique sur la nature des tissus permet d'estimer des faisceaux anatomiquement plausibles et de réduire les biais dans l'estimation de structures complexes de la matière blanche. Ensuite, nous utilisons des connaissances microstructurelles *a priori* dans la reconstruction, afin de permettre à la tractographie de suivre le mouvement des molécules d'eau non seulement le long des faisceaux, mais aussi dans des milieux microstructurels spécifiques. La tractographie peut ainsi distinguer différents faisceaux, réduire les erreurs de reconstruction et permettre l'étude de la microstructure le long de la matière blanche. Somme toute, nous montrons que l'utilisation de connaissances anatomiques et microstructurelles *a priori*, en tractographie, augmente l'exactitude des reconstructions de la matière blanche du cerveau.

Mots-clés: Imagerie par résonance magnétique ; IRM de diffusion ; matière blanche ; tractographie, microstructure, connectivité structurelle

Abstract

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is a unique imaging modality sensitive to the microscopic movement of water molecules in biological tissues. By characterizing the movement of water molecules, it is possible to infer the macroscopic neuronal pathways of the brain. The technique, so-called tractography, had become the tool of choice to study non-invasively the human brain's white matter in vivo. For instance, it has been used in neurosurgical intervention planning and in neurodegenerative diseases monitoring.

In this thesis, we report biases from current tractography reconstruction and suggest methods to reduce them. We first use anatomical priors, derived from a high resolution T1-weighted image, to guide tractography. We show that knowledge of the nature of biological tissue helps tractography to reconstruct anatomically valid neuronal pathways, and reduces biases in the estimation of complex white matter regions. We then use microstructural priors, derived from the state-of-the-art diffusion-weighted magnetic resonance imaging protocol, in the tractography reconstruction process. This allows tractography to follow the movement of water molecules not only along neuronal pathways, but also in a microstructurally specific environment. Thus, the tractography distinguishes more accurately neuronal pathways and reduces reconstruction errors. Moreover, it provides the means to study white matter microstructure characteristics along neuronal pathways. Altogether, we show that anatomical and microstructural priors used during the tractography process improve brain's white matter reconstruction.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging ; Diffusion MRI ; White Matter ; Tractography ; Microstructure ; Structural Connectivity

Remerciements

D'abord, je tiens à remercier ceux sans qui je ne serais pas le chercheur que je suis rendu aujourd'hui : mes directeurs. Kevin Whittingstall, Maxime Descoteaux et Rachid Deriche, merci de m'avoir offert cette opportunité de travailler avec vous. Ce fût un privilège de bénéficier de votre supervision scientifique et de votre support. Merci Kevin pour ces belles discussions sur les neurosciences et la physique. Je sors toujours de ton bureau avec la tête débordante de nouvelles idées. Elles ont été des sources de motivation et de créativité. Merci Rachid pour ton accueil, tes conseils et ton support. Merci de m'avoir donné cette liberté dans mes recherches. Ton enthousiasme pour le traitement du signal et les mathématiques est contagieux et, ta passion, inspirante. Enfin, merci Maxime. Je n'aurais jamais imaginé que mon projet de baccalauréat mènerait, de fil en aiguille, à une thèse en imagerie de la matière blanche. Merci de m'avoir si naturellement transmis ta passion et ta curiosité pour l'imagerie de diffusion. Je te remercie pour ton soutien et ta confiance sans cesse renouvelée. À vous tous, je suis très reconnaissant de la confiance que vous avez eu en moi, en mes idées et en mes habilités, et ce, dès le début de la thèse. Ce fût un grand plaisir de passer ces dernières années à réfléchir ensemble, dans cet environnement exceptionnel de recherche, dans lequel j'ai pu progresser et contribuer.

Merci à tous mes collègues de laboratoires. En particulier à Alessandro Daducci, Arnaud Boré, Demian Wassermann, Eleftherios Garyfallidis, Jean-Christophe Houde, Marc-Alexandre Côté, Marco Pizzolato, Mathieu Germain, Maxime Chamberland, Michael Paquette, Rutger Fick et Samuel St-Jean, avec qui j'ai passé plusieurs heures motivantes et intéressantes à avancer nos projets de recherche.

REMERCIEMENTS

Merci à tous les membres du jury. Vos questions et commentaires ont contribué à la qualité de cette thèse.

Enfin, je veux remercier mes parents, Christiane et Michel, de toujours avoir encouragé ma curiosité et de m'avoir supporté. Merci à Sara pour ton aide, ton soutien et, particulièrement, pour ton intérêt dans mes recherches. Je ne pourrais pas être le même chercheur sans toi.

–Gabriel

Abréviations françaises

3D Trois dimensions

4D Quatre dimensions

ACT *Anatomically-Constrained Tractography*

AMICO *Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization*

APM *Average Pathlength Map*

BET *Brain Extraction Tool*

CC Corps calleux

CDMRI *Computational diffusion MRI*

Cg Cingulum

CMC Continuous Maps Criterion

COMMIT *Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography*

CSA *Constant Solid-Angle*

CST Faisceau cortico-spinal

C-DEC *Connectivity Directionally-Encoded Color*

DEC *Directionally-Encoded Color*

DTI Imagerie par tenseur de diffusion

DWI/IRMd/dMRI IRM pondérée en diffusion

EAP Propagateur de diffusion

EPI Imagerie par écho planar

FA Anisotropie Fractionnaire

ABRÉVIATIONS FRANÇAISES

- FAST** *FMRIB's Automated Segmentation Tool*
- FLIRT** *FMRIB's Linear Image Registration Tool*
- FMT** *Fast Marching Tractography*
- FSL** *FMRIB Software Library*
- FOD/fODF** ODF de fibres
- GM** Matière grise
- GRAPPA** *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*
- HARDI** Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire
- IFOF** Faisceau inférieur fronto-occipital
- IPMI** *Information Processing in Medical Imaging*
- IRM/MRI** Imagerie par résonance magnétique
- ISMRM** *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*
- LCS/LCR/CSF** Liquide cérébro-spinal
- MPRAGE** *Magnetization-Prepared Rapid Acquisition with Gradient-Echo*
- MICCAI** *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*
- ODF** Fonction de distribution des orientations
- OHBM** *Organization for Human Brain Mapping*
- PVE** Estimation des volumes partiels
- ROI** Région d'intérêt
- RTT** Tractographie en temps réelle
- SET** *Surface-Enhanced Tractography*
- SH** Harmoniques sphériques
- SLF** Faisceau longitudinal supérieur
- SNR** Rapport signal à bruit
- TE** Temps d'écho
- TR** Temps de répétition
- TWI** *Track-Weighted Imaging*
- VOI** Volume d'intérêt
- WM** Matière blanche

Abréviations anglaises

3D Three Dimensions

4D Four Dimensions

ACT Anatomically-Constrained Tractography

AMICO Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization

APM Average Pathlength Map

BET Brain Extraction Tool

CC Corpus Callosum

CDMRI Computational diffusion MRI

Cg Cingulum

CMC Continuous Maps Criterion

COMMIT Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography

CSA Constant Solid-Angle

CSF/LCS/LCR Cerebrospinal Fluid

CST Corticospinal Tract

C-DEC Connectivity Directionally-Encoded Color

DEC Directionally-Encoded Color

DTI Diffusion Tensor Imaging

DWI/dMRI/IRMd Diffusion-Weighted Imaging

EAP Ensemble Average Propagator

EPI Echo-Planar Imaging

ABRÉVIATIONS ANGLAISES

- FA** Fractional Anisotropy
FAST FMRIB's Automated Segmentation Tool
FLIRT FMRIB's Linear Image Registration Tool
FMT Fast Marching Tractography
FSL FMRIB Software Library
FOD/fODF Fiber Orientation Distribution Function
GM Gray Matter
GRAPPA Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
HARDI High Angular Resolution Diffusion Imaging
IFOF Inferior Fronto-Occipital Fasciculus
IPMI Information Processing in Medical Imaging
ISMRM International Society for Magnetic Resonance in Medicine
MICCAI Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention
MPRAGE Magnetization-Prepared Rapid Acquisition with Gradient-Echo
MRI/IRM Magnetic Resonance Imaging
ODF Orientation Distribution Function
OHBM Organization for Human Brain Mapping
PVE Partial Volume Estimation
ROI Region Of Interest
RTT Real-Time Tractography
SET Surface-Enhanced Tractography
SH Spherical Harmonics
SLF Superior Longitudinal Fasciculus
SNR Signal-to-Noise Ratio
TE Echo Time
TR Repetition Time
TWI Track-Weighted Imaging
VOI Volume Of Interest
WM White Matter

Table des matières

| | |
|---|-------------|
| Résumé | v |
| Abstract | vi |
| Remerciements | vii |
| Abréviations françaises | ix |
| Abréviations anglaises | xi |
| Table des matières | xiii |
| Liste des figures | xvii |
| Liste des tableaux | xxvi |
| Introduction | 2 |
| 1 Représentations locales | 8 |
| 1.1 Tenseur de diffusion | 9 |
| 1.2 Techniques à haute résolution angulaire | 11 |
| 1.2.1 Fonction de distribution des orientations | 12 |
| 1.2.2 ODF de fibres | 13 |
| 1.3 Mesures de diffusion angulaires et radiales | 15 |
| 1.3.1 Propagateur de diffusion | 16 |
| 1.3.2 ActiveAx | 19 |

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2 | Tractographie des fibres de la matière blanche | 22 |
| 2.1 | La tractographie locale | 24 |
| 2.1.1 | La tractographie déterministe | 27 |
| 2.1.2 | La tractographie probabiliste | 28 |
| 2.2 | La tractographie globale | 29 |
| 2.2.1 | Minimisation d'énergie globale | 29 |
| 2.2.2 | Géodésique | 31 |
| 2.2.3 | Graphes | 33 |
| 2.2.4 | Approches probabilistes globales | 35 |
| 2.3 | Filtrage a posteriori | 35 |
| 2.3.1 | SIFT | 36 |
| 2.3.2 | Tractographie informée par la microstructure | 36 |
| 3 | Vers une tractographie quantitative | 40 |
| 3.1 | Introduction | 46 |
| 3.2 | Method | 50 |
| 3.2.1 | Streamline Tractography | 50 |
| 3.2.2 | Continuous Map Criterion - CMC | 50 |
| 3.2.3 | Particle Filtering Tractography - PFT | 52 |
| 3.2.4 | Seeding From the White Matter - Gray Matter Interface | 55 |
| 3.2.5 | Datasets for the Experiments | 56 |
| 3.2.6 | Quantitative Connectivity Evaluation | 58 |
| 3.3 | Results | 59 |
| 3.3.1 | Choosing Optimal Tractography Parameters | 59 |
| 3.3.2 | Connectivity Analysis on Synthetic Data | 63 |
| 3.3.3 | Connectivity Analysis on In-vivo Data | 65 |
| 3.4 | Discussion | 67 |
| 3.5 | Conclusion | 74 |
| | Appendices | 75 |
| 3.A | Streamline Tractography | 75 |
| 3.A.1 | Local Reconstruction Technique | 75 |
| 3.A.2 | Implementation Details | 75 |

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.B | Particle Filtering | 77 |
| 3.C | Global Connectivity Metrics Defined in the Tractometer | 78 |
| 4 | Carte colorée par connectivité | 80 |
| 4.1 | Introduction | 80 |
| 4.2 | Méthode | 81 |
| 4.3 | Résultats et discussion | 83 |
| 4.4 | Conclusion | 87 |
| 5 | AxTract : Tractographie reposant sur la microstructure | 89 |
| 5.1 | Introduction | 94 |
| 5.2 | Materials and methods | 95 |
| 5.2.1 | AxTract : microstructure-driven tractography | 95 |
| 5.2.2 | Axon diameter index estimation | 96 |
| 5.2.3 | Implementation details | 98 |
| 5.2.4 | Human dataset and experiments | 99 |
| 5.2.5 | Synthetic dataset and experiments | 100 |
| 5.3 | Results | 101 |
| 5.3.1 | Synthetic dataset | 101 |
| 5.3.2 | Human dataset | 103 |
| 5.4 | Discussion | 106 |
| 5.5 | Conclusion | 111 |
| | Conclusion | 113 |
| | Perspectives | 114 |
| | Généralisation de l'estimation des propriétés microstructurelles | 114 |
| | Développement de la tractographie avec a priori microstructurels | 115 |
| | Validation sur données microstructurelles simulées | 115 |
| | Validation <i>in-vivo</i> | 116 |
| | Vers des méthodes cliniquement réalisables | 117 |
| A | Tractographie informée par le propagateur de diffusion et la micro-structure | 118 |

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|----------|--|------------|
| A.1 | Introduction | 123 |
| A.2 | Theory | 124 |
| A.3 | Methods | 128 |
| A.3.1 | AxTract : Microstructure-driven Tractography | 128 |
| A.4 | Dataset | 131 |
| A.4.1 | Human Dataset | 131 |
| A.4.2 | Synthetic Dataset | 131 |
| A.5 | Results | 131 |
| A.6 | Discussion and Conclusion | 134 |
| B | Comparaison des matrices de connectivité structurelle | 137 |
| B.1 | Introduction | 140 |
| B.2 | Methods | 140 |
| B.3 | Results | 142 |
| B.4 | Conclusions | 145 |
| | Publications de l’auteur résultant de cette thèse | 146 |
| | Bibliographie | 150 |

Liste des figures

| | | |
|-----|--|----|
| I.1 | Image anatomique IRM pondérée T1 de la tête d'un homme adulte en plan axial, montrant le LCS, la matière grise du cortex ainsi que la matière blanche sous-jacente. | 3 |
| I.2 | Schéma de la structure d'un neurone. | 4 |
| I.3 | Image en microscopie avec agent de contraste des axones traversant le corps calleux, chez l'homme. La myéline apparaît comme des cercles noirs entourant les axones en gris. L'image de gauche montre des axones dans la partie antérieure du corps calleux et l'image de droite montre de plus gros axones dans la partie postérieure du faisceau (la barre horizontale mesure $10\mu m$). | 5 |
| 1.1 | Représentation locale par le tenseur de diffusion. a) Mouvement des molécules d'eau dans un faisceau de fibres de matière blanche (image de POUPON [1999]). b) Schéma du tenseur de diffusion estimé dans un voxel ayant une seule orientation principale de diffusion (image de DESCOTEAUX [2008]). c) Décomposition en vecteurs (orientation 3D) et valeurs propres (étirement 3D) du tenseur de diffusion (image de DESCOTEAUX [2008]). | 11 |
| 1.2 | Image anatomique IRM pondérée T1 et carte scalaire d'anisotropie fractionnaire (FA). | 12 |
| 1.3 | Carte couleur d'orientation principale du tenseur de diffusion (DEC) et carte couleur DEC combinée à la carte FA (DEC-FA). | 13 |
| 1.4 | Reconstruction d'un croisement de fibres de matière blanche. | 14 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|-----|--|----|
| 1.5 | Carte couleur d'orientation moyenne de la fODF (DEC-FOD), carte scalaire de l'intégrale de l'amplitude de la fODF (FOD amp.) et carte couleur DEC-FOD combinée à la carte FOD amp. (DEC-FOD amp.). | 15 |
| 1.6 | Vue axiale d'images de diffusion d'un même cerveau dans plusieurs orientations et plusieurs amplitudes. Image adaptée de ASSAF et BASSER [2005]. | 17 |
| 1.7 | Propagateurs de diffusion calculés sur des données de diffusion simulées pour des molécules d'eau à l'intérieur de deux cylindres de diamètre $8\mu m$ et $4\mu m$. Les trois images centrales présentent la fonction de densité de probabilités du déplacement de la molécule d'eau jusqu'à un maximum de $20\mu m$ en vues latérale, antérieure et supérieure ($\Delta = 17.8ms$). L'image de droite présente l'intégrale radiale du propagateur de diffusion (ODF de diffusion, moment radial d'ordre 2 [OZARSLAN et al. 2013]). | 18 |
| 1.8 | Propagateurs de diffusion dans la matière blanche, <i>in-vivo</i> . Les trois images centrales présentent la fonction de densité de probabilités du déplacement de la molécule d'eau jusqu'à un maximum de $20\mu m$ en vues latérale, antérieure et supérieure ($\Delta = 17.8ms$). L'image de droite présente l'intégrale radiale du propagateur de diffusion (ODF de diffusion, moment radial d'ordre 2 [OZARSLAN et al. 2013]). | 19 |
| 1.9 | Modèle compartimental <i>ActiveAx</i> . S_1, \dots, S_4 présentent respectivement les propagateur de diffusion des compartiments de diffusion intra-axonale, extra-axonale, libre et stationnaire. S^* présente le propagateur de diffusion du signal mesuré (déplacement maximum de $20\mu m$, $\Delta = 17.8ms$, vue latérale). Les facteurs f_i pondèrent la proportion des molécules d'eau dans chacun des compartiments. | 20 |
| 2.1 | Jeu de données <i>FiberCup</i> provenant d'un objet imagé. a) Tractogramme produit par un algorithme de tractographie. b) Approximation des faisceaux synthétiques du jeu de données <i>FiberCup</i> . c) Schéma des faisceaux, avec leurs régions terminales utilisées pour segmenter le tractogramme. | 24 |

LISTE DES FIGURES

2.2 Algorithmes de tractographie locale avec la fODF. La tractographie suit la distribution locale des faisceaux de façon itérative avec des pas de longueur Δt . La direction de propagation doit avoir un rayon de courbure supérieur à R (la déviation maximum est indiquée par l'angle θ , $R = \Delta t / (2 \cdot \sin(\theta/2))$). a) l'algorithme de tractographie déterministe suit toujours le maximum de la fODF le plus aligné avec la direction précédente. b) L'algorithme de tractographie probabiliste choisi aléatoirement une direction dans le cône d'angle θ , pondérée par les valeurs de la fODF. Images adaptées de CÔTÉ et al. [2013]. 27

2.3 L'interaction de trois spins (s , s^b , s^f) représentés par les cercles bleus. Les angles α_j de l'équation 2.2 sont schématisés. Image adaptée de FILLARD et al. [2009]. 32

2.4 a) Illustration schématique d'un voxel contenant deux faisceaux se croisant à 90° . Le volume du faisceau inférieur-supérieur (bleu) est deux fois plus grand que le volume du faisceau gauche-droite (rouge). b) Suivant le processus de déconvolution, la fODF devrait être deux fois plus large la direction inférieur-supérieur. c) Une reconstruction sans biais devrait produire, dans chacun des voxels, un nombre de tracte proportionnelles au volume de la fODF. Image de SMITH et al. [2013]. 37

2.5 Cartes des paramètres de *COMMIT*. La sous-figure A présente la carte de densité du tractogramme (nombre de tracte par voxel). La sous-figure B présente les cartes de volume des compartiments intra/extra axonal et isotropique, ainsi que la somme des volumes par voxel, après optimisation. Notamment, les régions en magenta indiquent un volume intra-axonal plus élevé et un volume extra-axonal plus faible. Image adaptée de DADUCCI et al. [2014]. 38

3.1 The WM binary mask (first row) and the WM PVE maps (second row). Red circles highlight differences between the WM binary mask and the WM PVE map. 49

LISTE DES FIGURES

3.2 The tracking include map Map^{in} (first row) is the GM PVE map plus all voxels not part of the brain mask (voxels containing GM, WM or CSF). The exclude map Map^{ex} (second row) is equal to the CSF PVE map. 52

3.3 PFT algorithm. (a) A streamline prematurely stops in the CSF (white) and (b) a backtracking step is done. (c,d,e) shows the particles at three iterations of PFT. PFT estimates the distribution of possible streamlines using probabilistic samples and weighs them using anatomical information. Redish particles have low weight and greenish have high weight. (f) A path is drawn from the particles distribution. (g) The propagation process then continues using the principal tractography algorithm (deterministic). 53

3.4 The WM/GM interface. All voxels of the interface have a GM PVE > 0.1 and a WM PVE > 0.1 55

3.5 Synthetic Dataset. (a) Sphere of CSF (black) with WM (white), connecting GM at the extremity of the WM (green), (b) Map^{in} , (c) Map^{ex} . 57

3.6 Valid connection to connection ratio ($VCCR_s$), and connection to seed ratio (CSR_s) obtained from synthetic dataset and CSR_b obtained from *in-vivo* data. (a) The maximum deviation angle θ ($^\circ$), (b) the fiber ODF threshold τ , (c) the initial fiber ODF threshold τ_{init} , (d) the maximum undeviated propagation distance $\delta_{undeviated}$ (mm), (e) the PFT forward tracking distance δ_f (mm), (f) the PFT backward tracking distance δ_b (mm). The vertical dashed line indicates the chosen value for each parameters. 61

3.7 Streamlines estimated varying the fiber ODF threshold τ parameter using probabilistic tractography. A thousand streamlines were initiate at the seed voxel indicated by the arrow. Increasing τ reduce the number of erroneous streamlines. 62

LISTE DES FIGURES

| | | |
|------|--|----|
| 3.8 | Deterministic and probabilistic tractography of the Corticospinal Tracts (CST) in sagittal and coronal views. (a) <i>MRtrix</i> , (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses _{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra _{PFT} | 68 |
| 3.9 | Deterministic and probabilistic tractography of the Corpus Callosum (CC) in coronal and axial views. (a) <i>MRtrix</i> , (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses _{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra _{PFT} | 69 |
| 3.10 | Deterministic and probabilistic tractography of association fibers between the precentral and the postcentral gyrus (U_1) in coronal view. (a) <i>MRtrix</i> , (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses _{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra _{PFT} | 70 |
| 3.11 | Deterministic and probabilistic tractography of association fibers between the superior frontal and the middle frontal gyrus (U_2) in sagittal view. (a) <i>MRtrix</i> , (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses _{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra _{PFT} | 70 |
| 3.12 | Examples of Valid Connections (<i>VC</i>), Invalid Connections (<i>IC</i>) and No Connections (<i>NC</i>) on the synthetic dataset [CÔTÉ et al. 2013]. A thousand streamlines were initiate at the seed voxel indicated by the arrow. | 78 |
| 4.1 | Carte scalaire de la densité des tractes (TDI), carte couleur de l'orientation moyenne des segments des tractes (DEC-TWI) et carte couleur combinée orientation-densité des segments (DEC-TDI). | 82 |
| 4.2 | Carte scalaire de la longueur moyenne des tractes (APM) traversant la grille tri-dimensionnelle. | 83 |

LISTE DES FIGURES

4.3 Calcul des couleurs des cartes d’orientations à partir des tractes. La carte DEC-TWI est calculée selon l’orientation des segments traversant le voxel, alors que la carte C-DEC est calculée à partir de l’orientation des tractes traversant le voxel. La carte DEC, calculée à partir du tenseur de diffusion, est donnée en référence. 84

4.4 Vue axiale des cartes C-DEC et DEC-TWI des mêmes régions cérébrales (la carte C-DEC est présentée en réflexion). La carte C-DEC montre le splenium du corps calleux (rouge) et les radiations optiques (vert) se superposant avant d’atteindre le cortex visuel. 85

4.5 Vue coronale des cartes C-DEC et DEC-TWI des mêmes régions cérébrales (la carte C-DEC est présentée en réflexion). Le corps calleux (rouge) et le faisceau cortico-spinal (bleu) peuvent être identifiés et suivis jusqu’en bordure du cortex sur la carte C-DEC. 86

4.6 Carte couleur de l’orientation moyenne des tractes (C-DEC) et carte couleur combinée orientation-longueur (C-DEC APM). 87

5.1 Synthetic kissing dataset ($SNR = 20$). The left fascicle (blue) and right fascicle (green) have a mean axon diameter of $6.88\mu m$ and $2.44\mu m$, respectively. (a) shows the ground truth directions used to generate the data with their length scaled by the axon diameter, (b) the estimated fibre ODF, (c) their directions of maximal diffusivity and (d) the same directions with their length scaled by the axon diameter index α , (e,f) show valid connections (VC) and invalid connections (IC) for *AxTract* and (g,h) show the VC and IC for deterministic tractography. 102

5.2 Axon diameter index along the arcuate fasciculus (AF) and the cortico-spinal tract (CST). Column 1 shows a sagittal view of the T1-weighted image with the blue squares indicating the zooming areas for streamlines visualization. Column 2 shows fascicles coloured by the axon diameter index estimated per segment, with the histogram in column 3. Columns 4 and 5 show respectively fascicles with streamlines coloured by their median axon diameter index and the histogram of median axon diameter index along each streamline. 104

LISTE DES FIGURES

5.3 Axon diameter index along the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) and the uncinate fasciculus (UF). Column 1 shows a sagittal view of the T1-weighted image with the blue squares indicating the zooming areas for streamlines visualization. Column 2 shows fascicles coloured by the axon diameter index estimated per segment, with the histogram in column 3. Columns 4 and 5 show respectively fascicles with streamlines coloured by their median axon diameter index and the histogram of median axon diameter index along each streamline. 105

5.4 Axon diameter index along the corpus callosum sub-fascicles. Column 1 shows the regions used to split the fascicle. Column 2 shows sub-fascicles coloured by the axon diameter index estimated per segment, with the histogram in column 3. Columns 4 and 5 show respectively sub-fascicles with streamlines coloured by their median axon diameter index and the histogram of median axon diameter index along each streamline. . . . 106

5.5 Axon diameter index of the corpus callosum. Streamlines coloured using (a) the axon diameter index estimated per segment and (b) the median axon diameter index along each streamline. 107

5.6 Sagittal cut of the streamlines going through the midsagittal slice of the corpus callosum. Streamlines coloured using (b) the axon diameter index estimated per segment and (c) the median axon diameter index along each streamline. 107

5.7 Sagittal cut of streamlines crossing below the precentral gyrus, with various axon diameter index. 108

5.8 *AxTract* trigger map. Yellow voxels show where knowledge of the axon diameter index resulted in a change of the propagating direction from deterministic tractography. *AxTract* changed the tracking direction at least once in $\sim 18\%$ of voxels of the white matter volume, and on average once every $89.2mm$ (the average streamline length is $45.5mm$). 108

LISTE DES FIGURES

5.9 (a) Mean axon diameter index, (b) mean apparent fibre density, (c) mean fractional anisotropy, along streamline fascicles 34 healthy subjects. Results are shown for five fascicles : the arcuate fasciculus (AF), the corticospinal tract (CST), the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), the uncinate fasciculus (UF) and the corpus callosum (CC). The CC is split in 5 sub-fascicles using the *FreeSurfer* parcellation (posterior, mid-posterior, central, mid-anterior, anterior) and *TractQuerier*. Projection and association fascicles are computed for each hemisphere and averaged for each subject. 109

A.1 Error on synthetic fiber calibers estimation using Equation A.11. (a, b) Single fiber caliber estimation. The ground truth caliber is shown by the dashed blue line. (b, d) 90° crossing fibers caliber estimation. The second fiber has a constant caliber of 12 μm shown by the dashed green line. 132

A.2 Axonal caliber estimation in the CC using HCP data. Caliber was estimated in the maximum direction of the ODF. Calibers are lower in the genu and in the splenium than in the body of the CC. 132

A.3 Synthetic kissing configuration dataset at SNR=20. The fiber on the left has a caliber of 12 μm and the fiber on the right has a caliber of 4 μm . (a) ODFS, (b, c) EAP value at fixed radii r , (d) peaks extracted from ODFs, (e, f) peaks with the minimum, respectively the maximum, caliber in each voxel. 133

A.4 Peaks caliber estimation using Equation A.11. The fiber on the left has a caliber of 12 μm and the fiber on the right has a caliber of 4 μm . (a, c) Histograms of estimated calibers for all peaks, (b, d) spacial maps of peaks with lowest caliber estimated on the left and the highest caliber on the right. The top row shows results with SNR=100 and the bottom row with SNR=20. 134

LISTE DES FIGURES

A.5 Comparison of deterministic ODF tractography and AxTract on synthetic kissing configuration (left fascicle caliber= $12\mu m$, right fascicle caliber= $4\mu m$). All streamlines connecting valid fascicle extremities are shown in blue (left fiber) and green (right fiber), other streamlines are shown in red. The deterministic tractography is not able to reconstruct the fascicle on the left side. Streamlines deviate in the right fascicle with lower caliber. Although not perfect, AxTract is able to recover valid streamlines from both fascicles and reduced the number of invalid connections. 135

B.1 Connectivity matrices using WM-GM interface seeding. The first row shows connectivity matrices of deterministic and probabilistic tractography for the same subject and acquisition. The second row shows the connectivity matrices of probabilistic tractography algorithms for two acquisitions of the same subject. Differences in the connectivity matrices can be observed between probabilistic and deterministic tractography, and between both subjects. 143

B.2 Distances between connectivity matrices (three subjects V, four acquisitions A). The first row shows the probabilistic tractography pipelines and the second row the deterministic tractography pipelines. Distance ranges vary among pipelines, but consistently shows lower values for intra-subject than inter-subject connectivity matrices. 144

Liste des tableaux

| | | |
|-----|---|----|
| 3.1 | Comparison between deterministic and probabilistic tractography algorithms on synthetic data with SNR 10, 20 and 30. In-house : tracking within a binary mask, In-house _{PFT} : in-house tracking using CMC and PFT. All metrics are reported in % | 64 |
| 3.2 | Comparison between in-house algorithms and in-house algorithms using PFT on synthetic bundles reconstruction of various diameters (<i>2mm</i> (10 bundles), <i>3mm</i> (5 bundles), <i>4mm</i> (10 bundles)). In-house : tracking within a binary mask, In-house _{PFT} : in-house tracking using CMC and PFT. All metrics are reported in % \pm the standard deviation. | 65 |
| 3.3 | Streamline distribution and average length, seeding from WM/GM interface. Included streamlines end in the GM. Extra _{PFT} shows the increase in percentage of streamlines included using PFT. Excluded streamlines either stop in the CSF or in the WM, or end in the GM but have a length not in [$\delta_{min} = 10mm$, $\delta_{max} = 300mm$]. | 66 |

LISTE DES TABLEAUX

3.4 Comparison between *MRtrix*, in-house and in-house_{PFT} algorithms on brain white matter bundles. Extra_{PFT} shows streamlines included using PFT, that would have been excluded otherwise. The streamline count and the average streamline length is shown for each bundle. From left to right : All streamlines, the corticospinal tract (CST), the Corpus Callosum (CC), the Superior Longitudinal Fasciculus (SLF), the Inferior Longitudinal Fasciculus (ILF), the Uncinate Fasciculus (UF), the association fibers between the precentral gyrus and postcentral gyrus (U_1) and the association fibers between the superior frontal gyrus and middle frontal gyrus (U_2). 67

5.1 *Tractometer* evaluation on the synthetic kissing dataset. Tractography initialization was done both in fascicles interfaces (100 streamlines per voxel; 18,800 streamlines) and in the white matter volume (20 streamlines per voxel; 22,400 streamlines). 103

5.2 Axon diameter index α estimated on the synthetic kissing dataset. The ground truth and the mean median axon diameter index estimated on both fascicles are reported in μm (\pm standard deviation). The mean median axon diameter index of right fascicles is always underestimated and the mean median axon diameter index of the left fascicle is always overestimated, both with a small standard deviation across streamlines. 103

B.1 Connectivity matrix analysis. The average inter-subject distance is computed as the average distance between subjects' mean connectivity matrices (reported in %). The intra-subject distance is computed as the average distance between each acquisition and their associated mean connectivity matrix (reported in %). Probabilistic tractography shows a lower *DB* index than deterministic tractography. WM-GM interface seeding reduces both the average intra-subject and average inter-subject distances compared to white matter seeding. 142

The brain is a very big place, in a very small space.

—Carl Sagan

Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet l'acquisition d'images cérébrales de manière non invasive. L'IRM a permis le développement d'outils uniques de diagnostic d'anomalies cérébrales et a permis d'enrichir notre compréhension du cerveau. Les tissus cérébraux sont souvent séparés en trois catégories : la matière grise, la matière blanche et le liquide cérébro-spinal (LCS). La matière grise est constituée du corps des cellules neuronales et est responsable des fonctions cérébrales. La matière blanche est responsable des communications entre les différentes régions de matière grise du cerveau et avec le reste du corps. Elle est organisée en faisceaux d'axones (groupe d'axones) liant les régions fonctionnelles entre elles et formant le réseau de connectivités principal du système nerveux central. Ces axones sont appelées les fibres de la matière blanche. Le LCS est le liquide biologique dans lequel baigne le système nerveux central. De manière générale, trois plans orthogonaux sont utilisés pour la visualisation d'images anatomiques chez l'être humain. Le plan coronal est un plan vertical séparant le corps en une partie antérieure et une partie postérieure. Le plan sagittal est le plan vertical divisant le corps en une partie gauche et une partie droite. Le plan axial est le plan horizontal divisant le corps entre une partie inférieure et une partie supérieure. La figure I.1 présente une image IRM anatomique pondérée T1 en vue axiale d'un cerveau humain. La figure I.2 présente le schéma de la structure d'un neurone ainsi que les portions faisant partie de la matière grise et de la matière blanche.

En plus des images de type anatomique, l'IRM permet notamment d'estimer la structure des tissus en mesurant le mouvement des molécules d'eau dans différentes directions grâce à une technique appelée IRM pondérée en diffusion ou IRM de diffusion (IRMd) [LE BIHAN et BRETON 1985 ; LE BIHAN et al. 2001 ; BASSER

INTRODUCTION

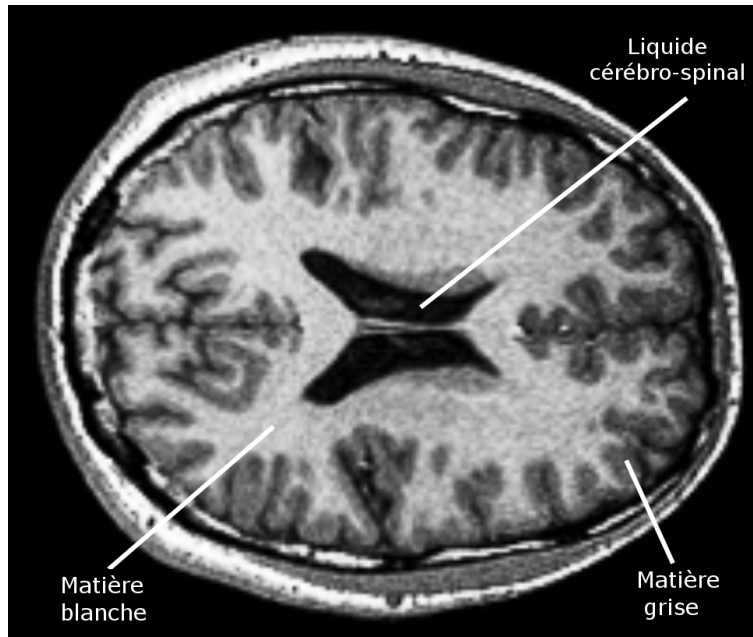


figure I.1 – Image anatomique IRM pondérée T1 de la tête d'un homme adulte en plan axial, montrant le LCS, la matière grise du cortex ainsi que la matière blanche sous-jacente.

et JONES 2002]. Le système nerveux central contient naturellement des molécules d'eau qui se déplacent suivant un phénomène appelé le mouvement brownien. Le mouvement brownien est un mouvement aléatoire et uniforme des molécules d'eau dans toutes les directions. Toutefois, dans le système nerveux central, le mouvement des molécules d'eau est contraint par l'organisation microstructurale des tissus biologiques. Notamment, le mouvement brownien des molécules d'eau n'est pas uniforme en présence des tissus fibreux et organisés de la matière blanche. L'IRM pondérée en diffusion permet de calculer l'intensité de la diffusion de l'eau en trois dimensions (3D) et révèle l'organisation des structures biologiques sous-jacentes. Récemment, grâce au développement des imageurs IRM et des protocoles d'acquisitions [par exemple VAN ESSEN et al. 2012], il est possible de mesurer l'organisation microstructurale de la matière blanche chez l'homme, *in vivo* [par exemple ASSAF et al. 2008 ; ALEXANDER et al. 2010 ; DADUCCI et al. 2015 ; SCHERRER et al. 2015]. Notamment, le diamètre axonal est variable d'une région de la matière blanche à l'autre [ABOITIZ et al. 1992b ;

INTRODUCTION

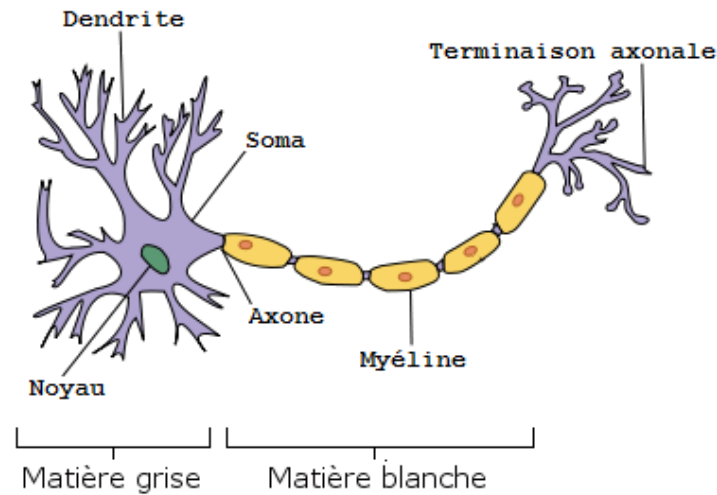


figure I.2 – Schéma de la structure d'un neurone. Image adaptée de Wikipedia ¹.

DEBANNE et al. 2011 ; RITCHIE 1982]. La figure I.3 présente une image en microscopie avec agent de contraste des axones traversant le corps calleux, chez l'homme. Dans cette figure, la myéline apparaît en noir, montrant ainsi les axones par des cercles noirs. L'image de gauche montre des axones dans la partie antérieure du corps calleux, alors que l'image de droite montre de plus gros axones dans la partie postérieure du faisceau.

Le signal IRM est mesuré pour chaque voxel (pixel 3D) du cerveau, pour former une image 3D du cerveau. La taille des voxels de l'IRMd pour l'être humain est typiquement de 2 mm isotrope (2 mm × 2 mm × 2 mm). Le bruit présent dans le signal, la puissance de l'aimant et le temps d'acquisition sont certains des facteurs limitant la résolution de l'image 3D. L'image du cerveau pondérée en diffusion à quatre dimensions (4D), où la quatrième dimension correspond aux mesures de diffusion (une image 3D du cerveau est acquise pour chacune des mesures de diffusion). La complexité de ces images soulève de nombreux problèmes mathématiques et calculatoires. Notamment, plusieurs techniques de représentation du phénomène de diffusion ont été proposées [DESCOTEAUX et POUPON 2014, et les références qui y figurent]. Ces représentations permettent l'extraction d'information locale, au sein

1. Quasar Jarosz [CC BY-SA 3.0], via Wikimedia Commons.

INTRODUCTION

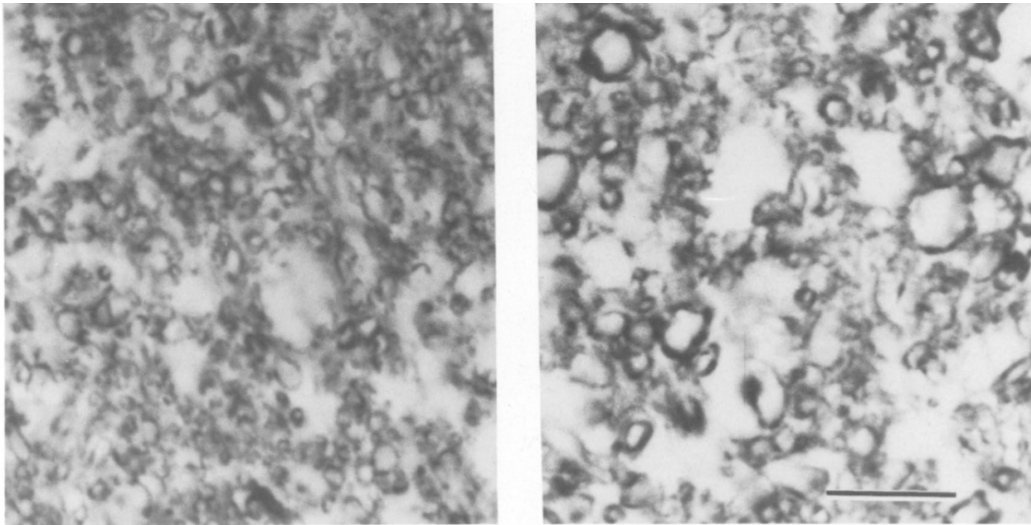


figure I.3 – Image en microscopie avec agent de contraste des axones traversant le corps calleux, chez l’homme. Les axones apparaissent comme des cercles noirs entourés de myéline, en noir. L’image de gauche montre des axones dans la partie antérieure du corps calleux et l’image de droite montre de plus gros axones dans la partie postérieure du faisceau (la barre horizontale mesure $10\mu m$). Image de ABOITIZ et al. [1992a].

du voxel, provenant d’une acquisition IRM pondérée en diffusion. Les directions préférentielles de diffusion, la distribution des orientations des fibres de matière blanche et le volume intra/extra axonal en sont des exemples.

La tractographie est une classe d’algorithmes dont l’objectif est d’estimer la structure de la matière blanche en suivant les orientations cohérentes, obtenues de l’IRM pondérée en diffusion, parmi les voxels voisins. Les algorithmes de *tractographie* ont pour défi d’utiliser au mieux l’information présente dans chaque voxel et de produire un résultat respectant les hypothèses de structure et de connectivité du réseau d’axones du cerveau [HAGMANN et al. 2010 ; DESCOTEAUX 2008 ; TOURNIER et al. 2012 ; JONES 2010b ; JOHANSEN-BERG et BEHRENS 2014]. La tractographie produit des courbes 3D, appelées *tractes*, tangentes aux orientations estimées. L’ensemble des tractes calculées est appelé un *tractogramme*.

Depuis une quinzaine d’années, plusieurs approches ont été proposées pour estimer la structure de la matière blanche [par exemple FILLARD et al. 2011 ; JBABDI et JOHANSEN-BERG 2011 ; MANGIN et al. 2013]. Cependant, la tractographie de la

INTRODUCTION

matière blanche demeure un problème difficile [JONES 2010a; JONES et al. 2012; JBABDI et JOHANSEN-BERG 2011]. Notamment, la distribution spatiale des tractes peut être biaisée par la position, la forme, la taille et la longueur des faisceaux de matière blanche. D'autre part, une portion des tractes reconstruites est anatomiquement invalide [CÔTÉ et al. 2013], c'est-à-dire que ces tractes ne représentent pas de faisceaux de matière blanche existants. Néanmoins, les applications de la tractographie sont nombreuses, notamment dans l'étude des maladies neurodégénératives et en planification neurochirurgicale [par exemple FORTIN et al. 2012; JOHANSEN-BERG et BEHRENS 2014; JONES 2010b; ROSE et al. 2006; THIVARD et al. 2006; GRANZIERA et al. 2012].

Le chapitre 1 présente les représentations locales du signal de diffusion les plus répandues dans la littérature. Par la suite, le chapitre 2 expose les différentes classes d'algorithmes de tractographie. Le chapitre 3 présente un nouvel algorithme de tractographie utilisant l'information d'une image anatomique pondérée T1 pour contraindre et orienter la reconstruction de la matière blanche. Le chapitre 4 présente une nouvelle méthode de visualisation et d'identification des faisceaux de matière blanche, utilisant les reconstructions obtenues au chapitre précédent. Finalement, le chapitre 5 propose l'utilisation d'information microstructurale *a priori* pour réduire les erreurs de reconstruction et permettre l'étude de caractéristiques microstructurelles des faisceaux de la matière blanche du cerveau.

Mathematical reasoning may be regarded rather schematically as the exercise of a combination of two facilities, which we may call intuition and ingenuity.

–Alan Turing

Chapitre 1

Représentations locales du phénomène de diffusion

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.1 | Tenseur de diffusion | 9 |
| 1.2 | Techniques à haute résolution angulaire | 11 |
| 1.2.1 | Fonction de distribution des orientations | 12 |
| 1.2.2 | ODF de fibres | 13 |
| 1.3 | Mesures de diffusion angulaires et radiales | 15 |
| 1.3.1 | Propagateur de diffusion | 16 |
| 1.3.2 | ActiveAx | 19 |

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion permet de mesurer le déplacement des molécules d'eau *in vivo*. Le déplacement des molécules d'eau est influencé par leur environnement. Par exemple, l'eau se déplace davantage le long des parois cellulaires qu'au travers. La matière blanche du cerveau est un environnement particulièrement intéressant en IRM pondérée en diffusion, car elle est constituée d'axones organisés en faisceaux. Les figures 1.1 a) et 1.4 a) schématisent la diffusion de l'eau dans la matière blanche. Les variations mesurées dans le signal dans plusieurs

1.1. TENSEUR DE DIFFUSION

orientations permettent d'inférer les orientations principales des axones. Pour ce faire, une estimation de la diffusion est calculée en chacun des voxels à partir des données acquises en IRM pondérée en diffusion. Une multitude de techniques ont été développées estimant localement le signal de diffusion, chacune ayant ses avantages et ses limites [SEUNARINE et ALEXANDER 2009]. Cette section présente les estimations locales les plus utilisées dans la littérature dans le processus de tractographie et prépare le lecteur pour le chapitre suivant, présentant une revue des algorithmes de tractographie utilisant ces représentations locales.

1.1 Tenseur de diffusion

Le tenseur de diffusion [BASSER et al. 2000 ; BASSER et JONES 2002 ; LE BIHAN et al. 2001 ; ARSIGNY et al. 2006] a été proposé pour estimer l'anisotropie dans la diffusion de l'eau au sein d'un voxel. Cette estimation repose sur l'hypothèse que la diffusion de l'eau suit une distribution gaussienne 3D caractérisée par une matrice \mathbf{D} 3x3, symétrique, définie positive. Le tenseur de diffusion est souvent représenté par un ellipsoïde orienté selon les vecteurs propres de la matrice \mathbf{D} , où les longueurs des axes de l'ellipsoïde correspondent aux valeurs propres associées (voir figure 1.1 b), c)). Un minimum de 6 mesures de diffusion est nécessaire afin d'estimer le tenseur de diffusion dans un voxel (généralement, une douzaine de directions sont mesurées). L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) repose sur l'hypothèse qu'un seul faisceau de fibres de la matière blanche traverse chaque voxel (voir figure 1.1 a)). Le cas échéant, le vecteur propre principal e_1 (le vecteur propre associé à la valeur propre la plus grande) de la matrice \mathbf{D} coïncidera avec l'orientation principale des fibres traversant le voxel. Or, il a été démontré qu'il y a plus d'un faisceau de matière blanche par voxel dans plus des deux tiers des voxels de la matière blanche [JEURISSEN et al. 2010 ; DESCOTEAUX 2008]. L'hypothèse de la présence d'un seul faisceau de matière blanche par voxel étant fautive pour la majorité des voxels, le vecteur propre principal e_1 du tenseur de diffusion ne coïncidera probablement pas avec l'orientation d'un faisceau de matière blanche dans ces cas. Malgré cette faiblesse, le DTI est très utilisé pour sa simplicité et pour le peu de données requises pour l'estimer. Des méthodes d'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI) permettent de surpasser cette limite du tenseur

1.1. TENSEUR DE DIFFUSION

de diffusion. Le DTI permet néanmoins de reconstruire plusieurs des grands faisceaux de la matière blanche. Le DTI permet également de produire des cartes scalaires dont la plus répandue est la carte d'anisotropie fractionnaire (FA) révélant de l'information sur la structure et la nature des tissus présents dans chacun des voxels. La FA est calculée suivant l'équation :

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, \quad (1.1)$$

avec $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$, les trois valeurs propres de \mathbf{D} . La figure 1.2 présente un exemple de carte FA sur un cerveau sain. La FA est une mesure de déviation du tenseur de diffusion par rapport au tenseur de diffusion sphérique ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$). Si la diffusion mesurée dans toutes les directions est similaire, le tenseur de diffusion a des valeurs propres similaires ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$) et la FA est alors faible. La FA est grande si la diffusion n'est pas similaire dans toutes les directions mesurées, notamment dans le cas où la diffusion est forte dans un seul axe (voir figure 1.1). Cependant, la FA est moins grande lorsque la diffusion est forte dans deux axes ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \geq \lambda_3$). La FA est alors faible dans le LCS et dans la matière grise, car la diffusion est plutôt similaire dans toutes les directions mesurées. Elle est forte dans les voxels de matière blanche contenant un faisceau et elle s'affaiblit dans les voxels contenant plus d'un faisceau de fibres de matière blanche.

La carte couleur *directionally-encoded color* (DEC) est complémentaire à la carte FA. Elle encode l'orientation principale du tenseur de diffusion : la direction du vecteur propre associé à la valeur propre la plus grande de la matrice \mathbf{D} . La couleur représente l'orientation suivant la convention rouge : gauche/droite, vert : antérieur/postérieur, bleu : inférieur/supérieur [CALAMANTE et al. 2012; PAJEVIC et PIERPAOLI 1999]. La carte peut être combinée à la carte FA, de manière à ce que l'intensité soit proportionnelle à la valeur de la FA et que la couleur corresponde à l'orientation. La figure 1.3 présente un exemple de ces deux cartes. Elles sont notamment utilisées dans l'identification de certains faisceaux de la matière blanche [e.g. OISHI et al. 2011].

1.2. TECHNIQUES À HAUTE RÉOLUTION ANGULAIRE

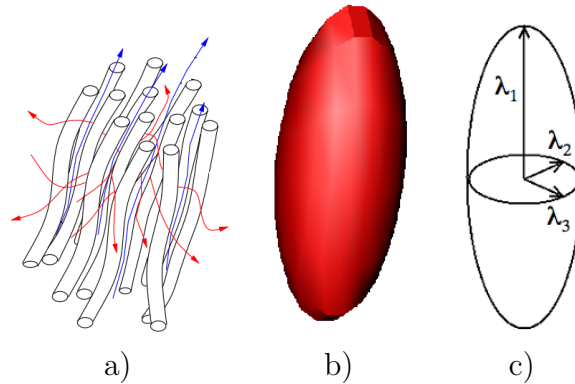


figure 1.1 – Représentation locale par le tenseur de diffusion. a) Mouvement des molécules d’eau dans un faisceau de fibres de matière blanche (image de POUPON [1999]). b) Schéma du tenseur de diffusion estimé dans un voxel ayant une seule orientation principale de diffusion (image de DESCOTEAUX [2008]). c) Décomposition en vecteurs (orientation 3D) et valeurs propres (étirement 3D) du tenseur de diffusion (image de DESCOTEAUX [2008]).

1.2 Techniques à haute résolution angulaire

Le développement de techniques d’imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI) est motivé par les limites du DTI. Les méthodes HARDI ne reposent pas sur l’hypothèse d’une diffusion gaussienne dans les voxels et permettent la reconstruction de croisements de fibres de matière blanche au sein d’un voxel. Pour ce faire, ces méthodes dépendent d’un schéma d’acquisition d’images en IRM_d souvent beaucoup plus riche en mesures que le DTI (généralement, plus de 30 directions mesurées [DESCOTEAUX 2008]), le temps d’acquisition sera proportionnellement plus long pour les méthodes HARDI. Plusieurs méthodes HARDI sont proposées dans la littérature [TUCH 2002; TUCH et al. 2003; TUCH 2004; BEHRENS et al. 2007; JOHANSEN-BERG et BEHRENS 2014; DESCOTEAUX 2008; AGANJ et al. 2010; ASSAF et BASSER 2005; JIAN et VEMURI 2007; JANSONS et ALEXANDER 2003; OZARSLAN et al. 2005; SOTIROPOULOS et al. 2010; SOTIROPOULOS et al. 2012], le lecteur est référé à [SEUNARINE et ALEXANDER 2009; DESCOTEAUX et POUPON 2014] pour une revue de ces méthodes.

1.2. TECHNIQUES À HAUTE RÉOLUTION ANGULAIRE

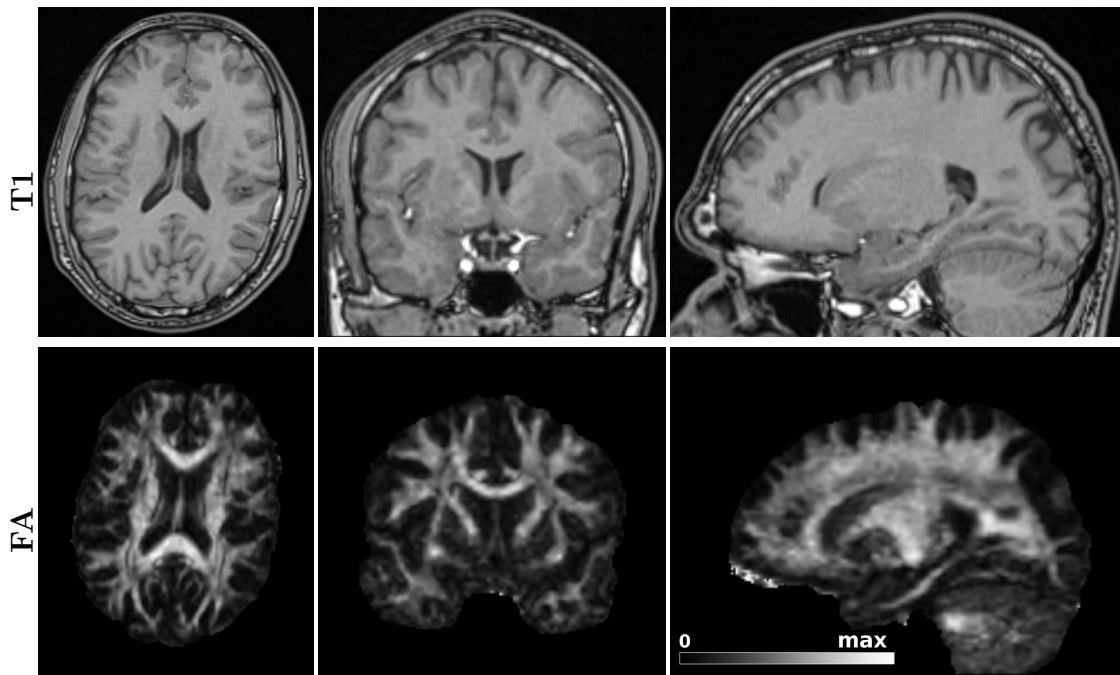


figure 1.2 – Image anatomique IRM pondérée T1 et carte scalaire d’anisotropie fractionnaire (FA).

1.2.1 Fonction de distribution des orientations

La fonction de distribution des orientations (ODF) [TUCH 2002; DESCOTEAUX et al. 2007] de diffusion représente la probabilité de diffusion des molécules d’eau dans chaque le voxel. La figure 1.4 d) présente une ODF reconstruite dans un voxel ayant deux faisceaux se croisant à 90 degrés (figure 1.4 a),b)). Les maxima de l’ODF (en rouge sur la figure 1.4 d)) correspondent aux directions des fibres de la matière blanche. Le tenseur de diffusion, par son hypothèse de diffusion gaussienne, n’estime pas correctement le croisement. Dans l’exemple de la figure 1.4 c) le tenseur a la forme d’un disque, le vecteur propre principal e_1 de la matrice \mathbf{D} ne sera pas nécessairement aligné avec un des faisceaux de fibres de matière blanche. Même si l’ODF permet la détection de l’orientation des fibres lors de croisements [DESCOTEAUX et al. 2007], l’ODF de diffusion s’avère trop lisse pour détecter correctement tous les croisements, particulièrement les croisements où l’angle est faible [DESCOTEAUX et al. 2007; DESCOTEAUX et al. 2009; TOURNIER et al. 2007]. De plus, l’ODF de diffusion

1.2. TECHNIQUES À HAUTE RÉOLUTION ANGULAIRE

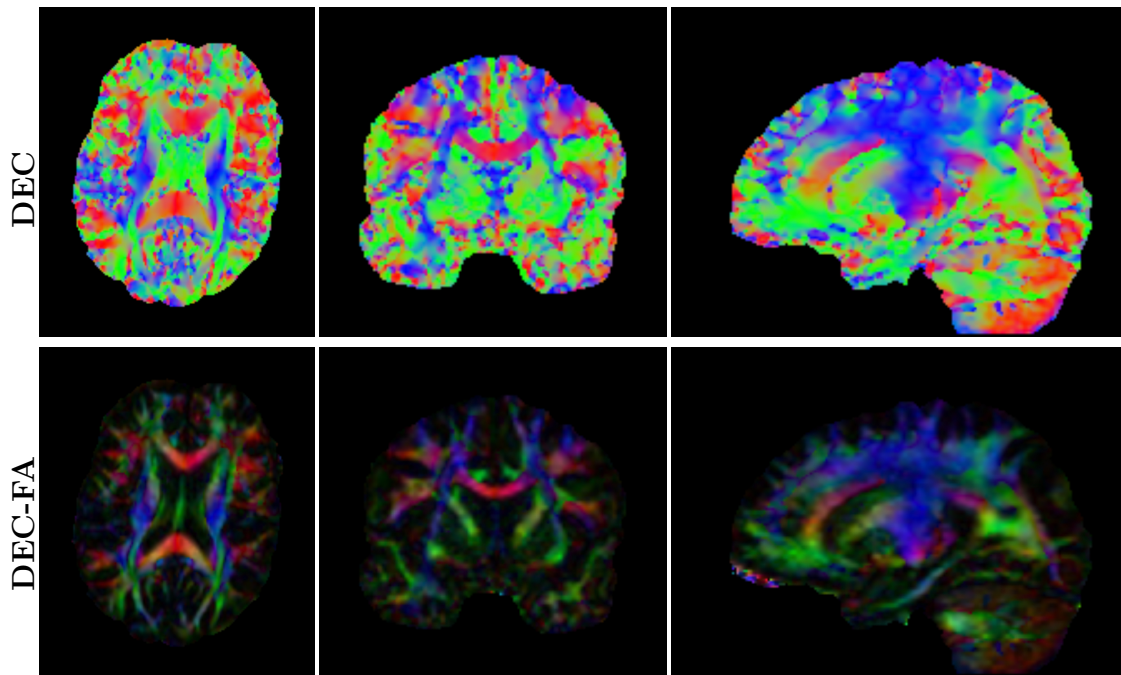


figure 1.3 – Carte couleur d’orientation principale du tenseur de diffusion (DEC) et carte couleur DEC combinée à la carte FA (DEC-FA).

représente la probabilité de diffusion des molécules d’eau dans le voxel et non la probabilité de présence des fibres de matière blanche. Ces deux probabilités sont reliées, mais la distribution de l’orientation des fibres de matière blanche est une information utile pour plusieurs algorithmes de tractographie (voir chapitre 2).

1.2.2 ODF de fibres

La fonction de distribution des orientations de fibres (fODF ou FOD) est une estimation locale représentant la probabilité de la présence d’une fibre pour chacune des orientations sur la sphère. Les fODF sont calculées, par exemple, en déconvoluant l’ODF de diffusion [DESCOTEUX et al. 2009] ou par déconvolution du signal de diffusion [TOURNIER et al. 2007]. La figure 1.4 e) présente la fODF obtenue dans un voxel ayant deux faisceaux de fibres de matière blanche se croisant à 90 degrés. Les maxima de la fODF correspondent aux orientations principales des faisceaux de fibres de matière blanche. La fODF est une approximation de la distribution de la

1.2. TECHNIQUES À HAUTE RÉOLUTION ANGULAIRE

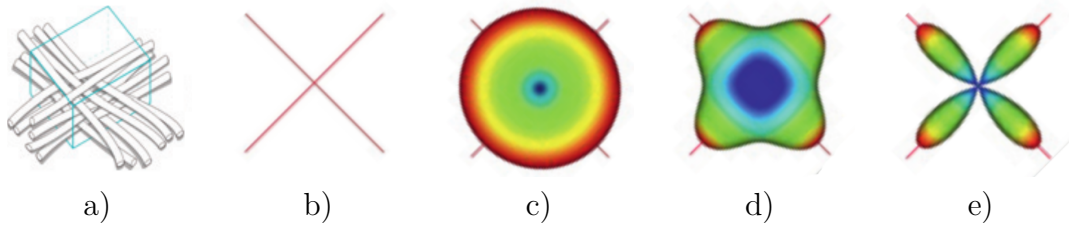


figure 1.4 – Reconstruction d’un croisement de fibres de matière blanche. a) Déplacement des molécules d’eau dans un voxel où deux faisceaux de fibres de matière blanche se croisent à 90° , b) schéma du croisement, c) reconstruction du tenseur de diffusion, d) reconstruction de l’ODF de diffusion, e) reconstruction de l’ODF de fibres. Images adaptées de DESCOTEAUX et POUPON [2014].

structure des fibres de matière blanche. Elle offre par conséquent, des caractéristiques recherchées par les algorithmes de tractographie [par exemple DESCOTEAUX et al. 2009; TOURNIER et al. 2012; DELL’ACQUA et al. 2008].

De façon similaire à la carte couleur DEC (voir figure 1.3), il est possible d’extraire l’orientation principale de la fODF, reflétant l’orientation moyenne locale des structure de la matière. Plutôt que d’obtenir l’orientation principale à partir du vecteur propre associé à la valeur propre principale du tenseur de diffusion \mathbf{D} , DHOLLANDER et al. [2015] proposent de calculer l’orientation du vecteur correspondant à l’orientation moyenne de la fODF (intégrale des orientations pondérées par leurs amplitudes). La figure 1.5 présente un exemple de cette carte couleur, la carte DEC-FOD. De plus, DHOLLANDER et al. [2015] proposent de pondérer la carte couleur résultante par l’intégrale de l’amplitude de la fODF (voir figure 1.5). L’intégrale de l’amplitude de la fODF est proportionnelle au volume intra-axonal dans chacun des voxels [RAFFELT et al. 2012]. En comparaison avec la carte DEC-FA, la carte couleur DEC-FOD pondérée par l’amplitude de l’ODF de fibre incorpore l’information angulaire plus riche de la fODF et réduit les biais d’intensité de la carte FA dans les croisement de fibres. La fODF est cependant dépendante des hypothèses liées au processus de déconvolution utilisé [DESCOTEAUX et al. 2009; TOURNIER et al. 2007; DELL’ACQUA et al. 2007; TAX et al. 2013]. Les cartes d’orientations structurelles locales ont un potentiel d’application en visualisation et dans l’identification des faisceaux de matière blanche [DHOLLANDER et al. 2015].

1.3. MESURES DE DIFFUSION ANGULAIRES ET RADIALES

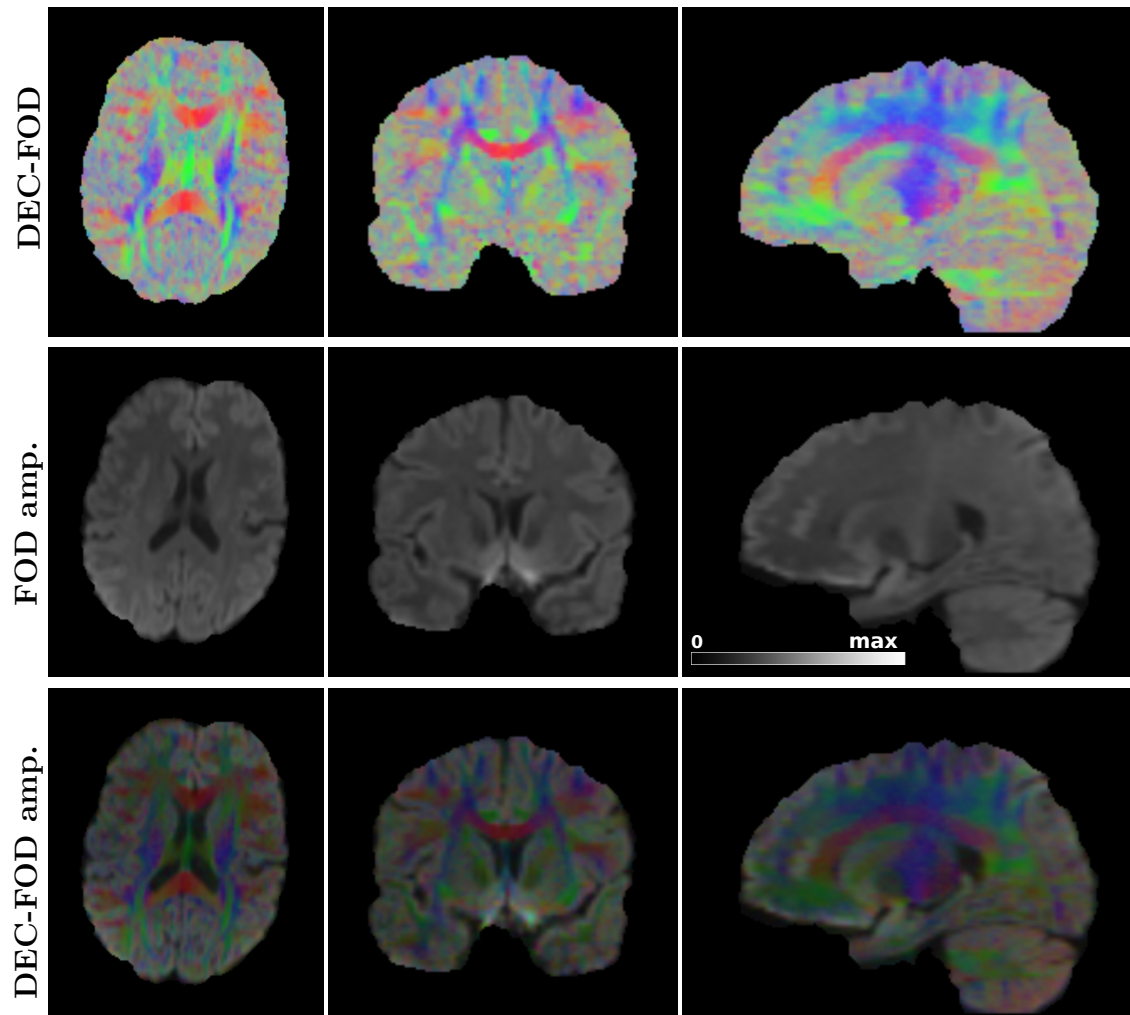


figure 1.5 – Carte couleur d’orientation moyenne de la fODF (DEC-FOD), carte scalaire de l’intégrale de l’amplitude de la fODF (FOD amp.) et carte couleur DEC-FOD combinée à la carte FOD amp. (DEC-FOD amp.).

1.3 Mesures de diffusion angulaires et radiales

L’IRM pondérée en diffusion est sensible aux mouvements microscopiques des molécules d’eau dans les tissus biologiques. En particulier, il est possible de mesurer l’orientation du mouvement des molécules d’eau et d’en estimer l’orientation des faisceaux de la matière blanche (par exemple, voir section 1.2.2). En sus, l’IRM pondérée en diffusion est sensible à l’amplitude du déplacement radial des molécules d’eau. La

1.3. MESURES DE DIFFUSION ANGULAIRES ET RADIALES

figure 1.6 présente des mesures de diffusion d'un même cerveau dans différentes orientations et différentes amplitudes. Pour ce faire, des protocoles d'acquisitions particuliers doivent être utilisés au moment de l'acquisition des images. Avec ces protocoles, nous obtenons des images sensibles à fois à l'amplitude et à l'orientation de la diffusion de l'eau dans les tissus biologiques. À partir de ces images, des propriétés de l'organisation microstructurale sous-jacente peuvent être estimées. Par exemple, WEDEEN et al. [2008] et DESCOTEAUX et al. [2011] proposent des techniques d'acquisition et reconstruction pour estimer la probabilité de déplacement 3D des molécules d'eau dans chaque voxels. D'autres techniques reposent sur des modèles caractéristique de la diffusion 3D des molécules d'eau pour représenter le signal de diffusion mesuré [par exemple ASSAF et BASSER 2005; ASSAF et al. 2008; ALEXANDER 2008; ALEXANDER et al. 2010; DADUCCI et al. 2015; SCHERRER et al. 2015; OZARSLAN et al. 2013; FICK et al. 2016]. Une fois le signal de diffusion modélisé, les caractéristiques du modèle permettent d'inférer les propriétés microstructurales des tissus.

1.3.1 Propagateur de diffusion

L'IRM pondérée en diffusion mesure le déplacement des molécules d'eau dans différents compartiments tels que les axones et les astrocytes. Le propagateur de diffusion (EAP - *Ensemble Average Propagateur*) [DESCOTEAUX et al. 2011; CHENG 2012; OZARSLAN et al. 2013; NING et al. 2015] décrit la probabilité de déplacement moyen 3D d'une molécule d'eau, suivant :

$$\bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta) = \sum_{c \in C} \rho_c(\mathbf{r}') \int_{\mathbb{R}^3} P_0(\mathbf{r}'; c) P_c(\mathbf{r}; \mathbf{r}', \Delta) d\mathbf{r}',$$

où \mathbf{r}' et \mathbf{r} sont les positions de départ et d'arrivée d'une molécule d'eau; Δ le temps de diffusion; C l'ensemble des compartiments; $\rho_c(\mathbf{r}')$ la probabilité que \mathbf{r}' soit à l'intérieur du compartiment c ; P_0 la probabilité que \mathbf{r}' soit dans le compartiment c ; et P_c le propagateur de diffusion du compartiment c [OZARSLAN et al. 2013].

Le propagateur de diffusion est relié à l'atténuation du signal de diffusion E par la

1.3. MESURES DE DIFFUSION ANGULAIRES ET RADIALES

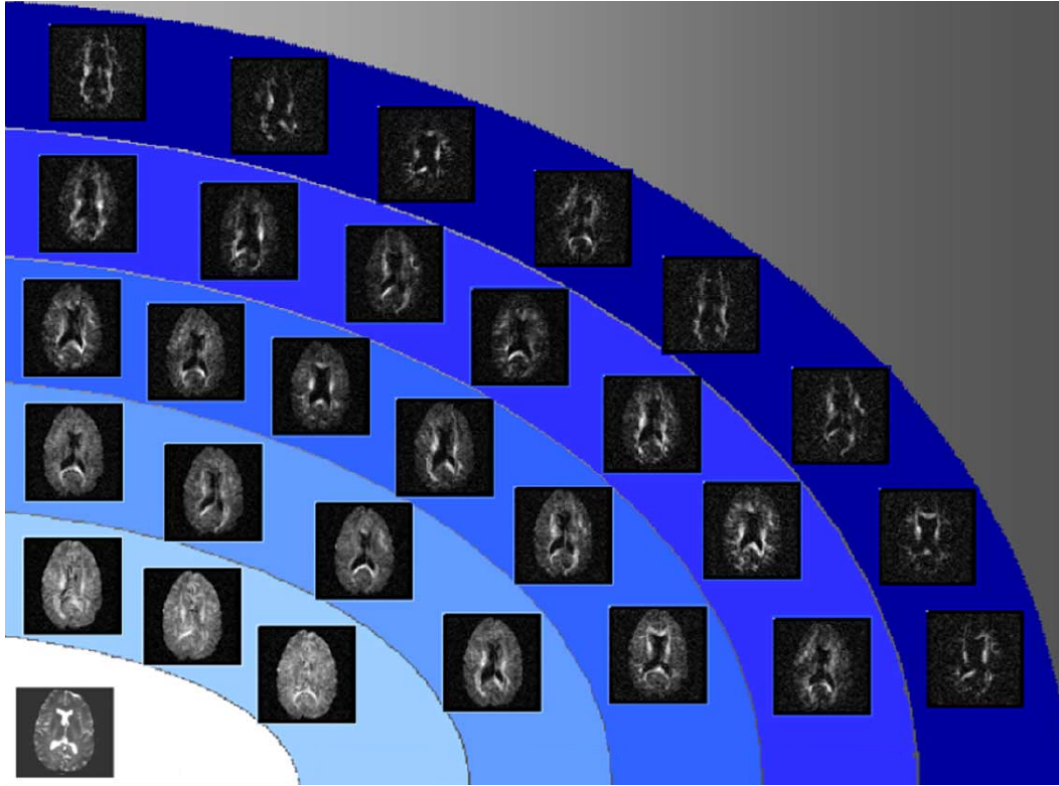


figure 1.6 – Vue axiale d’images de diffusion d’un même cerveau dans plusieurs orientations et plusieurs amplitudes. Image adaptée de ASSAF et BASSER [2005].

transformation de Fourier [STEJSKAL et TANNER 1965] :

$$E(\mathbf{q}; \Delta) = \mathcal{F}_{\mathbf{r}-\mathbf{r}'} \left\{ \bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta) \right\} (\mathbf{q}),$$

$$\text{tel que } \mathbf{q} = \frac{\gamma \delta \mathbf{G}}{2\pi},$$

avec γ le rapport gyromagnétique, δ le temps d’application des gradients de diffusion dont la direction et la magnitude sont définis par \mathbf{G} [pour plus de détails, voir JOHANSEN-BERG et BEHRENS 2014 ; JONES 2011 ; DESCOTEAUX et al. 2011]. Les figures 1.7 et 1.8 présentent le propagateur de diffusion obtenu avec la méthode *MAPMRI* [OZARSLAN et al. 2013 ; GARYFALLIDIS et al. 2014a] et le schéma d’acquisition utilisé pour *Human Connectome Project - Adult Diffusion Dataset* [SETSOMPOP et al. 2013]. La figure 1.7 présente le propagateur de diffusion pour une molécule d’eau

1.3. MESURES DE DIFFUSION ANGULAIRES ET RADIALES

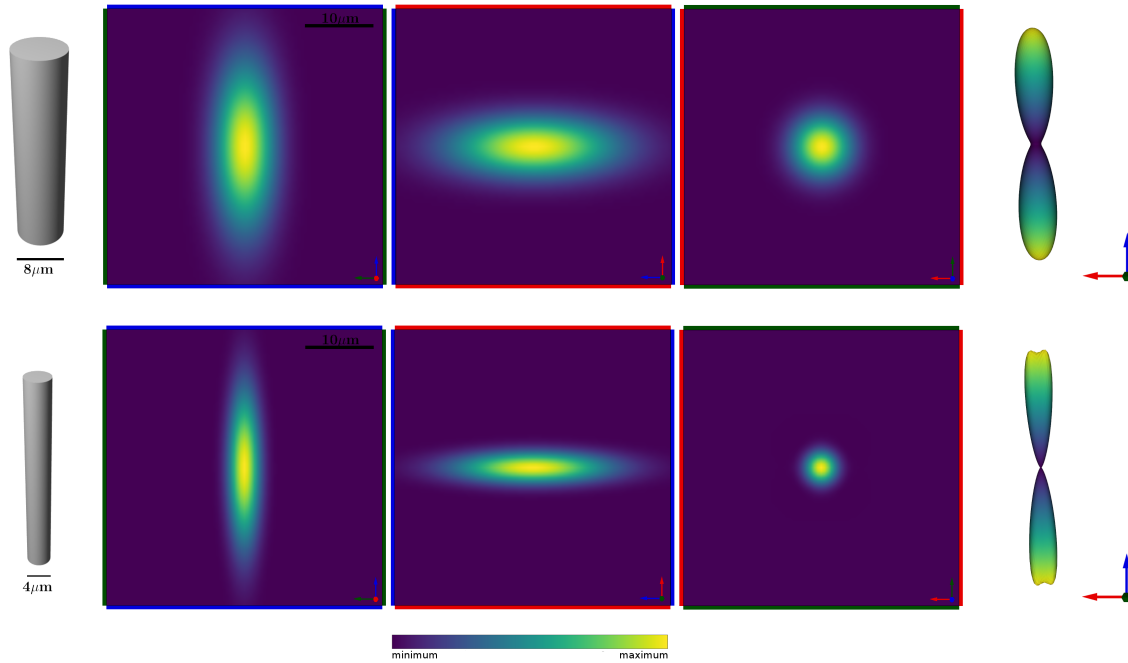


figure 1.7 – Propagateurs de diffusion calculés sur des données de diffusion simulées pour des molécules d’eau à l’intérieur de deux cylindres de diamètre $8\mu m$ et $4\mu m$. Les trois images centrales présentent la fonction de densité de probabilités du déplacement de la molécule d’eau jusqu’à un maximum de $20\mu m$ en vues latérale, antérieure et supérieure ($\Delta = 17.8ms$). L’image de droite présente l’intégrale radiale du propagateur de diffusion (ODF de diffusion, moment radial d’ordre 2 [OZARSLAN et al. 2013]).

à l’intérieur de deux cylindres de diamètre $8\mu m$ et $4\mu m$ [CALLAGHAN 1995]. Les trois images centrales présentent la fonction de densité de probabilité du déplacement de la molécule d’eau jusqu’à un maximum de $20\mu m$ en vues latérale, antérieure et supérieure. L’image de droite présente l’intégrale radiale du propagateur de diffusion (ODF de diffusion), c’est-à-dire une fonction sphérique où l’intensité dans chaque orientation est proportionnelle au déplacement de la molécule d’eau dans cette orientation. On peut observer des déplacements plus restreints dans le cylindre de diamètre $4\mu m$ que dans celui de $8\mu m$, augmentant la probabilité de diffusion dans l’orientation principale du cylindre. La figure 1.8 présente le propagateur de diffusion dans trois régions de la matière blanche (sujet mgh_1001). Dans cette figure, on peut observer des probabilités de déplacement de la molécule d’eau variables d’une région à l’autre. Le lecteur est référé à CHENG [2012] pour une revue du propagateur de diffusion.

1.3. MESURES DE DIFFUSION ANGULAIRES ET RADIALES

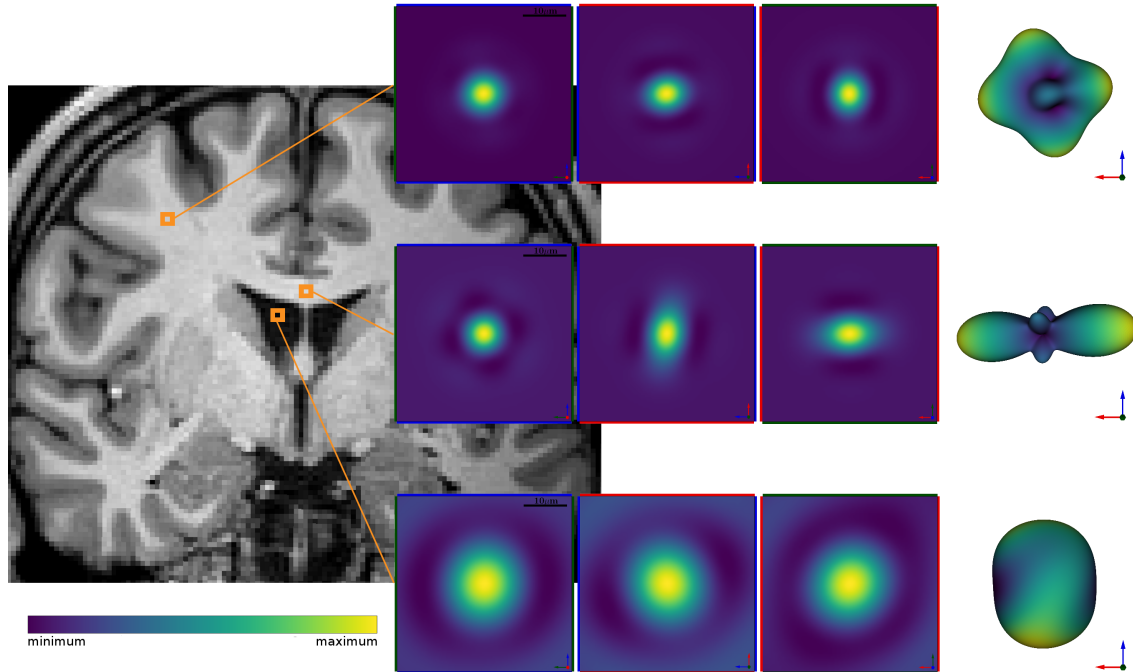


figure 1.8 – Propagateurs de diffusion dans la matière blanche, *in-vivo*. Les trois images centrales présentent la fonction de densité de probabilités du déplacement de la molécule d’eau jusqu’à un maximum de $20 \mu m$ en vues latérale, antérieure et supérieure ($\Delta = 17.8ms$). L’image de droite présente l’intégrale radiale du propagateur de diffusion (ODF de diffusion, moment radial d’ordre 2 [OZARSLAN et al. 2013]).

1.3.2 ActiveAx

ActiveAx est une technique d’estimation de la microstructure de la matière blanche proposée par ALEXANDER et al. [2010]. Elle repose sur un modèle de la matière blanche à quatre compartiments (diffusion intra-axonale, diffusion extra-axonale, diffusion libre, eau stationnaire), où les molécules d’eau ne peuvent pas diffuser d’un compartiment à l’autre. *ActiveAx* cherche les paramètres optimaux de ces compartiments, pour lesquels leurs signaux de diffusion respectifs somment à S^* , le signal de diffusion mesuré. Le modèle est décrit par

$$S^* = S_0^* \sum_{i=1}^4 f_i S_i, \quad (1.2)$$

1.3. MESURES DE DIFFUSION ANGULAIRES ET RADIALES

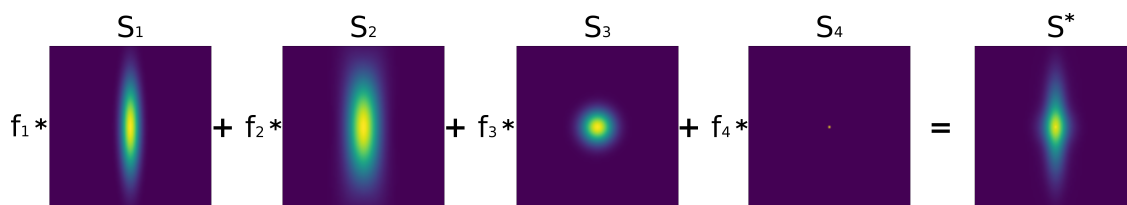


figure 1.9 – Modèle compartimental *ActiveAx*. S_1, \dots, S_4 présentent respectivement les propagateur de diffusion des compartiments de diffusion intra-axonale, extra-axonale, libre et stationnaire. S^* présente le propagateur de diffusion du signal mesuré (déplacement maximum de $20 \mu m$, $\Delta = 17.8ms$, vue latérale). Les facteurs f_i pondèrent la proportion des molécules d’eau dans chacun des compartiments.

où f_i représente la proportion des molécules d’eau dans le compartiment S_i ($0 \leq f_i \leq 1$, $\sum_{i=1}^4 f_i = 1$) [ALEXANDER et al. 2010]. S_0^* représente le signal IRM mesuré sans pondération de diffusion. Dans ce modèle, S_1 représente le signal provenant des molécules d’eau diffusant dans des cylindres de diamètre fixe et parallèles aux axones (diffusion intra-axonale). S_2 représente le signal de diffusion des molécules d’eau à l’extérieur des cylindres, mais contraints par leurs parois (diffusion extra-axonale). S_3 et S_4 représentent le signal de diffusion de l’eau libre (diffusion libre) et de l’eau stationnaire (sans diffusion), par exemple l’eau prise dans les structures cellulaires [ALEXANDER et al. 2010]. La figure 1.9 schématise le modèle *ActiveAx* [ALEXANDER et al. 2010]. À partir des proportions f_i , des indices de densité sont dérivés. Par exemple, $f_1/(f_1 + f_2)$ est la fraction du volume intra-axonale de la matière blanche. Également, le diamètre des cylindres (S_1) est un indice de la taille axonale moyenne. Ce modèle à été appliqué dans des études de la matière blanche [par exemple DYRBY et al. 2012; PANAGIOTAKI et al. 2012; ZHANG et al. 2011]. L’optimisation des paramètre d’*ActiveAx* a, par la suite, été posée dans un cadre d’optimisation convexe par DADUCCI et al. [2015]. Cette formulation est détaillée au chapitre 5, où nous présentons un algorithme de tractographie reposant sur le modèle *ActiveAx* pour extraire de l’information microstructurale des tissus et réduire les ambiguïtés dans la reconstruction de la matière blanche.

Nature uses only the longest threads to weave her patterns, so that each small piece of her fabric reveals the organization of the entire tapestry.

–Richard Phillips Feynman

Chapitre 2

Tractographie des fibres de la matière blanche en imagerie par résonance magnétique de diffusion

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.1 | La tractographie locale | 24 |
| 2.1.1 | La tractographie déterministe | 27 |
| 2.1.2 | La tractographie probabiliste | 28 |
| 2.2 | La tractographie globale | 29 |
| 2.2.1 | Minimisation d'énergie globale | 29 |
| 2.2.2 | Géodésique | 31 |
| 2.2.3 | Graphes | 33 |
| 2.2.4 | Approches probabilistes globales | 35 |
| 2.3 | Filtrage a posteriori | 35 |
| 2.3.1 | SIFT | 36 |
| 2.3.2 | Tractographie informée par la microstructure | 36 |

Ce chapitre présente les différentes méthodes de tractographie de la matière blanche. Substanciuellement, l’objectif de la tractographie est d’extraire de l’information sur la connectivité cérébrale, notamment à partir de l’IRM pondérée en diffusion [par exemple MORI et al. 2005 ; MORI et al. 1999 ; BEHRENS et al. 2003 ; FORTIN et al. 2012 ; JOHANSEN-BERG et BEHRENS 2014 ; HAGMANN et al. 2007]. Le développement de la tractographie est un défi de taille puisque les détails de l’anatomie du cerveau humain sont inconnus. La validation des résultats est, par conséquent, difficile. Les comportements et les paramètres des algorithmes reposent donc sur des hypothèses déduites de l’information disponible. Pour faciliter la validation des algorithmes de tractographie, des jeux de données ont été simulés [*Common DTI Dataset* ; NEHER et al. 2013 ; CARUYER et VERMA 2014 ; BACH et al. 2012 ; WILKINS et al. 2012] et des objets ont été mesurés à l’IRM [FILLARD et al. 2011 ; LORENZ et al. 2006 ; PERRIN et al. 2005 ; POUPON et al. 2008]. Cependant, ces modèles ne reflètent pas toujours les mêmes caractéristiques que les tissus cérébraux. Par conséquent, la validation est souvent faite qualitativement sur un cerveau humain, malgré ses inconnues.

À partir des informations fournies par les représentations locales, les algorithmes de tractographie estiment la connectivité entre des voxels ou des régions, souvent représentée par des courbes 3D, appelées *tractes*. L’ensemble des tractes produites par l’algorithme est un *tractogramme*. Le tractogramme est généralement analysé et segmenté pour ensuite être visualisé et analysé qualitativement et quantitativement [par exemple VAILLANCOURT et al. 2011 ; CÔTÉ et al. 2012 ; FILLARD et al. 2011 ; HAGMANN et al. 2003 ; DYRBY et al. 2007 ; DESCOTEAUX et POUPON 2014 ; DADUCCI et al. 2014]. La figure 2.1 a) présente un exemple de tractogramme du jeu de données *FiberCup* [FILLARD et al. 2011 ; POUPON et al. 2008] provenant d’un objet imagé à l’IRM (ensemble de fils tendus, immergés dans une solution à base d’eau [POUPON et al. 2008]). La figure 2.1 b) présente la reconstruction par un algorithme de tractographie des faisceaux présents dans le jeu de données (voir figure 2.1 c)). Les paires de régions terminales, affichées en blanc dans la figure 2.1 c), sont utilisées pour segmenter le tractogramme produit par l’algorithme de tractographie.

Les méthodes de tractographie se divisent en deux catégories principales, soit les méthodes dites locales (présentées à la section 2.1) et celles dites globales (présentées à la section 2.2). Les méthodes locales de tractographie sont généralement divisées en

2.1. LA TRACTOGRAPHIE LOCALE

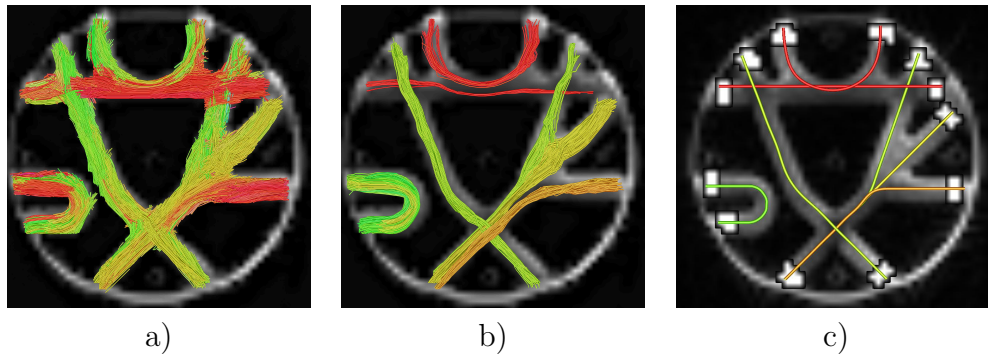


figure 2.1 – Jeu de données *FiberCup* provenant d’un objet imagé. a) Tractogramme produit par un algorithme de tractographie. b) Approximation des faisceaux synthétiques du jeu de données *FiberCup*. c) Schéma des faisceaux, avec leurs régions terminales utilisées pour segmenter le tractogramme.

deux sous catégories, soit les approches déterministes et celles probabilistes. Notamment, on dénote les approches basées sur des géodésiques, les approches basées sur des réseaux bayésiens et les approches par minimisation d’énergie. Récemment, des méthodes de filtrage *a posteriori* ont été proposées afin de corriger des biais de densité dans la distribution des tractes et d’éliminer les tractes erronées ou peu cohérentes avec les données de diffusion [par exemple DADUCCI et al. 2014 ; SMITH et al. 2013 ; SHERBONDY et al. 2010 ; SMITH et al. 2015a] (présentées à la section 2.3).

2.1 La tractographie locale

Ces méthodes sont dites locales, car chacune des tractes est calculée individuellement, et la direction de propagation est déterminée en fonction d’un voisinage et non de l’ensemble de l’image. Comme nous l’avons mentionné, les méthodes de tractographie locales se catégorisent en deux groupes, soit les méthodes déterministes et les méthodes probabilistes. Les méthodes déterministes sont basées sur l’utilisation des maxima des représentation locales, alors que les méthodes probabilistes sont basées sur une distribution de probabilités de fibres de matière blanche calculée à partir des mêmes représentations locales. L’idée est de propager la tracte le long d’une direction initiale, jusqu’à atteindre un critère d’arrêt. Le processus est ensuite relancé de la position initiale dans la direction initiale opposée. C’est ainsi que chaque tracte est formée.

2.1. LA TRACTOGRAPHIE LOCALE

La direction initiale correspond à un maximum de l'estimation locale de la position initiale ou encore à une direction tirée de façon probabiliste de l'estimation locale [TOURNIER et al. 2012; DESCOTEAUX et al. 2009]. Afin d'obtenir un ensemble de positions initiales, deux stratégies d'initialisation sont généralement utilisées [MORI et al. 1999; BASSER et al. 2000; CATANI et al. 2002; DESCOTEAUX 2008; SMITH et al. 2012; LI et al. 2012a] :

- **Initialisation complète** : Initialiser des tractes dans un masque complet de la matière blanche ou dans un masque défini par un seuil sur la carte d'anisotropie fractionnaire (voir section 1.1) ,
- **Initialisation par régions** : Initialiser des tractes dans une région d'intérêt ou un sous-ensemble du masque.

Dans les deux cas, une ou plusieurs initialisations peuvent être faites par voxel. Si plusieurs initialisations sont faites au sein d'un même voxel, le centre du voxel ne sera pas nécessairement choisi comme position initiale. Une position à l'intérieur du voxel sera choisie aléatoirement, puis une interpolation sera faite sur les représentations locales afin d'obtenir la représentation locale à la position initiale [TOURNIER et al. 2012]. Autrement, des positions initiales peuvent aussi être tirées aléatoirement dans le masque d'initialisation jusqu'à l'obtention d'un nombre de tractes déterminés [TOURNIER et al. 2012].

Deux stratégies de pas de propagation Δt sont généralement utilisées :

- **Un pas de propagation fixe** : Généralement entre $0.2mm$ et $1mm$ [DESCOTEAUX 2008; TOURNIER et al. 2012; CENTURO et al. 1999] combiné à une méthode d'interpolation des représentations locales ou des données de diffusion, pour obtenir la représentation locale à la position courante [TOURNIER et al. 2012; DESCOTEAUX 2008; ARSIGNY et al. 2006],
- **Un pas de propagation variable** : Les directions de propagation sont déterminées par voxel et le pas de propagation correspond à la distance nécessaire pour traverser le voxel [MORI et al. 1999; JONES 2008]. L'interpolation des représentations locales n'est donc pas nécessaire avec cette stratégie.

Les algorithmes de tractographie locaux sont liés à un ensemble de paramètres déterminant les critères d'arrêt de la propagation des tractes.

2.1. LA TRACTOGRAPHIE LOCALE

- **Le masque de tractographie** : La tractographie de la matière blanche doit être contrainte aux tissus de matière blanche où les directions extraites des données de diffusion sont plus cohérentes. Souvent, un masque seuillé de la FA est utilisé, car la FA est généralement plus grande dans la matière blanche que dans la matière grise ou dans le LCS. Cependant, la FA peut être inférieure au seuil choisi dans des voxels où il y a des croisements de faisceaux de matière blanche. Cela causera des trous dans le masque de la matière blanche. GUEVARA et al. [2011] ont montré qu'un masque de matière blanche segmentée de l'image pondérée T1 produit des tractogrammes plus riches et plus précis qu'un masque seuillé de la FA. Certaines régions de la matière blanche n'étaient pas incluses dans le masque seuillé de la FA, rendant la tractographie de ces régions impossible. Le masque calculé de l'image pondérée T1 inclut les voxels traversés par notamment le fornix, la commissure postérieure et la commissure antérieure. Les résultats de tractographie sont alors plus cohérents avec nos connaissances anatomiques de la matière blanche. Dans tous les cas, lorsque la tracte se propage à l'extérieur du masque de tractographie, l'algorithme considère que les données de diffusion ne sont plus suffisamment cohérentes pour poursuivre et termine la propagation de la tracte, en l'incluant dans le tractogramme. Les choix du masque et des critères d'arrêts sont discutés en détail dans le chapitre 3.
- **L'angle d'ouverture (θ)** : La direction de propagation d'une tracte est contrainte par un angle de déviation maximum θ . Cette contrainte est soutenue par l'hypothèse de régularité des fibres de la matière blanche. Si l'algorithme de tractographie mène à une situation où l'angle entre la direction courante et la direction suivante est supérieur à θ , l'algorithme suppose une erreur dans les données de diffusion et termine le processus. Ces tractes sont parfois incluses, parfois exclues du tractogramme. Cette contrainte peut être exprimée en terme de minimum de rayon de courbure $R = \Delta t / (2 \cdot \sin(\theta/2))$ [TOURNIER et al. 2012; JONES et al. 1999] avec Δt le pas de propagation. La figure 2.2 schématise ce paramètre.
- **La longueur maximum et minimum ($\delta_{max}, \delta_{min}$)** : Les tractes plus grandes qu'un seuil δ_{max} sont considérées trop longues pour représenter de réels faisceaux

2.1. LA TRACTOGRAPHIE LOCALE

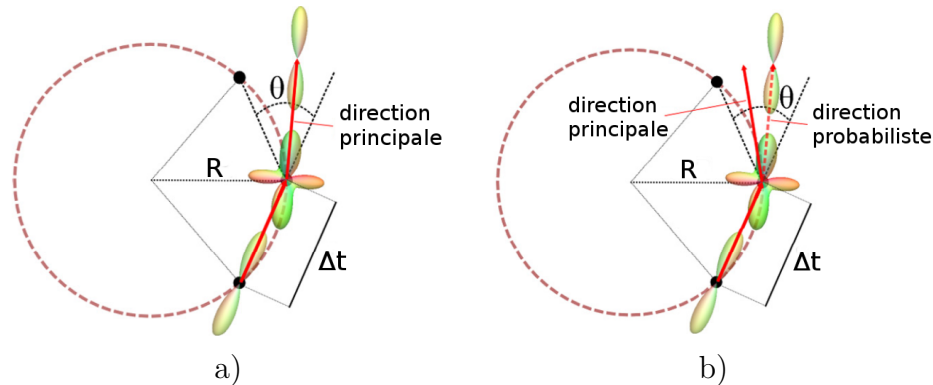


figure 2.2 – Algorithmes de tractographie locale avec la fODF. La tractographie suit la distribution locale des faisceaux de façon itérative avec des pas de longueur Δt . La direction de propagation doit avoir un rayon de courbure supérieur à R (la déviation maximum est indiquée par l'angle θ , $R = \Delta t / (2 \cdot \sin(\theta/2))$). a) l'algorithme de tractographie déterministe suit toujours le maximum de la fODF le plus aligné avec la direction précédente. b) L'algorithme de tractographie probabiliste choisi aléatoirement une direction dans le cône d'angle θ , pondérée par les valeurs de la fODF. Images adaptées de CÔTÉ et al. [2013].

et la propagation est alors arrêtée. En supposant que des erreurs dans les données de diffusion ont mené à cette situation, ces tractes sont exclus du tractogramme. La contrainte de longueur minimum (δ_{min}) permet d'exclure les tractes trop courtes pour être d'intérêt dans une étude. À titre d'exemple, les tractes ayant terminées rapidement dues à des erreurs de segmentation du masque de tractographie peuvent être exclues par le critère de longueur minimum.

2.1.1 La tractographie déterministe

La tractographie locale déterministe est la première catégorie de méthodes proposées pour reconstruire le réseau de connectivités cérébrales. Elle consiste à suivre les maxima des représentations locales de façon itérative jusqu'à l'atteinte d'un critère d'arrêt [par exemple MORI et al. 1999 ; BASSER et al. 2000 ; POUPON 1999 ; TOURNIER et al. 2012 ; JOHANSEN-BERG et BEHRENS 2014 ; DESCOTEAUX et al. 2009 ; CENTURO et al. 1999 ; CATANI et al. 2002 ; JONES et al. 1999 ; HAGMANN et al. 2007 ; SAVADJIEV

2.1. LA TRACTOGRAPHIE LOCALE

et al. 2006 ; MERLET et al. 2012 ; LAZAR et al. 2003]. Généralement, s’il y a plus d’une direction à la position courante, la direction la plus alignée avec la direction précédente est choisie. La figure 2.2 a) présente un algorithme déterministe suivant les maxima des fODFs. L’algorithme suit de façon itérative le maximum de la fODF le plus aligné avec la direction précédente, jusqu’à l’atteinte d’un critère d’arrêt, formant ainsi une tracte.

2.1.2 La tractographie probabiliste

La tractographie locale probabiliste est analogue aux méthodes déterministes, mais elle considère une incertitude dans les maxima ou une distribution probabiliste de la position des fibres de matière blanche. Certaines méthodes estiment la variation dans la position des maxima, par exemple avec des techniques de *bootstrap*, et produisent une fonction de densité de probabilité de présence de fibres ou un cône d’incertitude pour chacun des maxima [par exemple JONES 2008 ; JEURISSEN et al. 2011 ; LAZAR et ALEXANDER 2005 ; JONES et PIERPAOLI 2005 ; BEHRENS et al. 2007 ; BEHRENS et al. 2003 ; MALCOLM et al. 2010 ; FRIMAN et al. 2006]. La fODF (voir section 1.2.2) est intéressante pour ce type d’algorithme, car elle peut être considérée comme la fonction de densité de probabilité de fibres pour la tractographie probabiliste [DESCOTEAUX et al. 2009 ; TOURNIER et al. 2012 ; TOURNIER et al. 2010 ; RAFFELT et al. 2012]. Itérativement, les méthodes probabilistes propagent la tracte suivant des transitions basées sur une fonction de distribution modélisant l’incertitude des données, jusqu’à l’atteinte d’une contrainte d’arrêt (voir figure 2.2 b).

Les algorithmes probabilistes tendent à produire des tractogrammes moins conservateurs que les algorithmes déterministes. C’est-à-dire que dans un cadre probabiliste, chaque voxel est connecté aux autres voxels avec une certaine probabilité. Si suffisamment de tractes sont calculées, la plupart des voxels seront connectés par au moins une tracte. Les tractogrammes probabilistes contiennent plus de tractes erronées, mais aussi des estimations de faisceaux plus riches et complètes [CÔTÉ et al. 2013]. Ces propriétés des algorithmes probabilistes sont démontrées au chapitre 3 et à l’annexe B. D’autre part, il est intéressant d’estimer des cartes de connectivité probabilistes entre des régions, avec une grande quantité de tractes. Les tractes erronées ont alors moins

2.2. LA TRACTOGRAPHIE GLOBALE

d'importance par rapport à la densité des tractes faisant partie du faisceau recherché. Ces cartes de connectivité s'avèrent des outils intéressants pour quantifier et comparer la connectivité [par exemple ANWANDER et al. 2006 ; KOCH et al. 2002 ; PARKER et ALEXANDER 2005 ; LAZAR et ALEXANDER 2005 ; BEHRENS et al. 2007 ; PARKER et ALEXANDER 2005 ; JBABDI et JOHANSEN-BERG 2011 ; FRIMAN et al. 2006 ; DYRBY et al. 2007 ; HAGMANN et al. 2003]. Les cartes de connectivité peuvent être calculées à partir de tous les types de tractogrammes, mais elles sont principalement utilisées suite à une tractographie probabiliste.

2.2 La tractographie globale

Les méthodes dites globales s'opposent aux stratégies itératives locales en cherchant des tractes optimales plutôt qu'en suivant localement les directions préférentielles tracte par tracte. Une première catégorie de méthodes sont dites globales, car l'ensemble des tractes du tractogramme sont calculées simultanément. Ces méthodes cherchent un tractogramme avec une configuration de tractes minimisant une certaine fonction de coût (distance) globale [par exemple FILLARD et al. 2009 ; KREHER et al. 2008 ; REISERT et al. 2011]. Une seconde catégorie de méthodes globales calcule une ou plusieurs tractes minimisant une fonction de distance ou maximisant une probabilité de connexion entre deux régions et considère l'ensemble des données disponibles. Il existe notamment des approches basées sur des graphes, des méthodes de recherche de chemin le plus court et des approches maximisant les probabilités de connexion. Cette section présente certaines des stratégies de tractographie globale.

2.2.1 Minimisation d'énergie globale

Cette catégorie de méthodes cherche une configuration de tractes maximisant l'attache aux données de diffusion et respectant des hypothèses sur l'organisation physiologique des fibres de la matière blanche. La tractographie est formulé en problème de minimisation de l'énergie du système de segments interagissant entre eux [FILLARD et al. 2009 ; KREHER et al. 2008 ; REISERT et al. 2011]. Les algorithmes cherchent la configuration de segments expliquant de façon optimale les mesures.

2.2. LA TRACTOGRAPHIE GLOBALE

La méthode du verre de spins proposée par FILLARD et al. [2009] est une extension du travail introduit par MANGIN et al. [2002]. Dans ce modèle, la matière blanche est caractérisée par un ensemble S d'éléments appelés spins. Les spins ont une position x et une orientation \mathbf{v} . Ils peuvent se déplacer, pivoter et se dupliquer. Ces actions sont contrôlées par trois énergies : l'énergie de diffusion E_d , l'énergie d'association E_{int} et l'énergie de génération E_{gen} . L'énergie de diffusion attire les spins vers les directions de diffusion les plus fortes localement. L'énergie d'interaction encourage les spins à former de longues chaînes ayant une faible courbure. L'énergie générative empêche les chaînes de terminer à l'intérieur du domaine Ω (par exemple un masque de la matière blanche) en permettant la création de nouveaux spins. La méthode cherche une configuration optimale S^* , minimisant ces trois énergies dans tout le domaine. Cette configuration sera d'abord de longues chaînes de spins terminant en bordure du domaine, puis ayant la plus faible courbure tout en s'alignant localement avec les directions de plus forte diffusion.

L'énergie de diffusion E_d d'un spin est minimale lorsque son orientation coïncide avec une haute probabilité de trouver une fibre de matière blanche au sein du voxel et sera maximale lorsque la probabilité est faible. E_d tend vers l'infini lorsque la probabilité de trouver une fibre tend vers 0. La formulation de cette énergie sera dépendante de la représentation locale utilisée. De façon générale,

$$E_d(x, \mathbf{v}) = -\log(p(x, \mathbf{v})), \quad (2.1)$$

avec $p(x, \mathbf{v})$ la probabilité de trouver une fibre à la position x et à l'orientation \mathbf{v} .

L'énergie d'interaction E_{int} contrôle la façon dont les spins s'associent et encourage la formation de longues chaînes de spins. Cette énergie est basée sur l'hypothèse de faible courbure des fibres de la matière blanche. Chacun des spins forme un lien avec un spin en avant s^f (en fonction de l'orientation \mathbf{v}) et un spin en arrière s^b , dans un voisinage défini par une distance maximale r . On note $N^b(s)$ le voisinage arrière du spin s et $N^f(s)$ le voisinage avant de s . L'énergie d'interaction est calculée suivant l'équation :

$$E_{int}(s, s^b, s^f) = -\frac{1}{5} \sum_{j=1}^5 \log \left(\frac{\cos \alpha_j - \cos \alpha_{max}}{1 - \cos \alpha_{max}} \right) \quad (2.2)$$

2.2. LA TRACTOGRAPHIE GLOBALE

avec s un spin, $s^b \in N^b$, $s^f \in N^f$ et α_{max} l'angle maximal. Les α_j sont les angles définis par : \mathbf{v}^b et $x - x^b$, $x - x^b$ et \mathbf{v} , \mathbf{v} et $x^f - x$, $x^f - x$ et \mathbf{v}^f , \mathbf{v}^b et \mathbf{v}^f . La figure 2.3 illustre les cinq angles. Si un angle α_j est plus grand que α_{max} , $E_{int} = \infty$. Si l'orientation \mathbf{v} d'un spin mène à l'extérieur du domaine, i.e. $x \pm r \cdot \mathbf{v} \notin \Omega$, l'extrémité de la chaîne est atteinte et l'énergie d'interaction ne cumule pas d'interaction avec l'extérieur du domaine.

L'énergie de génération E_{gen} assure que les chaînes de spins ne terminent pas à l'intérieur du domaine et que le niveau d'énergie du système demeure fini. Un nouveau spin est généré dans le voisinage de s ayant une orientation permettant la formation d'une chaîne d'énergie finie lorsqu'aucun spin s^b ou s^f n'est disponible pour former un lien avec un spin s ou lorsque $E_{int}(s, s^b, s^f) = \infty$. L'énergie de génération est définie par l'équation

$$E_{gen}(s) = \begin{cases} \infty & \text{si } \forall (s^b, s^f) \in N^b(s) \times N^f(s), E_{int}(s, s^b, s^f) = \infty, \\ 0 & \text{autrement.} \end{cases} \quad (2.3)$$

La solution optimale est l'ensemble S^* de N spins minimisant la somme des trois énergies (équations 2.1, 2.2 et 2.3) et se formule

$$S^* = \arg \min_S \sum_{i=1}^N E_d s_i + \lambda E_{int}(s_i, s_i^b, s_i^f) + E_{gen}(s_i), \quad (2.4)$$

où λ pondère l'importance de la faible courbure par rapport à l'alignement des spins à l'orientation des tissus provenant des données de diffusion. Chacune des chaînes de spins forme une tracte, l'ensemble forme le tractogramme.

2.2.2 Géodésique

Une géodésique est une généralisation de la notion de ligne droite dans un espace courbe. Par exemple, la distance la plus courte entre un point A et un point B , sur une sphère, est le segment d'arc le plus court d'un grand cercle (tous cercles de diamètre et de centre égaux à la sphère) passant par A et B . Étant donné un domaine et une métrique, l'objectif est de trouver le chemin le plus court entre deux points. La

2.2. LA TRACTOGRAPHIE GLOBALE

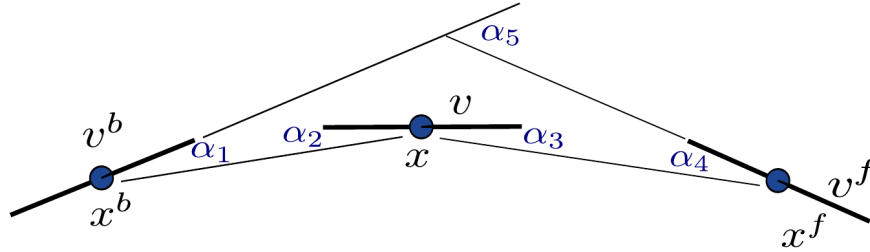


figure 2.3 – L’interaction de trois spins (s , s^b , s^f) représentés par les cercles bleus. Les angles α_j de l’équation 2.2 sont schématisés. Image adaptée de FILLARD et al. [2009].

métrique peut être vue comme une fonction de coût définie en tous points du domaine. La solution correspond à la solution de l’équation eikonale (l’équation de propagation de la lumière) pour une onde initiée au point A et terminant au point B .

Les algorithmes de tractographie géodésique recherchent une tracte connectant deux points A et B et ayant une distance minimale dans l’espace des représentations locales. Il est cependant difficile de définir la distance entre des représentations locales de la structure de la matière blanche. Plusieurs méthodes ont été proposées pour retrouver le chemin géodésique [par exemple JBABDI et al. 2008 ; SEPASIAN 2011 ; TUCH et al. 2000 ; LENGLET 2006 ; LENGLET et al. 2004 ; PARKER et al. 2002 ; PICHON et al. 2005 ; CAMPBELL 2004 ; CAMPBELL et al. 2005].

La méthode de tractographie géodésique *Fast Marching Tractography* (FMT) a été proposée par PARKER et al. [2002] afin de calculer la distance minimale entre deux points pour une représentation locale par tenseur de diffusion. Cette méthode consiste d’abord à faire évoluer une surface à partir d’un point d’initialisation suivant une fonction de propagation. Une image 3D pourra ensuite être créée, où la valeur de chacun des voxels correspond au temps requis à la surface pour atteindre ce voxel. Un ensemble de tractes potentielles peut ensuite être extrait suivant un algorithme de descente à partir d’un ensemble de points. Chacune de ces tractes potentielles est ensuite évaluée par une métrique de connectivité. En répétant ce processus pour un ensemble de paires de points, la méthode estime un tractogramme dont les tractes ont une métrique de connectivité inférieure à un seuil déterminé par l’utilisateur.

La première étape consiste à faire évoluer une surface à partir d’une position

2.2. LA TRACTOGRAPHIE GLOBALE

d'initialisation. FMT s'effectue dans l'espace voxélique, il n'y aura donc pas d'interpolation des données de diffusion. Étant donné un voxel initial, ses 26 voisins sont des candidats potentiels à la propagation de la surface. La vitesse de la surface est défini par la normale à la surface et le vecteur propre principal du tenseur de diffusion à la position correspondante. La surface se propage plus rapidement vers les voxels ayant un vecteur propre ϵ_1 aligné avec le vecteur normal à la surface à cet endroit. Puisque le tenseur de diffusion assume la symétrie dans les directions de diffusion, l'opposé du vecteur propre ϵ_1 sera choisi s'il est davantage aligné avec la normale à la surface. À partir d'une position initiale, on obtient une carte 3D où la valeur de chacun des voxels correspond au temps de propagation nécessaire à la surface pour l'atteindre [PARKER et al. 2002].

L'image obtenue peut être interprétée comme le coût associé à la propagation. La tracte liant une position et la position initiale peut être calculée avec une descente de gradient dans la carte 3D du temps de propagation. Il est alors possible de trouver une tracte liant toute position à la position initiale. La vraisemblance des tractes est ensuite évaluée pour conserver uniquement les tractes ayant une vraisemblance supérieure à un seuil. La fonction de vraisemblance proposée par PARKER et al. [2002] est le minimum de la valeur absolue du produit scalaire entre la tangente à la tracte et le vecteur propre ϵ_1 du tenseur de diffusion, à tous les points de la tracte. Au final, l'algorithme produit un ensemble de tractes liant une position initiale à la région étant la plus près selon la métrique proposée et s'alignant le plus avec les données de diffusion. L'algorithme est exécuté à chacun des voxels pour obtenir le tractogramme d'un cerveau.

2.2.3 Graphes

Contrairement aux approches géodésiques où un graphe est construit et exploré dynamiquement dans l'espace de diffusion, cette catégorie de méthodes construit explicitement un graphe à partir de l'image, où les noeuds sont généralement liés aux voxels et où les arêtes représentent la distance ou probabilité de connexion entre les noeuds. Différents algorithmes de parcours de graphe sont ensuite appliqués pour rechercher les caractéristiques de connectivité du graphe [par exemple COLLINS et al.

2.2. LA TRACTOGRAPHIE GLOBALE

2010; OGUZ et al. 2012; ITURRIA-MEDINA et al. 2008; SOTIROPOULOS et al. 2010; ZALESKY 2008].

Une technique de *minimum-cost flow* dans un graphe de courbure a été proposée par COLLINS et al. [2010]. Elle consiste à modéliser d’abord la connectivité voxélique par un graphe $G = \{V, E\}$, où les noeuds V sont les voxels et les arêtes E sont les liens entre deux voxels. Le graphe adjoint de G , noté $G' = \{E', L\}$, est ensuite calculé, où les noeuds E' sont les arêtes E du graphe G . Il existe une arête élément de L entre deux noeuds E'_i et E'_j , si E'_i et E'_j partagent un noeud dans G . Le poids des arêtes du graphe adjoint correspond au minimum d’une fonction d’énergie ajustant une spline cubique d’Hermite sur les données d’orientation du tenseur de diffusion. L’énergie sera minimale pour une spline s’ajustant parfaitement sur les données d’orientation du tenseur de diffusion et ayant une faible courbure. L’énergie de la courbure est contrôlée par un paramètre défini par l’utilisateur. La connectivité entre deux régions est inférée suivant la résolution d’un problème de *minimum-cost flow* [COLLINS et al. 2010].

OGUZ et al. [2012] proposent une construction de graphe différente, basée sur les maxima de l’ODF. À partir d’un noeud initial, l’algorithme (F^*) parcourt un graphe en considérant les différents maxima à chacun des noeuds (voxels) comme des directions de sortie possibles. La direction d’arrivée au noeud courant (direction de sortie du noeud précédent) de l’algorithme de parcourt influence le choix de la direction de sortie pour le noeud courant. Les noeuds interagissent avec tous leurs voisins directs (26). Le coût de la transition d’un noeud à un voisin est calculé par une fonction considérant l’ODF associée au noeud courant et au noeud voisin et une direction de sortie. Une fonction de pénalité augmente le coût de la transition en fonction de l’angle entre la position des noeuds, la direction d’arrivée et la direction de sortie pour la transition. Le coût associé à un noeud est le coût minimal moyen entre le noeud initial et le noeud courant. L’algorithme itère dans le graphe jusqu’à convergence des coûts pour tous les noeuds du graphe. Le coût associé aux noeuds avant la première itération est ∞ , à l’exception du noeud initial qui a un coût de 0. L’algorithme produit une carte 3D de distances (coût) entre les voxels de l’image et le noeud initial. L’algorithme est exécuté à chacun des voxels pour obtenir le tractogramme d’un cerveau.

2.3. FILTRAGE A POSTERIORI

2.2.4 Approches probabilistes globales

Ces méthodes cherchent une ou plusieurs tractes ayant la plus forte probabilité de connecter deux régions. Le problème de tractographie est posé dans un cadre d'inférence bayésienne. L'avantage de ces approches est de fournir naturellement de l'information sur l'incertitude d'une connexion [par exemple JBABDI et al. 2007 ; FRIMAN et al. 2006 ; ZHANG et al. 2009 ; PONTABRY et ROUSSEAU 2011 ; WU et al. 2009 ; ZALESKY 2008 ; SCHREIBER et al. 2014 ; BJORNEMO et al. 2002b ; BJORNEMO et al. 2002a]. JBABDI et al. [2007] propose un cadre bayésien pour inférer les régions connectées entre elles et la position des tractes les liant avec la plus forte probabilité. Le modèle utilise l'information de connectivité globale pour inférer des directions de propagation locales lorsque l'incertitude est élevée au sein d'un voxel. WU et al. [2009] proposent un algorithme génétique pour optimiser la structure et la position de courbes entre deux régions. L'algorithme cherche la configuration globale maximisant les probabilités de connexions locales et contrainte par un critère de régularité. ZHANG et al. [2009] proposent une technique de filtre particulaire où la propagation des particules repose sur une distribution probabiliste des directions estimées à partir du tenseur de diffusion. L'incertitude dans les directions tirées aléatoirement est incorporée en ajustant le poids des particules. PONTABRY et ROUSSEAU [2011] proposent une extension du modèle sur l'ODF. À partir d'une région initiale, les particules se propagent suivant un modèle probabiliste. Celles suivant des directions avec moins d'incertitude sont favorisées et itérativement celles suivant des directions de plus forte incertitude sont défavorisées. L'algorithme élimine les particules ayant un poids plus faible et multiplie les particules ayant un poids plus élevé, estimant itérativement la distribution des tractes connectant la région initiale.

2.3 Filtrage a posteriori

Étant donné un tractogramme, une famille de méthodes optimise un poids associé à chacune des tractes afin d'expliquer au mieux les mesures de diffusion [DADUCCI et al. 2014 ; SMITH et al. 2013 ; SHERBONDY et al. 2010 ; SMITH et al. 2015a]. L'objectif est de corriger les erreurs dans le tractogramme en associant des poids faibles aux

2.3. FILTRAGE A POSTERIORI

tractes correspondant peu aux mesures. Cependant, afin de rejeter les tractes erronées, ces méthodes nécessitent un tractogramme initial contenant l'ensemble des tractes permettant d'expliquer les mesures de diffusion. Une stratégie pour augmenter la couverture de la matière par les tractes est de combiner les tractogrammes de plusieurs algorithmes avant d'en faire le filtrage [SHERBONDY et al. 2010 ; DADUCCI et al. 2014 ; TAKEMURA et al. 2016].

2.3.1 SIFT

SMITH et al. [2013] ont proposé la méthode *Spherical-deconvolution informed filtering* (SIFT) qui associe la densité et l'orientation des tractes au profil local de la fonction de distribution des orientations des fibres (fODFs, voir section 3.A.1). La figure 2.4 illustre la fonction objectif de SIFT. L'hypothèse de SIFT est que la distribution des segments de tractes traversant les voxels devrait suivre le profil des fODFs, qui elles, reflètent localement la distribution axonale. SIFT cherche le sous ensemble de tractes dans le tractogramme maximisant la similarité entre le profil des tractes et des fODFs, rejetant ainsi des tractes supposées erronées. SMITH et al. [2015b] ont par la suite montré que SIFT augmentait la reproductibilité et la précision dans l'estimation de la connectivité structurelle.

2.3.2 Tractographie informée par la microstructure

Cette approche consiste à optimiser le poids et les propriétés microstructurelles des tractes d'un tractogramme avec un modèle génératif, afin d'expliquer au mieux le signal de diffusion mesurée dans la matière blanche. La méthode *MicroTrack*, proposé par SHERBONDY et al. [2010], associe un modèle de la matière blanche similaire à *ActiveAx* [ALEXANDER et al. 2010] (voir section 1.3.2). Ce modèle multi-compartiments comporte des compartiments où la diffusion des molécules d'eau est libre, restreinte de façon isotropique, restreinte de façon anisotropique ou contrainte à l'intérieur de cylindres parallèles aux fibres de la matière blanche. L'objectif est d'optimiser le système où les paramètres sont le volume et le rayon des cylindres pour chacune des tractes ainsi que le volume et les paramètres de diffusion isotropique et anisotropique de chacun des compartiments associé au voxel. Ce modèle a été revisité par DADUCCI

2.3. FILTRAGE A POSTERIORI

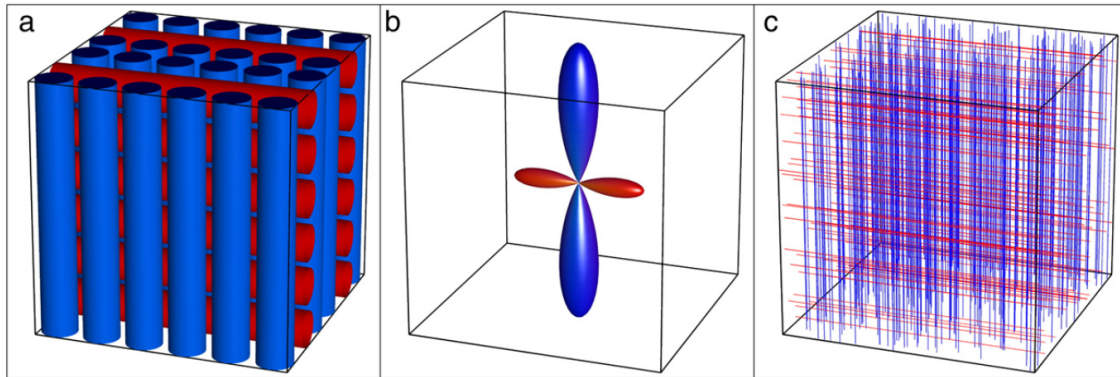


figure 2.4 – a) Illustration schématique d’un voxel contenant deux faisceaux se croisant à 90° . Le volume du faisceau inférieur-supérieur (bleu) est deux fois plus grand que le volume du faisceau gauche-droite (rouge). b) Suivant le processus de déconvolution, la fODF devrait être deux fois plus large la direction inférieur-supérieur. c) Une reconstruction sans biais devrait produire, dans chacun des voxels, un nombre de tracte proportionnelles au volume de la fODF. Image de SMITH et al. [2013].

et al. [2014]. Ils ont proposé de formuler le problème d’optimisation dans un cadre convexe, avec la méthode *Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography (COMMIT)*. *COMMIT* est un cadre général d’optimisation pour la microstructure et la tractographie, où la somme de différents compartiments dont la fonction de réponse (signal de diffusion) est connue, expliquent le signal mesuré (voir figure 1.9 pour des exemples de compartiments). *COMMIT* cherche les coefficients \mathbf{x} des différents compartiments \mathbf{A} expliquant le signal de diffusion \mathbf{y} . Les colonnes de la matrice \mathbf{A} sont les fonctions de réponse des compartiments étant donné le protocole de diffusion. Les compartiments isotropiques et extra-axonal contribuent de façon indépendante pour chacun des voxels, alors que les compartiments intra-axonal contribuent à tous les voxels traversés par la tracte associée à la colonne de la matrice \mathbf{A} (les caractéristiques intra-axonales sont constantes le long d’une tracte). Après optimisation, il est possible de cartographier la matière blanche avec les paramètres de *COMMIT*. Par exemple, la figure 2.5 B présente les cartes de volumes intra-axonal, extra-axonal et isotropique. Ces volumes correspondent à la somme des valeurs de \mathbf{x} associées aux compartiments intra/extra-axonal et isotropique, pour chacun des voxels. Il est intéressant de noter que la somme des volumes est 1 dans presque tous les

2.3. FILTRAGE A POSTERIORI

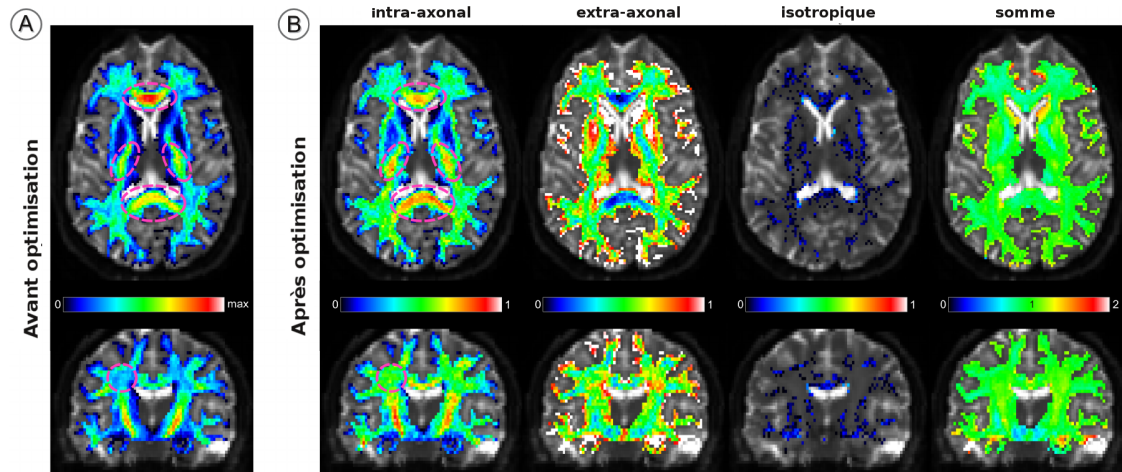


figure 2.5 – Cartes des paramètres de *COMMIT*. La sous-figure A présente la carte de densité du tractogramme (nombre de tractes par voxel). La sous-figure B présente les cartes de volume des compartiments intra/extra axonal et isotropique, ainsi que la somme des volumes par voxel, après optimisation. Notamment, les régions en magenta indiquent un volume intra-axonal plus élevé et un volume extra-axonal plus faible. Image adaptée de DADUCCI et al. [2014].

voxels (voir figure 2.5 B), même si ce n'est pas imposé dans l'optimisation. *COMMIT* permet de corriger les biais dans la densité des tractes dans les voxels (voir figure 2.5 A) en utilisant un modèle microstructural de la matière blanche. Ce faisant, *COMMIT* produit des cartes de la microstructure de la matière blanche, un ensemble de tractes pondérées par leur importance dans l'explication du signal de diffusion (les tractes erronées ont vraisemblablement une pondération faible) et une approximation du diamètre axonal associé à chacune des tractes [DADUCCI et al. 2014]. *COMMIT* permet une analyse du tractogramme plus quantitative de la matière blanche [DADUCCI et al. 2014].

Simplicity is prerequisite for reliability.

– Edsger W. Dijkstra

Chapitre 3

Vers une tractographie quantitative : réduction des biais de reconstruction

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.1 | Introduction | 46 |
| 3.2 | Method | 50 |
| 3.2.1 | Streamline Tractography | 50 |
| 3.2.2 | Continuous Map Criterion - CMC | 50 |
| 3.2.3 | Particle Filtering Tractography - PFT | 52 |
| 3.2.4 | Seeding From the White Matter - Gray Matter Interface | 55 |
| 3.2.5 | Datasets for the Experiments | 56 |
| 3.2.6 | Quantitative Connectivity Evaluation | 58 |
| 3.3 | Results | 59 |
| 3.3.1 | Choosing Optimal Tractography Parameters | 59 |
| 3.3.2 | Connectivity Analysis on Synthetic Data | 63 |
| 3.3.3 | Connectivity Analysis on In-vivo Data | 65 |
| 3.4 | Discussion | 67 |
| 3.5 | Conclusion | 74 |
| | Appendices | 75 |
| 3.A | Streamline Tractography | 75 |

| | |
|---|-----------|
| 3.A.1 Local Reconstruction Technique | 75 |
| 3.A.2 Implementation Details | 75 |
| 3.B Particle Filtering | 77 |
| 3.C Global Connectivity Metrics Defined in the Tractometer | 78 |

Résumé

La tractographie par IRM de diffusion est l'une des méthodes de choix pour estimer et mesurer la connectivité structurelle entre les différentes régions du cerveau. Toutefois, une portion des connexions reconstruites sont biaisées par la position, la forme, la taille et la longueur des faisceaux estimés. Les connexions structurelles sont alors non uniformément distribuées dans tous les faisceaux de la matière blanche. Les mesures quantitatives reposant sur la distribution des tractes telles que la densité, la longueur moyenne ou le volume sont biaisées par des tractes erronées produites par les algorithmes de tractographie. Dans cet article, nous proposons des méthodes pour réduire les biais introduits dans la distribution de tractes par la position, la forme, la taille et la longueur des faisceaux. D'abord, nous proposons d'optimiser les paramètres de tractographie selon des critères de connectivité. Ensuite, nous proposons de relaxer le critère d'arrêt de la tractographie à l'aide d'un nouveau critère d'arrêt probabiliste et d'un filtre particulière, tout deux reposant sur les cartes de volume partiel estimées d'une image anatomique pondérée T1. Nous montrons que les biais dans la distribution des tractes sont réduits en optimisant les paramètres de tractographie, le critère d'arrêt et la technique d'initialisation. Les résultats sont rapportés sur des données *in-vivo* et simulées. La réduction des biais dans la tractographie est une étape importante pour obtenir des résultats quantitatifs dans l'étude de la connectivité structurelle.

Contributions

- *Continuous Map Criterion* (CMC), une méthode utilisant l'information des cartes probabilistes des tissus cérébraux pour déterminer si l'algorithme de tractographie doit continuer ou s'arrêter. Il s'agit d'une alternative à l'utilisation d'un masque de tractographie binaire.
- *Particle Filtering Tractography* (PFT), une méthode utilisant un filtre particulaire pour estimer un segment de tracte valide lorsque l'algorithme de tractographie termine dans la matière blanche ou dans le liquide cérébro-spinal. PFT est modulaire et applicable à la plupart des algorithmes de tractographie locale.
- Étude de l'impact des paramètres des algorithmes locaux de tractographie déterministes et probabilistes sur la reconstruction des faisceaux. Les reconstructions sont comparées et évaluées quantitativement sur des données simulées avec l'outil d'évaluation *Tractometer*.
- Identification des biais dans la distribution des tractes pour les algorithmes locaux de tractographie déterministes et probabilistes. La tractographie est faite sur un cerveau sain, avec et sans l'utilisation des méthodes proposées, puis les résultats sont comparés de façon quantitative et qualitative.

Commentaires

L'article a été accepté pour publication à *NeuroImage* le 28 avril 2014. Ce travail succède au travail présenté à l'atelier *Computational diffusion MRI* (CDMRI), en marge de la conférence internationale *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention* (MICCAI, 2012) [GIRARD et DESCOTEAUX 2012]. Dans l'article *NeuroImage*, nous présentons et détaillons l'effet des méthodes PFT et CMC sur la reconstruction des connexions structurelles de la matière blanche. Notamment, nous mettons en évidence les biais introduits lors de cette reconstruction par les algorithmes locaux

de tractographie déterministes et probabilistes et nous quantifions l'effet des méthodes proposées sur ces biais.

Subséquentement, les techniques proposées ont été appliquées dans des études de la matière blanche. Notamment, dans GHAZIRI et al. [2015a] pour l'étude de la connectivité du cortex insulaire, où l'algorithme de tractographie *PFT* déterministe a été utilisé. L'emploi de cet algorithme est justifié par ses reconstructions plus complètes des régions étroites de matière blanche en périphérie du cortex insulaire, importantes dans l'étude. Dans ST-ONGE et al. [2016], l'algorithme de tractographie *PFT* a été combiné à la technique *Surface-Enhanced Tractography (SET)* utilisant la géométrie du cortex pour déterminer la direction initiale de propagation. *SET* permet une distribution uniforme des points initiaux de la tractographie sur la surface du cortex et fournit une direction initiale à l'algorithme *PFT*, permettant ainsi d'atteindre plus facilement la matière blanche sous-jacente. Dans HAU et al. [2016], l'algorithme de tractographie probabiliste *PFT* a été utilisé pour reconstruire les faisceaux unciné (UN) et fronto-occipital inférieur (IFOF). Les résultats de tractographie suggèrent une organisation partitionnée de la structure interne du faisceau unciné, coïncidant avec certaines descriptions anatomiques de ce faisceau.

Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases

Gabriel Girard^{1,2}, Kevin Whittingstall^{3,4}, Rachid Deriche², Maxime Descoteaux^{1,4}

¹ Département d'informatique, faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

²Équipe-projet Athena, INRIA Sophia Antipolis - Méditerranée, Sophia Antipolis, France

³Département de radiologie diagnostique, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

⁴Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke, Département de médecine nucléaire et radiobiologie, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Keywords: White Matter Tractography, Diffusion MRI, Anatomical MRI, Connectivity Analysis, Particle Filtering

Abstract

Diffusion MRI tractography is often used to estimate structural connections between brain areas and there is a fast-growing interest in quantifying these connections based on their position, shape, size and length. However, a portion of the connections reconstructed with tractography is biased by their position, shape, size and length. Thus, connections reconstructed are not equally distributed in all white matter bundles. Quantitative measures of connectivity based on the streamline distribution in the brain such as streamline count (density), average length and spatial extent (volume) are biased by erroneous streamlines produced by tractography algorithms. In this paper, solutions are proposed to reduce biases in the streamline distribution. First, we propose to optimize tractography parameters in terms of connectivity.

Then, we propose to relax the tractography stopping criterion with a novel probabilistic stopping criterion and a particle filtering method, both based on tissue partial volume estimation maps calculated from a T1-weighted image. We show that optimizing tractography parameters, stopping and seeding strategies can reduce the biases in position, shape, size and length of the streamline distribution. These tractography biases are quantitatively reported using *in-vivo* and synthetic data. This is a critical step towards producing tractography results for quantitative structural connectivity analysis.

3.1 Introduction

Diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) tractography is used to reconstruct white matter (WM) pathways between brain regions. A growing number of *connectomics* studies exploit structural properties of these pathways or streamlines to make 'connectivity' comparisons between groups or individuals [Hagmann et al. 2007; Sporns 2010; Ng et al. 2013; Fornito et al. 2013]. However, white matter bundles have various position, shape, thickness and length making their reconstruction a challenge for tractography algorithms [Jones 2010a; Jones et al. 2012; Jbabdi and Johansen-Berg 2011; Smith et al. 2012]. Bundles positioned in partial volume with cerebrospinal fluid (CSF) are harder to completely reconstruct because streamline propagation is more likely to be stopped (e.g. corpus callosum, fornix). Narrow bundles are harder to reconstruct because they are more likely to be affected by error in the tracking mask, potentially stopping the streamline propagation (e.g. cingulum, lower part of the corticospinal tracts). Curved bundles are also harder to reconstruct because noise can make the tracking direction harder to follow in curved regions, especially because discrete steps are taken in the estimated tangent direction (e.g. cingulum, uncinate fasciculus, U-fibers). Lastly, the length of white matter bundles raise two opposite effects that bias their reconstruction: i) seeding from the white matter increases the density because there are more streamlines that are initiated in longer bundles than in shorter bundles, ii) longer bundles are harder to completely recover because of premature stops, which decreases the density of streamlines.

Therefore, it is clear that streamline reconstruction is biased by the seeding strategy, the stopping and masking criterion and the tractography parameters themselves. Hence, quantitative measures of connectivity based on the streamline distribution in the brain such as streamline count (density), average length and spatial extent (volume) are biased by erroneous streamlines produced by tractography algorithms [Jones 2010a; Jones et al. 2012; Jbabdi and Johansen-Berg 2011]. Yet these effects are rarely addressed and reported in the literature even though they may lead to incorrect connectivity measures between areas. It is thus crucial and timely for the DW-MRI community to tackle tractography limitations before it can be robustly used in *connectomics* studies.

3.1. INTRODUCTION

In the majority of cases, tractography is done inside a mask defined by a white matter segmentation of the T1-weighted image or fractional anisotropy (FA) thresholded mask [Tournier et al. 2011; Tournier et al. 2012; Smith et al. 2012; Li et al. 2012b; Côté et al. 2013; Hagmann et al. 2007]. Starting from an initial point within the mask, the tractography process follows diffusion orientations in the forward and backward directions until a stopping criterion is reached. Typical stopping criteria are when the tracking takes a step outside the tracking mask, when a minimum FA value or a minimum fiber Orientation Distribution Function (ODF) amplitude value is reached, or when a maximum curvature constraint is exceeded [Tournier et al. 2011; Tournier et al. 2012; Toosy et al. 2004]. The tracking mask selection and the stopping parameters are thus very important as they will determine when the streamline is included in the reconstructed white matter pathway. Discrete binary masks derived from thresholded FA or T1-weighted images result in aggressive stopping criteria which can have a strong impact on connectivity results. For example, Côté et al. [2013] studied streamlines produced by tractography pipelines using the *Tractometer* (`tractometer.org`) system analysis on the FiberCup dataset [Fillard et al. 2011; Poupon et al. 2008; Poupon et al. 2010]. Out of all tractography pipelines that found the seven out of seven true bundles of the FiberCup (6,360 out of 57,096 tested pipelines), between 58% and 97% of streamlines did not connect gray matter (GM) regions [Côté et al. 2013]. Although these observations are based on a phantom mimicking a coronal slice [Poupon et al. 2008] of the brain, similar observations are seen using brain imaging data. For instance, in [Hagmann et al. 2007], the authors reported that one third to half of streamlines did not reach the WM/GM interface mask and thus, are excluded from the structural connectivity analysis.

To overcome the effect of binary masks, one can use tissue partial volume estimation (PVE) maps obtained from a structural T1-weighted image [Zhang et al. 2001]. The tissue PVE maps have values between 0 and 1 in voxels near the boundary between distinct tissues and in voxels of the subcortical gray matter. The discretization of these voxels set their value to 1 in the tissue mask for the highest PVE value and 0 for other tissues. This can create holes in the white matter mask if the highest PVE value varies from one tissue to another, or makes some white matter pathways narrower (see Figure 3.1). This makes streamlines stop prematurely in these regions. This problem

3.1. INTRODUCTION

is especially important when tracking corticospinal fibers or fibers involved in the motor system as shown in [Girard et al. 2012]. Recently, Smith et al. [2012] proposed a method called *Anatomically-Constrained Tractography* (ACT) taking advantage of the tissue PVE maps. They proposed relaxing the stopping criterion by using WM, GM and CSF PVE maps to determine when a streamline stops and if it is included or excluded in the reconstruction. Therefore, biological tissue properties are used to better determine the tracking mask and stopping criteria. They proposed to threshold interpolated PVE maps to define stopping criterion. However, they observed that subcortical gray matter have low PVE values, leading to streamline going through these regions, connecting other gray matter regions or reaching CSF regions excluding the streamline. The authors suggested to cut streamlines going through binary segmentation of the subcortical gray matter and include only valid segments. However, it is challenging to choose which regions to define in such a binary mask construction.

Aside from stopping criterion, the seeding strategy can also bias the streamline distribution and change estimation of the brain connectivity. The seeding mask defines all the potential voxels where streamlines are initiated. It can either be the tracking mask [Tournier et al. 2011; Centuro et al. 1999; Tournier et al. 2012; Huang et al. 2004], a WM/GM interface mask [Smith et al. 2012; Li et al. 2012b] or a region of interest [Tournier et al. 2012; Toosy et al. 2004; Huang et al. 2004; Tournier et al. 2011; Behrens et al. 2007; Parker and Alexander 2005]. Seeding from a whole white matter mask biases the number of reconstructed streamlines in bundles with various lengths because streamlines are more likely to be initialized in longer white matter bundles, covering a larger part of the white matter mask [Jones 2010a; Smith et al. 2013]. For example, if two linear bundles have the same thickness but one twice the length of the other, the number of streamlines in the longer bundle will be approximately doubled. This increase of density is not related to the connectivity of the bundle, it is a seeding bias of the tractography. Recently, Smith et al. [2013] proposed a method called *Spherical-deconvolution informed filtering* (SIFT) to reduce local bias in the streamline density. The method filters the tractography results to improve the fit between the streamline distribution in each voxel and the fiber ODF estimated from DW-MRI. SIFT produces streamlines that better represent the measured diffusion information.

3.1. INTRODUCTION

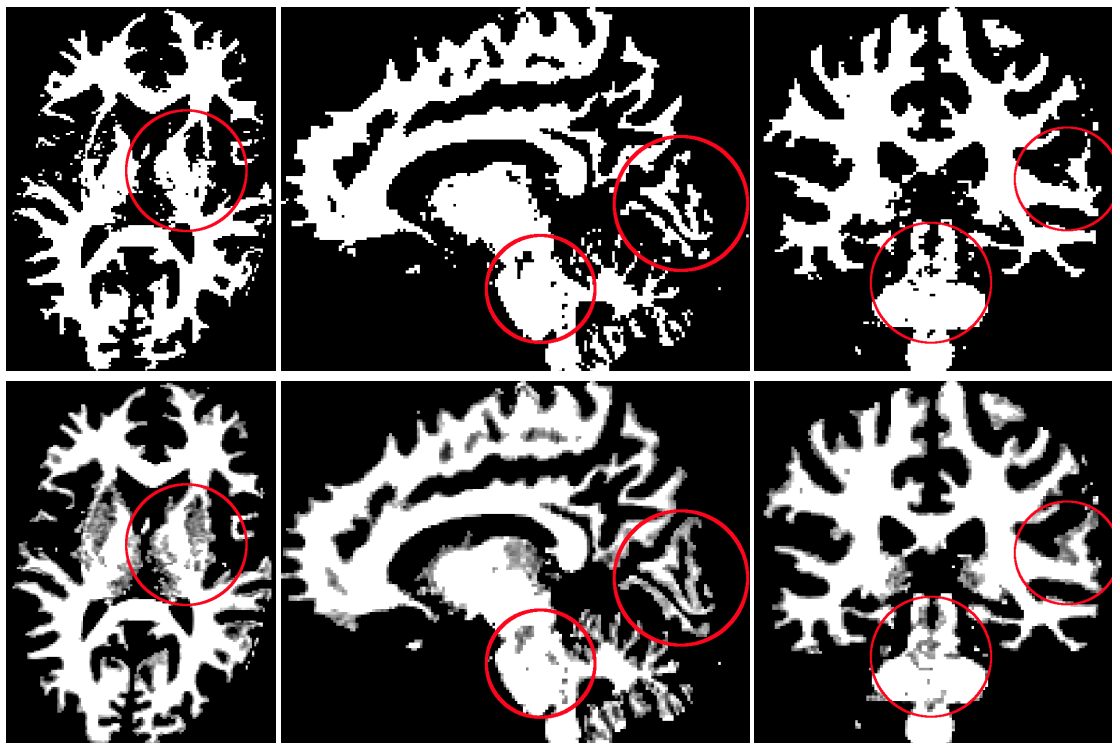


Figure 3.1: The WM binary mask (first row) and the WM PVE maps (second row). Red circles highlight differences between the WM binary mask and the WM PVE map.

In particular, SIFT reduces density bias resulting from the seeding strategy. However, streamlines are still affected by the choice of masking and stopping criterion, and tractography parameters used by the tractography algorithm.

In this work, we show that careful selection of tractography parameters and optimal seeding, masking and stopping criterion choices significantly reduces the biases in position, shape, thickness and length of the streamline distribution. Firstly, inspired by the work of Smith et al. [2012] which uses anatomical information from a T1-weighted image for tractography, we propose a novel probabilistic stopping criteria based on tissue PVE maps. Secondly, we propose a particle filtering method using anatomical information for tractography to enforce streamlines connecting gray matter regions. Thirdly, we make recommendations on the most important tractography parameters and optimize the parameter selection in terms of global connectivity

3.2. METHOD

using the *Tractometer* [Côté et al. 2013] evaluation strategy on *in-vivo* and synthetic data. Our overall contribution is a new tractography framework optimized in terms of quantitative connectivity, which reduce tractography biases in position, shape, thickness and length of white matter bundles.

3.2 Method

3.2.1 Streamline Tractography

In this work, we relax the tractography stopping criterion using tissue partial volume estimation (PVE) maps. Since our proposed strategy does not represent a new tractography algorithm as such, we compared and applied this relaxation to previously published state-of-the-art fiber ODF deterministic and probabilistic algorithms [Descoteaux et al. 2009; Tournier et al. 2012; Tournier et al. 2011]. In-house implementations of these tractography algorithms are used, which have been validated against *MRtrix* [Tournier et al. 2012] by the *Tractometer* [Côté et al. 2013]. In our implementation, the spherical harmonics of the fiber ODFs are projected on a discrete evenly distributed symmetric sphere of 724 vertices [Daducci et al. 2013]. Propagation directions are always a vector of orientation corresponding to one vertex of the sphere and of length $\Delta s = 0.2mm$ [Tournier et al. 2012]. A propagation direction is valid if its corresponding value is greater than a fraction of the maximum value of the fiber ODF τ , and form an angle smaller than θ with the previous propagation direction [Behrens et al. 2007; Tournier et al. 2011; Tournier et al. 2012]. If there is no valid propagation direction, algorithms assume an error in the fiber ODF and continues in the previous propagation direction. This is done for a maximum distance of $\delta_{undeviated}$. Implementation details are given in 3.A.

3.2.2 Continuous Map Criterion - CMC

In the current study, we propose a novel approach that takes advantage of the complete WM, GM and CSF partial volume estimation (PVE) maps to change the way tractography stopping events are triggered. We call our novel strategy *Continuous Map Criterion* (CMC). It uses PVE maps to define the probability of stopping the

3.2. METHOD

tracking process. This provides smooth boundaries between tissues as ACT [Smith et al. 2012] and additionally encodes a stopping behavior in subcortical gray matter. Streamlines reaching the cortex and going through large regions of low GM PVE such as the subcortical gray matter are proportionally likely to be stopped. Using CMC, streamlines can propagate close to subcortical gray matter without having to define binary segmentation blocking some of the propagation pathways.

CMC uses an inclusion map, defined as Map^{in} , and exclusion map, defined as Map^{ex} , to stop the streamline propagation. An example of Map^{in} and Map^{ex} based on GM and CSF PVE maps are shown in Figure 3.2. We hypothesize that the amount of streamlines stopping in a voxel and included should be proportional to Map^{in} . Similarly, the amount of streamlines stopping at a voxel and rejected should be proportional to Map^{ex} . Using CMC, the probability that a streamline continues its propagation at position p is given by

$$P_p^{continue} = (1 - (Map_p^{in} + Map_p^{ex}))^{\Delta s/\rho}, \quad (3.1)$$

with ρ the maps voxel size ($\rho = 1$ for voxel size of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) and Δs the step size. $\Delta s/\rho$ allows the probability of stopping to be stable with respect to the step size Δs . Otherwise, since the tracking probability is evaluated at each tracking step, using a step size $\Delta s < \rho$ will increase the probability of stopping the tractography and decrease the probability when $\Delta s > \rho$. Alternatively, $P^{continue}$ can be computed and adjusted to the step size following Equation 3.1 for each voxels and used directly. If the tracking process stops, the streamline is included (added to the estimated set of streamlines) with a probability given by

$$P_p^{included} = Map_p^{in}/(Map_p^{in} + Map_p^{ex}), \quad (3.2)$$

otherwise the streamline is excluded (rejected from estimated set of streamlines). Trilinear interpolation is done over Map^{in} and Map^{ex} to get the probability of continuing the propagation (Equation 3.1) and the probability of including the streamline (Equation 3.2).

3.2. METHOD



Figure 3.2: The tracking include map Map^{in} (first row) is the GM PVE map plus all voxels not part of the brain mask (voxels containing GM, WM or CSF). The exclude map Map^{ex} (second row) is equal to the CSF PVE map.

3.2.3 Particle Filtering Tractography - PFT

In addition to CMC, we propose using a modular add-on to streamline tractography algorithm, called *Particle Filtering Tractography* (PFT), to reduce the number of streamlines that prematurely stop in the white matter or in the cerebrospinal fluid, and do not connect the gray matter. Streamline tractography can be modeled as a state system evolving over time using noisy measurements, where states are the tracking position, the propagation direction and the tracking status (e.g. 'in the WM' or 'stopped in the GM'), and are connected over time by a Markov chain. The particle filtering algorithm is described in 3.B.

PFT is initiated before the premature stopping event and weighs propagation pathways based on the PVE maps to enforce the tracking in the white matter, as illustrated in Figure 3.3. Propagation pathways are chosen to ensure streamlines not

3.2. METHOD

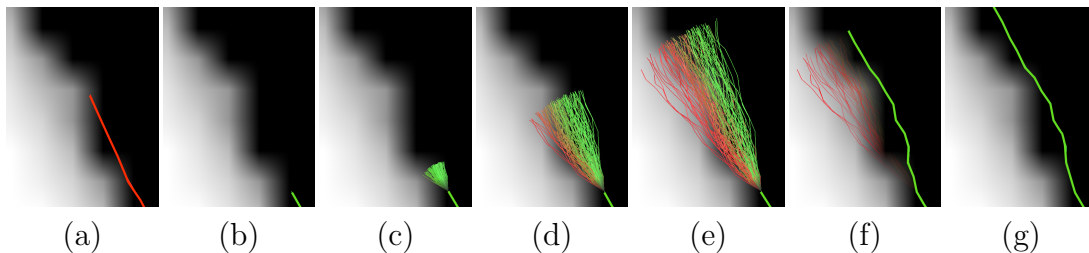


Figure 3.3: PFT algorithm. (a) A streamline prematurely stops in the CSF (white) and (b) a backtracking step is done. (c,d,e) shows the particles at three iterations of PFT. PFT estimates the distribution of possible streamlines using probabilistic samples and weighs them using anatomical information. Reddish particles have low weight and greenish have high weight. (f) A path is drawn from the particles distribution. (g) The propagation process then continues using the principal tractography algorithm (deterministic).

to stop in the CSF and reach the gray matter [Bloy et al. 2012; Smith et al. 2012]. A backtracking approach for probabilistic tractography has been proposed in [Smith et al. 2012] which incrementally truncates and re-tracks the streamline when it reaches a premature stop. It shows an increase of the white matter bundle coverage and helps the reconstruction of some white matter bundles. However, higher backtracking distances can bias the streamline reconstruction, especially in crossing regions. PFT uses a backtracking idea by simultaneously estimating many propagation pathways at a short distance of the premature stopping event.

The proposed *Particle Filtering Tractography* (PFT) estimates a likely streamline using Map^{in} and Map^{ex} (see Section 3.2.2) whenever the tractography reaches a stopping criterion excluding a streamline, as illustrated in Figure 3.3 (a). The key idea is to backtrack $\delta_b mm$ and compute a valid streamline after $K = (\delta_b + \delta_f) / \Delta s$ steps, where δ_b and δ_f are respectively the backward and forward distances. If the total propagation distance of the streamline is less than δ_b , δ_b is set to the propagation distance done so far. The goal is to estimate a likely streamline initialized at $\delta_b mm$ before the stopping criterion is reached, and then go $\delta_f mm$ further to ensure the local stopping event is solved. That is, the streamline stops correctly in an including region or the streamline continues its propagation in the white matter. If the streamline stops in an including region, the tracking is done. If the streamline is in the white matter, the tractography continues normally until another stopping criterion is reached.

3.2. METHOD

PFT uses a set $\{x_k^{(i)}, w_k^{(i)}\}_{i=1}^N$ of N discrete samples (referred as particles) $x_k^{(i)}$ with an associated weight $w_k^{(i)}$ to characterize the estimated streamline distribution. Weights are normalized over all particles to have $\sum_{i=1}^N w_k^{(i)} = 1$. A particle $x_k^{(i)} = [p, v, status]$ has a tracking position p , a propagation direction v and a $status \in \{active, inactive\}$ which represents the tracking process propagating (*active*) or stopped in an including region (*inactive*). At each iteration k , if $status = active$, the particle position p and propagation direction v are updated following the probabilistic tractography algorithm (see 3.A). Otherwise, if $status = inactive$, the tracking reached a valid stopping region and is stopped (p and v are not updated). The $status$ stays *active* with a probability of

$$P_p^{active} = (1 - Map_p^{in})^{\Delta s/\rho},$$

following the CMC strategy (see Section 3.2.2). The exclusion map Map_p^{ex} , is used to estimate the likelihood of the particle $x_k^{(i)}$, which is the likelihood of a streamline propagating at p . The weight $w_k^{(i)}$, at time k , of a particle at position p is calculated following

$$w_k^{(i)} = w_{k-1}^{(i)} \cdot (1 - Map_p^{ex})^{\Delta s/\rho}.$$

$w_k^{(i)}$ is set to 0 if no valid propagation direction is available for a distance $\delta_{undeviated}$ (see Section 3.2.1).

PFT estimates a valid streamline distribution around the stopping event and iteratively estimates subsequent valid streamline distributions from the previous one. The resulting streamline is drawn from the final valid streamline distribution. As shown in Figure 3.3 (c-e), this algorithm generates multiple probabilistic streamlines and penalizes particles propagating in the excluding region (white). Reddish particles have low weights and greenish have high weights. The output of the PFT is either an *inactive* streamline ending in the including region (Map_p^{in}) or an *active* streamline continuing its propagation in the white matter. If at any iteration k the weights $w_k^{(i)} = 0 \forall x_k^{(i)}$, the streamline is excluded because no valid streamline is found (e.g. $Map_p^{ex} = 1 \forall x_k^{(i)}$). The principal tractography algorithm used (deterministic or probabilistic) is done until the propagation reaches a stopping criterion excluding

3.2. METHOD

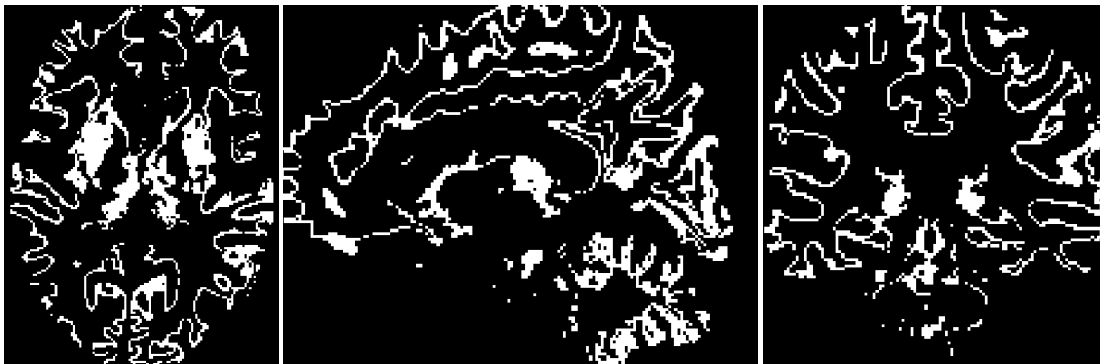


Figure 3.4: The WM/GM interface. All voxels of the interface have a GM PVE > 0.1 and a WM PVE > 0.1 .

the streamline, as determined by the CMC (see section 3.2.2). In this case, PFT is triggered to find an alternative valid pathway.

3.2.4 Seeding From the White Matter - Gray Matter Interface

In this study, we want tractography algorithms to produce a similar density for bundles with the similar thickness but various lengths. To achieve this, we seed from the WM/GM interface as in [Smith et al. 2012; Li et al. 2012b]. We propose to define the WM/GM interface mask by segmenting all voxel having a GM PVE > 0.1 and a WM PVE > 0.1 . This results in a ribbon of voxels at the boundary between gray matter and white matter (see Figure 3.4). Most of the voxels of the subcortical gray matter are included in the interface since they are partially segmented as white matter and gray matter (see Figure 3.4). An approach based on a dilatation of the gray matter mask could have been used to obtain the WM/GM interface such as [Smith et al. 2012; Li et al. 2012b]. Further investigation is required to quantify the effect of the definition of the WM/GM interface on tractography, but are outside the scope of this paper.

The seeding mask contains a partial volume of gray matter, which can lead to premature stopping the streamline propagation using CMC. To overcome this, CMC (see Equation 3.1) is only triggered once the streamline has reached a position p

3.2. METHOD

where $Map_p^{in} = 0$ (e.g. in the white matter). Otherwise, propagation stops only when reaching $Map_p^{in} = 1$ (included), $Map_p^{ex} = 1$ (excluded) or when no valid direction is available for distance $\delta_{undeviated}$ (excluded). This allows streamlines to exit the initial region before stopping the propagation (see Section 3.2.2).

When a voxel is identified to initiate a streamline in it, the seed position is randomly chosen within the voxel boundary [Tournier et al. 2012]. A trilinear interpolation over the spherical harmonic coefficients of the fiber ODFs image is done to obtain the fiber ODF at the seed position. The fiber ODF is then thresholded to a predefined value τ_{init} , a fraction of the maximum value of the fiber ODF. The initial propagation direction is drawn from the empirical distribution defined by thresholded fiber ODF. τ_{init} aims at starting tractography in a tangent direction to the bundle.

3.2.5 Datasets for the Experiments

Synthetic Dataset

The simulated dataset produced for the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) 2013 Reconstruction Challenge [Daducci et al. 2013; Caruyer and Verma 2014] is used to evaluate quantitatively the quality of tractography algorithms. The synthetic dataset consists of 27 simulated known ground truth white matter bundles, mimicking challenging branching, kissing, crossing structures at angles between 30° and 90° , with various curvature, and diameters ranging from $2mm$ to $6mm$, as seen in Figure 3.5 (a). The DWI signal is simulated in each voxel based on the Numerical Fiber Generator [Close et al. 2009] and some free-water CSF-like partial volume effects. The simulated signal is obtained using a hindered and restricted diffusion model [Assaf and Basser 2005], and adding Rician noise. In this study, we used 64 uniformly distributed gradient directions using a b-value of $b = 1000 s/mm^2$ at signal to noise ratio (SNR) 10, 20 and 30. The dataset has a spherical shape with the extremities of the simulated white matter bundles ending on the surface of the sphere. The bundles mask is defined as all voxel having a white matter PVE greater 0.1. The simulated gray matter consists of the voxels in the three outer layers of the sphere, obtained by three erosion iterations and intersecting the bundles mask. The white matter mask is composed of all voxels of the bundles mask and not part of the

3.2. METHOD

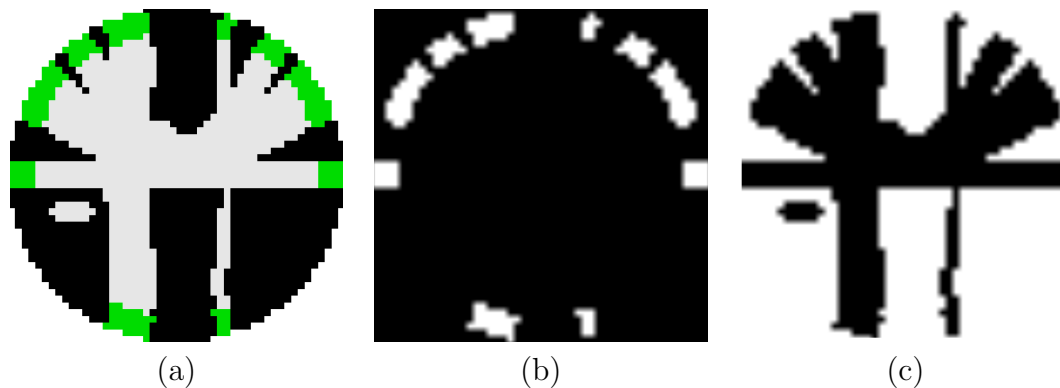


Figure 3.5: Synthetic Dataset. (a) Sphere of CSF (black) with WM (white), connecting GM at the extremity of the WM (green), (b) Map^{in} , (c) Map^{ex} .

gray matter mask. The simulated CSF is composed of all non gray matter or white matter voxels (see Figure 3.5 (a)). The simulated WM/GM interface is the fourth outer layer of the sphere and part of the white matter mask. Map^{in} and Map^{ex} are defined from the gray matter mask and the CSF mask (see Figure 3.5 (b, c)).

Healthy Brain Dataset

DWI were acquired on a single volunteer along 64 uniformly distributed directions using a b-value of $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ and a single $b = 0 \text{ s/mm}^2$ image using the single-shot echo-planar imaging (EPI) sequence on a 1.5 Tesla SIEMENS Magnetom (128x128 matrix, 2mm isotropic resolution, TR/TE 11000/98 ms and GRAPPA factor 2). An anatomical T1-weighted 1mm isotropic MPRAGE (TR/TE 6.57/2.52 ms) image was also acquired. Diffusion data were upsampled to 1mm isotropic resolution using a trilinear interpolation [Tournier et al. 2012; Dyrby et al. 2011; Girard et al. 2012; Smith et al. 2012]. The T1-weighted image was registered to a 1mm isotropic DWI using *FSL/FLIRT* [Jenkinson and Smith 2001]. Quality control was done to make sure the registration was done robustly by manual inspection. The Fractional Anisotropy (FA) map and color-FA were overlaid on the T1-weighted image to make sure optimal alignment between images. The Brain Extraction tool (*FSL/BET* [Smith 2002]) and *FSL/FAST* [Zhang et al. 2001] were also used to extract both binary and PVE maps of the WM, GM and CSF. Map^{in} and Map^{ex} are

3.2. METHOD

respectively set as the gray matter PVE and CSF PVE maps. Additionally, all voxels not in the brain are set to 1 in Map^{in} to keep streamlines exiting the brain mask. Diffusion tensors, FA, fiber ODFs reconstruction and all tractography algorithms are carefully detailed in 3.A. White matter bundles have been manually segmented using the *Fibernavigator* software (scilus.github.io/fibernavigator/) and using *FreeSurfer* T1-weighted image white matter and gray matter segmentations [Fischl et al. 2004]. Streamlines are colored by their orientation (the vector connecting their extremities) using the standard red-green-blue convention (red: left-right, green: anterior-posterior, blue: inferior-superior) [Calamante et al. 2012; Pajevic and Pierpaoli 1999].

3.2.6 Quantitative Connectivity Evaluation

To compare and evaluate reconstructed streamlines, we use the *Tractometer* [Côté et al. 2013] connectivity analysis. We computed the four metrics of the *Tractometer*, namely the Valid Connections (VC), the Invalid Connections (IC), the No Connections (NC) and the Average Bundle Coverage (ABC). The definition of these connectivity metrics are listed in 3.C. The *Tractometer* identifies two types of erroneous streamlines: streamlines either connecting unexpected regions (IC) or not connecting any regions (NC). For *in-vivo* data, NC can be identified and removed, which is not the case for IC (IC and VC are all streamlines connecting gray matter regions). Thus, we defined two new global connectivity metrics to quantify reconstructed streamlines:

- *The Valid Connection to Connection Ratio (VCCR)*: relation between valid connections and all connections estimated $VCCR = VC/(VC + IC)$.
- *The Connection to Seed Ratio (CSR)*: relation between the number of connections estimated and the number of seeds S used by the tractography algorithm, i.e. $CSR = (VC + IC)/S$. If all seeds produced a streamline ($S = VC + IC + NC$), $CSR = (VC + IC)/(VC + IC + NC)$.

Thus, $VCCR$ is a measure of the precision of the estimated connections and CSR is an indicator of the performance of the tractography. All metrics are reported in percentages (%). An optimal tractography algorithm should produce global connectivity metrics with the following properties : i) all seeds should lead to streamlines connecting

3.3. RESULTS

gray matter regions (high connection to seed ratio CSR), ii) all connected gray matter regions should match the ground truth (high valid connection to connection ratio $VCCR$) and iii) streamlines should cover all voxels within a bundle (high average bundle coverage ABC). $VCCR$ cannot be computed on *in-vivo* data because the ground truth is not known. Nevertheless, CSR can be estimated on *in-vivo* data by defining a connection as any streamline connecting two gray matter regions and having a minimum length $\delta_{min} = 10mm$ and a maximum length $\delta_{max} = 300mm$ [Tournier et al. 2012]. However, an increase in CSR could be due to an increase in invalid connections and must be interpreted carefully.

Hence, parameters are chosen to increase the valid connection to connection ratio $VCCR_s$ on synthetic data and the connection to seed ratios CSR_s and CSR_b , on both synthetic and *in-vivo* data. Here, the subscript b is used to indicate that the metric is computed on *in-vivo* brain data, as opposed to the subscript s for synthetic data. CSR_s and $VCCR_s$ are computed seeding from all white matter voxels of the synthetic dataset and CSR_b is estimated seeding randomly in the white matter mask of the *in-vivo* dataset.

To evaluate the optimal value for each parameter, we fixed all parameters to a default value: $\theta = 0^\circ$, $\tau = 0$, $\tau_{init} = 0$, $\delta_{undeviated} = 0mm$, $\delta_f = 0mm$, $\delta_b = 0mm$. Iteratively, starting with θ , parameters are fixed to a value within the range of value maximizing $VCCR_s$, CSR_s and CSR_b . The order of the parameters optimization were chosen starting with parameters producing the most changes of metrics value for in-house algorithms. First, we optimized parameters for in-house tractography algorithms (θ , τ , τ_{init} , $\delta_{undeviated}$). Then, using previously found optimal parameters, we optimized parameters for the PFT algorithm (δ_f , δ_b).

3.3 Results

3.3.1 Choosing Optimal Tractography Parameters

Maximum Deviation Angle $\theta_{det} = 45^\circ$, $\theta_{prob} = 20^\circ$

Figure 3.6 (a) shows valid connection to connection ratio $VCCR_s$, and connection to seed ratios CSR_s and CSR_b for deterministic and probabilistic tractography varying

3.3. RESULTS

the maximum deviation angle θ . Higher θ decreases the stopping issue in the white matter for both algorithms, by allowing the propagation to curve more rapidly. This can lead to an increase in invalid connections IC if the direction selected is associated to more than one white matter bundle. Thus, lower θ is preferred to reduce this effect. Using deterministic tractography, the metrics on synthetic data tend to stabilize using $\theta_{det} > 45^\circ$. Using *in-vivo* data, they stabilize for $\theta_{det} > 60^\circ$. Probabilistic tractography shows higher values for $VCCR_s$ using angle in range $15^\circ < \theta < 30^\circ$. CSR_s reaches maximum values using $20^\circ < \theta < 40^\circ$ (Figure 3.6 (a)). Based on these results, we fix $\theta_{det} = 45^\circ$ and $\theta_{prob} = 20^\circ$, which provide high $VCCR_s$, CSR_s and CSR_b .

Fiber ODF Threshold $\tau = 0.1$ and $\tau_{init} = 0.5$

Figure 3.6 (b) shows connection to seed ratio CSR_s , valid connection to connection ratio $VCCR_s$ and CSR_b varying the fiber ODF threshold τ . The objective of the τ parameter is to remove noisy directions from the fiber ODF, but keep true and small white matter volume fraction contributions in the fiber ODF. We see that $\tau \in [0.0 - 0.2]$ has little effect on synthetic data for deterministic tractography. $\tau > 0.4$ tends to reduce CSR_s , removing some of the local maxima of the fiber ODF. Increasing τ parameter has a positive effect on $VCCR_s$ using probabilistic tractography, but tends to decrease CSR_s using $\tau > 0.5$. CSR_b decreases with the increase of τ . Removing some of the propagation directions increases the stopping issue in the white matter, especially when tracking in low white matter partial volume fraction regions, where the fiber ODF has lower values. We thus fix $\tau = 0.1$ since it does not reduce the score of metrics on synthetic data. However, CSR_b is reduced by 15% for probabilistic tractography. Figure 3.7 shows examples of streamline varying τ , seeding 1,000 streamlines using probabilistic tractography from a single voxel of the synthetic dataset. Thresholding the fiber ODF helps reducing erroneous streamlines. Then, we varied τ_{init} (using $\tau = 0.1$) to increase the initial propagation direction tangency to the white matter bundle. It has little effect on CSR_s , $VCCR_s$, and CSR_b when $\tau_{init} \geq 0.5$ (see Figure 3.6 (c)). Lower value of τ_{init} reduces CSR_s , especially using low SNR. Based on this observation, we fixed $\tau_{init} = 0.5$.

3.3. RESULTS

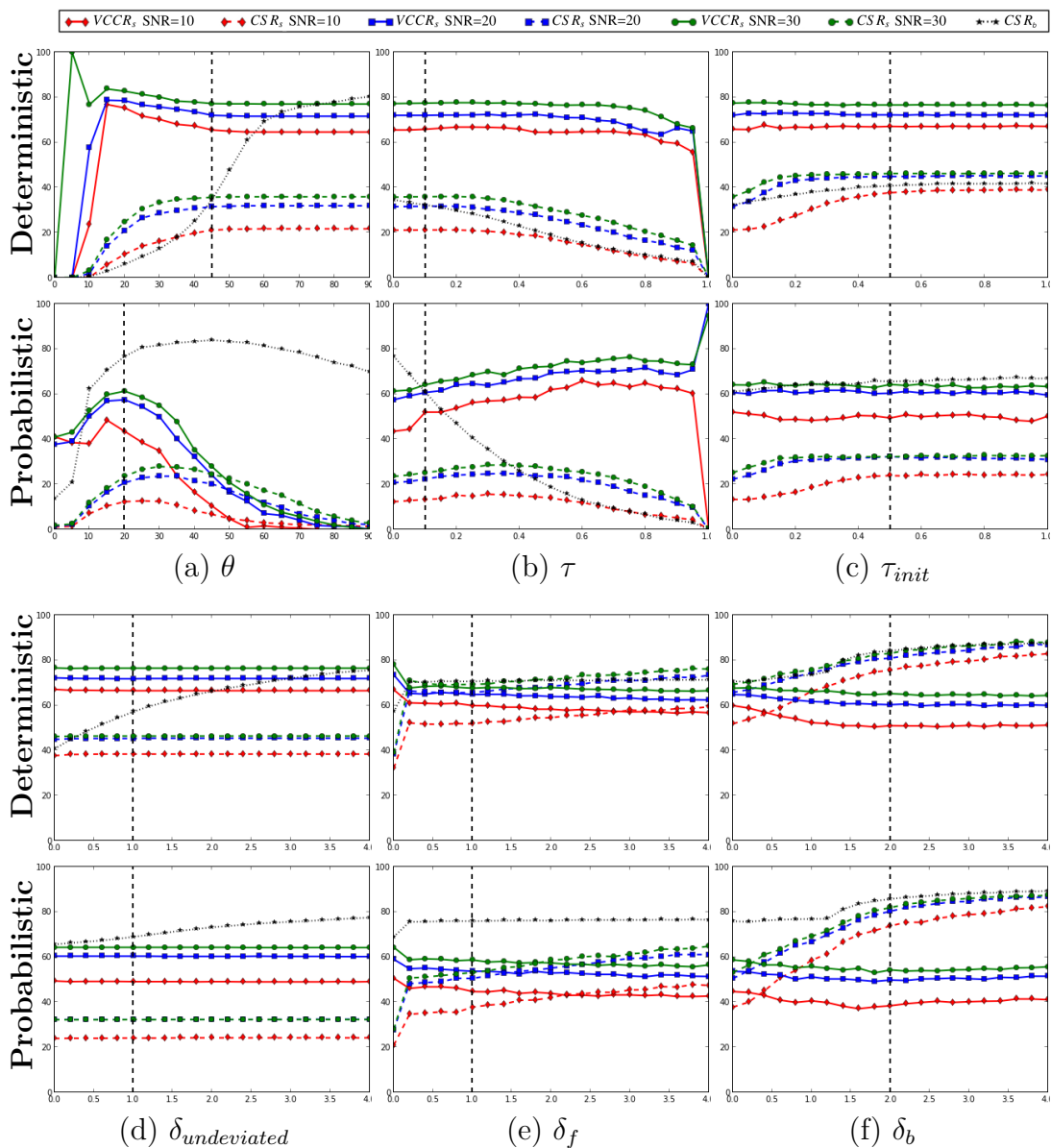


Figure 3.6: Valid connection to connection ratio ($VCCR_s$), and connection to seed ratio (CSR_s) obtained from synthetic dataset and CSR_b obtained from *in-vivo* data. (a) The maximum deviation angle θ ($^\circ$), (b) the fiber ODF threshold τ , (c) the initial fiber ODF threshold τ_{init} , (d) the maximum undeviated propagation distance $\delta_{undeviated}$ (mm), (e) the PFT forward tracking distance δ_f (mm), (f) the PFT backward tracking distance δ_b (mm). The vertical dashed line indicates the chosen value for each parameter.

3.3. RESULTS

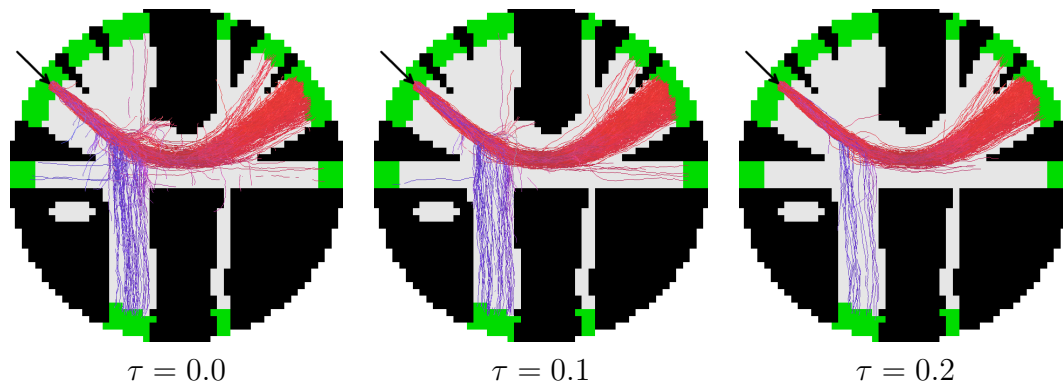


Figure 3.7: Streamlines estimated varying the fiber ODF threshold τ parameter using probabilistic tractography. A thousand streamlines were initiated at the seed voxel indicated by the arrow. Increasing τ reduce the number of erroneous streamlines.

Undeviated Propagation Distance $\delta_{undeviated} = 1mm$

Figure 3.6 (d) shows how varying the value of the undeviated propagation distance $\delta_{undeviated}$ affects tractography results. Increasing $\delta_{undeviated}$ decreases the number of streamlines stopping in the white matter by allowing the tracking to propagate through regions where propagation directions are missing. $\delta_{undeviated}$ has little effect on synthetic data, meaning that the propagation rarely stops in the white matter. This is not the case on *in-vivo* data, where $\delta_{undeviated}$ increases connection to seed ratio CSR_b , especially using deterministic tractography (see Figure 3.6 (d), black curve). We observed that bigger value of $\delta_{undeviated}$ produces more erroneous streamlines exiting the white matter bundles. This parameter has a similar effects as increasing the step size when no valid direction are available and thus, produces similar behavior as using a bigger step size. For this reason, we set $\delta_{undeviated}$ to a maximum distance of $1mm$, half the size of the *in-vivo* diffusion space voxel size.

Forward and Backward Distances $\delta_b = 2mm, \delta_f = 1mm$

Figures 3.6 (e,f) show the effect of the forward δ_f and the backward δ_b tracking distances using PFT on connection to seed ratios CSR_s and CSR_b , valid connection to connection ratio $VCCR_s$. Figure 3.6 (e) shows an increase of the connection to seed ratios with $\delta_f \geq 0.2$ and a small decrease of $VCCR_s$, especially for deterministic

3.3. RESULTS

tractography. Results varying the parameter δ_b are shown in Figure 3.6 (f). We can observe an increase of the connection to seed ratios until $\delta_b \geq 2mm$, where it tends to stabilize. Based on these observations, we set $\delta_b = 2mm$ and $\delta_f = 1mm$, which increase both CSR_s and CSR_b , and keep the tracking process near the stopping voxel.

Number of Particles $N = 25$

The number of particles N should be large enough to produce a good approximation of the distribution and small enough to keep to computation requirement low [Doucet et al. 2001; Arulampalam et al. 2002]. In our experiments, we observe (results not shown) that all metrics are stable using $N \geq 15$. In this work, results are obtained using $N = 25$.

3.3.2 Connectivity Analysis on Synthetic Data

Table 3.1 shows the average bundle coverage ABC_s , the connection to seed ratio CSR_s and the valid connection to connection ratio $VCCR_s$ for our in-house probabilistic and deterministic tractography algorithms, (seeding from the WM/GM interface and using CMC) used with and without the *Particle Filtering Tractography* (PFT) (in-house_{PFT}). Results are shown on synthetic data at SNR 10, 20 and 30. PFT increases the connection to seed ratio CSR_s by 37.1% on average using deterministic tractography and by 51.8% on average using probabilistic tractography. Out of the 6 experiments shown in Table 3.1, in-house_{PFT} algorithms have on average 89.0% of connection to seed ratio CSR_s , against 44.6% for in-house algorithms. This means that on average, the tracking connects gray matter regions from a seed position twice as often using particle filtering approach. However, in-house_{PFT} shows a decrease in valid connection to connection ratio $VCCR_s$ by 8.3% on average using deterministic tractography and 2.5% on average using probabilistic tractography. $VCCR_s$ is always lower for probabilistic algorithms than for deterministic algorithms (see Table 3.1). Thus, the decrease of $VCCR_s$ is expected for in-house_{PFT} deterministic tractography since a probabilistic algorithm is used with PFT. The average bundle coverage ABC_s is always higher for in-house_{PFT}, which suggests that that streamlines recovered by PFT propagate in regions previously not covered by streamlines produced by the

3.3. RESULTS

Table 3.1: Comparison between deterministic and probabilistic tractography algorithms on synthetic data with SNR 10, 20 and 30. In-house: tracking within a binary mask, In-house_{PFT}: in-house tracking using CMC and PFT. All metrics are reported in %.

| SNR | Algorithms | | | | | | | | | | | |
|-----|---------------|---------|----------|-------------------------|-------------|----------|---------------|---------|----------|-------------------------|-------------|----------|
| | Deterministic | | | | | | Probabilistic | | | | | |
| | In-house | | | In-house _{PFT} | | | In-house | | | In-house _{PFT} | | |
| | ABC_s | CSR_s | $VCCR_s$ | ABC_s | CSR_s | $VCCR_s$ | ABC_s | CSR_s | $VCCR_s$ | ABC_s | CSR_s | $VCCR_s$ |
| 10 | 18.3 | 48.5 | 58.3 | 51.1 | 86.6 | 49.5 | 31.6 | 32.6 | 38.5 | 59.3 | 85.7 | 36.0 |
| 20 | 24.1 | 53.5 | 66.1 | 53.2 | 90.2 | 57.6 | 38.8 | 38.7 | 48.3 | 63.4 | 89.4 | 47.0 |
| 30 | 25.8 | 54.7 | 68.9 | 54.7 | 91.1 | 61.3 | 42.2 | 39.4 | 53.5 | 63.7 | 91.1 | 49.7 |

default algorithms.

Next, in Table 3.2, we study the effect of *Particle Filtering Tractography* (PFT) on the connection to seed ratio CSR_s on the individual bundles of the synthetic dataset, seeding from its WM/GM interface using $SNR = 20$ dataset. We grouped bundles by their diameter size (thickness), and computed the average (μ) and the standard deviation (σ) of CSR_s and $VCCR_s$. Two of the 27 bundles have been omitted because they share a common ending region, making CSR_s and $VCCR_s$ not relevant over these bundles independently. Similarly to what is shown in Table 3.1, Table 3.2 shows a decrease in valid connection to connection ratio $VCCR_s$ using in-house_{PFT} (deterministic: 7.1%, probabilistic: 3.6%) but the standard deviation σ of $VCCR_s$ is reduced by 7.9% for deterministic tractography and 8.6% for probabilistic tractography. This decrease is higher for small white matter bundles. This means that, on average, the valid connection to connection ratio $VCCR_s$ is less biased by various bundle thickness and shapes. Most importantly, in-house_{PFT} shows a clear increase of connection to seed ratio CSR_s using both probabilistic and deterministic tractography (see Table 3.2). It reflects that more alternative connections are found due to the relaxation of the stopping criterion of in-house_{PFT}. CSR_s shows increases from $45.8\% \pm 23.1\%$ to $91.9\% \pm 5.3\%$ for deterministic tractography and from $32.8\% \pm 21.9\%$ to $90.8\% \pm 5.2\%$ for probabilistic tractography. This means that streamlines are more uniformly distributed amongst white matter bundles having various shapes and thickness. This is observed by a higher increase of CSR_s on white matter bundle having small diameter and a lower standard deviation σ of CSR_s in individual bundle reconstruction.

3.3. RESULTS

Table 3.2: Comparison between in-house algorithms and in-house algorithms using PFT on synthetic bundles reconstruction of various diameters ($2mm$ (10 bundles), $3mm$ (5 bundles), $4mm$ (10 bundles)). In-house: tracking within a binary mask, In-house_{PFT}: in-house tracking using CMC and PFT. All metrics are reported in % \pm the standard deviation.

| Bundles Diameter | Algorithms | | | | | | | |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|
| | Deterministic | | | | Probabilistic | | | |
| | In-house | | In-house _{PFT} | | In-house | | In-house _{PFT} | |
| | CSR_s | $VCCR_s$ | CSR_s | $VCCR_s$ | CSR_s | $VCCR_s$ | CSR_s | $VCCR_s$ |
| $2mm$ | 27.6 ± 19.9 | 56.0 ± 37.2 | 88.1 ± 6.1 | 48.3 ± 24.2 | 17.3 ± 19.4 | 42.3 ± 36.3 | 86.1 ± 4.7 | 37.5 ± 23.9 |
| $3mm$ | 53.2 ± 12.0 | 58.0 ± 6.3 | 93.1 ± 2.8 | 52.1 ± 5.2 | 37.8 ± 14.8 | 42.0 ± 15.5 | 93.0 ± 2.7 | 40.6 ± 6.4 |
| $4mm$ | 59.0 ± 17.6 | 67.2 ± 21.5 | 95.4 ± 2.0 | 59.6 ± 17.5 | 44.5 ± 17.6 | 54.5 ± 22.4 | 94.5 ± 2.3 | 50.0 ± 17.3 |
| All | 45.8 ± 23.1 | 61.3 ± 27.7 | 91.9 ± 5.3 | 54.2 ± 19.8 | 32.8 ± 21.9 | 47.8 ± 28.5 | 90.8 ± 5.2 | 44.2 ± 19.9 |

3.3.3 Connectivity Analysis on In-vivo Data

Table 3.3 shows the distribution of included and excluded streamlines on *in-vivo* data. Streamlines are obtained by seeding from the WM/GM interface. The included streamlines are those ending in the gray matter and having a length in the range $[\delta_{min} = 10mm, \delta_{max} = 300mm]$. The distribution of included and excluded streamlines in the brain (see Table 3.3) shows that for deterministic tractography, 50.0% of the seeds produced included streamlines and 21.2% of the seeds produced excluded streamlines either ending in the CSF or in the white matter (62.9% and 13.6% for probabilistic tractography respectively). Using PFT, the streamlines previously included (not using PFT) are exactly the same, but additionally 19.0% of the excluded streamlines are recovered by the particle filtering approach using deterministic tractography, and 10.7% using probabilistic tractography (indicated in the Extra_{PFT} row). These additional streamlines do not share the same length distribution as the previously included streamlines. This can be observed in Table 3.3 by the higher average length of the recovered streamlines ($50.6mm$ and $54.6mm$) than average length of the other included streamlines ($32.5mm$ and $37.2mm$), using deterministic and probabilistic algorithms respectively.

Finally, Table 3.4 shows the streamline count and their average length for seven *in-vivo* data bundles using deterministic and probabilistic tractography. Each experiment reports 100,000 included streamlines using the in-house and the in-house_{PFT} algorithms, seeding from the WM/GM interface. For comparison, 100,000 streamlines with default

3.3. RESULTS

Table 3.3: Streamline distribution and average length, seeding from WM/GM interface. Included streamlines end in the GM. Extra_{PFT} shows the increase in percentage of streamlines included using PFT. Excluded streamlines either stop in the CSF or in the WM, or end in the GM but have a length not in $[\delta_{min} = 10mm, \delta_{max} = 300mm]$.

| Streamlines | | Algorithms | | | |
|-------------|------------------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | | Deterministic | | Probabilistic | |
| | | In-house | In-house $_{PFT}$ | In-house | In-house $_{PFT}$ |
| Included | | 50.0% | 50.0% | 62.9% | 62.9% |
| | | 32.5mm | 32.5mm | 37.2mm | 37.2mm |
| | Extra $_{PFT}$ | | 19.0% | | 10.7% |
| | | | 50.6mm | | 54.6mm |
| Excluded | CSF | 2.6% | 0.1% | 3.4% | 0.1% |
| | | 42.8mm | 57.2mm | 48.9mm | 56.7mm |
| | WM | 18.6% | 3.4% | 10.2% | 3.2% |
| | | 29.7mm | 34.5mm | 34.5mm | 38.9mm |
| | $\delta_{min}, \delta_{max}$ | 28.8% | 27.6% | 23.5% | 23.2% |
| | | 7.2mm | 6.7mm | 8.3mm | 7.3mm |

$MRtrix$ parameters are reported. We also randomly select 100,000 streamlines obtained using the particle filter (see Extra_{PFT} in Table 3.4). In-houses $_{PFT}$ streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra_{PFT} streamlines (previously excluded streamlines). We observe in Table 3.4 that shorter bundles (Uncinate Fasciculus (UF), and short association fibers U_1 and U_2) have a higher streamline count using in-house and in-house $_{PFT}$ algorithms than using $MRtrix$ (e.g. U_1 : 619, 639 and 105 streamlines using in-house, in-house $_{PFT}$ and $MRtrix$ deterministic tractography respectively). Longer bundles (the corticospinal tract (CST), the corpus callosum (CC), the superior longitudinal fasciculus (SLF) and the inferior longitudinal fasciculus (ILF)) are overrepresented seeding from the white matter (e.g. CST: 159, 289 and 584 streamlines using in-house, in-house $_{PFT}$ and $MRtrix$ deterministic tractography respectively). However, the streamline count is generally higher for in-house $_{PFT}$ in long white matter bundles (e.g. CC: 3,139 and 4,078 streamlines using in-house and in-house $_{PFT}$ deterministic tractography respectively). This can be observed in Figures 3.8, 3.9, 3.11 and 3.10. Longer white matter bundles are well reconstructed using $MRtrix$, seeding from the white matter mask, because there are

3.4. DISCUSSION

Table 3.4: Comparison between *MRtrix*, in-house and in-house_{PFT} algorithms on brain white matter bundles. Extra_{PFT} shows streamlines included using PFT, that would have been excluded otherwise. The streamline count and the average streamline length is shown for each bundle. From left to right: All streamlines, the corticospinal tract (CST), the Corpus Callosum (CC), the Superior Longitudinal Fasciculus (SLF), the Inferior Longitudinal Fasciculus (ILF), the Uncinate Fasciculus (UF), the association fibers between the precentral gyrus and postcentral gyrus (U_1) and the association fibers between the superior frontal gyrus and middle frontal gyrus (U_2).

| Algorithm | | Bundles | | | | | | | |
|---------------|---------------------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|
| | | All | CST | CC | SLF | ILF | UF | U_1 | U_2 |
| Deterministic | <i>MRtrix</i> (WM) | 100,000 42.5mm | 584 112.4mm | 7,959 86.6mm | 711 114.9mm | 772 84.5mm | 4 52.0mm | 105 24.9mm | 109 42.6mm |
| | In-house (WM/GM) | 100,000 32.4mm | 159 125.0mm | 3,139 96.2mm | 217 119.0mm | 377 92.4mm | 101 64.2mm | 619 18.8mm | 961 33.2 |
| | In-house _{PFT} (WM/GM) | 100,000 37.3mm | 289 130.7mm | 4,078 96.4mm | 312 120.9mm | 450 93.7mm | 82 62.4mm | 639 31.4mm | 1,194 37.2 |
| | Extra _{PFT} (WM/GM) | 100,000 50.7mm | 603 136.6mm | 6,982 97.3mm | 526 125.3mm | 621 94.6mm | 57 68.9mm | 700 36.4mm | 1,648 43.8mm |
| Probabilistic | <i>MRtrix</i> (WM) | 100,000 41.8mm | 525 109.0mm | 8,385 71.4mm | 658 114.2mm | 361 98.3mm | 1 41.8mm | 87 26.6mm | 75 44.7mm |
| | In-house (WM/GM) | 100,000 36.9mm | 152 131.7mm | 2,851 98.7mm | 149 125.9mm | 401 101.3mm | 85 64.2mm | 659 33.2mm | 1,326 41.4mm |
| | In-house _{PFT} (WM/GM) | 100,000 36.7mm | 242 136.6mm | 3,742 97.4mm | 156 127.7mm | 495 107.4mm | 69 68.3mm | 714 34.0mm | 1,231 41.9mm |
| | Extra _{PFT} (WM/GM) | 100,000 54.9mm | 756 142.5mm | 8,373 96.3mm | 204 131.8mm | 684 81.9 mm | 55 71.8mm | 884 38.0mm | 1,187 47.4mm |

more seeds that are initiated in these bundles than in shorter bundles. However, seeding from the WM/GM interface with in-house_{PFT} algorithms provide a less biased reconstruction of bundles with respect to their length. Finally, *MRtrix* reconstructed the UF with the lowest streamline density. It is likely caused by both the seeding strategy and the use of a binary white matter tracking mask.

3.4 Discussion

Optimal parameters We used the *Tractometer* strategy [Côté et al. 2013] to investigate the influence of tractography parameters on *in-vivo* and synthetic datasets. Optimal tractography parameters were chosen using two new global connectivity metrics: the valid connection to connection ratio *VCCR* and the connection to seed ratio *CSR*. The proposed metrics provide information on the precision (*VCCR*) and

3.4. DISCUSSION

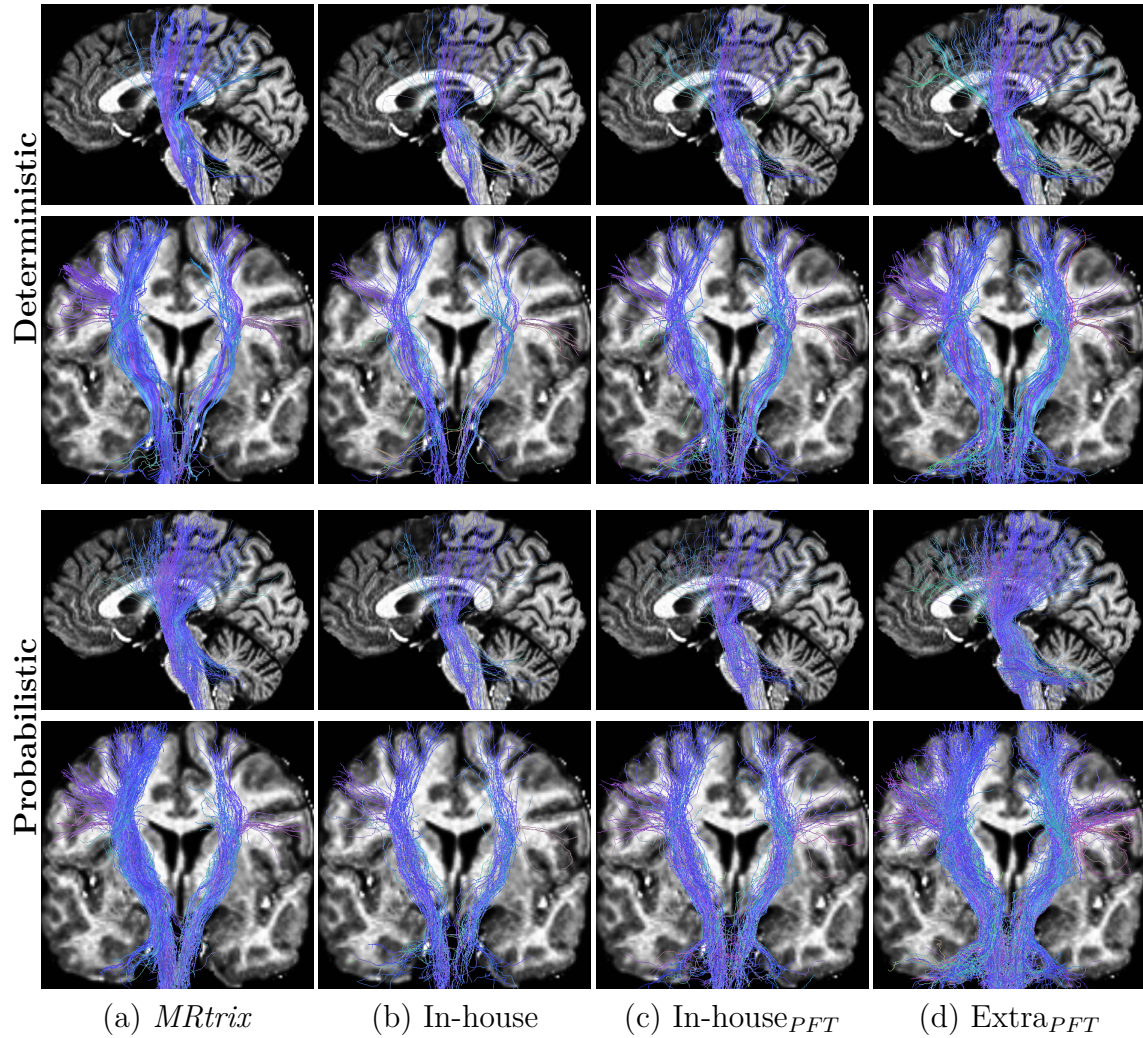


Figure 3.8: Deterministic and probabilistic tractography of the Corticospinal Tracts (CST) in sagittal and coronal views. (a) *MRtrix*, (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses_{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra_{PFT}.

3.4. DISCUSSION

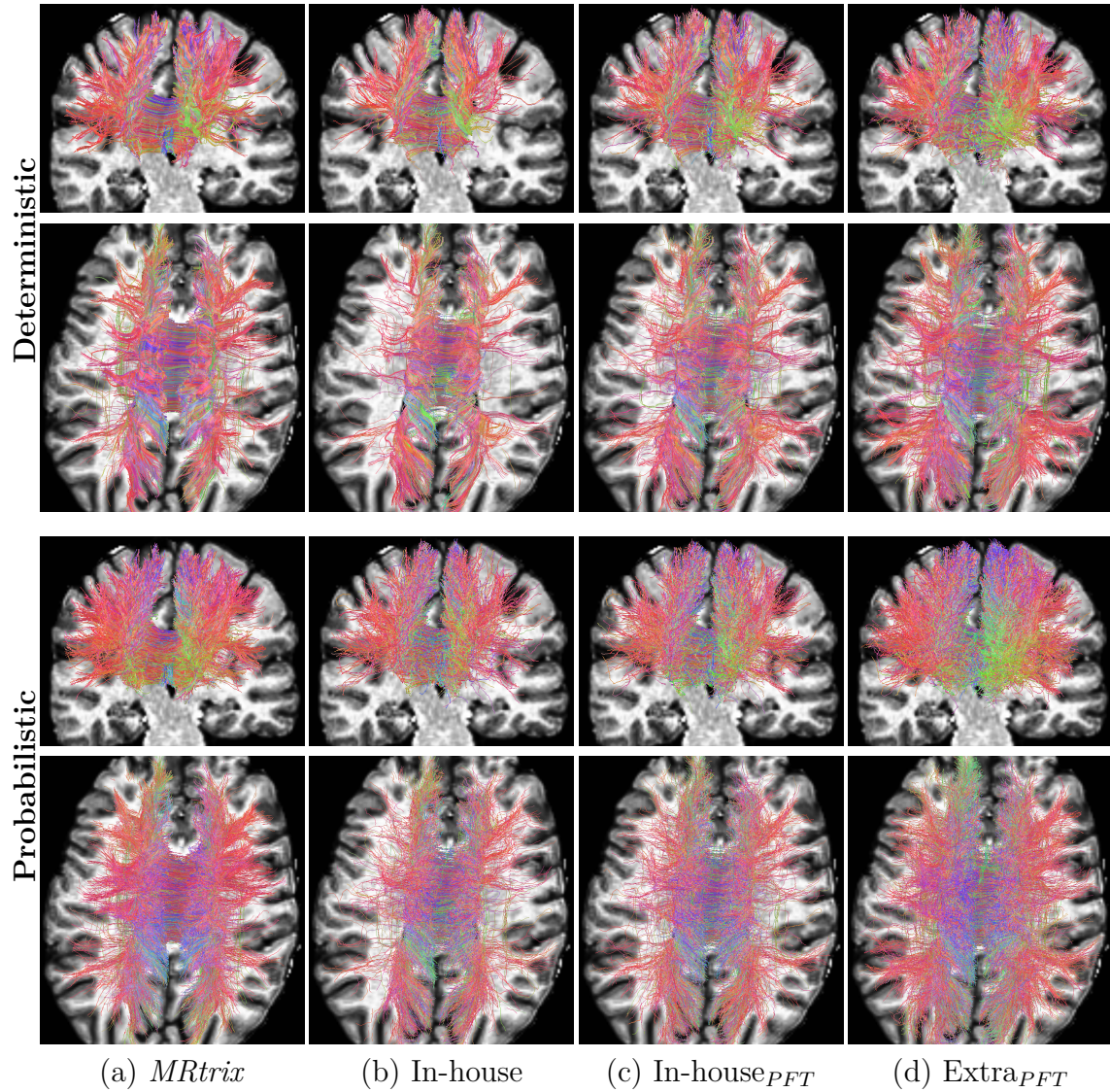


Figure 3.9: Deterministic and probabilistic tractography of the Corpus Callosum (CC) in coronal and axial views. (a) *MRtrix*, (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses_{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra_{PFT}.

3.4. DISCUSSION

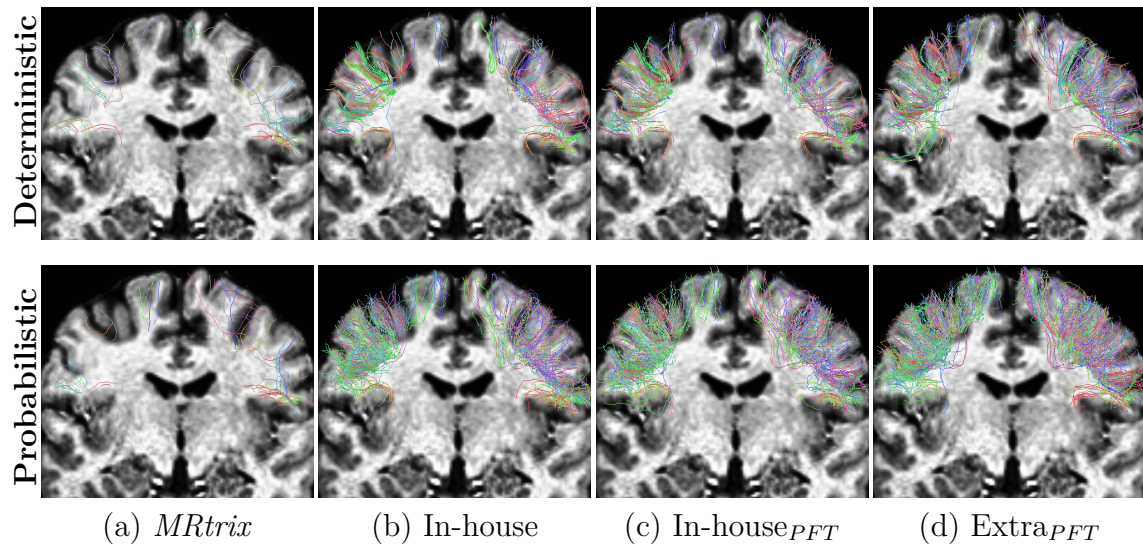


Figure 3.10: Deterministic and probabilistic tractography of association fibers between the precentral and the postcentral gyrus (U_1) in coronal view. (a) *MRtrix*, (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses_{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra_{PFT}.

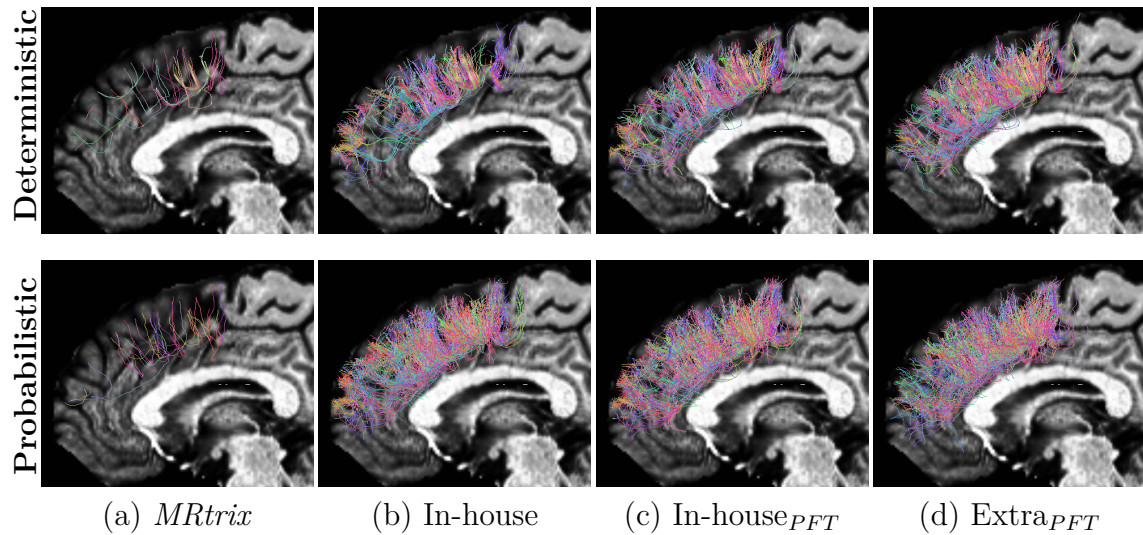


Figure 3.11: Deterministic and probabilistic tractography of association fibers between the superior frontal and the middle frontal gyrus (U_2) in sagittal view. (a) *MRtrix*, (b) in-house algorithms with CMC, (c) in-house algorithms with CMC and PFT, (d) additionally included streamlines using PFT. In-houses_{PFT} streamlines can be seen as a fraction of in-house streamlines plus a fraction of Extra_{PFT}.

3.4. DISCUSSION

on the performance (CSR) of the reconstructions. However, we observed interactions between individual tractography parameters. For instance, an increase of both θ and τ for probabilistic tractography can provide similar CSR and $VCCR$ results. The rationale was to find the optimal deviation angle θ considering all the directional information of the fiber ODF. Then, to find the optimal threshold τ , improving the results by removing noisy directions in the fiber ODF. In a similar fashion, we successively fixed parameters to a value in the range maximizing both CSR and $VCCR$. Parameter values are not strongly set because $VCCR$ can only be obtained on synthetic data. An increase in CSR_b could be due to an increase in invalid connections IC and must be interpreted carefully. Nonetheless, we can get a general tendency. Hence, using the deterministic and probabilistic tractography algorithms described in 3.2.1, we recommend $\theta_{det} \in [45, 60]^\circ$, $\theta_{prob} \in [20, 30]^\circ$, $\tau \in [0.1, 0.2]$, $\tau_{init} \in [0.2, 0.5]$ and $\delta_{undeviated}$ set to a maximum of half the diffusion acquisition voxel size. Taken together, setting these tractography parameters accordingly is the first step towards reducing position, shape, thickness and length biases.

Deterministic versus probabilistic tractography We observed from Tables 3.1 and 3.2 that deterministic tractography always shows better performance in terms of valid connection to connection ratio $VCCR_s$ and similar or better performance in terms of connection to seed ratio CSR_s . Probabilistic tractography shows an average bundle coverage ABC_s always higher with both in-house and in-house $_{PFT}$ algorithms. Deterministic tractography tends to reduce the proportion of invalid connection IC in comparison to probabilistic tractography, but decreases the average bundle coverage ABC . Thus, the tractography algorithm (deterministic or probabilistic) must be chosen to be the most suitable for the streamline analysis (less IC or more ABC), which will be application-driven.

New seeding, stopping and masking strategies Through our novel *Continuous Map Criterion* (CMC) and *Particle Filtering Tractography* (PFT), we have shown that injecting anatomical prior information into tractography seeding, stopping and masking reduces biases in the streamline distribution. CMC determines where the valid and invalid stopping regions are. PFT gives a more uniform streamline distribution,

3.4. DISCUSSION

finding alternative valid pathways for streamlines stopping in invalid regions, such as in the white matter or in the CSF. It uses the partial volume estimation (PVE) maps to reduce the biases in long and curved bundles. It increases the average bundle coverage ABC (see Table 3.1) and the connection to seed ratio CSR (see Table 3.2). Qualitatively, PFT provides a better coverage of known white matter pathways of the brain and helps reduce bias in the streamline distribution. We showed that this relaxation of the stopping criterion enhances the density of complex streamline bundles (e.g. high curvature or narrow white matter pathways). This is in-line with recent works that show that anatomical information and filtering can help reduce tractography biases [Smith et al. 2013; Smith et al. 2012; Bloy et al. 2012; Li et al. 2012b].

Reducing the position, shape and thickness biases White matter bundles have various positions, shapes and thicknesses, making their reconstruction a challenge for tractography algorithms. Bundles positioned in partial volume of CSF are harder to completely reconstruct because the streamline propagation is more likely to be stopped. Narrow bundles are more likely to be affected by errors in the tracking mask that could stop the streamline propagation, making their reconstruction harder. Because tractography algorithms follow tangent directions of bundles, curved bundles are harder to reconstruct. Noise can make the tracking direction harder to follow in curved region, especially because discrete steps in the estimated tangent direction are taken. CMC reduces biases in position and thickness by making smooth boundaries between distinct tissues. PFT reduces biases in position, shape and thickness by finding alternative pathways when errors in the propagation lead to premature stops.

Reducing the length bias There are two opposite effects that bias the streamline density due to white matter bundles length: i) seeding from the white matter increases the density because there are more streamlines that are initiated in longer bundles than in shorter bundles, ii) longer bundles are harder to completely recover because of premature stops (in WM or CSF), which decreases the streamline density. Seeding from WM/GM interface reduces the effect of i) by initiating the propagation at extremities of bundles. Thus, bundles of similar thickness, but various lengths, have a

3.4. DISCUSSION

similar number of seeds initiated in them. The premature stop bias caused by ii) is reduced using CMC and PFT in the same fashion as the position, thickness and shape biases. This can be observed in Table 3.3 where the average length of streamlines connecting gray matter regions is increased using PFT. This means that more seeds initiated in longer bundles are included in the final result, reducing the effect of ii).

In the end, in-house_{PFT} generates streamlines connecting gray matter regions together with more than 95% of success rate for streamlines reaching a length of 10mm, for both deterministic and probabilistic tractography. PFT improves streamline distribution and can be triggered in conjunction with *any* streamline tractography algorithm. Our results suggest that that streamlines recovered by PFT propagate in regions previously not covered by streamlines. PFT reduces the portion of prematurely stopping streamlines and can have a positive effect on brain connectivity studies. However, inaccuracies in the registration of anatomical and diffusion images might occur [Glasser et al. 2013], and could impact the performance of tractography algorithms using information from anatomical images.

It is worth pointing out that tractography algorithms based on graph models or energy minimization method, often referred to as *global* tractography algorithms, can also encode anatomical information and enforce connections between gray matter regions. For instance, the graph-based tractography algorithm proposed in [Iturria-Medina et al. 2008] penalized pathways going through CSF PVE when searching for a shortest path. *Global* tractography techniques have shown promising results in recent years [Mangin et al. 2013] and their development is of interest. However, in most cases, anatomical information is not used in global tractography algorithms. Reconstructed pathways are thus not guaranteed to connect gray matter regions and make premature stops bias the structural connectivity analysis. Moreover, interpretation of connectivity based on global tractography is challenging, making 'classical' streamline tractography often used in *connectomics* studies [Fornito et al. 2013].

Finally, *Particle Filtering Tractography* (PFT) does not address the issue of invalid connections *IC*. Many included streamlines result from noise and errors in the propagation directions and manage to connect gray matter regions. They do not represent anatomical connections as such. In this sense, one of the next big challenge is to reduce the invalid connections and to perform better brain structural connectivity

3.5. CONCLUSION

estimation. We believe PFT, CMC and the proposed tractography parameters are important steps towards tackling this challenge.

3.5 Conclusion

We have shown that optimizing tractography parameters, stopping and seeding strategies can reduce the biases in position, shape, thickness and length of the streamline distribution. These tractography biases are quantitatively reported on both *in-vivo* and synthetic data. These findings are critical for future quantitative structural connectivity analysis. We have therefore proposed a novel framework for tractography. Information from the T1-weighted image must be included in tractography and can no longer be ignored. This represents a paradigm shift in tractography and strengthens the message that tractography cannot be a *DW-MRI-only* technique, as also proposed by Smith et al. [2012]. Other prior information could be included from brain atlases, white matter bundles probability maps, blood vessels [Vigneau-Roy et al. 2013] map or functional connectivity maps. Our novel tractography framework is flexible to these future add-ons and is therefore promising for new developments in quantitative *connectomics*.

Acknowledgment

The authors wish to thank Emmanuel Caruyer, Ph.D. for the development and sharing of the synthetic data used in this study, and the *Tractometer* team (Jean-Christophe Houde and Marc-Alexandre Côté, tractometer.org) for the tractography evaluation system.

Appendix

3.A Streamline Tractography

3.A.1 Local Reconstruction Technique

Diffusion Tensor estimation and corresponding Fractional Anisotropy (FA) map generation were done using *MRtrix* [Tournier et al. 2012]. From this, the single fiber response function was estimated from all FA values above a threshold of 0.7, within the WM binary mask. This single fiber response was used as input for spherical deconvolution [Tournier et al. 2007; Descoteaux et al. 2009] to compute the fiber ODFs, with spherical harmonic order 8, at every voxel. In this work, we used the efficient implementation publicly available in *MRtrix* [Tournier et al. 2012].

3.A.2 Implementation Details

In this study, we used deterministic and probabilistic streamline tractography algorithms. In our implementation, the spherical harmonics of the fiber ODFs are estimated on a discrete evenly distributed symmetric sphere of 724 vertices [Daducci et al. 2013; Garyfallidis et al. 2014a]. Propagation directions are always a vector of orientation corresponding to one vertex of the sphere and of length $\Delta s = 0.2mm$. ‘Overshoot’ errors have been observed when using large Δs in curved structures, and small Δs increases the computational burden and increases the sensitivity to noise in diffusion direction [Tournier et al. 2012]. The single difference between probabilistic and deterministic algorithms is the way the propagation direction v_{i+1} is chosen. Given a position p_i , a propagation direction v_i , the maximum deviation angle θ , and the fiber ODF threshold τ , the discrete set of potential propagation directions can be estimated: all discrete directions on the sphere with an associated value greater than a fraction of the maximum value of the fiber ODF τ , and within the aperture cone define by θ and v_i . The maximum deviation angle θ between two consecutive steps (or a minimum radius of curvature $R = \Delta s / (2 \cdot \sin(\theta/2))$) [Tournier et al. 2012; Behrens et al. 2007]), limits high angular variations of streamlines and addresses the smoothness assumption of WM fibers. The fiber ODF threshold τ removes some of the noisy directions of the

3.A. STREAMLINE TRACTOGRAPHY

fiber ODF. Given the discrete set of potential propagation directions, v_{i+1} is :

- **Deterministic:** The chosen propagation direction v_{i+1} is the closest aligned maximum of the fiber ODF with the previous propagation direction. Maxima of the fiber ODF are defined as any values greater than all its neighbors (6 to 9 vertices) in a cone of an angle of $\pi/16$ ($\approx 11^\circ$). No bias was observed due to the use of this strategy. However, other methods exist to extract maxima of the fiber ODF such as those proposed in [Descoteaux et al. 2009; Tournier et al. 2012; Bloy and Verma 2008; Ghosh et al. 2013]. Further investigation on the maxima extraction method on brain connectivity study are of interest but outside the scope of this paper.
- **Probabilistic:** The chosen propagation direction v_{i+1} is drawn from the empirical distribution defined by the fiber ODF values of the potential propagation directions [Behrens et al. 2007; Parker and Alexander 2005]. The higher the value associated with a direction (vertex) is, the higher the probability of propagating the streamline in this direction is.

The new tracking position is $p_{i+1} = p_i + \Delta s \cdot v_{i+1}$. If the discrete set of potential propagation directions is empty, $v_{i+1} = v_i$. The tractography algorithm assumes an error in the fiber ODF and continues in the previous propagation direction. This is done for a maximum distance of $\delta_{undeviated}$. This can be seen as allowing the step size Δs to increase up to the size of $\delta_{undeviated}$ if there is no propagation direction locally available. *MRtrix* and most other algorithms stop the propagation if no valid direction is available.

From an initial propagation direction, the streamline propagates by making discrete steps of size Δs until a stopping criteria is reached. Then, the same is done in the opposite initial direction, creating the streamline. The seeding position and the initial propagation direction are obtained following the seeding strategy (see Section 3.2.4). The next propagation directions are obtained following the tractography algorithm.

Once the tractography is done, streamlines with length within the interval $[\delta_{min}$ mm, δ_{max} mm] are included in the estimated set of streamlines and excluded otherwise. The minimum length criterion (δ_{min}) ensures that connections are between minimally distanced gray matter regions. The maximum length (δ_{max}) criterion eliminates spurious streamlines that loop around or have impossible trajectories.

3.B Particle Filtering

The particle filter model has been widely used for vehicle localization [Doucet et al. 2001; Arulampalam et al. 2002] using sensor measurements to estimate position. Recently, it has also been used for white matter tractography [Zhang et al. 2009; Pontabry and Rousseau 2011; Savadjiev et al. 2010]. Particle filtering methods aim to estimate a sequence of target state variables $X_{0:t} = \{X_k, k = 0, \dots, t\}$ from a sequence of observation variables $Y_{0:t} = \{Y_k, k = 0, \dots, t\}$. The goal is to sequentially estimate the posterior distribution $p(X_k|Y_{0:k})$. $X_{0:t}$ is a first order Markov process such that $X_k|X_{k-1} \sim p(X_k|X_{k-1})$ with a known initial distribution $p(X_0)$ and $Y_{0:k}$ are conditionally independent if $X_{0:k}$ are known. The posterior distribution $p(X_k|Y_{0:k})$ is represented by a set of random samples with associated weights. It estimates the target distribution based on the samples and weights [Doucet et al. 2001; Arulampalam et al. 2002]. $\{x_k^{(i)}, w_k^{(i)}\}_{i=1}^N$ denotes the set of N discrete random samples that characterize the posterior distribution, where $\{x_k^{(i)}, i = 1, \dots, N\}$ is the set of random samples with $\{w_k^{(i)}, i = 1, \dots, N\}$ their associated weights. The weight of a sample $x_k^{(i)}$ at time k corresponds to its weight at time $k - 1$ times the likelihood of the observation $y_k^{(i)}$. Weights are then normalized over all particles to have $\sum_{i=1}^N w_k^{(i)} = 1$. Such a discrete model suffers of degeneracy since the variance of the weights increases over time, leading to a situation where all samples except one have a weight close to zero. To overcome this problem a resampling method is applied when a significant degeneracy is observed. The degeneracy problem can be observed when the number of effective samples N_{eff} falls below some threshold N_T [Arulampalam et al. 2002]. N_{eff} is obtained following

$$N_{eff} = 1 / \sum_{i=1}^N (w_k^{(i)})^2.$$

The resampling eliminates samples with low weights and concentrates on samples that have high weights. The resampling generates N new samples with equal weights from the current discrete estimation of $p(X_k|Y_{0:k})$ [Arulampalam et al. 2002]. In this study, the resampling is done when $N_{eff} < N_T = N/10$ [Arulampalam et al. 2002].

3.C. GLOBAL CONNECTIVITY METRICS DEFINED IN THE TRACTOMETER

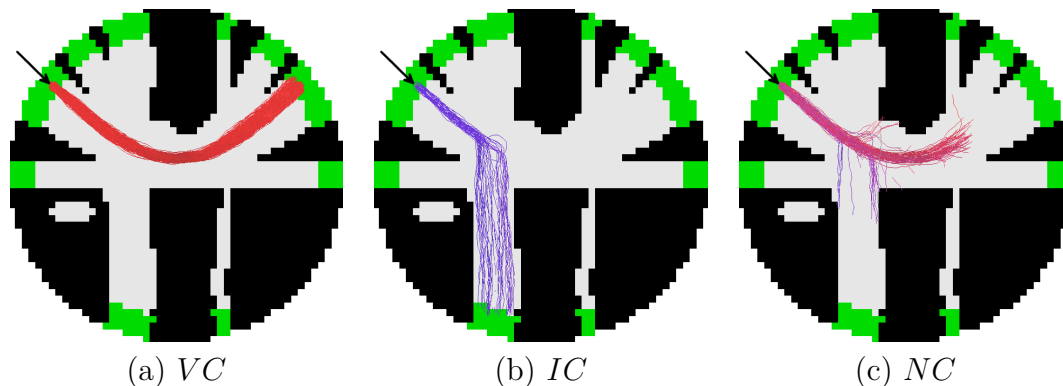


Figure 3.12: Examples of Valid Connections (*VC*), Invalid Connections (*IC*) and No Connections (*NC*) on the synthetic dataset [Côté et al. 2013]. A thousand streamlines were initiated at the seed voxel indicated by the arrow.

3.C Global Connectivity Metrics Defined in the Tractometer

The *Tractometer* is a novel tractography evaluation system based on new global connectivity measures detailed in [Côté et al. 2013]. Here, we recall them for completeness.

- *Valid Connections (VC)*: streamlines connecting expected regions of interest (ROIs) and not exiting the expected bundle mask [Côté et al. 2013] (see Figure 3.12 (a)).
- *Invalid Connections (IC)*: streamlines connecting unexpected ROIs or streamlines connecting expected ROIs but exiting the expected bundle mask. These streamlines are spatially coherent, have managed to connect ROIs, but do not agree with the ground truth [Côté et al. 2013] (see Figure 3.12 (b)).
- *No Connections (NC)*: streamlines that do not connect two ROIs. These streamlines either stop prematurely due for example to angular constraints or due to hitting the boundaries of the tracking mask [Côté et al. 2013] (see Figure 3.12 (c)).
- *Average Bundle Coverage (ABC)*: average of the number of voxels crossed by streamlines divided by the total number of voxels in the bundle [Côté et al. 2013]. This is the average proportion of bundles covered by streamlines.

Everyone should have their mind blown once a day.

–Neil deGrasse Tyson

Chapitre 4

Carte colorée par connectivité

| | | |
|------------|--------------------------------|-----------|
| 4.1 | Introduction | 80 |
| 4.2 | Méthode | 81 |
| 4.3 | Résultats et discussion | 83 |
| 4.4 | Conclusion | 87 |

Dans ce chapitre, nous abordons la visualisation de la matière blanche reconstruite par tractographie. En particulier, la visualisation des caractéristiques structurelles de la matière blanche par images scalaires à trois dimensions et images couleur à trois dimensions. Nous introduisons la carte tri-dimensionnelle *Connectivity directionally-encoded color* (C-DEC) pour la visualisation de la connectivité structurelle.

4.1 Introduction

Un nombre grandissant d'études exploitent les propriétés de la reconstruction de la matière blanche par tractographie pour identifier des caractéristiques structurelles des tissus cérébraux [HAGMANN et al. 2008; PANNEK et al. 2011; FORNITO et al. 2013; CALAMANTE et al. 2012; CALAMANTE et al. 2010, e.g.]. Il est donc d'intérêt de

4.2. MÉTHODE

développer de nouveaux outils pour visualiser ces caractéristiques. De façon similaire à CALAMANTE et al. [2012], nous nous intéressons aux propriétés des tractes intersectant une grille tri-dimensionnelle. Cette grille tri-dimensionnelle peut avoir une résolution supérieure aux images de diffusion puisque les calculs sont faits directement à partir des tractes. Dans CALAMANTE et al. [2012], les auteurs proposent la méthode *directionally-encoded color Track-Weighted Imaging* (DEC-TWI) représentant l'orientation moyenne des segments de tractes dans chaque voxel. Un exemple de carte DEC-TWI est présenté à la figure 4.1. La couleur indique l'orientation suivant la convention : rouge (gauche/droite), vert (antérieur/postérieur), bleu (inférieur/supérieur) [CALAMANTE et al. 2012 ; PAJEVIC et PIERPAOLI 1999 ; PIERPAOLI 1997]). Cette carte permet la visualisation de l'orientation principale des tissus estimés par la tractographie. Elle est complémentaire à la carte *directionally-encoded color* (DEC) estimée soit à partir du tenseur de diffusion (voir figure 1.3) ou de l'ODF de fibre (voir figure 1.5). Dans CALAMANTE et al. [2010], les auteurs proposent la méthode *Tract Density Imaging* (TDI) qui produit une carte de densité locale à partir des tractes. La carte TDI met en évidence la variation de la densité voxélique des tractes. Elle est proposée pour identifier des anomalies de la matière blanche [CALAMANTE et al. 2010]. Ces deux dernières cartes, TDI et DEC-TWI, peuvent être combinées en une seule carte couleur (DEC-TDI) de sorte que la couleur indique l'orientation et l'intensité du voxel indique la densité locale des tractes (voir figure 4.1). Dans PANNEK et al. [2011], les auteurs corrélant la longueur moyenne des tractes et la présence d'un traumatisme crânien. Notamment, une diminution significative de la longueur moyenne des tractes est observée chez les sujets atteints d'un traumatisme crânien. Les auteurs proposent la carte scalaire *average pathlength map* (APM) [PANNEK et al. 2011], obtenue en calculant la longueur moyenne des tractes traversant chacun des voxels de la grille tri-dimensionnelle (voir figure 4.2).

4.2 Méthode

Nous proposons la carte *Connectivity directionally-encoded color* (C-DEC), représentant l'orientation moyenne des tractes traversant la grille tri-dimensionnelle. Nous définissons l'orientation d'une tracte le un vecteur unitaire parallèle au vecteur

4.2. MÉTHODE

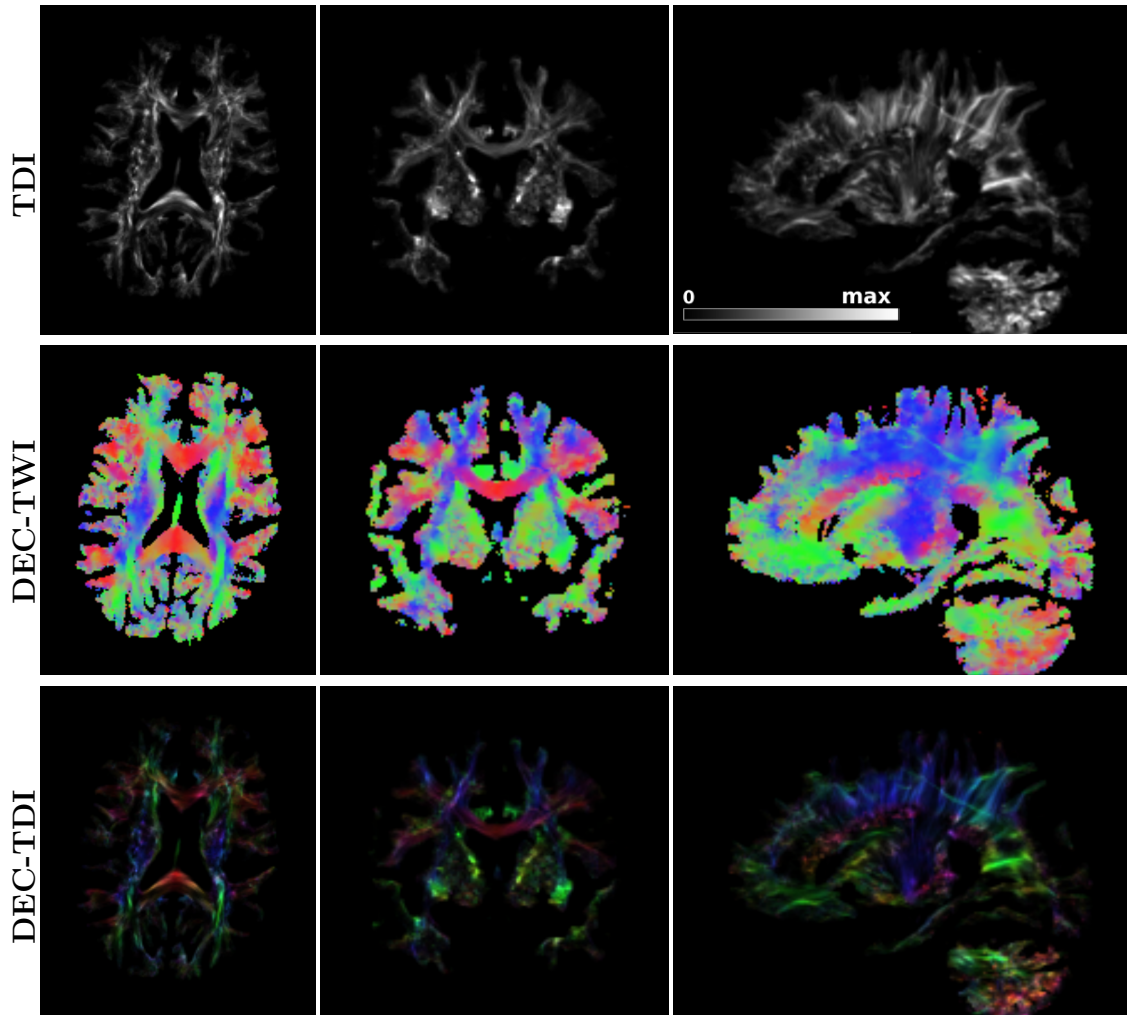


figure 4.1 – Carte scalaire de la densité des tracts (TDI), carte couleur de l’orientation moyenne des segments des tracts (DEC-TWI) et carte couleur combinée orientation-densité des segments (DEC-TDI).

connectant ses deux extrémités. Pour chacun des voxels, le vecteur moyen d’orientation \mathbf{d} est calculé à partir de toutes les tracts suivant

$$\mathbf{d} = \frac{\sum_s l_s \mathbf{d}_s}{\left\| \sum_s l_s \mathbf{d}_s \right\|} \quad (4.1)$$

t.q. $s \in S, \|\mathbf{d}_s\| = 1,$

4.3. RÉSULTATS ET DISCUSSION

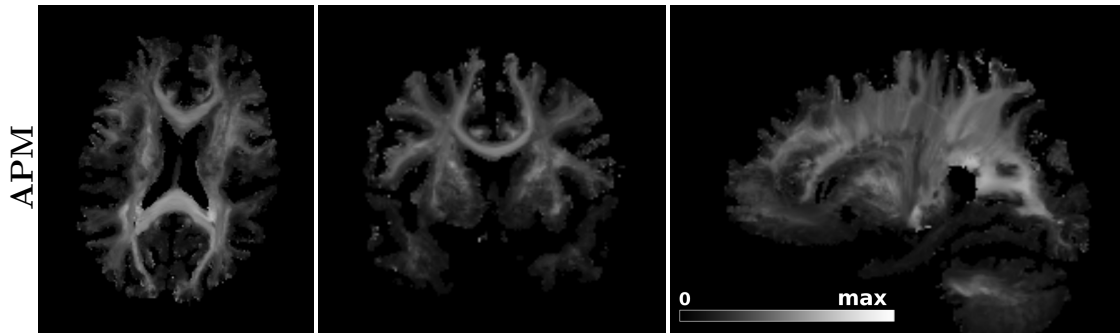


figure 4.2 – Carte scalaire de la longueur moyenne des tractes (APM) traversant la grille tri-dimensionnelle.

où S est l'ensemble des tractes traversant le voxel, l'orientation \mathbf{d}_s de la tracte s et la longueur l_s du segment traversant le voxel. La contribution de l'orientation \mathbf{d}_s de chacune des tractes est proportionnelle à la longueur du segment l_s le traversant [CALAMANTE et al. 2011]. Cela permet de réduire la contribution des tractes ayant de plus courte intersection avec le volume du voxel. De façon similaire, la carte DEC-TWI est calculée en prenant la moyenne de l'orientation des segments de tractes traversant chacun des voxels, pondérée par la longueur du segment [CALAMANTE et al. 2012]. La carte DEC-TWI représente l'orientation de la structure estimée au sein du voxel, alors que la carte C-DEC représente l'orientation «globale» des structures passant par le voxel. La figure 4.3 présente un exemple de DEC-TWI et C-DEC pour un voxel.

Le même ensemble S de tractes a été utilisé pour calculer toutes les cartes couleur (DEC-TWI, C-DEC) et scalaires (TDI, APM). Les tractes ont été générées avec l'algorithme de tractographie probabiliste *PFT* présenté au chapitre 3 (tractographie initiée de l'interface entre la matière grise et la matière blanche, 5 tractes/voxel). Les données utilisées ainsi que les différentes étapes de traitement pour obtenir les tractes sont identiques à celles décrites à la section 3.2.5.

4.3 Résultats et discussion

Les figures 4.4 et 4.5 montrent les cartes C-DEC et DEC-TWI des mêmes régions cérébrales à une résolution de $1mm$ isotropique (la carte C-DEC est présentée en réflexion). Certains faisceaux peuvent être plus facilement identifiés et repérés sur la

4.3. RÉSULTATS ET DISCUSSION

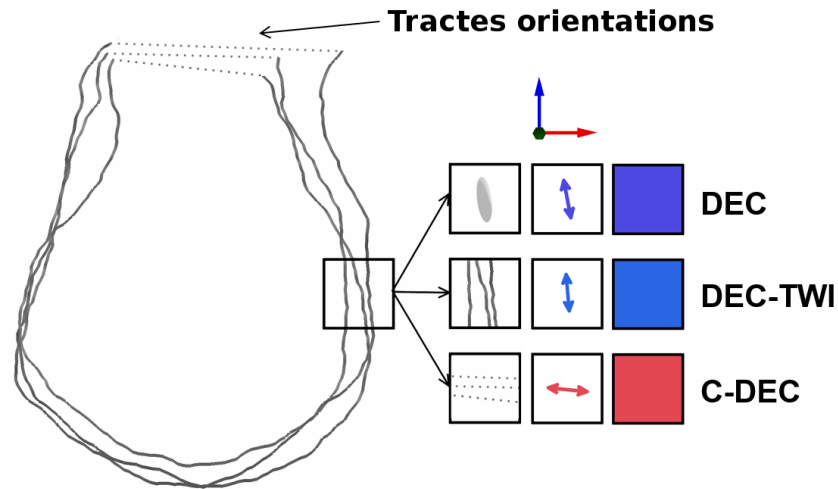


figure 4.3 – Calcul des couleurs des cartes d’orientations à partir des tractes. La carte DEC-TWI est calculée selon l’orientation des segments traversant le voxel, alors que la carte C-DEC est calculée à partir de l’orientation des tractes traversant le voxel. La carte DEC, calculée à partir du tenseur de diffusion, est donnée en référence.

carte C-DEC. Par exemple, dans la figure 4.5, nous pouvons suivre le corps calleux en rouge et le faisceau cortico-spinal en bleu jusqu’à ce qu’ils se superposent près du cortex. La figure 4.4 montre le splenium du corps calleux en rouge se superposant aux radiations optiques en vert. Cette information n’est pas visible sur la carte DEC-TWI, car les structures superposées sont localement parallèles, résultant en une couleur plus uniforme. La carte C-DEC permet d’identifier des voxels ayant localement une contribution de faisceaux ayant une orientation différente. Cela est particulièrement intéressant lorsque les tractes utilisées pour générer la carte C-DEC connectent toujours la matière grise. Puisque toutes les tractes d’un même faisceau auront la même couleur (c’est-à-dire qu’il n’y aura pas de tractes terminant de façon prématurée, par exemple dans la matière blanche). De la même façon, des tractes connectant toujours la matière grise permettent un calcul de la carte de longueur moyenne des tractes (Average Pathlength Map - APM) plus robuste. Les variations dans la carte APM sont alors liées à un changement dans la distribution locale de la longueur des faisceaux et sont moins biaisées par des arrêts prématurés. Finalement, les cartes APM et C-DEC fournissent des informations complémentaires sur l’orientation

4.3. RÉSULTATS ET DISCUSSION

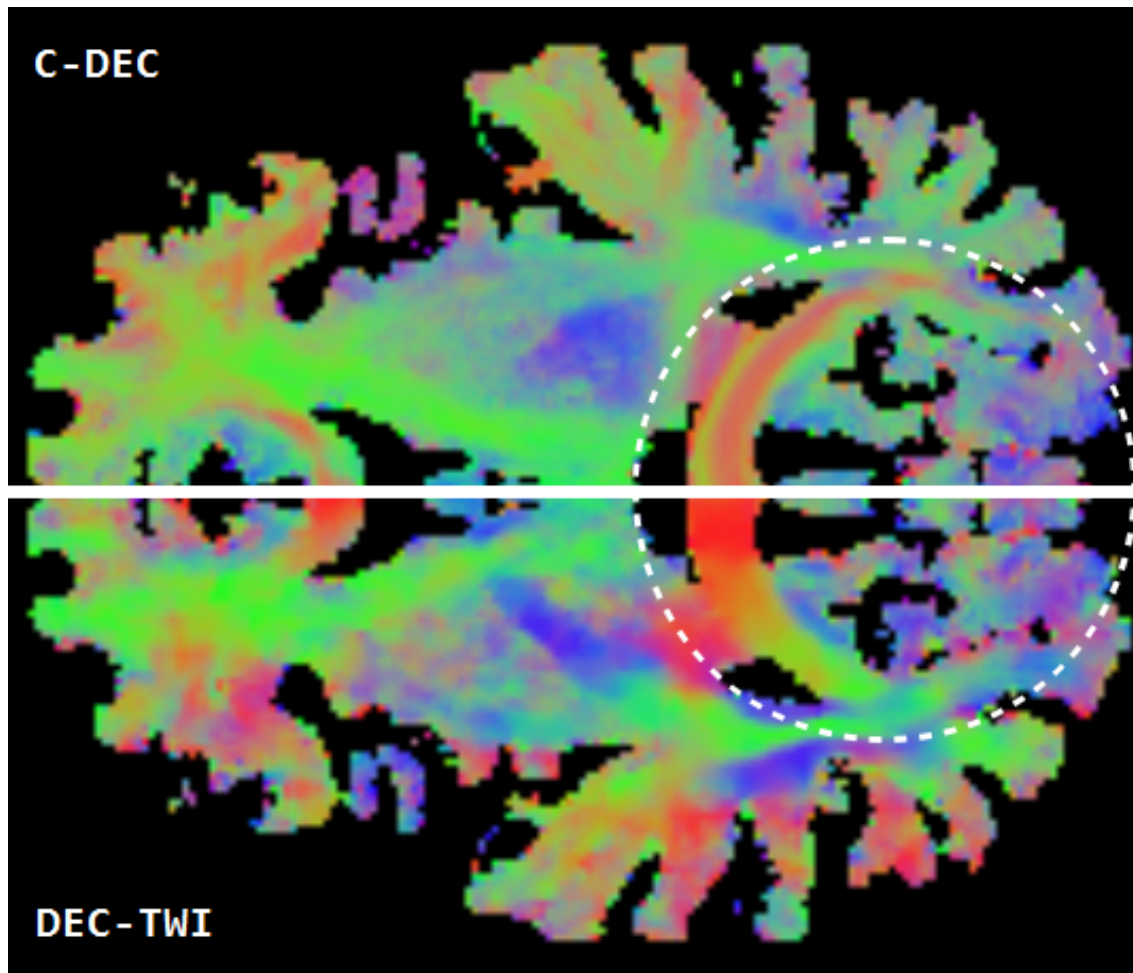


figure 4.4 – Vue axiale des cartes C-DEC et DEC-TWI des mêmes régions cérébrales (la carte C-DEC est présentée en réflexion). La carte C-DEC montre le splenium du corps calleux (rouge) et les radiations optiques (vert) se superposant avant d’atteindre le cortex visuel.

4.3. RÉSULTATS ET DISCUSSION

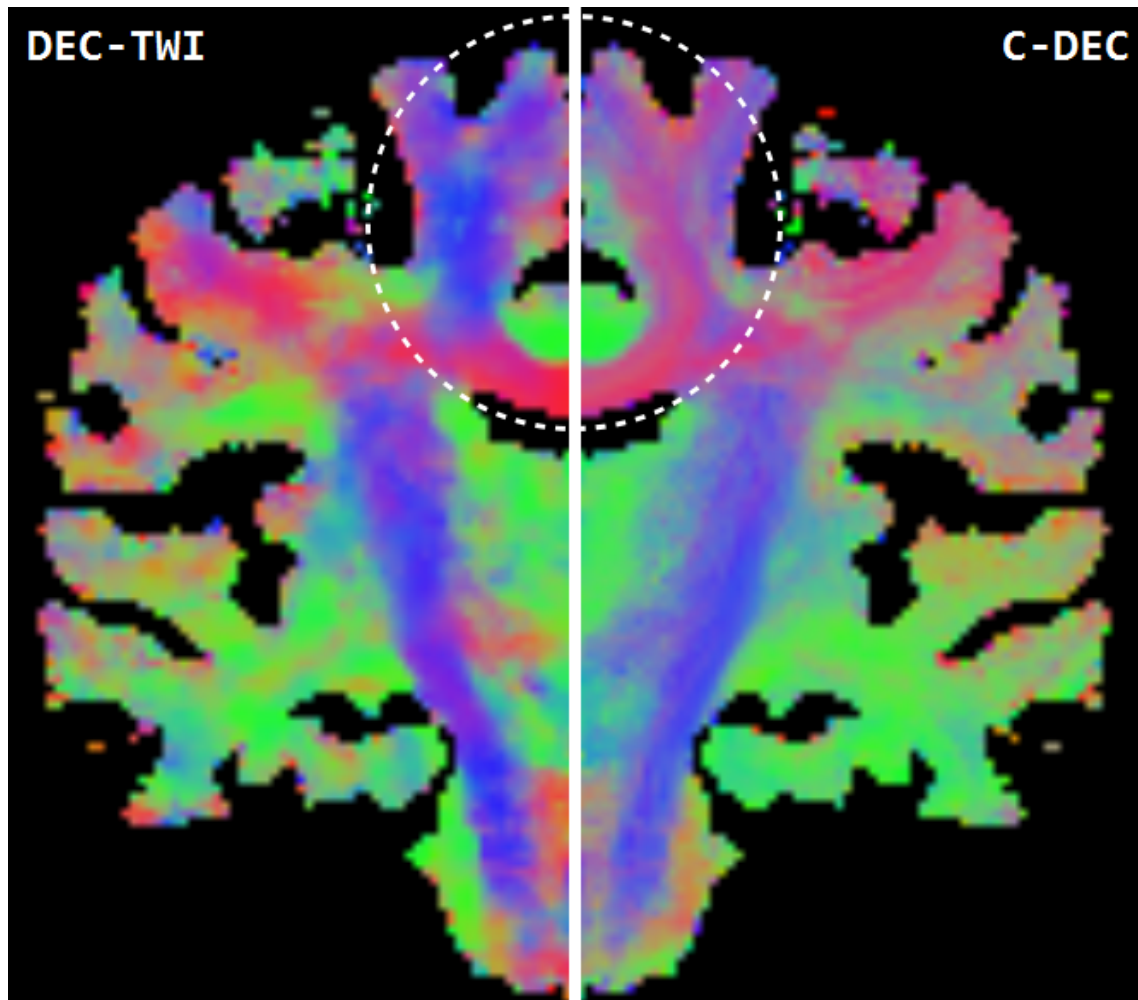


figure 4.5 – Vue coronale des cartes C-DEC et DEC-TWI des mêmes régions cérébrales (la carte C-DEC est présentée en réflexion). Le corps calleux (rouge) et le faisceau cortico-spinal (bleu) peuvent être identifiés et suivis jusqu'en bordure du cortex sur la carte C-DEC.

4.4. CONCLUSION

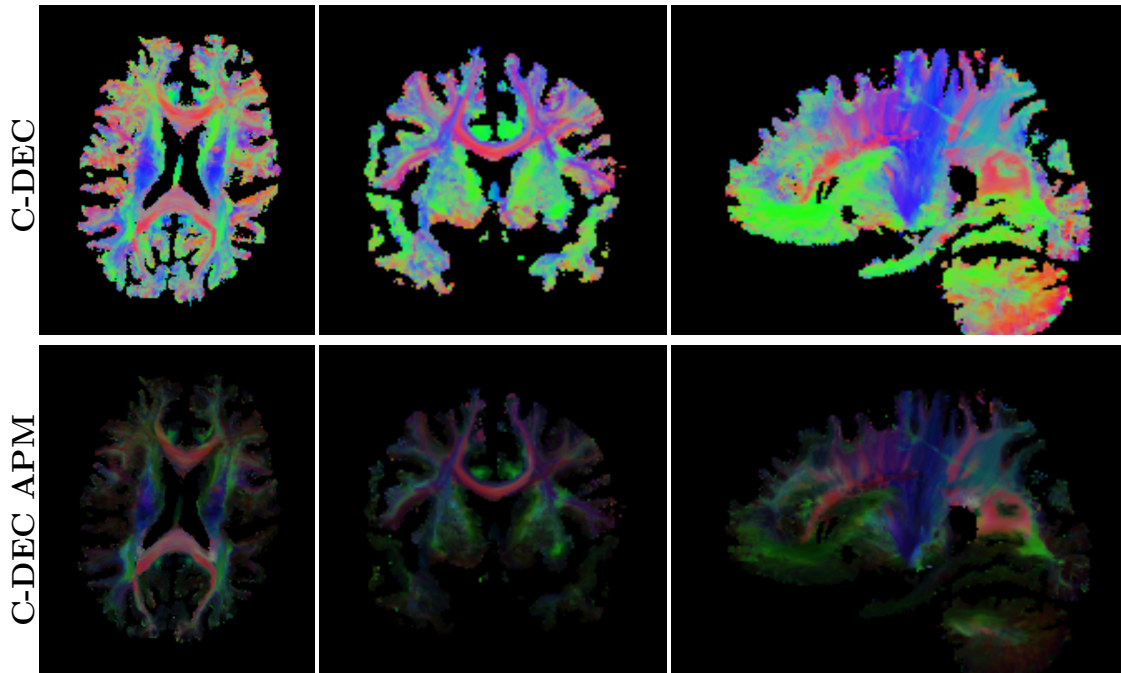


figure 4.6 – Carte couleur de l’orientation moyenne des tractes (C-DEC) et carte couleur combinée orientation-longueur (C-DEC APM).

et la longueur des faisceaux. En combinant les 2 cartes (voir figure 4.6), il est possible de mettre en évidence certains des faisceaux les plus long, par exemple le corps calleux, le faisceau cortico-spinal et le faisceau inférieur fronto-occipital (IFOF). À partir du même ensemble de tractes, d’autres cartes informant des propriétés globales des tractes traversant les voxels pourraient être calculées (par exemple, la courbure moyenne, la torsion moyenne ou l’enroulement [GARYFALLIDIS et al. 2014a]).

4.4 Conclusion

Nous avons proposé une nouvelle carte couleur qui peut être calculée à partir de n’importe quel ensemble de tractes. La carte C-DEC nous informe sur l’orientation globale moyenne des faisceaux de matière blanche traversant la grille tri-dimensionnelle. Nous pensons que la carte C-DEC peut aider à la visualisation et à l’identification des faisceaux de matière blanche.

Research is to see what everybody else has seen, and to think what nobody else has thought.

–Albert Szent-Györgyi

Chapitre 5

AxTract : Tractographie reposant sur la microstructure

| | | |
|------------|--|------------|
| 5.1 | Introduction | 94 |
| 5.2 | Materials and methods | 95 |
| 5.2.1 | AxTract : microstructure-driven tractography | 95 |
| 5.2.2 | Axon diameter index estimation | 96 |
| 5.2.3 | Implementation details | 98 |
| 5.2.4 | Human dataset and experiments | 99 |
| 5.2.5 | Synthetic dataset and experiments | 100 |
| 5.3 | Results | 101 |
| 5.3.1 | Synthetic dataset | 101 |
| 5.3.2 | Human dataset | 103 |
| 5.4 | Discussion | 106 |
| 5.5 | Conclusion | 111 |

Résumé

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée en diffusion est devenue l'outil de choix pour l'exploration *in vivo* de la matière blanche cérébrale. Dans cet article, nous introduisons un nouvel algorithme de tractographie, *AxTract*, qui incorpore des mesures caractéristiques du diamètre des axones dans le processus de reconstruction. L'algorithme réduit les ambiguïtés dans la reconstruction de régions de la matière blanche ayant une structure complexe (e.g. croisements, entrelacement) en utilisant des mesures microstructurelles caractéristiques de chaque faisceau. Malgré les limites actuelles des acquisitions en IRM de diffusion et des modèles de la matière blanche, nous montrons des améliorations dans la reconstruction de la matière blanche par tractographie. Nous rapportons d'abord une diminution des tractes erronées en utilisant l'information microstructurelle sur données simulées. Nous montrons ensuite les résultats de l'algorithme sur la reconstruction *in vivo* de faisceaux de la matière blanche. L'information microstructurelle permet de distinguer l'orientation d'un faisceau parmi l'orientation des autres faisceaux. Ce faisant, *AxTract* réduit les erreurs de reconstruction, permet l'étude des caractéristiques microstructurelles le long des faisceaux reconstruits et apporte un nouvel outil pour estimer l'organisation de la matière blanche.

Contributions

- *AxTract*, un algorithme de tractographie utilisant l'information microstructurelle issue de l'IRM pondérée en diffusion pour réduire les erreurs de reconstruction. C'est la première technique de reconstruction à utiliser cette information au moment de l'estimation des tractes.
- Méthode d'estimation des caractéristiques microstructurelles le long des faisceaux de matière blanche.
- Observations sur la distribution spatiale de caractéristiques microstructurelles de la matière blanche chez l'homme.

Commentaires

L'article a été soumis à NeuroImage le 19 février 2016 (manuscrit NIMG-16-388). Ces travaux font suite au travail publié à la conférence internationale *Information Processing in Medical Imaging* (IPMI, juin 2015, Skye, Écosse). Le manuscrit IPMI est présenté à l'annexe A. Nous y présentons des résultats préliminaires de tractographie sur données simulées avec *a priori* microstructurels estimés à partir du propagateur de diffusion.

Dans l'article suivant, nous utilisons le cadre d'optimisation convexe *AMICO*, reposant sur l'atténuation du signal de diffusion, pour l'estimation des caractéristiques microstructurelles. Dans les deux articles (chapitre 5 et annexe A), les propriétés microstructurelles sont estimées en représentant la matière blanche par le même modèle, *ActiveAx*. *AMICO* permet d'obtenir une estimation plus précise et plus rapide des caractéristiques microstructurelles de la matière blanche que la méthode présentée à l'annexe A.

AxTract: microstructure-driven tractography

Gabriel Girard^{1,2}, Alessandro Daducci^{1,3}, Kevin Whittingstall^{4,5}, Rachid Deriche²,
Demian Wassermann^{2,*}, Maxime Descoteaux^{1,5,*}

¹Département d'informatique, faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

²Équipe-projet Athena, INRIA Sophia Antipolis - Méditerranée, Sophia Antipolis, France

³ Signal Processing Lab (LTS5), École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Switzerland

⁴Département de radiologie diagnostique, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

⁵Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke, Département de médecine nucléaire et radiobiologie, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

*These authors contributed equally

Keywords: White Matter Tractography, Diffusion MRI, Microstructure, Axon Diameter Index, ActiveAx, Multi-Shell Acquisition

Abstract

Diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) tractography has become the tool of choice to probe the human brain's white matter *in vivo*. In this work, we introduce a new tractography algorithm, *AxTract*, that incorporates axon diameter characteristics in the white matter estimation process. This produces tracts with embedded microstructure information and enables the possibility of solving the tracking through complex white matter areas (e.g. crossing, kissing or fanning fibre configurations) using fascicles' microstructure characteristics. Despite the limits of the current

DW-MRI acquisitions and white matter models, we report improvements in white matter fascicle reconstructions. We first quantify a decrease in erroneous streamlines on synthetic data using information derived from white matter models. We then show results on *in vivo* human white matter fascicles. Overall, *AxTract* provides the means to distinguish and follow white matter fascicles using their microstructure characteristic. Moreover, these characteristics bring new insight to the organization of the white matter.

5.1 Introduction

Diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) tractography has become the tool of choice to probe the human brain’s white matter *in vivo*. However, the relationship between the resulting streamlines and underlying white matter microstructure characteristics, such as axon diameter, remains poorly understood [Jones 2010a]. In this work, we introduce a new approach to trace white matter fascicles while simultaneously characterizing the apparent distribution of axon diameters within the fascicle. To achieve this, our method takes full advantage of current DW-MRI microstructure models [e.g. Alexander et al. 2010; Panagiotaki et al. 2012; Daducci et al. 2015; Huang and Ding 2015; Scherrer et al. 2015]. The distinctive characteristic of our tractography algorithm is that it incorporates an explicit tissue model. This enables us to solve areas of complex tissue configuration and separate parallel fascicles with different microstructure characteristics, hence improving the overall result of the tractography process.

Despite recent advances in axon diameter estimation from DW-MRI, to the best of our knowledge, none of them has been used to improve tractography during the estimation. Two post-processing approaches have been proposed to combine microstructure information and tractography [Sherbondy et al. 2010; Daducci et al. 2014]. To solve complex white matter areas (e.g. crossing, kissing or fanning fibre configurations), these approaches use microstructure information to reject spurious tracts from a full brain tractography reconstruction. This is sensitive to the choice of the tractography algorithm used, since these approaches can only filter out unlikely tracts and they require the tractography algorithm to provide a dense sample of all tract configurations inside the complex region. Our novel tractography algorithm, *AxTract*, addresses the complex configuration problem differently. *AxTract* incorporates axon diameter characteristics in the tractography algorithm and uses it during the tracking process. This produces tracts with embedded microstructure information and enables the possibility of solving the tracking through white matter areas using axon diameters information.

5.2 Materials and methods

5.2.1 AxTract: microstructure-driven tractography

The main purpose of our novel tractography algorithm, *AxTract*, is to simultaneously trace axon fascicles and estimate their axon diameter characteristics. The main hypothesis driving *AxTract* is that the mean diameter of the axons composing a fascicle varies slowly along its pathway [Ritchie 1982; Debanne et al. 2011; Liewald et al. 2014].

To formulate our algorithm, we start from the classical equation driving streamline tractography [Basser et al. 2000]:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{t}(s), \quad \mathbf{t}(0) = \mathbf{t}_0,$$

where the curve $\mathbf{r}(s)$ is the streamline tracking the axon fascicle that traverses \mathbf{t}_0 and $\mathbf{t}(s)$ is the tangent vector to $\mathbf{r}(s)$. Generally, the streamline $\mathbf{t}(s)$ is estimated using a fixed step size Δs . Using the diffusion tensor (DT) [Basser et al. 2000], $\mathbf{t}(s)$ is taken to be the eigenvector corresponding to the maximal eigenvalue at the tracking position. Generally, tractography algorithms based on the DT rely on the hypothesis that fibre tracts are locally tangent to the direction of maximal diffusivity. Specifically, the DT model cannot express complex geometries such as tract crossings and kissings. Hence, several algorithms have been proposed to extend this algorithm and be able to trace through these geometries [e.g. Tournier et al. 2012; Tournier et al. 2007; Descoteaux et al. 2007; Dell’Acqua et al. 2007; Tristán-Vega et al. 2009; Tuch 2004; Descoteaux et al. 2009; Weinstein et al. 1999; Malcolm and Shenton 2009]. In some of these approaches, $\mathbf{t}(s)$ is one of the directions of maximal diffusivity

$$\mathbf{t}(s) = \arg \max \text{SF}(s),$$

where SF is a spherical function describing orientations of tissues, e.g. the diffusion orientation distribution function (ODF) [Tuch 2004; Descoteaux et al. 2007; Tristán-Vega et al. 2009] or the fibre ODF [Descoteaux et al. 2009; Tournier et al. 2007; Dell’Acqua et al. 2007]. These algorithms rely on the same hypothesis that a direction

5.2. MATERIALS AND METHODS

of maximum diffusivity is enough to trace fascicles and add, in one way or another, a new hypothesis of preservation of the previous tracking direction. In most cases, if more than one tracking direction is plausible, $\mathbf{t}(s)$ is chosen to minimize the angular deviation from the previous direction. The tracking direction $\mathbf{t}(s)$ is selected from the M directions of maximal diffusivity of SF following

$$\begin{aligned} \mathbf{t}(s) &= \arg \min_{\mathbf{d}(s)} \arccos(\mathbf{r}(s) \cdot \mathbf{d}(s)), \\ \mathbf{d}(s) &\in [\mathbf{d}_1(s), \dots, \mathbf{d}_M(s)], \\ \text{s.t. } &\arccos(\mathbf{r}(s) \cdot \mathbf{d}(s)) < \theta. \end{aligned} \tag{5.1}$$

Moreover, $\mathbf{d}(s)$ is constrained to form an angle smaller than θ to enforce smoothness in the streamline $\mathbf{r}(s)$.

With *AxTract*, we aim at not only preserving the direction but the axon diameter, adding a biologically-driven hypothesis. This enables tractography to traverse complex structures with more confidence on the results [Ritchie 1982; Debanne et al. 2011; Liewald et al. 2014]. Using *AxTract*, the definition of $\mathbf{t}(s)$ in Equation 5.1 becomes

$$\begin{aligned} \mathbf{t}(s) &= \arg \min_{\mathbf{d}(s)} \|\mathcal{C}(\mathbf{r}(s)) - \mathcal{C}(\mathbf{d}(s))\|^2, \\ \mathbf{d}(s) &\in [\mathbf{d}_1(s), \dots, \mathbf{d}_M(s)], \\ \text{s.t. } &\arccos(\mathbf{r}(s) \cdot \mathbf{d}(s)) < \theta. \end{aligned} \tag{5.2}$$

Where $\mathcal{C}(\mathbf{r}(s))$ is the estimated streamline's axon diameter index (defined in Section 5.2.2) and $\mathcal{C}(\mathbf{d}(s))$ is the estimated axon diameter index in direction $\mathbf{d}(s)$. Equation 5.2 allows tractography to follow the direction with the axon diameter index the closest to the one of the current streamline, while enforcing low curvature in the streamline $\mathbf{r}(s)$.

5.2.2 Axon diameter index estimation

In this work, we formulated our streamline propagation algorithm, *AxTract*, to follow consistent axon diameter characteristics. Several multi-compartment white matter models have been proposed to obtain microstructure characteristics from

5.2. MATERIALS AND METHODS

DW-MRI [e.g Alexander et al. 2010; Assaf et al. 2008; Panagiotaki et al. 2012; Zhang et al. 2011; Scherrer et al. 2015]. *AxTract* is not dependant on a specific white matter model, but requires a model capable to distinguish axon diameter characteristics in voxels with multiple fibre populations, i.e. with more than one direction of maximum diffusivity. In Dyrby et al. 2012, authors showed that the *ActiveAx* model [Alexander et al. 2010] can reproducibly distinguish axon diameter characteristics using feasible acquisition protocols. Moreover, Auría et al. 2015 showed that the *ActiveAx* model can be extended to multiple fibre populations per voxel and can efficiently recover axon diameter population characteristics with up to three fibre populations per voxel. We thus based our local microstructure estimation problem using the *ActiveAx* model [Alexander et al. 2010] generalized to multiple fibre populations per voxel [Auría et al. 2015] implemented in the efficient *AMICO* framework (Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization) [Daducci et al. 2014]. *AMICO* [Auría et al. 2015; Daducci et al. 2015] uses a linear formulation to express the multi-compartment mapping problem as

$$\frac{\mathbf{S}}{S_0} = \Phi \mathbf{x} + \boldsymbol{\eta},$$

where $\mathbf{S} \in \mathbb{R}^N$ is the vector of diffusion weighted signal measurements, S_0 the signal without diffusion weighting, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^K$ the coefficients of the dictionary $\Phi \in \mathbb{R}^{N \times K}$ and $\boldsymbol{\eta} \in \mathbb{R}^N$ the acquisition noise [Daducci et al. 2015]. The dictionary Φ is builded from different matrices:

$$\Phi = [\Phi^{iso} | \Phi_1^{intra} | \Phi_1^{extra} | \dots | \Phi_M^{intra} | \Phi_M^{extra}],$$

where $\Phi^{iso} \in \mathbb{R}^{N \times K_{iso}}$ are isotropic response functions accounting for free and isotropically restricted water [Panagiotaki et al. 2012] with diffusivity ranging from 3×10^{-3} to $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$, and $\Phi_i^{intra} \in \mathbb{R}^{N \times K_{intra}}$ the intra-axonal and $\Phi_i^{extra} \in \mathbb{R}^{N \times K_{extra}}$ extra-axonal compartments to account for the DW signal attenuation along the M fibre directions \mathbf{d}_i . The intra-axonal compartments Φ_i^{intra} models the DW signal decay of water molecules restricted within parallel cylinders [Panagiotaki et al. 2012; Daducci et al. 2015; Alexander et al. 2010; Dyrby et al. 2012] of diameter ranging from 2 to 10

5.2. MATERIALS AND METHODS

μm . The intra-axonal diffusivity was fixed to $1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ [Panagiotaki et al. 2012; Dyrby et al. 2012]. The parallel diffusivity of the extra-axonal compartments Φ_i^{extra} was also fixed to $1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$, and distinct perpendicular diffusivity ranging from 0.06×10^{-3} to $0.42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ [Panagiotaki et al. 2012; Daducci et al. 2015]. The model assumes no exchange between compartments.

Given the DW signal and the directions of maximum diffusivity, *AMICO* solves

$$\arg \min_{\mathbf{x} \geq 0} \frac{1}{2} \left\| \Phi \mathbf{x} - \frac{\mathbf{S}}{S_0} \right\|_2^2 + \lambda \frac{1}{2} \|\mathbf{x}\|_2^2,$$

where $\|\cdot\|_2^2$ is the ℓ_2 norm and the parameter $\lambda > 0$ controls the trade-off between the data and the regularisation terms. Doing so, it enables the estimation of the mean diameter of cylinders along each fibre direction

$$\mathcal{C}(\mathbf{d}_i) = \frac{\sum_j 2R_j \mathbf{x}_{i_j}^{intra}}{\sum_j \mathbf{x}_{i_j}^{intra}},$$

where $\mathbf{x}_{i_j}^{intra}$ is the volume fraction of the compartment $\Phi_{i_j}^{intra}$ corresponding to cylinder of radius $R_j \mu m$ in the direction of maximum diffusivity \mathbf{d}_i . *AMICO* uses up to three fiber directions in the estimation [Auría et al. 2015]. We refer to $\mathcal{C}(\mathbf{d}_i)$ as the axon diameter index [Alexander et al. 2010; Dyrby et al. 2012; Auría et al. 2015].

5.2.3 Implementation details

At each point along the streamline, we first interpolate linearly the fibre ODF [Tournier et al. 2007; Descoteaux et al. 2009] to get the directions of maximal diffusivity using *Dipy* [Garyfallidis et al. 2014a]. Then, we interpolate linearly the DWIs and use *AMICO* [Auría et al. 2015] to obtain the axon diameter index in all directions of maximal diffusivity. The streamline propagation follows the direction with the axon diameter index closest to the streamline’s estimated axon diameter index $\mathcal{C}(\mathbf{r}(s))$. $\mathcal{C}(\mathbf{r}(s))$ is estimated using the axon diameter index over previous tracking directions. The axon diameter index may vary along the fascicle (e.g. fanning, kissing, branching), thus the streamline’s axon diameter index estimation is set to the median axon

5.2. MATERIALS AND METHODS

diameter index over a arbitrary fixed distance of 5 *cm* of the current tracking position. We hypothesized that the median over a short distance from the tracking position provides information on the fascicle microstructure, while allowing for smooth changes along the fascicle. Directions forming an angle greater than $\theta = 45^\circ$ with the previous tracking direction are discarded [Tournier et al. 2012; Girard et al. 2014c]. Streamlines stop when a position outside the white matter volume is reached. If no direction is available, the streamline propagates in the previous valid direction. The tracking stops after a distance of 2*mm* without valid direction [Girard et al. 2014c]. The initial tracking direction \mathbf{t}_0 is randomly chosen from the directions of maximal diffusivity at the initial position. Once the tracking stops, it is re-initiated in the opposite initial direction to form the complete streamline. The tracking step size Δs is fixed to 0.5*mm* [Tournier et al. 2012; Girard et al. 2014c].

5.2.4 Human dataset and experiments

We used the Human Connectome Project (HCP) MGH adult diffusion dataset (34 subjects) [Setsompop et al. 2013]. The diffusion acquisition scheme consists of 552 volumes with b-values up to 10,000*s/mm*², including 40 non-diffusion (b-value = 0) images ($\delta = 12.9ms$, $\Delta = 21.8ms$). The diffusion data was acquired at 1.5*mm* isotropic voxel size using a Spin-echo EPI sequence (TR/TE = 8800/57 ms). We used the provided pre-processed DWIs corrected for motion and EDDY currents [Andersson et al. 2012; Greve and Fischl 2009]. Diffusion Tensor estimation and corresponding Fractional Anisotropy (FA) map generation were done using *Dipy* [Garyfallidis et al. 2014a]. From this, a single averaged fibre response function was estimated in FA values above a threshold of 0.7, within the white matter volume, from all subjects. The fibre response was used as input for spherical deconvolution [Tournier et al. 2007; Raffelt et al. 2012] to compute the fibre ODFs using DWIs volume on a single b-value shell of 3000*s/mm*² (maximum spherical harmonic order 8). A T1-weighted 1*mm* isotropic resolution 3D MPRAGE (TR/TE/TI 2530/1.15/1100 ms) image was also acquired. The T1-weighted image brain parcellation was obtained using *FreeSurfer* [Fischl et al. 2004] and white matter volume was obtain using *FSL/FAST* [Zhang et al. 2001]. Five streamlines were initiated per voxel of the white matter volume.

5.2. MATERIALS AND METHODS

Fascicles were obtained using the *TractQuerier* [Wassermann et al. 2016]. The mean axon diameter index, the mean apparent fibre density (AFD) [Raffelt et al. 2012] and mean FA are reported along each fascicles.

5.2.5 Synthetic dataset and experiments

We first used *Phantomas* [Caruyer and Verma 2014] to generate a kissing configuration between two fascicles, from which, fascicle directions were obtained at each voxel. For each fascicle direction, the DW signal was independently simulated for a distribution of parallel cylinders diameter, with a fixed distinct mean diameter per fascicle [Auría et al. 2015]. The synthetic DW signal was generated using the *Camino* [Hall and Alexander 2009] Monte-Carlo diffusion simulator, with the *in vivo* HCP acquisition parameters. The synthetic signal \mathbf{S} was contaminated with Rician noise [Gudbjartsson and Patz 1995] at signal to noise ratio (SNR) 10, 20 and 30 as follows:

$$\mathbf{S}_{noisy} = \sqrt{(\mathbf{S} + \eta_1)^2 + \eta_2^2},$$

with $\eta_1, \eta_2 \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$, $\sigma = \bar{S}_0/SNR$ and \bar{S}_0 the mean of the non-diffusion signal.

Tractography was initiated both from fascicles interfaces (100 streamlines per voxel; 18,800 streamlines) or from all voxels of the white matter volume (20 streamlines per voxel; 22,400 streamlines). To evaluate reconstructed streamlines, we used the *Tractometer* [Côté et al. 2013] connectivity analysis. We report the following *Tractometer* metrics:

- *Valid Connections (VC)*: streamlines connecting expected regions of interest (ROIs) and not exiting the expected fascicle mask [Côté et al. 2013],
- *Invalid Connections (IC)*: streamlines connecting unexpected ROIs or streamlines connecting expected ROIs but exiting the expected fascicle mask. These streamlines are spatially coherent, have managed to connect ROIs, but do not agree with the ground truth [Côté et al. 2013],
- *No Connections (NC)*: streamlines not connecting two ROIs. These streamlines either stop prematurely due to angular constraints or exit the boundaries of the tracking mask [Côté et al. 2013],

5.3. RESULTS

AxTract streamlines are compared to the same deterministic tractography algorithm without using the axon diameter index information. The only difference between *AxTract* and deterministic tractography is thus the selection of the propagation direction at tracking positions with more than one valid direction: deterministic tractography always selects the propagation direction that minimize the curvature of the streamline, *AxTract* selects the propagation direction with an axon diameter index the closest to the streamline’s axon diameter index estimation (see Section 5.2.3).

5.3 Results

5.3.1 Synthetic dataset

AxTract reconstruction on the synthetic kissing dataset (SNR=20) is shown in Figure 5.1. Figure 5.1 (a,b,c) shows the ground truth segment-wise directions used to generate the data, the estimated fiber ODF and the extracted directions of maximal diffusivity, respectively. Figure 5.1 (d) shows the segment-wise direction and axon diameter index estimated along the fibre ODF directions of maximal diffusivity, both with their segment length scaled by the axon diameter index. Figure 5.1 (e-h) show valid (VC) and invalid connections (IC) for *AxTract* and deterministic tractography. The left fascicle (blue) and right fascicle (green) have a mean cylinder diameter of $2.44\mu m$ and $6.88\mu m$, respectively. Table 5.1 reports the *Tractometer* evaluation on the synthetic kissing configuration (SNR=10, 20, 30), initiating the tractography both from fascicles interfaces or from all voxels. *AxTract* produces 87.2% of valid connections (VC) compared to 52.5% with deterministic tractography, with SNR=20 and initiating tractography at the interface (71.3% and 54.7%, respectively initiating from the white matter volume). The invalid connections (IC) decrease proportionally, while the no connections (NC) stay similar for *AxTract* and deterministic tractography. Table 5.2 reports the mean of the median axon diameter index along each streamline, for each fascicle (valid connections). The median axon diameter index is similar for both interface and white matter volume tractography initializations. The mean median axon diameter index of right fascicles is always underestimated and the mean median axon diameter index of the left fascicle is always overestimated. For both

5.3. RESULTS

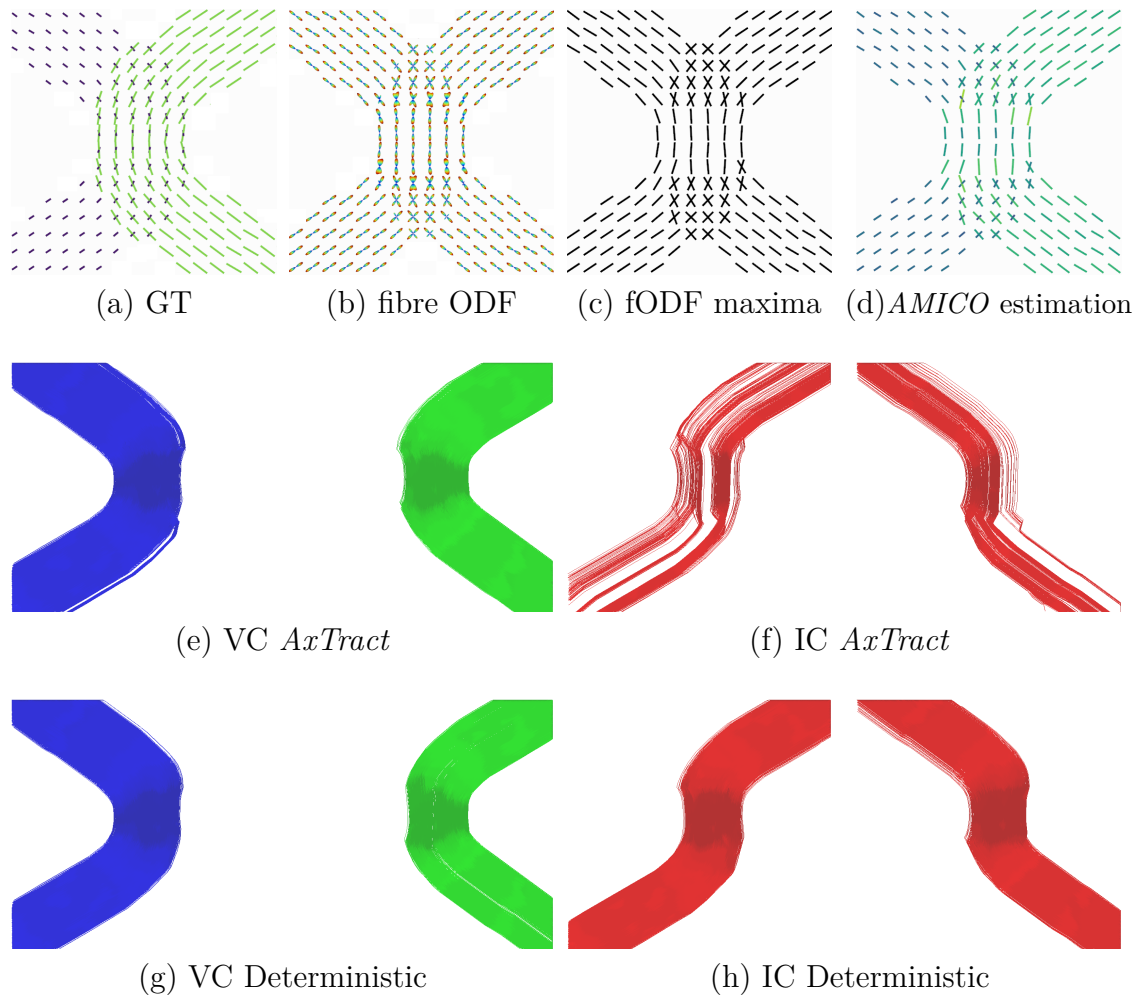


Figure 5.1: Synthetic kissing dataset ($SNR = 20$). The left fascicle (blue) and right fascicle (green) have a mean axon diameter of $6.88\mu m$ and $2.44\mu m$, respectively. (a) shows the ground truth directions used to generate the data with their length scaled by the axon diameter, (b) the estimated fibre ODF, (c) their directions of maximal diffusivity and (d) the same directions with their length scaled by the axon diameter index α , (e,f) show valid connections (VC) and invalid connections (IC) for *AxTract* and (g,h) show the VC and IC for deterministic tractography.

fascicles, the axon diameter index increases as the SNR decreases.

5.3. RESULTS

Table 5.1: *Tractometer* evaluation on the synthetic kissing dataset. Tractography initialization was done both in fascicles interfaces (100 streamlines per voxel; 18,800 streamlines) and in the white matter volume (20 streamlines per voxel; 22,400 streamlines).

| SNR | Tractography Algorithm | | | | | | | | | | | |
|-----|------------------------|-------------|------|---------------|-------------|------|----------------|------|------|---------------|------|------|
| | Interface | | | | | | White Matter | | | | | |
| | <i>AxTract</i> | | | Deterministic | | | <i>AxTract</i> | | | Deterministic | | |
| | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 |
| VC | 72.1 | 87.2 | 90.5 | 55.9 | 52.5 | 53.9 | 60.9 | 71.3 | 73.9 | 54.1 | 54.7 | 55.3 |
| IC | 15.3 | 8.5 | 7.9 | 31.9 | 42.6 | 44.2 | 19.6 | 15.4 | 15.2 | 27.4 | 32.3 | 34.2 |
| NC | 12.7 | 4.3 | 1.7 | 12.2 | 4.9 | 1.9 | 19.6 | 13.3 | 10.9 | 18.6 | 13.0 | 10.5 |

Table 5.2: Axon diameter index α estimated on the synthetic kissing dataset. The ground truth and the mean median axon diameter index estimated on both fascicles are reported in μm (\pm standard deviation). The mean median axon diameter index of right fascicles is always underestimated and the mean median axon diameter index of the left fascicle is always overestimated, both with a small standard deviation across streamlines.

| | SNR | Right fascicle | Left fascicle |
|-----------------------------|-----|-----------------|-----------------|
| Ground Truth | | 6.88 | 2.44 |
| <i>AxTract</i> Interface | 10 | 6.15 \pm 0.08 | 4.42 \pm 0.06 |
| | 20 | 5.83 \pm 0.03 | 4.22 \pm 0.04 |
| | 30 | 5.73 \pm 0.03 | 4.17 \pm 0.03 |
| <i>AxTract</i> White Matter | 10 | 6.17 \pm 0.08 | 4.43 \pm 0.06 |
| | 20 | 5.85 \pm 0.05 | 4.23 \pm 0.04 |
| | 30 | 5.74 \pm 0.04 | 4.19 \pm 0.03 |

5.3.2 Human dataset

Figures 5.2 and 5.3 show the axon diameter index estimation along four white matter fascicles of one subject (mgh_1001): the arcuate fasciculus (AF), the corticospinal tract (CST), the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) and the uncinate fasciculus (UF). We report both the axon diameter index estimated locally at the tracking position (column 2) and the median axon diameter index estimated along the length of each streamline (column 4). The histogram of segments' index is shown in column 3 and the histogram median index of the streamlines is shown in column 5. Differences in segment and median distributions can be observed across fascicles. Figure 5.4 shows

5.3. RESULTS

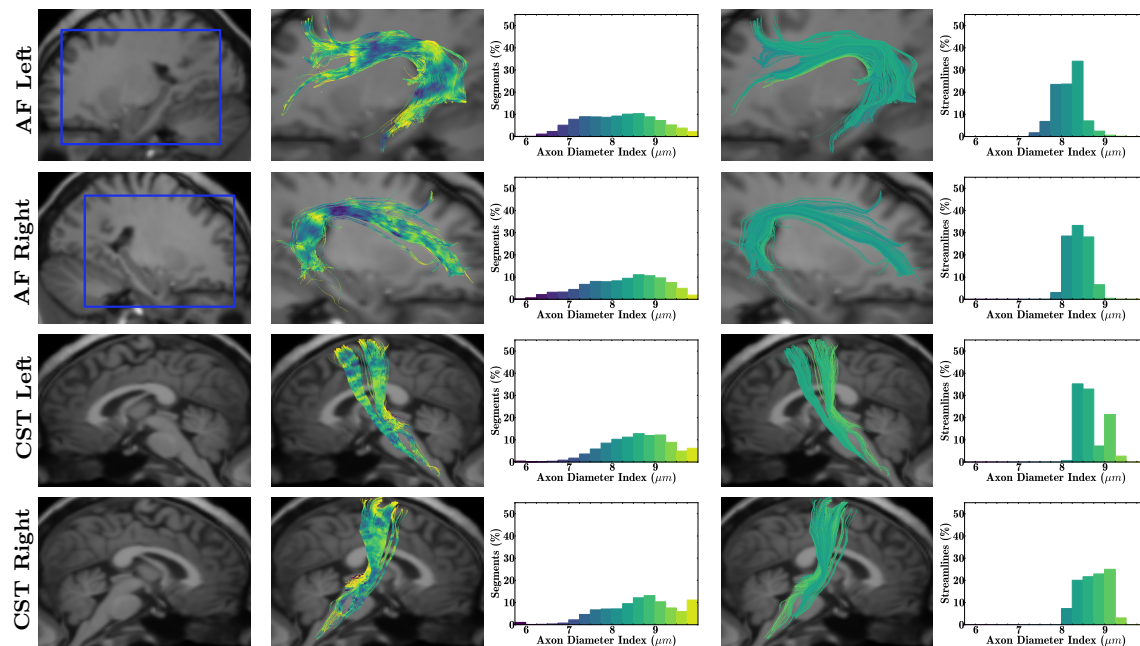


Figure 5.2: Axon diameter index along the arcuate fasciculus (AF) and the corticospinal tract (CST). Column 1 shows a sagittal view of the T1-weighted image with the blue squares indicating the zooming areas for streamlines visualization. Column 2 shows fascicles coloured by the axon diameter index estimated per segment, with the histogram in column 3. Columns 4 and 5 show respectively fascicles with streamlines coloured by their median axon diameter index and the histogram of median axon diameter index along each streamline.

the same information for the superior part of the corpus callosum (CC). The CC is split in 5 sub-fascicles using the *FreeSurfer* parcellation (posterior, mid-posterior, central, mid-anterior, anterior).

Figure 5.5 shows the superior part of the corpus callosum (CC) of the same subject with streamlines coloured using the axon diameter index per segment (Figure 5.5 (a)) and using the median axon diameter index (Figure 5.5 (b)), in sagittal and inferior views. A midsagittal cut of the same CC is shown in Figure 5.6. The highest axon diameter index (green) can be observed in the central part of the CC using segment-wise estimation. However, the trend disappears using the median estimation. Figures 5.7 shows a sagittal cut of streamlines of the pyramidal tract crossing the superior longitudinal fasciculus (SLF) below the precentral gyrus. Fascicles with various axon

5.3. RESULTS

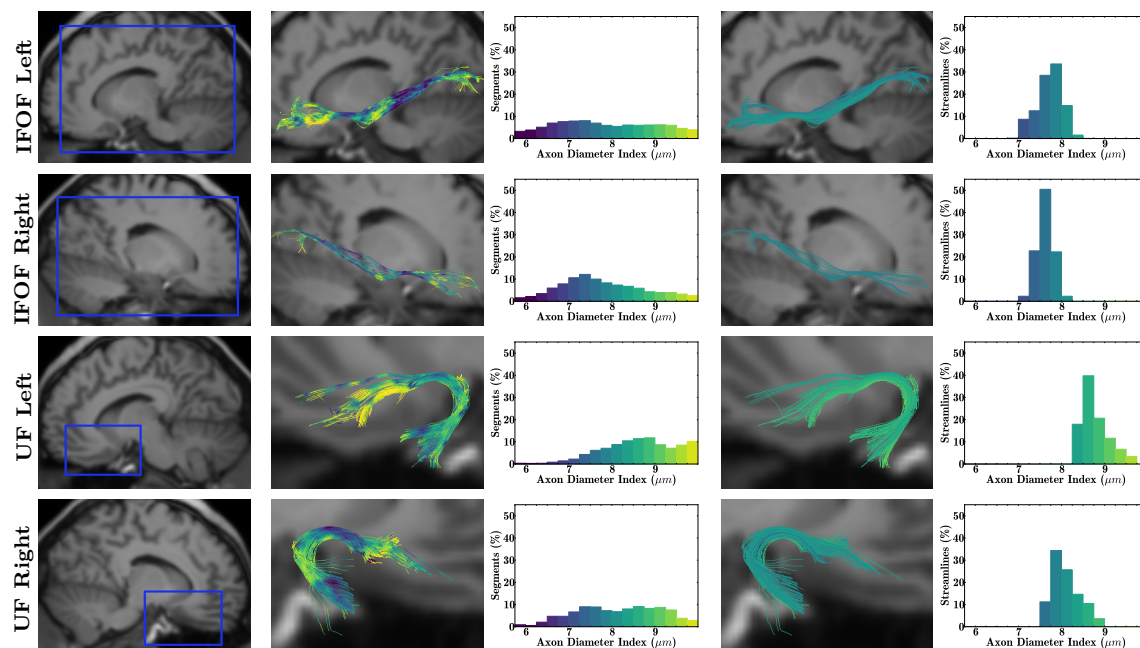


Figure 5.3: Axon diameter index along the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) and the uncinate fasciculus (UF). Column 1 shows a sagittal view of the T1-weighted image with the blue squares indicating the zooming areas for streamlines visualization. Column 2 shows fascicles coloured by the axon diameter index estimated per segment, with the histogram in column 3. Columns 4 and 5 show respectively fascicles with streamlines coloured by their median axon diameter index and the histogram of median axon diameter index along each streamline.

diameter index can be observed, both on the segment-wise and median colouring. Finally, Figure 5.8 shows voxels where the direction followed by *AxTract* was different than the direction that would be followed by deterministic tractography. *AxTract*, using knowledge of the axon diameter index, changed the propagation direction at least once in $\sim 18\%$ of voxels of the white matter volume, and on average once every $89.2mm$ (the average streamline length is $45.5mm$).

Finally, the mean axon diameter index across the 34 healthy subjects for the previous fascicles is reported in Figure 5.9. Projection and association fascicles are computed for each hemisphere and averaged for each subject. The mean apparent fibre density (AFD) and the mean fractional anisotropy (FA) are shown as reference. The profile of these metrics is different and values vary across fascicles, bringing

5.4. DISCUSSION

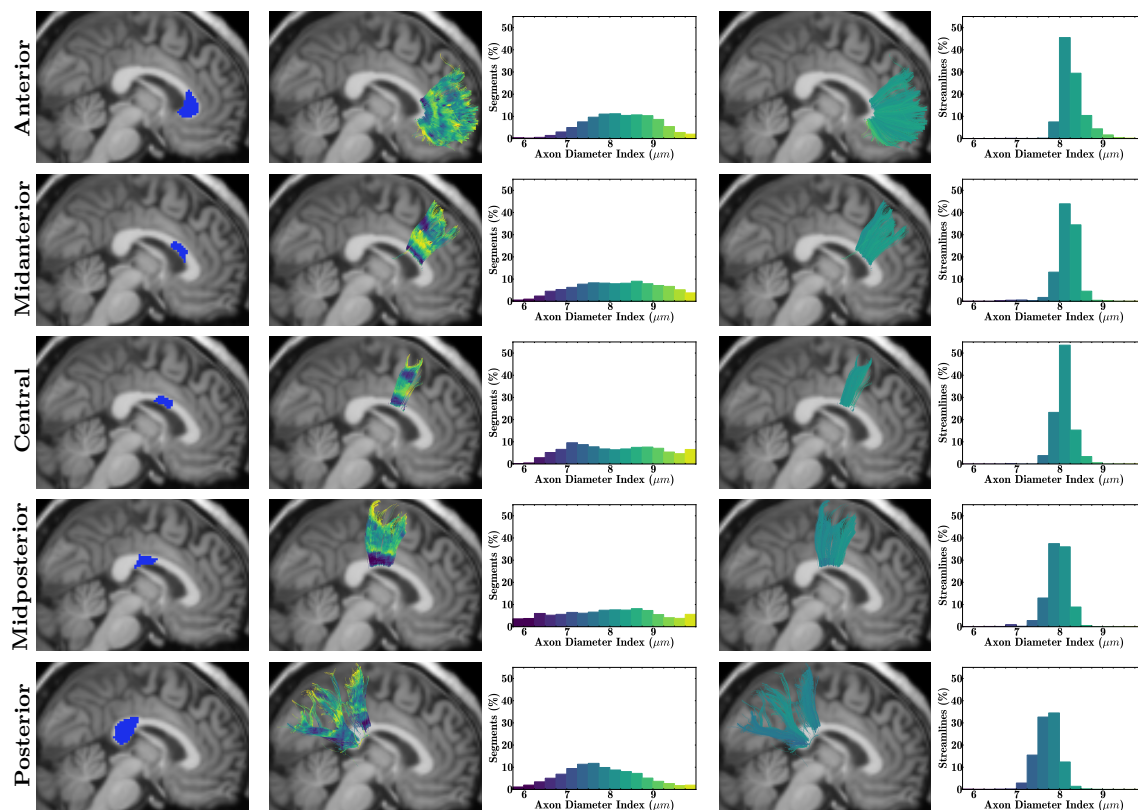


Figure 5.4: Axon diameter index along the corpus callosum sub-fascicles. Column 1 shows the regions used to split the fascicle. Column 2 shows sub-fascicles coloured by the axon diameter index estimated per segment, with the histogram in column 3. Columns 4 and 5 show respectively sub-fascicles with streamlines coloured by their median axon diameter index and the histogram of median axon diameter index along each streamline.

complementary information on those fascicles.

5.4 Discussion

In this paper we introduced a novel algorithm using axon diameter estimation as a prior for tractography to trace fascicles through complex white matter areas such as kissings. *AxTract* provides the means to study axon diameter index of the reconstructed white matter fascicles.

In fibre kissing areas, *AxTract* distinguishes fascicles with different axon diameter

5.4. DISCUSSION

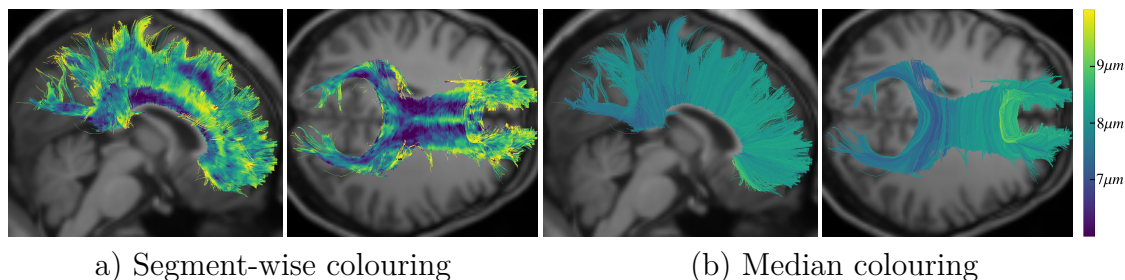


Figure 5.5: Axon diameter index of the corpus callosum. Streamlines coloured using (a) the axon diameter index estimated per segment and (b) the median axon diameter index along each streamline.

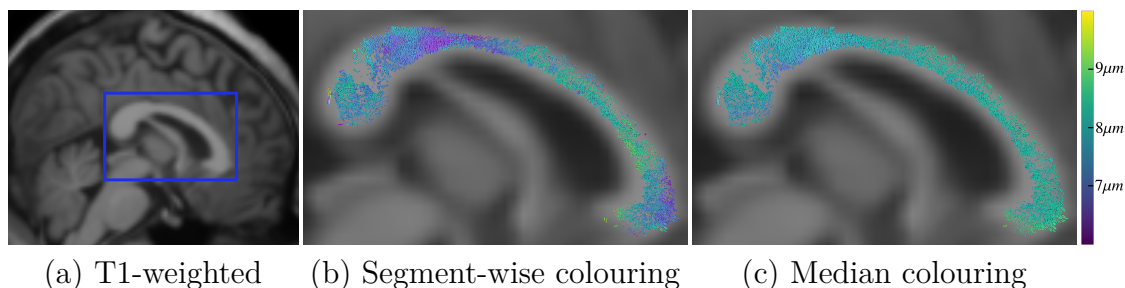


Figure 5.6: Sagittal cut of the streamlines going through the midsagittal slice of the corpus callosum. Streamlines coloured using (b) the axon diameter index estimated per segment and (c) the median axon diameter index along each streamline.

indexes. We can observe in Figure 5.1 that the tractography needs to follow a direction with higher local deviations to keep following the fascicle with the closest axon diameter index. This decreases the invalid connections, as shown in Figure 5.1 (f). Always following the direction with the lowest local deviation, as with deterministic tractography, leads to errors in the kissing configuration reconstruction. This is quantitatively reported by the *Tractometer* [Côté et al. 2013] metrics in Table 5.1. *AxTract* always increases the valid connections and decreases the invalid connections compared to the deterministic tractography. The valid connections also increase with an increase in SNR for *AxTract*, while staying more stable than for deterministic tractography. The increase in valid connections is also higher for *AxTract* initiating the tractography from fascicle extremities, i.e. the white matter / gray matter interface. This is because the tracking starts in regions where the axon diameter index is characteristic of the fascicle, i.e. the estimated axon diameter index segment-wise

5.4. DISCUSSION

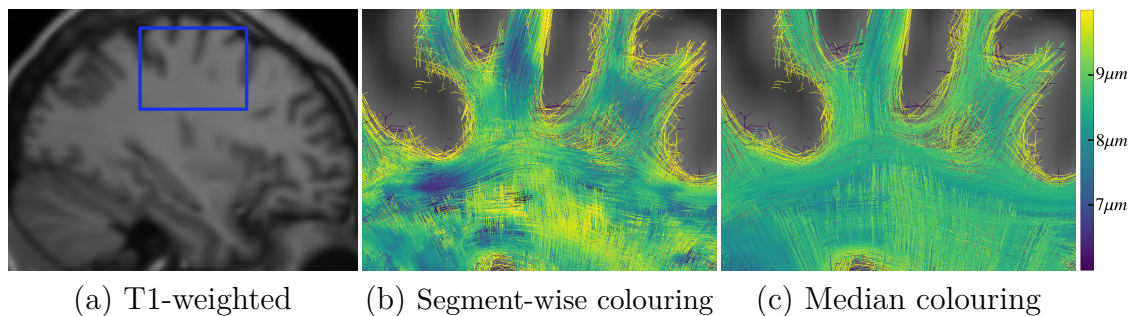


Figure 5.7: Sagittal cut of streamlines crossing below the precentral gyrus, with various axon diameter index.

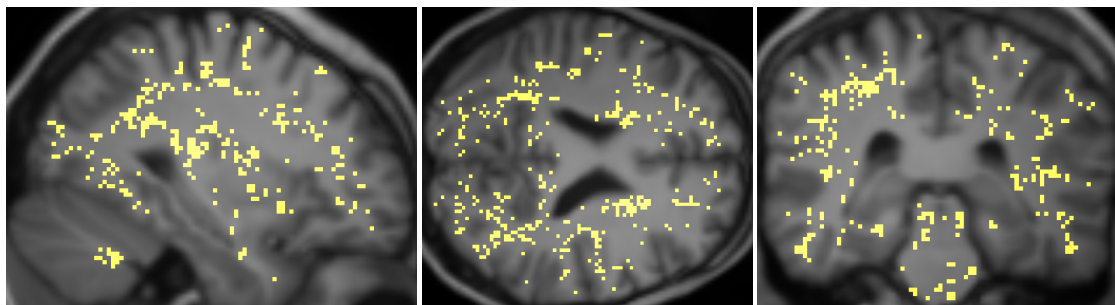


Figure 5.8: *AxTract* trigger map. Yellow voxels show where knowledge of the axon diameter index resulted in a change of the propagating direction from deterministic tractography. *AxTract* changed the tracking direction at least once in $\sim 18\%$ of voxels of the white matter volume, and on average once every $89.2mm$ (the average streamline length is $45.5mm$).

tend toward the ground truth axon diameter index. This is not the case when the tracking starts in the central part of the dataset, where only one direction is obtained from the fibre ODF (the ground truth as two directions, see Figure 5.1 (a,c)). Since those two directions are almost aligned, this results in an average axon diameter index in this single direction. This makes *AxTract* unable to distinguish which direction to follow in subsequent tractography steps. Nonetheless, *AxTract* performs similarly to the deterministic tractography when initiated in regions where fascicles population cannot be distinguished.

The axon diameter index estimated with *AMICO* [Auría et al. 2015] along streamlines is different in the two synthetic fascicles, but similar across SNR and tractography initialization techniques (see Table 5.2). However, the mean streamlines' axon diameter

5.4. DISCUSSION

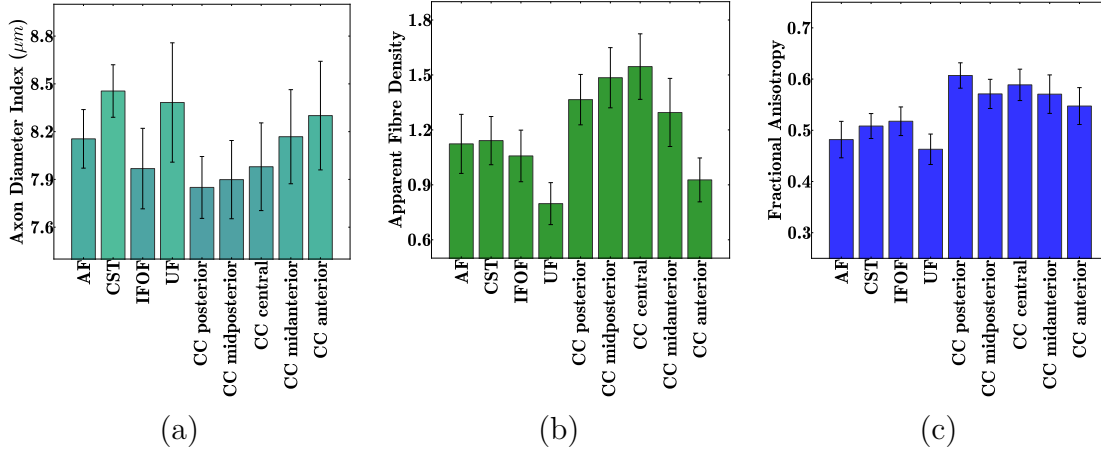


Figure 5.9: (a) Mean axon diameter index, (b) mean apparent fibre density, (c) mean fractional anisotropy, along streamline fascicles 34 healthy subjects. Results are shown for five fascicles: the arcuate fasciculus (AF), the corticospinal tract (CST), the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), the uncinata fasciculus (UF) and the corpus callosum (CC). The CC is split in 5 sub-fascicles using the *FreeSurfer* parcellation (posterior, mid-posterior, central, mid-anterior, anterior) and *TractQuerier*. Projection and association fascicles are computed for each hemisphere and averaged for each subject.

index is always underestimated for the fascicle with the highest cylinder diameter, and overestimated for the fascicle with the lowest cylinder diameter. Diameter estimation across SNRs could be improved using a regularization term λ adapted to the noise level, as suggested by [Daducci et al. 2015]. Although the cylinder diameter estimated at each segment is not the same as the ground truth, the estimation is consistent across segment and streamlines of the same fascicle. This can be observed in Figure 5.1 (d) where axon diameter indexes of fibre ODF directions of maximal diffusivity are consistently estimated with *AMICO* [Auría et al. 2015] in crossing and single fibre population configuration. Table 5.2 shows that increasing the noise in DWI increases both the axon diameter index and the standard deviation, in both fascicles. This perturbed the selection of the propagation direction by *AxTract*, which decreases the percentage of valid connections obtained with *AxTract*, from 90.5% at SNR=30 to 72.1% at SNR=10 initiating from fascicles extremities, respectively from 73.9% to 60.9% initiating from the white matter volume.

AxTract enables the characterization of the axon diameter index along white matter

5.4. DISCUSSION

fascicles *in-vivo*. Axon diameter index estimated with *AMICO* [Auría et al. 2015] along the tracking process with *AxTract* seems to be spatially coherent as shown in Figures 5.2, 5.3 and 5.4, both on local estimation and on the median along streamlines. The value observed in the CC (see Figure 5.6 (b)) follows the low-high-low trend observed in histology [Aboitiz et al. 1992a], with lower values in the splenium and genu, and higher value in the body of the CC. However, as shown in Figures 5.5 and 5.6, this is visible only in the midsagittal slice of the CC. Alexander et al. 2010 suggested the trend observed in the midsagittal slice could be related to more complex axon geometry within those voxels, such as bending and fanning, not well supported by the *ActiveAx* model, and biasing the fitting. Ronen et al. 2013, suggested that axonal angular dispersion can bias the axon diameter index estimation. Further investigation is needed to better understand why the trend low-high-low is only visible through the midsagittal slices and help improving the fitting elsewhere in the brain. Consistent differences between fascicles in the mean axon diameter index segment-wise can be observed across subjects (see Figure 5.9). This provides an additional fascicle index that could be studied alongside with e.g. the AFD and the FA. Further research is needed to assess the mean axon diameter index to axon physiology [Daducci et al. 2015; Alexander et al. 2010; Debanne et al. 2011; Aboitiz et al. 1992a; Liewald et al. 2014].

On *in-vivo* data, most voxels where the axon diameter index changed the tracking direction are located in fascicles crossing areas, underneath to the cerebral cortex (see Figure 5.8). On average, these changes in direction happened less than once per streamline, which suggest that the direction picked by deterministic tractography is also a direction that shows less variation in the axon diameter index. Nonetheless, a single change in the direction followed can affect the reconstruction of fascicles. More research is needed to assess the effect of the axon diameter index in *in-vivo* tractography.

Finally, Figure 5.7 shows the SLF and the pyramidal tracts crossing below the precentral gyrus, with various axon diameter index. The spatial consistency of the axon diameter index enables *AxTract* to follow specific characteristics of white matter fascicles in the reconstruction. *AxTract* brings new insight on the organization of the white matter and it would be of interest to validate them anatomically. *AxTract*

5.5. CONCLUSION

will directly benefit from advances in local axon diameter characterization. In future work, it will be of interest to extend the current tracking algorithm to follow not only the median axon diameter index of the fascicle, but to follow the axon diameter index distribution of a fascicle [Assaf et al. 2008]. This would help distinguishing fascicles overlapping in directions of maximal diffusivity. Alternatively, axon diameter index estimation could be extended to more orientation than the directions maximal diffusivity and incorporated in probabilistic [e.g. Behrens et al. 2007; Jeurissen et al. 2011] or global [e.g. Fillard et al. 2009; Reisert et al. 2011; Jbabdi et al. 2007] tractography algorithms.

5.5 Conclusion

To conclude, in this work we presented *AxTract*, a novel algorithm that uses axon diameter characterization to better resolve the crossing/kissing problem of fascicles passing through areas of complex white matter configurations. Doing so, *AxTract* reduces ambiguities in the tractography, reduce invalid connections and increase valid connections. This will enable the study of microstructure characteristics of white matter fascicles.

Acknowledgments

Human brain 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. This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

Imagination will often carry us to worlds that never were. But without it we go nowhere.

—Carl Sagan

Conclusion

L'étude non invasive de la connectivité cérébrale est de haute importance dans la compréhension du fonctionnement cérébral [GRANZIERA et al. 2009 ; HAGMANN et al. 2008 ; FORNITO et al. 2013]. En particulier, dans des applications cliniques, relatives à l'étude des maladies neurodégénératives comme la schizophrénie [ROSE et al. 2006] ou l'épilepsie [THIVARD et al. 2006], au suivi de la plasticité cérébrale après un traumatisme crânien [GRANZIERA et al. 2012] et à la planification neurochirurgicale [FORTIN et al. 2012]. Les neurosciences ont besoin de mesures quantitatives de la connectivité cérébrale. Cependant, la plupart des algorithmes de tractographie reposent seulement sur l'information d'orientation obtenue par l'imagerie par résonance magnétique de diffusion. La reconstruction est alors plus difficile dans les régions complexes de la matière blanche, diminuant ainsi la densité des tractes dans les faisceaux étroits, longs ou courbés, par exemple.

Dans cette thèse, nous avons montré qu'en utilisant l'information anatomique mesurée par une image IRM pondéré T1, nous améliorons les reconstructions de la matière blanche par tractographie en diminuant les biais dans la distribution des tractes. Nous avons montré qu'en modifiant le critère d'arrêt de la tractographie en ajoutant l'information sur la nature des tissus (*CMC* et *PFT*), le pourcentage de tractes se terminant dans des régions anatomiquement invalides peut être réduit. Ensuite, nous avons montré que l'information microstructurale mesurée par un échantillonnage dense du signal de diffusion permet de réduire les ambiguïtés dans le choix de la direction de propagation des tractes (*AxTract*). Nous avons montré les bénéfices d'intégrer l'information microstructurale dans l'estimation de la structure de la matière blanche sur des données simulées et sur des données *in-vivo*. Ainsi, parce que les faisceaux de matière blanche du cerveau ont des propriétés microstructurelles

CONCLUSION

différentes, l'algorithme peut différencier les orientations des différents faisceaux. De plus, ces propriétés sont accessibles pour l'étude *a posteriori* de l'organisation microstructurale de la matière blanche. Pour conclure, nous avons proposé d'ajouter de nouvelles hypothèses sur l'anatomie du cerveau et sa microstructure pour orienter la reconstruction par tractographie. Les algorithmes proposés repoussent les limites de la reconstruction de la matière blanche *in vivo* et permettent d'obtenir des mesures plus quantitatives de la matière blanche cérébrale.

Perspectives

Généralisation de l'estimation des propriétés microstructurelles

D'un point de vue biologique, il est fondamental d'étudier les propriétés microstructurelles des tissus pendant le développement cérébral. Dans le chapitre 5, nous avons utilisé le cadre d'optimisation convexe *Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization* (AMICO) pour mesurer localement l'information microstructurale des tissus et produire une tractographie avec *a priori* microstructurels. Nos travaux reposent sur la méthode d'optimisation proposée par [AURÍA et al. 2015], utilisant les orientations principales de l'ODF de fibre pour réduire la complexité du problème d'optimisation. *AMICO* estime ainsi les indices de diamètre axonal dans un sous-ensemble d'orientations (limité à trois orientations, avec l'algorithme *AxTract*), limitant ainsi la tractographie aux orientations sélectionnées par *AMICO*. Il est cependant intéressant, dans la reconstruction de la matière blanche, d'utiliser l'ensemble de l'information d'orientation disponible (par exemple, en tractographie probabiliste ou pour l'algorithme *PFT* présenté au chapitre 3). Il serait nécessaire de généraliser *AMICO* afin d'estimer les indices de diamètre axonal dans plus, voir toutes, les orientations de l'ODF de fibre. La tractographie pourrait alors suivre une orientation selon la probabilité de la présence de fibres mais aussi selon la cohérence de l'information microstructurale des faisceaux suivis et de cette orientation. Pour ce faire, nous devons poursuivre le développement des outils d'estimation locale de l'information microstructurale.

Développement de la tractographie avec a priori microstructures

Au chapitre 5, nous avons montré que l'indice de diamètre axonal peut réduire les erreurs de tractographie. Pour ce faire, la direction de propagation est choisie afin de minimiser la variation dans l'indice de diamètre axonal du faisceau en reconstruction. L'indice associé au faisceau est déterminé par la médiane de l'indice de diamètre axonal des orientations sélectionnées précédemment. En choisissant systématiquement la direction minimisant la variation dans l'indice, certaines orientations ne seront jamais explorées par la tractographie. Il serait particulièrement intéressant de suivre d'autres orientations lorsque la différence d'indice est négligeable entre les orientations. Par exemple, *AxTract* pourrait estimer une distribution d'indices caractéristiques du faisceau, pour ensuite sélectionner l'orientation de propagation de façon probabiliste par une mesure de distance entre la distribution caractéristique du faisceau et les indices locaux. De façon alternative, l'information microstructurale pourrait être prise en compte dans un algorithme de tractographie global par minimisation d'énergie (voir section 2.2.1). Notamment, en ajoutant un terme d'énergie lié à la variation dans les indices microstructuraux entre les spins connectés. Nos résultats, aux chapitres 3 et 5, montrent le besoin d'utiliser de l'information additionnelle pour réduire les erreurs de tractographie et produire des reconstructions plus quantitatives de la connectivité cérébrale.

Validation sur données microstructurelles simulées

Nous devons valider davantage la tractographie assistée par la microstructure dans un environnement contrôlé. Par exemple, il sera intéressant de quantifier la performance de la tractographie assistée par la microstructure dans un ensemble varié de configurations de faisceaux, telles que des croisements, des superpositions. Nous avons alors besoin d'un jeu de données simulées similaire à celui utilisé au chapitre 3 (figure 3.5), avec des configurations complexes, mais aussi incorporer des propriétés microstructurelles spécifiques aux faisceaux (par exemple, diamètre axonal, volume extra axonal). Nous pourrions ensuite contrôler le schéma d'acquisition des données de diffusion et le niveau de bruit. Il serait par la suite possible d'étendre l'expérience

CONCLUSION

de superposition des deux faisceaux, proposée au chapitre 5 (voir figure 5.1), par exemple en utilisant *Phantomas* [CARUYER et VERMA 2014] pour créer une géométrie 3D complexe des faisceaux et *Camino* [HALL et ALEXANDER 2009] pour générer le signal de diffusion par simulation de l’environnement microstructural. Finalement, l’évaluation de la connectivité pourrait être réalisée avec le *Tractometer* [CÔTÉ et al. 2013; NEHER et al. 2015] et celle de la précision structurelle locale (voxélique) pourrait être réalisée avec *COMMIT* [DADUCCI et al. 2014]. Cela permettrait d’évaluer les différents choix de paramètres de tractographie, d’estimation de la microstructure locale et de schéma d’acquisition d’images de diffusion. De plus, cela permettra de confronter les modèles de la matière blanche à des configurations microstructurelles complexes connues (par exemple, la présence de courbure à une échelle sous-voxélique ou la présence de pores de formes et de tailles variées).

Validation *in-vivo*

La validation quantitative de la tractographie *in-vivo* est difficile car la vérité terrain est inconnue. Cependant, de nouveaux outils permettent d’obtenir des mesures quantitatives globales liant les tractogrammes et les mesures de l’IRM de diffusion [DADUCCI et al. 2014; SMITH et al. 2013; SHERBONDY et al. 2010]. Il sera intéressant d’utiliser ces outils pour comparer les tractogrammes avec et sans *a priori* anatomiques et microstructurels. Notamment, *COMMIT* [DADUCCI et al. 2014] optimise un paramètre de taille axonale pour expliquer le signal de diffusion (voir section 2.3.2). Il sera possible de comparer ce paramètre avec le diamètre moyen obtenu par *AxTract*. De plus, cela permettra d’identifier des régions où les connaissances *a priori* modifient l’erreur entre les données de diffusion et le tractogramme optimisé par *COMMIT*.

D’autre part, la tractographie peut être résumée par un profil de connectivité région à région par une matrice de connectivité [par exemple HAGMANN et al. 2007; HAGMANN et al. 2008; FORNITO et al. 2013]. Dans la section B, nous présentons des travaux préliminaires comparant les profils de connectivité de plusieurs algorithmes de tractographie pour plusieurs acquisitions du même sujet (distances intra-sujets) et pour plusieurs sujets (distances inter-sujets). Nous montrons qu’avec ces multiples acquisitions, il est possible d’évaluer la reproductibilité des algorithmes de tractographie

CONCLUSION

sur des données *in-vivo*. De plus, la spécificité des algorithmes de tractographie peut être évaluée en comparant la distance moyenne intra-sujet et inter-sujet. Un bon algorithme de tractographie devrait minimiser les distances intra-sujets (reproductibilité), tout en maximisant les distances inter-sujets (spécificité). Notamment, nous montrons que l'algorithme de tractographie probabiliste testé offre un ratio distance inter-sujet à distance intra-sujet supérieur à l'algorithme de tractographie déterministe. Ce cadre offre le potentiel d'évaluer l'impact de l'information microstructurale sur les profils de connectivité estimés. Pour ce faire, des données provenant de plusieurs acquisitions de plusieurs sujets et permettant l'estimation de mesures microstructurelles seront nécessaires.

Vers des méthodes cliniquement réalisables

En plus de la validation, il sera important de diminuer le temps d'acquisition requis dans l'estimation des propriétés microstructurelles et dans la reconstruction par tractographie avec *a priori* microstructurels. Les méthodes proposées dans cette thèse dépendent de protocoles d'acquisitions longs (552 mesures, 89 minutes d'acquisition) [SETSOMPOP et al. 2013] et d'appareils IRM état de l'art (force maximum des gradients de diffusion de 300 mT/m)[VAN ESSEN et al. 2012]. DYRBY et al. [2012] ont montré qu'il est possible de mesurer l'information microstructurale avec moins de mesures de diffusion (300) et des requis matériel plus faible (force maximum des gradients de diffusion de 60 mT/m). Il sera d'intérêt d'optimiser le protocole d'acquisition en évaluant quantitativement la tractographie sur des données *in vivo* et sur des données simulées.

Finalement, l'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion est une modalité d'imagerie unique de l'architecture cérébrale, à partir de laquelle les propriétés microscopiques et macroscopiques des tissus cérébraux peuvent être mesurées *in-vivo*. Nous devons poursuivre le développement des méthodes de reconstruction de la structure de la matière blanche afin d'augmenter leur applicabilité clinique. L'estimation du connectome structurel du cerveau est crucial pour mieux comprendre son développement, sa plasticité et son fonctionnement.

Annexe A

Tractographie informée par le propagateur de diffusion et la microstructure

| | | |
|------------|--|------------|
| A.1 | Introduction | 123 |
| A.2 | Theory | 124 |
| A.3 | Methods | 128 |
| A.3.1 | AxTract : Microstructure-driven Tractography | 128 |
| A.4 | Dataset | 131 |
| A.4.1 | Human Dataset | 131 |
| A.4.2 | Synthetic Dataset | 131 |
| A.5 | Results | 131 |
| A.6 | Discussion and Conclusion | 134 |

Résumé

Nous proposons une méthode estimant de façon simultanée les caractéristiques microstructurelles et la structure des faisceaux de matière blanche. Les développements récents en imagerie par résonance magnétique de diffusion permettent de mesurer le propagateur de diffusion *in-vivo* avec des acquisitions de données ayant des *b-value* allant jusqu'à $10,000 \text{ s/mm}^2$. En représentant le signal de diffusion sur une base continue, par exemple avec la méthode *Mean Apparent Propagator (MAP) MRI* [OZARSLAN et al. 2013], nous pouvons estimer des propriétés microstructurelles des tissus biologiques. Pourtant, les algorithmes de tractographie actuels reposent essentiellement sur l'information d'orientation extrait du signal de diffusion sans considérer la microstructure de la matière blanche. Cela limite les performances de la tractographie, en particulier dans les régions où l'organisation de la matière blanche est complexe. Par exemple, deux faisceaux parallèles de matière blanche sont indistinguables en ne considérant que l'information d'orientation dans le voxel. Pour résoudre cette problématique, nous proposons d'abord d'utiliser la méthode MAP MRI pour étendre les modèles théoriques proposés par CALLAGHAN [1995] décrivant la distribution du diamètre axonal dans les tissus de matière blanche. Ensuite, un algorithme de tractographie et d'estimation du diamètre axonal est proposé, permettant de réduire les erreurs de reconstruction. La méthode est validée avec des données simulées et avec des données *in-vivo* du *Human Connectome Project*.

Contributions

- Formulation paramétrique du propagateur de diffusion pour la diffusion de la molécule d'eau dans un compartiment cylindrique.
- Mesure d'un indice du diamètre axonal moyen par le propagateur de diffusion.
- Algorithme de tractographie reconstruisant des faisceaux parallèles de matière blanche superposés, en utilisant l'information microstructurelle.

Commentaires

L'article a été présenté à la conférence internationale *Information Processing in Medical Imaging* (IPMI), juin 2015, Isle of Sky, Écosse, pp. 675–686.

AxTract: microstructure-driven tractography based on the ensemble average propagator

Gabriel Girard^{1,2}, Rutger Fick², Maxime Descoteaux¹, Rachid Deriche², Demian Wassermann²,

¹Département d'informatique, faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

²Équipe-projet Athena, INRIA Sophia Antipolis - Méditerranée, Sophia Antipolis, France

Keywords: White Matter Tractography, Diffusion MRI, Microstructure, Axon Diameter Index, Multi-Shell Acquisition

Abstract

We propose a novel method to simultaneously trace brain white matter (WM) fascicles and estimate WM microstructure characteristics. Recent advancements in diffusion-weighted imaging (DWI) allow multi-shell acquisitions with b-values of up to $10,000 \text{ s/mm}^2$ in human subjects, enabling the measurement of the ensemble average propagator (EAP) at distances as short as $10 \mu\text{m}$. Coupled with continuous models of the full 3D DWI signal and the EAP such as Mean Apparent Propagator (MAP) MRI, these acquisition schemes provide unparalleled means to probe the WM tissue *in vivo*. Presently, there are two complementary limitations in tractography and microstructure measurement techniques. Tractography techniques are based on models of the DWI signal geometry without taking specific hypotheses of the WM structure. This hinders the tracing of fascicles through certain WM areas with complex organization such as branching, crossing, merging, and kissing that are indistinguishable using the orientation-only part of the DWI signal. Microstructure measuring techniques, such as AxCaliber, require

the direction of the axons within the probed tissue before the acquisition as well as the tissue to be highly organized. Our contributions are twofold. First, we extend the theoretical DWI models proposed by Callaghan et al. to characterize the distribution of axonal calibers within the probed tissue taking advantage of the MAP-MRI model. Second, we develop a simultaneous tractography and axonal caliber distribution algorithm based on the hypothesis that axonal caliber distribution varies smoothly along a WM fascicle. To validate our model, we test it on *in-silico* phantoms and on dataset of the *Human Connectome Project*.

A.1 Introduction

In recent years, Diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) has empowered the analysis of the brain’s white matter (WM) anatomy and its relationship with function and pathologies. DWI has provided great tools to advance the study of neuroscience and neuropathology. However, the relationship between the measures obtained from the DWI signal and their underlying biological process is still unclear. In this work, we build upon current advances in DWI acquisition and signal modelling to develop a new technology to trace WM fascicles while simultaneously characterizing the distribution of axonal calibers (i.e. diameters) within the fascicle. In doing this, we expect to provide better tools to characterize the WM. Examples of these possible applications could be pathology-oriented, for instance through the detection of axonal swelling and quantification of the connectivity between two cortical areas; or neuroscience oriented, as axonal caliber has been shown to be closely related to the efficiency of electrical signal propagation within the axons [Ritchie 1982].

Despite recent advances in axonal caliber quantification from DWI, to the best of our knowledge, none of them has been used to improve tractography at the moment of the tract tracing process. Two post-processing approaches to combine microstructure information and tractography have been proposed [Daducci et al. 2014; Sherbondy et al. 2010]. To solve complex WM areas (e.g. branching, crossing, merging, and bottlenecks), these approaches reject tracts from a full brain tractography based on microstructure information. This is sensitive to the choice of the tractography algorithm used, since this requires all plausible configurations of tracts inside the complex region. Our novel tractography algorithm, AxTract, addresses the complex configuration problem differently. AxTract incorporates the axonal caliber estimation in the tractography algorithm and uses it during the tracing process. This produces tracts with embedded microstructure information and enables the possibility of solving the tracing through WM areas using axonal calibers information.

In developing AxTract to be useful for reasonably long DWI acquisitions, we base our model solely on the ensemble average propagator (EAP) [Ozarslan et al. 2013] at a fixed gradient separation time. This relaxes the requirements of axonal caliber estimation techniques such as AxCaliber [Assaf et al. 2008] and ActiveAx [Alexander

A.2. THEORY

et al. 2010] which focus on the signal attenuation and need a sampling over different gradient separation times. Our approach has the main advantage of simultaneously modelling, through the Fourier slice theorem, all measurements on the perpendicular plane to the cylinder population. To prove the soundness of our model, we developed the first contribution of this work: a generalized return-to-axis probability (RTAP) measure [Ozarslan et al. 2013] showing that even at gradient separation times used in current clinical protocols, axonal caliber can be quantified. This enabled our second contribution: the AxTract algorithm which estimates axonal caliber during the tractography process using it as a prior for the traced tract.

A.2 Theory

The DWI signal within a voxel measures diffusion of water particles within different compartments, such as axons and astrocytes. It is possible to characterize the diffusion process as the displacement probability density of water particles within these compartments, the ensemble average propagator (EAP) [Ozarslan et al. 2013]:

$$\bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta) = \sum_{c \in C} \rho_c(\mathbf{r}') \int_{\mathbb{R}^3} P_0(\mathbf{r}'; c) P_c(\mathbf{r}; \mathbf{r}', \Delta) d\mathbf{r}' \quad (\text{A.1})$$

where \mathbf{r}' , \mathbf{r} are the particle's start and end positions; Δ the diffusion time; C is the set of compartments; $\rho_c(\mathbf{r}')$ is the probability of \mathbf{r}' being inside compartment c ; P_0 the probability of the initial position in c ; and P_c the compartment-specific propagator. The EAP is related to the attenuation of the DWI signal by the Fourier transform:

$$E(\mathbf{q}; \Delta) = \mathcal{F}_{\mathbf{r}-\mathbf{r}'} \left\{ \bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta) \right\} (\mathbf{q}),$$

Within the study of the human brain WM, the axons present a specific interest. Within a voxel, axons can be modelled as cylindrical segments, for which specific formulations of P and E exist [Callaghan 1995]. In compartments where diffusion takes place within a set of cylinders oriented along direction \mathbf{r}_{\parallel} with negligible tortuosity and permeability, the displacement $\mathbf{r} - \mathbf{r}'$ is decomposable in the parallel and perpendicular directions to the cylinder [Assaf et al. 2004]. We write this as

A.2. THEORY

$\mathbf{r} - \mathbf{r}' = (\mathbf{r}_{\parallel} - \mathbf{r}'_{\parallel}) + (\mathbf{r}_{\perp} - \mathbf{r}'_{\perp})$ leading to separable formulations of P and E [Assaf et al. 2004]:

$$\begin{aligned}\bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta) &= \bar{P}(\mathbf{r}_{\parallel} - \mathbf{r}'_{\parallel}; \Delta) \bar{P}(\mathbf{r}_{\perp} - \mathbf{r}'_{\perp}; \Delta) \\ &= \int_{\mathbb{R}} P_0(\mathbf{r}'_{\parallel}) P_{c_{\parallel}}(\mathbf{r}_{\parallel} - \mathbf{r}'_{\parallel}; \Delta) d\mathbf{r}'_{\parallel} \int_{\mathbb{R}^2} P_0(\mathbf{r}'_{\perp}) P_{c_{\perp}}(\mathbf{r}_{\perp} - \mathbf{r}'_{\perp}; \Delta) d\mathbf{r}'_{\perp} \quad (\text{A.2}) \\ E(\mathbf{q}; \Delta) &= E(\mathbf{q}_{\parallel}; \Delta) E(\mathbf{q}_{\perp}; \Delta).\end{aligned}$$

This decomposition enables the use of theoretical models for P_c [Callaghan 1995]. If the propagator P_c is measured at a cylinder of cross-sectional area A and it's filled with water with diffusion coefficient D , we derive the following expressions [Callaghan 1995]:

$$\begin{aligned}P_{cyl_{\parallel}}(\mathbf{r}_{\parallel}; \mathbf{r}'_{\parallel}, \Delta) &= \frac{e^{-\frac{\|\mathbf{r}_{\parallel} - \mathbf{r}'_{\parallel}\|^2}{4D\Delta}}}{\sqrt{2\pi D\Delta}} \\ P_{cyl_{\perp}}(\mathbf{r}_{\perp}; \mathbf{r}'_{\perp}, \Delta, A) &= \sum_{nk} 2^{1_{n=0}} \left(e^{-\frac{\pi\gamma_{nk}^2 D\Delta}{A}} \frac{\gamma_{nk}^2}{J_n(\gamma_{nk}^2)(\gamma_{nk}^2 - n^2)A} \right. \\ &\quad \left. J_n\left(\frac{\sqrt{\pi}\gamma_{nk}\|\mathbf{r}_{\perp}\|}{\sqrt{A}}\right) J_n\left(\frac{\sqrt{\pi}\gamma_{nk}\|\mathbf{r}'_{\perp}\|}{\sqrt{A}}\right) \cos(n\theta) \cos(n\theta') \right) \quad (\text{A.3})\end{aligned}$$

where $1_{n=0}$ is the indicator function for $n = 0$, θ and θ' are the respective angles of \mathbf{r}_{\perp} and \mathbf{r}'_{\perp} when expressed in polar coordinates in their respective plane perpendicular to \mathbf{r}_{\parallel} and \mathbf{r}'_{\parallel} , J_n is the n -th cylindrical Bessel function and γ_{kn} the k -th the root of its derivative: $J'_n(\gamma_{kn}) = 0$.

Having a specific model for cylindrical compartments, i.e. axons, we can derive the theory to estimate the axonal cross-sectional area. Different techniques to capitalize the theoretical model in Equation A.3 for cylinder compartments and measure axonal radii have been proposed. The main exponents of these are AxCaliber [Assaf et al. 2008]; ActiveAx [Alexander et al. 2010]; and the Return-to-Axis-Probability (RTAP) [Ozarslan et al. 2013]. However, the applicability of these techniques is limited, even in current state-of-the-art whole human brain acquisitions such as the HCP project: AxCaliber relies on a relatively dense sampling along the q and Δ dimensions; ActiveAx estimates a single-parameter which experimentally correlates

A.2. THEORY

with the mean caliber without an explicit formal relationship to it; and RTAP which needs very large diffusion times (Δ) for the perpendicular EAP to become [Ozarslan et al. 2013]

$$\bar{P}_{cyl\perp}(\mathbf{r}_\perp; \mathbf{r}'_\perp; A, \Delta) \xrightarrow{\Delta \rightarrow \infty} \frac{4 \cos^{-1} \left(\frac{\|\mathbf{r}_\perp\| \sqrt{\pi}}{2\sqrt{A}} \right) - \frac{\|\mathbf{r}_\perp\| \sqrt{\pi}}{2\sqrt{A}} \sqrt{4 - \frac{\|\mathbf{r}_\perp\|^2 \pi}{A}}}{2\pi A}$$

and converge to the reciprocal of the cross-sectional area of the axonal population

$$\text{RTAP}(\Delta) = \int_{\mathbb{R}^2} E_\perp(\mathbf{q}_\perp; \Delta) d\mathbf{q}_\perp = \bar{P}_{cyl\perp}(\mathbf{0}, \Delta) \xrightarrow{\Delta \rightarrow \infty} A^{-1}.$$

The first contribution of our work is to prove that, even at small Δ values, the propagator along the cylinder has a specific relationship with the distribution of cross-sectional areas in a cylinder population. *We base our model on the EAP as opposed to the AxCaliber and RTAP approaches which focus on the signal attenuation.* This has the main advantage of simultaneously modelling, through the Fourier slice theorem, all measurements on the perpendicular plane to the cylinder population. We start our model in the style of AxCaliber and “infinite Δ ” RTAP and attach a density to the cross-sectional area of a cylinder population. Our density is based on three hypotheses given by Ozarslan et al. [2013]. First, each particular cylinder’s contribution to the overall signal is proportional to the ratio of water particles in it, which is in direct relationship with the cylinder’s cross-sectional area. Second, the cylinder population is Gamma-distributed [Assaf et al. 2008]. This leads to specific EAP formulation, Equation A.1, for N cylinders:

$$\bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta, \alpha, \beta, N) = \sum_{i=1}^N \frac{A_i}{\sum_j^N A_j} \bar{P}_{cyl}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta, A), \quad A_i \sim \Gamma(\alpha, \beta), \quad (\text{A.4})$$

where each A_i is an independent and identically distributed random variable with Gamma distribution, of shape α and rate β , of the cross-sectional area. Finally, our third hypothesis assumes that the population is large enough to be approximated by

A.2. THEORY

an infinite number of cylinders. Combining Equations A.1 and A.4

$$\bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta, \alpha, \beta) = \lim_{N \rightarrow \infty} \bar{P}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta, \alpha, \beta, N) = \quad (\text{A.5})$$

$$\int_0^\infty \frac{A f(A; \alpha, \beta)}{\alpha \beta^{-1}} \bar{P}_{cyl}(\mathbf{r} - \mathbf{r}'; \Delta, A) dA \quad (\text{A.6})$$

where the integral over A takes in account all possible cross-sectional areas; $f(A; \alpha, \beta)$ is the probability density function of a Gamma distribution with shape α and rate β ; and $\alpha \beta^{-1}$ is the average cross-sectional area under the distribution $\Gamma(\alpha, \beta)$. By using the separability of the EAP (see Equation A.2) and assuming a uniform probability of finding a water particle within the cylinder population, we marginalize Equation A.5 for the return-to-axis probability, i.e. $\mathbf{r}'_{\perp} = \mathbf{r}_{\perp}$,

$$\bar{P}_{\perp}(\mathbf{0}; \Delta, \alpha, \beta) = \int_0^\infty \frac{A f(A; \alpha, \beta)}{\alpha \beta^{-1}} \int_{\mathbb{R}^2} P_0(\mathbf{r}; A) P_{cyl_{\perp}}(\mathbf{r}; \mathbf{r}, \Delta, A) d\mathbf{r} dA \quad (\text{A.7})$$

where $P_0(\mathbf{r}; A)$ is the uniform distribution of \mathbf{r} within the disc of surface A .

Then, replacing Equation A.3 into Equation A.7, we reach our first result

$$\begin{aligned} \bar{P}_{\perp}(\mathbf{0}; \Delta, \alpha, \beta) &= \frac{(D\Delta\pi)^{\frac{\alpha-1}{2}}}{\beta^{\frac{-1-\alpha}{2}} \Gamma(\alpha)} \sum_{nk} 2^{1_{n=0}} \gamma_{nk}^{\alpha} K_{\alpha-1} \left(2\gamma_{nk} \sqrt{D\Delta\pi\beta} \right) R_n(\gamma_{nk}) \\ R_n(\gamma) &\triangleq \frac{\gamma \left(J_n^2(\gamma) + J_{n+1}^2(\gamma) \right) - 2nJ_n(\gamma)J_{n+1}(\gamma)}{J_n^2(\gamma)(\gamma^2 - n^2)} \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

where K is the modified Bessel function. Finally, the calculating $P_{\perp}(\mathbf{0}; \Delta, \alpha, \beta)$ from the 3D signal combining Equations A.8 and A.2 is the same as RTAP

$$\int_0^\infty \bar{P}(\mathbf{r}_{\parallel} r + \mathbf{r}_{\perp} 0) dr = \int_0^\infty \bar{P}_{\parallel}(r; \Delta) dr \bar{P}_{\perp}(\mathbf{0}; \Delta, \alpha, \beta) = \frac{1}{2} \bar{P}_{\perp}(\mathbf{0}; \Delta, \alpha, \beta)$$

This characterization of P_{\perp} in the case of an axonal population has two main advantages: first, it doesn't depend on a very large Δ for its relationship with the axonal radii to be true; second, as a corollary of the relationship between the EAP P_{\perp} and the attenuation E_{\perp} , Equation A.8 aggregates information from all measurements perpendicular to the cylinder population and, by using a full 3D model with analytic

A.3. METHODS

Fourier transform such as Mean Apparent Propagator (MAP) MRI [Ozarslan et al. 2013], takes advantage of the full extent of q-space measurements in the acquisition protocol.

A.3 Methods

A.3.1 AxTract: Microstructure-driven Tractography

Model Fitting

The main purpose of our novel tractography algorithm, AxTract, is to simultaneously trace WM fascicle and estimate their axonal caliber. The main hypothesis driving AxTract is that the average caliber of the axons composing a tract varies slowly along its pathway.

To formulate our algorithm we start from the classical equation driving streamline tractography [Basser et al. 2000]:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{t}(s), \quad \mathbf{t}(0) = \mathbf{t}_0 \quad (\text{A.9})$$

where the curve $\mathbf{r}(s)$ is the streamline tracing the WM fascicle that traverses \mathbf{t}_0 , and $\mathbf{t}(s)$ is the tangent vector to $\mathbf{r}(s)$, and taken to be the eigenvector corresponding to the maximal eigenvalue of the diffusion tensor (DT). More generally, using the DTI EAP model, $\mathbf{t}(s)$ is equivalent to the direction of maximal diffusion probability

$$\mathbf{t}(s) = \arg \max_{\hat{\mathbf{r}} \in \mathbb{R}^3, \|\hat{\mathbf{r}}\|=1} \text{ODF}(\hat{\mathbf{r}}; s),$$

where ODF is the orientation distribution function [Tuch 2004]

$$\text{ODF}(\hat{\mathbf{r}}; s) = \int_0^\infty \bar{P}(\hat{\mathbf{r}}r) \rho(r) dr, \quad \hat{\mathbf{r}} \in \mathbb{R}^3, \|\hat{\mathbf{r}}\| = 1,$$

with $\rho(r)$ a function of the area element of the sphere, such as $\rho(r) = r^2$ [Tristán-Vega et al. 2009].

Algorithms based on Equation A.9 rely on the hypothesis that fiber tracts are

A.3. METHODS

locally tangent to direction of maximal diffusion probability. Specifically, the DT model cannot express complex geometries such as tract crossings and kissings. Hence, several algorithms have been proposed to extend this algorithm and be able to trace through these geometries [e.g. Tournier et al. 2012; Tristán-Vega et al. 2009; Tuch 2004]. These algorithms rely on the same hypothesis of that the direction of maximum probability is enough to trace these tracts and add, in one way or another, a new hypothesis of preservation of the previous tracking direction.

With AxTract, we aim to preserve not only direction but average axonal caliber, adding a biologically-driven hypothesis and enabling to traverse complex structures with more confidence on the results. At each point along the tract, we fit a model of the EAP based on the theoretical models presented in Section A.2. We develop a multi-compartment fitting model to separate the EAP data corresponding to a particular population from other compartments. Hence, we assign to each ODF peak an EAP formulation for a cylindrical population and we add to the whole ensemble an isotropic tensor representing the combination of extra-cellular water and spherical compartments such as astrocytes. The formulation of our tract-point model

$$\begin{aligned} \bar{P}_{fit}(\mathbf{r}; D, f_1, \dots, f_N, A_1, \dots, A_N, d_1, \dots, d_N) = \\ \sum_i^N f_i \bar{P}_{cyl}(\mathbf{r}; A_i, d_i) + (1 - \sum_i^N f_i) \bar{P}_{ec}(\mathbf{r}; D), \quad \sum_i^N f_i \leq 1, f_i \in [0, 1] \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

where N is the number of non-collinear tracts crossing that point, namely of ODF peaks; A_i the average calibers; d_i the tract orientation; \bar{P}_{cyl} the propagator of a cylindrical ensemble, where for implementation speed, we assume a large diffusion time. $\bar{P}_{ec}(\mathbf{r}, D)$ is the extra-cylindrical compartment propagator accounting for free and isotropically restricted water:

$$\bar{P}_{ec}(\mathbf{r}, D) = \frac{\exp\left(-\frac{1}{4D\tau} \mathbf{r}^T \mathbf{r}\right)}{\sqrt{2\pi D\tau}^3}, \quad D \in \mathbb{R}_{>0}$$

and f are the mixing factors.

Then, for a given an EAP $\bar{P}(\mathbf{r})$, we fit our model in Equation A.10 by minimizing

A.3. METHODS

the squared loss function with combined global-local optimisers

$$\operatorname{argmin}_{D, f_1, \dots, f_N, A_1, \dots, A_N} = \int_{\mathbb{R}^3} [\bar{P}(\mathbf{r}) - \bar{P}_{fit}(\mathbf{r}; D, f_1, \dots, f_N, A_1, \dots, A_N, d_1, \dots, d_N)]^2 d\mathbf{r} \quad (\text{A.11})$$

To fit Equation A.11 and to extract the ODF peaks, we use a continuous representation of \bar{P} which is analytically estimated from the DWI signal attenuation, MAP-MRI [Ozarslan et al. 2013]. This provides us with the means to obtain the ODF peaks and optimize our objective function over a dense sampling on \mathbf{r} .

Tractography

Streamlines propagate in a WM volume and stop when a position outside the volume is reached [Tournier et al. 2012]. The tracking process propagates a seed from the initial position (placed within the volume) following diffusion properties. To obtain these properties, the signal at the tracking position is obtained with trilinear interpolation of the DWIs. Then, MAP-MRI is used to represent the signal locally [Ozarslan et al. 2013], from which the ODF peaks are extracted. Using the peak directions and the signal representation from MAP-MRI, AxTract estimates each peak’s caliber (see Equation A.11). The streamline propagation follows the peak with the estimated axonal caliber closest to the median caliber of the current streamline. The estimated streamline caliber is given by median caliber over previous tracking directions for a fixed maximum distance of $5mm$. Peaks forming an angle greater than $\theta = 75^\circ$ with the previous tracking direction are discarded from the selection to enforce smoothness in streamline reconstruction [Tournier et al. 2012]. The tracking stops if no peaks are available. The initial tracking direction is set to the direction associated with the maximum value of the ODF locally. Once the tracking stops, it is re-initiated in the opposite initial direction to form the complete streamline. Additionally, we fixed the tracking discrete step size to $0.5mm$.

A.4 Dataset

A.4.1 Human Dataset

We used the Human Connectome Project (HCP) MGH adult diffusion dataset (subject mgh1010) [Setsompop et al. 2013]. The diffusion acquisition scheme consists of 552 volumes with b-values ranging from 1000 to 10,000 s/mm^2 ($\delta = 12.9ms$, $\Delta = 21.8ms$). The data were acquired using at 1.5mm isotropic voxel size using a Spin-echo EPI sequence (TR/TE 8800/57ms).

A.4.2 Synthetic Dataset

We used Phantomas [Caruyer and Verma 2014] to generate *in silico* data using the acquisition scheme of the HCP dataset. The DWI signal is simulated in each voxel based on the Numerical Fiber Generator [Close et al. 2009]. The simulated signal is obtained using a hindered and restricted diffusion model [Assaf and Basser 2005], and adding Rician noise. Synthetic data with signal-to-noise ratio (SNR) of 20 and 100 are used in this study.

A.5 Results

Figure A.1 shows the error in caliber estimation using Equation A.11, varying the axon population caliber. Figure A.1 (a, b) shows the caliber estimation in a single axon population per voxel. Figures A.1 (c, d) show caliber estimation of two axon populations crossing at 90° in a voxel (SNR=100, 20), with a constant axon caliber of $12\mu m$ for the second axon population. Figure A.2 shows estimated calibers in the corpus callosum (CC) on *in vivo* data. The algorithm is able to recover various calibers that are spacially consistent, with lower calibers in the genu and in the splenium than in the body of the CC (see Figure A.2 (b)).

We further test Equation A.11 in kissing configuration. Figure A.3 (a-c) shows the synthetic kissing dataset. The right fiber ($4\mu m$) is predominant on the ODFs image (see Figure A.3 (a)). This can also be observed in the EAP at low radius (see Figure A.3 (b)). At higher radii (see Figure A.3 (c)), both fibers are visible in crossing

A.5. RESULTS

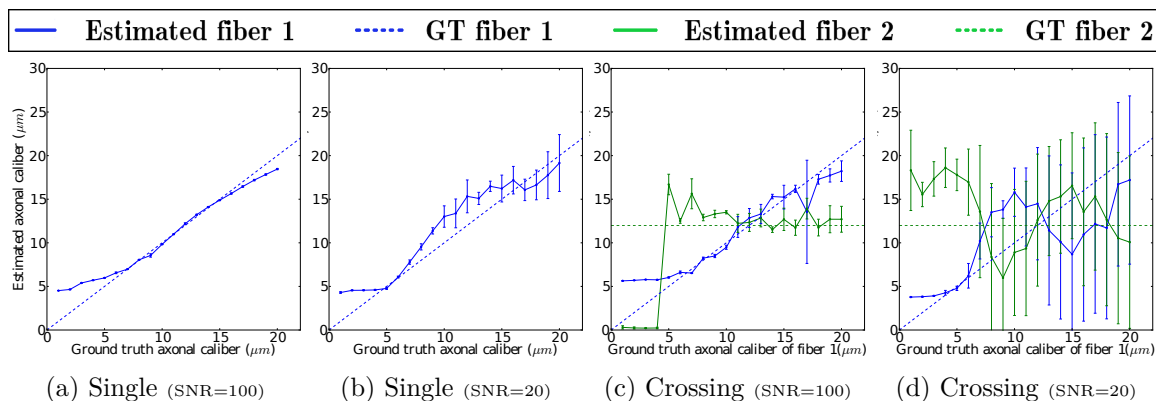


Figure A.1: Error on synthetic fiber calibers estimation using Equation A.11. (a, b) Single fiber caliber estimation. The ground truth caliber is shown by the dashed blue line. (b, d) 90° crossing fibers caliber estimation. The second fiber has a constant caliber of $12\mu\text{m}$ shown by the dashed green line.

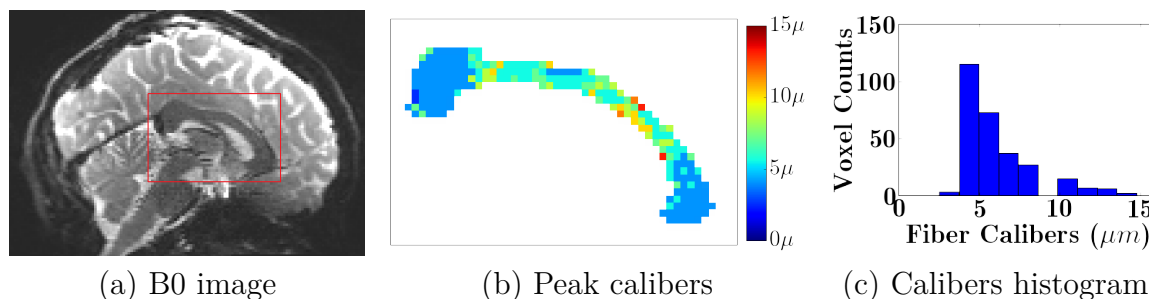


Figure A.2: Axonal caliber estimation in the CC using HCP data. Caliber was estimated in the maximum direction of the ODF. Calibers are lower in the genu and in the splenium than in the body of the CC.

regions. However, when both fiber crosses at less than 20° , only one peak appears and it is biased in the direction of the fiber with the smallest axonal caliber. ODFs peaks are shown in Figure A.3 (d). Figure A.3 (e, f) shows in each voxel the peak with the highest and lowest caliber value. This can be observed quantitatively in Figure A.4 on the histogram of peaks caliber and on the caliber map, for both SNR=100 and SNR=20.

Figure A.5 shows a comparison of deterministic ODF tractography and AxTract on a synthetic kissing configuration. All streamlines connecting valid fascicle extremities are shown in blue (left fiber fascicle) or green (right fiber fascicle) and other streamlines

A.5. RESULTS

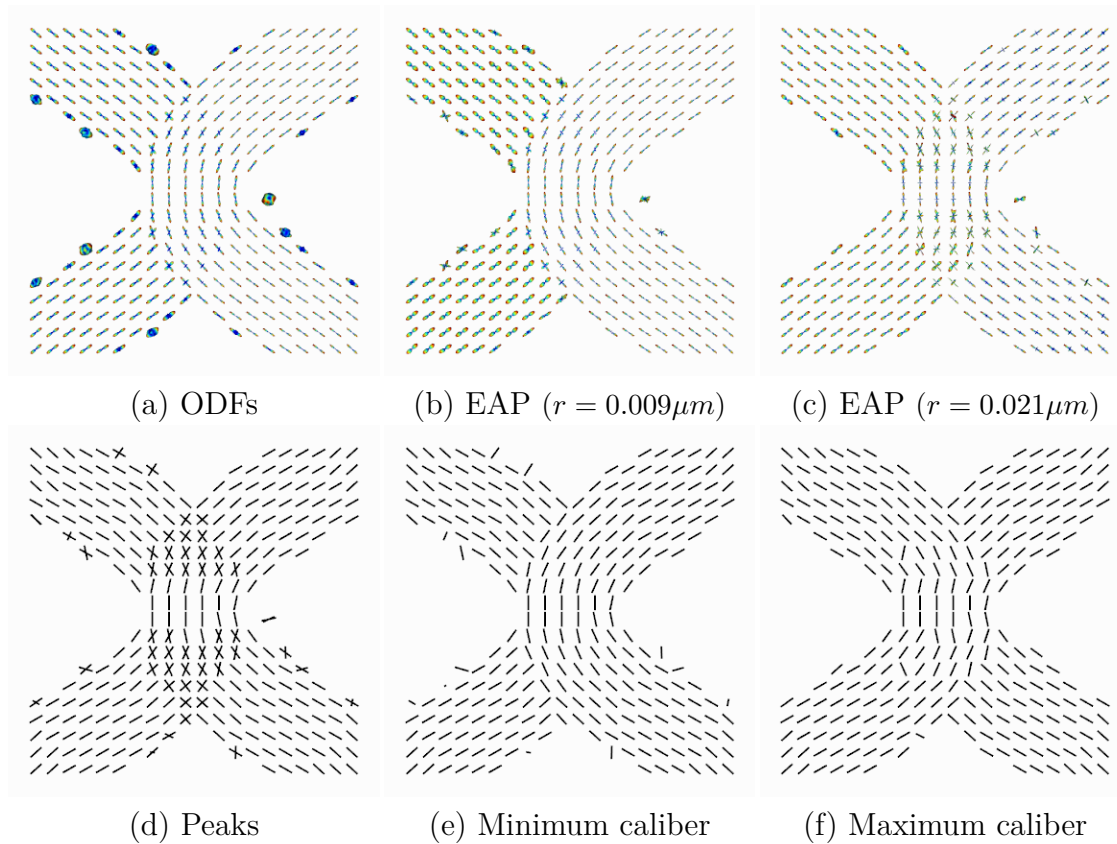


Figure A.3: Synthetic kissing configuration dataset at SNR=20. The fiber on the left has a caliber of $12\mu m$ and the fiber on the right has a caliber of $4\mu m$. (a) ODFs, (b, c) EAP value at fixed radii r , (d) peaks extracted from ODFs, (e, f) peaks with the minimum, respectively the maximum, caliber in each voxel.

(invalid or incomplete) are shown in red. The deterministic tractography is not able to reconstruct the fascicle on the left side. Streamlines are deviated in the right fascicle which has higher diffusion properties. Single peak voxel tends to be biased in the direction of the fiber with the lowest caliber, as shown in Figure A.3 (d). AxTract, using microstructure information, successfully reconstructed both WM fascicles (see Figure A.5 (b,d)).

A.6. DISCUSSION AND CONCLUSION

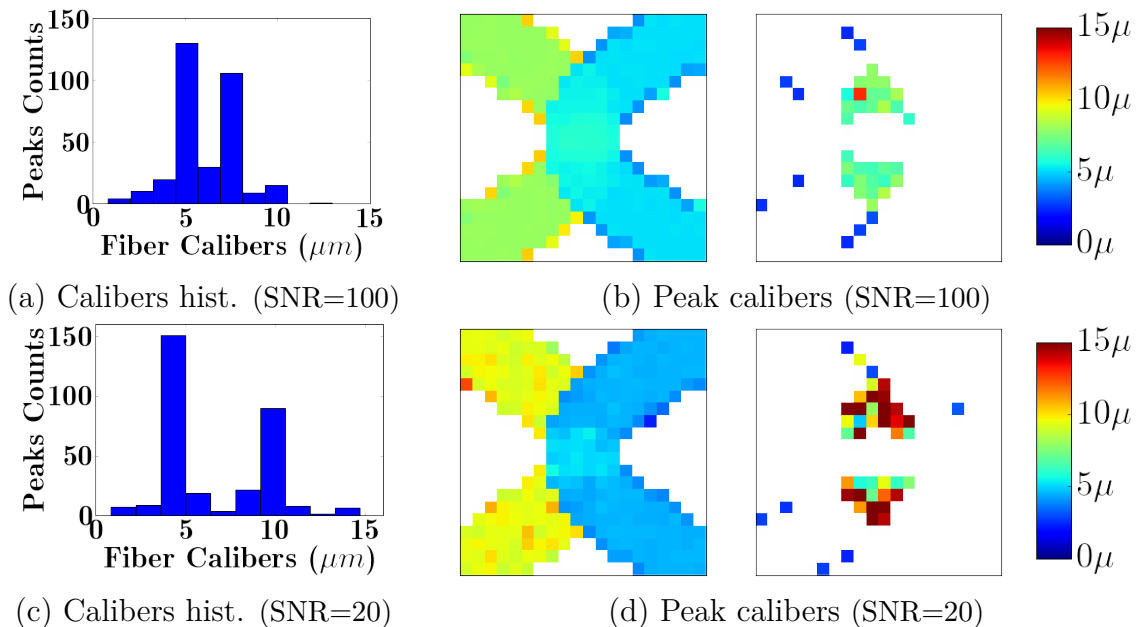


Figure A.4: Peaks caliber estimation using Equation A.11. The fiber on the left has a caliber of $12\mu\text{m}$ and the fiber on the right has a caliber of $4\mu\text{m}$. (a, c) Histograms of estimated calibers for all peaks, (b, d) spacial maps of peaks with lowest caliber estimated on the left and the highest caliber on the right. The top row shows results with SNR=100 and the bottom row with SNR=20.

A.6 Discussion and Conclusion

In this paper, we introduced a novel algorithm to simultaneously perform tractography and axonal caliber estimation. In doing this, our algorithm is able to use the axonal caliber as a prior to trace fascicles through complex WM areas such as kissings.

Simplified parametric formula for the EAP in a cylindrical population:

The first contribution of our work is to establish the grounds for axonal caliber measurement on DWI acquisitions which holds when the diffusion time Δ is short. We based our analysis on the theoretical models for diffusivity within cylinders provided by Callaghan [1995] and derived a series-based expression of the EAP at limited Δ in terms of the axonal caliber. Our resulting formula (Equation A.8) shows that, even at limited Δ , RTAP is an estimator of axonal caliber. Moreover, through the Fourier slice theorem, the EAP along the axis parallel to the cylinder population

A.6. DISCUSSION AND CONCLUSION

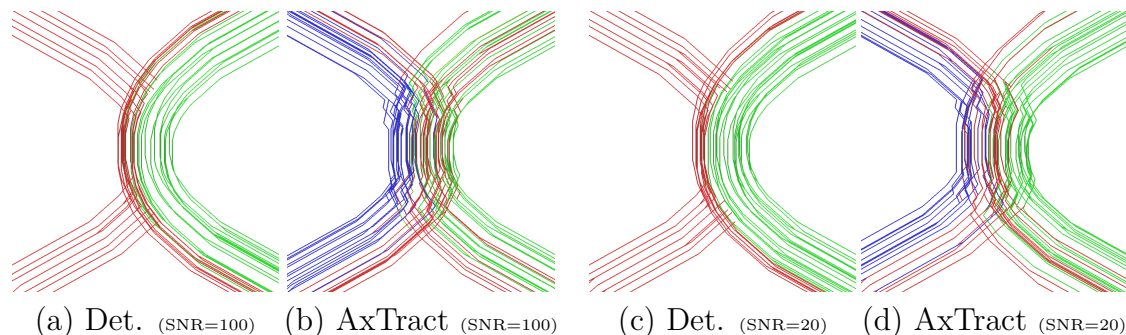


Figure A.5: Comparison of deterministic ODF tractography and AxTract on synthetic kissing configuration (left fascicle caliber= $12\mu m$, right fascicle caliber= $4\mu m$). All streamlines connecting valid fascicle extremities are shown in blue (left fiber) and green (right fiber), other streamlines are shown in red. The deterministic tractography is not able to reconstruct the fascicle on the left side. Streamlines deviate in the right fascicle with lower caliber. Although not perfect, AxTract is able to recover valid streamlines from both fascicles and reduced the number of invalid connections.

aggregates information of the signal attenuation on whole plane perpendicular to the cylinders, providing a simplified mean to use all information available from a multi-shell acquisition for caliber estimation.

Average Axonal caliber is measurable through the EAP at limited Δ :

Having grounds for using RTAP to measure axonal caliber at limited Δ , we proceeded to test its sensitivity in different scenarios. Figure A.1 (a) showed, in synthetic experiments, that RTAP clearly distinguishes various axonal calibers in single axon population cases. This is further supported by Figure A.2 where various calibers are recovered in the human corpus callosum. As show by McNab et al. [2013], the recovered calibers are generally higher in the body of the CC than in the genu and the splenium of the CC. However, no axonal calibers difference was observed between the genu and the splenium of the CC in this single subject. Further investigation is required to quantify the difference between AxCaliber axonal caliber estimation and AxTract. Nevertheless, Figure A.2 shows that axon populations with various caliber can be identified *in vivo*, which can be used within the choice of the propagation direction of the tractography.

AxTract effectively solves kissings using axonal caliber as a prior: In fiber crossing regions, AxTract distinguishes axonal caliber population, specially at low

A.6. DISCUSSION AND CONCLUSION

noise level (see Figures A.1, A.4). Even though the estimation is not as accurate as in single population cases, it showed improvements in the streamline reconstruction, both at SNR=20 and SNR=100 (see Figure A.5). The median caliber estimated locally seems to be robust to misestimation of the caliber at some of the tracking steps. We can observe in Figure A.5 that the tractography needs in some cases to follow peaks with higher local deviations to keep following the fascicle with the closest caliber. Always following peaks with the lowest local deviation, as with deterministic peak tractography, leads to error in the kissing configuration reconstruction. A smaller tracking step size would help following the fascicle tangent direction and reduce the maximum deviation angle θ parameter, thus producing a smoother WM pathway reconstruction. AxTract allows the streamline propagation to follow pathways otherwise not explored by the deterministic tractography. Those results are preliminary, but expose a potential use of the microstructural information in tractography to properly reconstruct complex WM architectures such as kissing and branching configurations. Future work on full brain WM reconstruction is planned. The main limitation of the current implementation is the computational requirements.

To conclude, in this work we presented AxTract, a novel algorithm that uses simultaneous axonal caliber estimation and tractography to resolve WM fascicle tracking through areas of complex WM configurations. In order to develop this algorithm, we provided mathematical grounds for the feasibility of caliber estimation and evidence for both *in silico* and human data. Finally, we tested our tractography algorithm which was able to tract through a fiber kissing using a priori information of the traced fascicle which was previously not possible.

Acknowledgments. Human brain data were provided by the Human Connectome Project (HCP; Principal Investigators: Bruce Rosen, M.D., Ph.D., Arthur W. Toga, Ph.D., Van J. Weeden, MD). HCP funding was provided by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the National Institute of Mental Health, and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Annexe B

Comparaison des matrices de connectivité structurelle à travers plusieurs acquisitions

| | | |
|-----|------------------------|-----|
| B.1 | Introduction | 140 |
| B.2 | Methods | 140 |
| B.3 | Results | 142 |
| B.4 | Conclusions | 145 |

Résumé

L'imagerie par résonance magnétique de diffusion permet l'étude de la connectivité structurelle *in-vivo*. Dans ce travail, nous étudions la reproductibilité et la spécificité des matrices de connectivité [HAGMANN et al. 2007; HAGMANN et al. 2008; SPORNS 2010] entre les régions du cortex. Nous comparons les matrices obtenues à partir d'algorithmes de tractographie déterministe et probabiliste. Nous montrons que la tractographie probabiliste produit des matrices de connectivité ayant un plus grand ratio de distance inter-sujet à distance intra-sujet. De plus, nous montrons que les matrices de connectivité structurelle peuvent être utilisées comme outil de comparaison des reconstructions par tractographie en terme de leur reproductibilité et leur spécificité.

Contributions

- Méthode de comparaison des méthodes de reconstruction par tractographie *in vivo*, reposant sur les matrices de connectivité structurelle.
- Analyse de la reproductibilité et de la spécificité d'algorithmes de tractographie (déterministe et probabiliste).

Commentaires

Ce travail a été présenté à la conférence internationale *Organization for Human Brain Mapping* (OHBM), juin 2015, Honolulu, Hawaii, États-Unis.

Structural connectivity reproducibility through multiple acquisitions

Gabriel Girard^{1,2}, Kevin Whittingstall^{3,4}, Rachid Deriche², Maxime Descoteaux^{1,4}

¹Département d'informatique, faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

²Équipe-projet Athena, INRIA Sophia Antipolis - Méditerranée, Sophia Antipolis, France

³Département de radiologie diagnostique, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

⁴Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke, Département de médecine nucléaire et radiobiologie, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Keywords: Tractography, Structural Connectivity, Reproducibility, Specificity

Abstract

Diffusion-weighted imaging is often used as a starting point for in vivo white matter connectivity to reconstruct potential white matter pathways between brain areas. In this study, we investigate the reproducibility and the specificity of connectivity matrices [Hagmann et al. 2007; Hagmann et al. 2008; Sporns 2010] in cortical to cortical connectivity using probabilistic and deterministic local streamline tractography. Tractography pipelines are compared in their ability to both identify individual brain across multiple acquisitions and to differentiate brains across subjects. We show that with the chosen acquisition scheme, probabilistic tractography pipelines produce connectivity matrices with higher ratio of inter-subject distances to intra-subject distances. Moreover, we showed that connectivity matrices can be used as a tool to compare tractography algorithms in terms reproducibility and specificity.

B.1 Introduction

Diffusion-weighted imaging is often used as a starting point for in vivo white matter (WM) connectivity to reconstruct potential white matter pathways between brain areas. In this study, we investigate the reproducibility and the specificity of connectivity matrices [Hagmann et al. 2008; Hagmann et al. 2007; Sporns 2010] in cortical to cortical connectivity using probabilistic and deterministic local streamline tractography, seeding both from the whole white matter and from the interface between the white matter and the grey matter (WM-GM interface). Tractography pipelines are compared in their ability to both identify individual brains across multiple acquisitions and to differentiate brains across subjects.

B.2 Methods

Diffusion-weighted images were acquired on three volunteers (V1, V2, V3) along 64 uniformly distributed directions using a b-value of 1000 s/mm², a single-shot echo-planar imaging (EPI) sequence on a 1.5 Tesla SIEMENS Magnetom (128x128 matrix, 2 mm isotropic resolution, TR/TE 11000/98 ms) and a GRAPPA factor of 2. An additional b₀ image was acquired in reversed phase-encode direction to correct for susceptibility-induced distortions [Andersson et al. 2003] using *FSL* [Smith 2004]. An anatomical T1-weighted 1 mm isotropic MPRAGE (TR/TE 6.57/ 2.52 ms) image was also acquired. The whole sequence was repeated four times (A1, A2, A3, A4) for each of the three volunteers (in two acquisition sessions in the same week), to obtain four distinct datasets of each brain. Freesurfer [Fischl et al. 2004] was used to obtain the cortical parcellation from the T1-weighted image into 150 regions [Destrieux et al. 2010]. Each of the 150 grey matter regions were inflated by 3mm into the white matter to compute the connectivity between pairs of regions (number of streamlines connecting two regions) using *Dipy* [Garyfallidis et al. 2014a]. Fiber Orientation Distribution Functions (fODFs) from spherical deconvolution [Tournier et al. 2007] were estimated using *MRtrix* [Tournier et al. 2012] and used for tractography. Partial volume estimation maps from the T1-weighted image were obtained using *FSL/FAST* [Zhang et al. 2001] and used in the tracking process as proposed in [Girard et al.

B.2. METHODS

2014c]. We use the deterministic and probabilistic streamline tractography enforcing grey matter to grey matter connectivity using anatomical priors [Girard et al. 2014c]. Streamlines were generated seeding from both the white matter mask using 5 seeds per voxel (2,114,375 seeds on average) and the WM-GM interface using 10 seeds per voxel (1,315,843 seeds on average). This results on an average to 222,084 streamlines connecting 2 of the 150 regions of the cortex for white matter seeding and an average of 172,772 streamlines for the WM-GM interface seeding. The difference between two connectivity matrices is computed with the total variation distance

$$\delta(M_1, M_2) = \frac{1}{2} \sum_x |M_1(x) - M_2(x)|, \quad (\text{B.1})$$

where x are unique pairs of regions in connectivity matrices M_i . Every connectivity matrices M_i are normalized to sum to 1. This can be interpreted as the percentage of streamlines that connect different regions in both matrices. We used the Davies-Bouldin (DB) index [Davies and Bouldin 1979] to evaluate both the intra-subject similarity of the connectivity matrices and the inter-subject differences. The Davies-Bouldin index is computed following

$$DB = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \max_{j \neq i} \frac{\sigma_i + \sigma_j}{\delta(\hat{M}_i, \hat{M}_j)},$$

$$\hat{M}_i = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K M_i^{(k)},$$

$$\sigma_i = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \delta(\hat{M}_i, M_i^{(k)}),$$

where σ_i is the intra-subject distance and \hat{M}_i is the mean connectivity matrix of subject i . The intra-subject distance σ_i is computed as the mean distance between the $K = 4$ connectivity matrices and the mean connectivity matrix \hat{M}_i of subject i . The DB index is defined as a ratio of intra-subject distances to inter-subject distance, thus low values indicate a good subject separation, in terms of the total variation distance between connectivity matrices (Equation B.1).

B.3. RESULTS

Table B.1: Connectivity matrix analysis. The average inter-subject distance is computed as the average distance between subjects’ mean connectivity matrices (reported in %). The intra-subject distance is computed as the average distance between each acquisition and their associated mean connectivity matrix (reported in %). Probabilistic tractography shows a lower *DB* index than deterministic tractography. WM-GM interface seeding reduces both the average intra-subject and average inter-subject distances compared to white matter seeding.

| | Tractography | | | |
|------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|-------------|
| | Deterministic | | Probabilistic | |
| | White Matter | WM-GM Interface | White Matter | Inter-face |
| Average Inter-subject distance | 39.9% | 32.3% | 32.7% | 27.3% |
| Average Intra-subject distance | 29.4% | 23.2% | 19.9% | 16.8% |
| Inter to intra subject distance | 1.36 | 1.39 | 1.64 | 1.63 |
| Davies-Bouldin (<i>DB</i>) index | 1.21 | 1.16 | 0.93 | 0.93 |

B.3 Results

Figure B.1 shows example of connectivity matrices. Differences in the connectivity matrices can be observed between probabilistic and deterministic tractography, and between both subjects. Figure B.2 shows the distances between each matrix (three subjects V, four acquisitions A) of the four pipelines. The first row shows the probabilistic tractography pipelines and the second row the deterministic tractography pipelines. Distance ranges vary among pipelines, but consistently shows lower values for intra-subject than inter-subject connectivity matrices. Table B.1 shows the *DB* index for the four tractography pipelines. Probabilistic tractography shows a lower *DB* index than deterministic tractography. WM-GM interface seeding reduces both the average intra-subject and average inter-subject distances compared to white matter seeding.

B.3. RESULTS

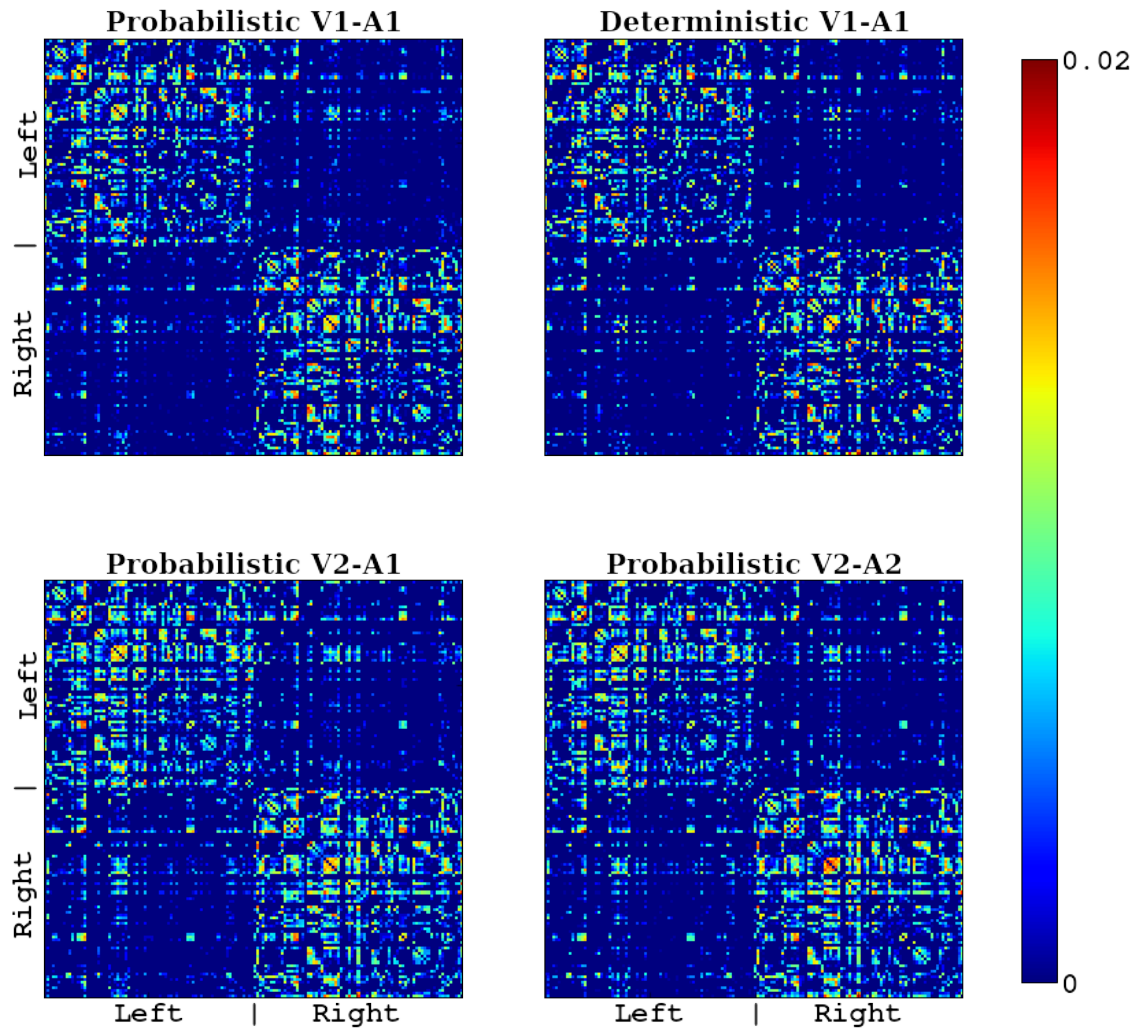


Figure B.1: Connectivity matrices using WM-GM interface seeding. The first row shows connectivity matrices of deterministic and probabilistic tractography for the same subject and acquisition. The second row shows the connectivity matrices of probabilistic tractography algorithms for two acquisitions of the same subject. Differences in the connectivity matrices can be observed between probabilistic and deterministic tractography, and between both subjects.

B.3. RESULTS

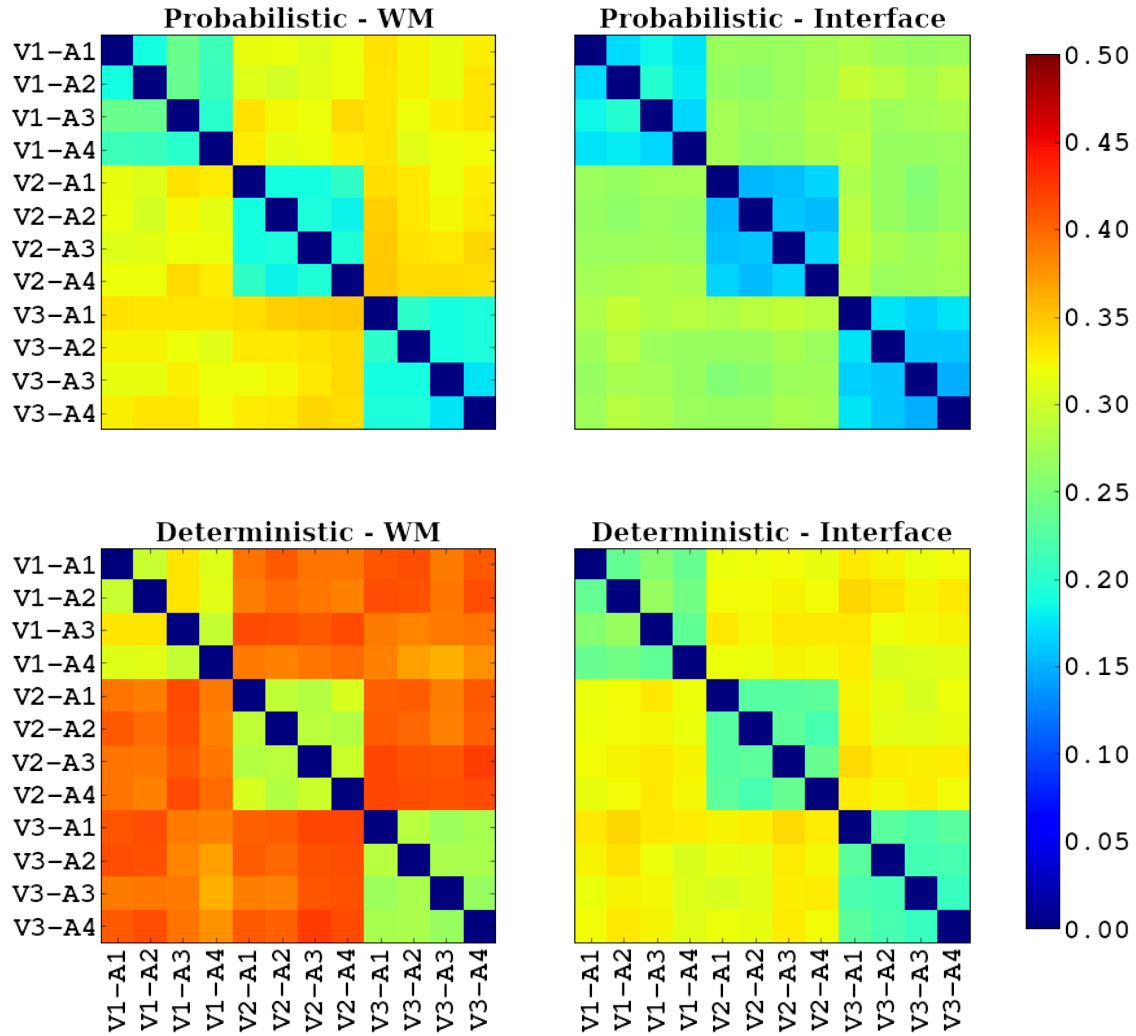


Figure B.2: Distances between connectivity matrices (three subjects V, four acquisitions A). The first row shows the probabilistic tractography pipelines and the second row the deterministic tractography pipelines. Distance ranges vary among pipelines, but consistently shows lower values for intra-subject than inter-subject connectivity matrices.

B.4 Conclusions

Connectivity matrices from all pipelines show consistency for both inter-subject and intra-subject distance, as shown in Figure B.2. Probabilistic tractography have lower DB indexes (0.93, 0.93) than deterministic tractography (1.21, 1.16). The interface seeding produces both a lower inter-subject and intra-subject distances. Furthermore, WM-GM interface seeding is preferable to white matter seeding strategy since it limits the bias in the streamline distribution introduced by the over seeding in longer bundles [Girard et al. 2014c; Hagmann et al. 2007]. Overall, the probabilistic WM-GM interface tractography has an average of 16.8% of streamlines connecting different brain regions for intra-subject reconstructions and 27.3% for inter-subject reconstructions (see Table B.1). In this study, we showed that probabilistic tractography pipelines produce connectivity matrices with higher ratio of inter-subject distances to intra-subject distances. Moreover, we showed that connectivity matrices can be used as a tool to compare tractography algorithms in terms reproducibility and specificity.

Publications de l'auteur résultant de cette thèse

Articles de journaux

- ★ **Girard, G.**, Daducci, A., Whittingstall, K., Deriche, R., Wassermann, D., Descoteaux, M. (2016). « AxTract: microstructure-driven tractography ». *NeuroImage*, soumis.
- ★ Hau, J., Sarubbo, S., Houde, J.-C., Corsini, F., **Girard, G.**, Deledalle, C., Crivello, F., Zago, L., Mellet, E., Jobard, G., Joliot, M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., Descoteaux, M., Petit, L. (2016). « Revisiting the human uncinate fasciculus, its subcomponents and asymmetries with stem-based tractography and microdissection validation ». *Brain Structure and Function*, soumis.
- ★ St-Onge, E., Daducci, A., **Girard, G.**, Descoteaux, M. (2016). « Surface-Enhanced Tractography ». *NeuroImage*, soumis.
- ★ Ghaziri, J., Tucholka, A., **Girard, G.**, Houde, J.-C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippe, S., Rainville, P., Nguyen, D. K. (2015). « The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula ». *Cereb Cortex*, 1–13.
- ★ Portegies, J. M., Fick, R. H. J., Sanguinetti, G. R., Meesters, S. P. L., **Girard, G.**, Duits, R. (2015). « Improving Fiber Alignment in HARDI by Combining Contextual PDE Flow with Constrained Spherical Deconvolution ». *PloS one*.
- ★ **Girard, G.**, Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2014). « Towards quantitative connectivity analysis : reducing tractography biases. » *NeuroImage*, pp. 266-278.

PUBLICATIONS DE L'AUTEUR RÉSULTANT DE CETTE THÈSE

- ★ Côté, M.-A., **Girard, G.**, Boré, A., Garyfallidis, E., Houde, J.-C., Descoteaux, M. (2013). « Tractometer : Towards Validation of Tractography Pipelines ». *Medical Image Analysis* 17.7, p. 844–857.

Articles de conférences

- ★ Megherbi, T., **Girard, G.**, Descoteaux, M., Boumghar, F., Deriche, R. (2016) « Evaluation des méthodes d'extraction des orientations locales des faisceaux de fibres par analyse quantitative de la connectivité ». *Reconnaissance des Formes et l'Intelligence Artificielle (RFIA'16)*, Clermont Ferrand, France.
- ★ **Girard, G.**, Fick, R., Descoteaux, M., Deriche, R., Wassermann, D. (2015). « AxTract : Microstructure-Driven Tractography Based on the Ensemble Average Propagator ». *Information Processing in Medical Imaging (IPMI'15)*. Isle of Sky, Écosse, p. 675–686.
- ★ Fick, R., Zucchelli, M., **Girard, G.**, Descoteaux, M., Managaz, G., Deriche, R. (2015). « Using 3D-SHORE and MAP-MRI to obtain both tractography and microstructural contrasts from a clinical dMRI acquisition ». *International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI'15)*. New York, New York, États-Unis.

Résumés de conférences

- ★ **Girard, G.**, Daducci, A., Whittingstall, K., Deriche, R., Wassermann, D., Descoteaux, M. (2016). « Microstructure-driven tractography in the human brain ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'16)*, Genève, Suisse.
- ★ Paquette, M., **Girard, G.**, Chamberland, M., Descoteaux, M. (2016). « Noise in diffusion tractography connectomes is not additive ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'16)*. Singapour, Singapour.
- ★ Chamberland, M., **Girard, G.**, Bernier, M., Fortin, D., Descoteaux, M., Whittingstall, K. (2016). « Identifying inter-subject structural variability across

PUBLICATIONS DE L'AUTEUR RÉSULTANT DE CETTE THÈSE

- whole brain using diffusion MRI tractography ». International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'16). Singapour, Singapour.
- ★ **Girard, G.**, Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2015). « Structural connectivity reproducibility through multiple acquisitions ». Organization for Human brain mapping (HBM'15). Honolulu, Hawaii, États-Unis.
 - ★ **Girard, G.**, Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2015). « Studying white matter tractography reproducibility through connectivity matrices ». International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15). Toronto, Ontario, Canada.
 - ★ Fick, R., Zucchelli, M., **Girard, G.**, Managaz, G., Descoteaux, M., Deriche, R. (2015). « How to get more out of a clinically feasible 64 gradient dMRI acquisition : multi-shell versus single-shell ». International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15). Toronto, Ontario, Canada.
 - ★ Ghaziri, J., Tucholka, A., **Girard, G.**, Houde, J.-C., Gilbert, G., Descoteaux, M., Rainville, P., Nguyen, D. K. (2015). « The subcortical structural connectivity of the human insula ». Organization for Human Brain Mapping (HBM'15). Honolulu, Hawaii, États-Unis.
 - ★ St-Onge, E., **Girard, G.**, Whittingstall, K., Descoteaux, M. (2015). « Surface tracking from the cortical mesh complements diffusion MRI fiber tracking near the cortex ». International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15). Toronto, Ontario, Canada.
 - ★ **Girard, G.**, Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2014). « Connectivity directionally-encoded color map : a streamline- based color mapping ». Organization for Human Brain Mapping (HBM'14). Hambourg, Allemagne.
 - ★ **Girard, G.**, Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2014). « Choosing Tractography Parameters to Improve Connectivity Mapping ». International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'14). Milan, Italie.
 - ★ Garyfallidis, E., Rokem, A., Amirbekian, B., Zucchelli, M., Ocegueda, O., St-jean, S., **Girard, G.**, Paquette, M., Nimmo, I., Brett, M., Descoteaux, M. (2014b). « The new methods available in Dipy 0.7.0+ that you should know about ». Organization for Human Brain Mapping (HBM'14). Hambourg, Allemagne.

PUBLICATIONS DE L'AUTEUR RÉSULTANT DE CETTE THÈSE

- ★ Garyfallidis, E., Rokem, A., Amirbekian, B., Walt, S. V. D., Zucchelli, M., Ocegueda-Gonzalez, J.-O., St-jean, S., **Girard, G.**, Paquette, M., Nimmo-smith, I., Brett, M., Descoteaux, M. (2014). « Recent advances in Diffusion Imaging in Python (Dipy) ». International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'14). Milan, Italie.
- ★ Ghaziri, J., Tucholka, A., Houde, J.-C., **Girard, G.**, Descoteaux, M., Rainville, P., Nguyen, D. K. (2014). « The cortico-cortical structural connectivity of the human insula ». Organization for Human Brain Mapping (HBM'14). Hambourg, Allemagne.

Présentations invitées

- ★ **Girard G.** (2014) « Tractography with the tractometer ». Connectomics : The wiring diagram of the human brain I, Bordeaux, France.

Bibliographie

- Aboitiz, F., Scheibel, a. B., Fisher, R. S., Zaidel, E (1992a). « Fiber composition of the human corpus callosum. » *Brain research* 598.1-2, pp. 143–153.
- Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S., Zaidel, E. (1992b). « Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum ». *Brain Research* 598.1-2, pp. 154–161.
- Aganj, I., Lenglet, C., Sapiro, G., Yacoub, E., Ugurbil, K., Harel, N. (2010). « Reconstruction of the orientation distribution function in single- and multiple-shell q-ball imaging within constant solid angle. » *Magnetic resonance in medicine* 64.2, pp. 554–566.
- Alexander, D. C. (2008). « A general framework for experiment design in diffusion MRI and its application in measuring direct tissue-microstructure features. » *Magnetic resonance in medicine* 60.2, pp. 439–48.
- Alexander, D. C., Hubbard, P. L., Hall, M. G., Moore, E. a., Ptito, M., Parker, G. J. M., Dyrby, T. B. (2010). « Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI ». *NeuroImage* 52.4, pp. 1374–1389.
- Andersson, J., Xu, J., Yacoub, E., Auerbach, E., Moeller, S., Ugurbil, K. (2012). « A comprehensive Gaussian Process framework for correcting distortions and movements in diffusion images ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine*, p. 2426.
- Andersson, J. L. R., Skare, S., Ashburner, J. (2003). « How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. » *NeuroImage* 20.2, pp. 870–88.

BIBLIOGRAPHIE

- Anwander, A., Tittgemeyer, M, Cramon, D. Y. von, Friederici, a. D., Knösche, T. R., Cramon, D. Y. V. (2006). « Connectivity-Based Parcellation of Broca' s Area ». *Cerebral Cortex* 17.4, pp. 816–825.
- Arsigny, V., Fillard, P., Pennec, X., Ayache, N. (2006). « Log-Euclidean metrics for fast and simple calculus on diffusion tensors. » *Magnetic resonance in medicine* 56.2, pp. 411–421.
- Arulampalam, M. S., Maskell, S., Gordon, N., Clapp, T. (2002). « A Tutorial on Particle Filters for Online Nonlinear / Non-Gaussian Bayesian Tracking ». *IEEE Transactions on Signal Processing* 50.2, pp. 174–188.
- Assaf, Y., Basser, P. J. (2005). « Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. » *NeuroImage* 27.1, pp. 48–58.
- Assaf, Y., Freidlin, R. Z., Rohde, G. K., Basser, P. J. (2004). « New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. » *Magnetic resonance in medicine* 52.5, pp. 965–78.
- Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y., Basser, P. J. (2008). « AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. » en. *Magnetic resonance in medicine* 59.6, pp. 1347–54.
- Auría, A. R., Romascano, D, Canales-Rodriguez, E., Wiaux, Y, Dyrby, T. B., Alexander, D, Thiran, J.-P., Dad (2015). « Accelerated microstructure imaging via convex optimisation for regions with multiple fibres (AMICO X) ». *IEEE International Conference on Image Processing*. Québec, Canada.
- Bach, M., Fritzsche, K., Minjoli, S., Stieltjes, B., Laun, F. B. (2012). « A High Resolution Tractography Phantom ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'12)*. Vol. 20. 2011.
- Basser, P. J. J., Pajevic, S, Pierpaoli, C, Duda, J, Aldroubi, A (2000). « In vivo fiber tractography using DT-MRI data ». *Magnetic resonance in medicine* 44.4, pp. 625–632.
- Basser, P. J., Jones, D. K. (2002). « Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. » *NMR in biomedicine* 15, pp. 456–467.
- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M, Johansen-Berg, H, Nunes, R. G., Clare, S, Matthews, P. M., Brady, J. M., Smith, S. M. (2003). « Characterization

BIBLIOGRAPHIE

- and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging ». *Magnetic resonance in medicine* 50.5, pp. 1077–1088.
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., Woolrich, M. W. (2007). « Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? » *NeuroImage* 34.1, pp. 144–155.
- Bjornemo, M., Brun, A., Kikinis, R., Westin, C.-f. (2002a). « Regularized Stochastic White Matter Tractography Using Diffusion Tensor MRI ». *Medical image computing and computer-assisted intervention (MICCAI'02)*, pp. 435–442.
- Bjornemo, M., Brun, A., Kikinis, R., Westin, C.-f. (2002b). « White Matter Tractography Using Sequential Importance Sampling ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*. Vol. 29. 1.
- Bloy, L., Verma, R. (2008). « On computing the underlying fiber directions from the diffusion orientation distribution function ». *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'08)* 11.(Pt 1), pp. 1–8.
- Bloy, L., Ingalhalikar, M., Batmanghelich, N. K., Schultz, R. T., Roberts, T. P. L., Verma, R. (2012). « An integrated framework for high angular resolution diffusion imaging-based investigation of structural connectivity. » *Brain connectivity* 2.2, pp. 69–79.
- Calamante, F., Tournier, J.-D., Jackson, G. D., Connelly, A. (2010). « Track-density imaging (TDI): Super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. » *NeuroImage* 53.4, pp. 1233–1243.
- Calamante, F., Tournier, J.-D., Heidemann, R. M., Anwander, A., Jackson, G. D., Connelly, A. (2011). « Track density imaging (TDI): validation of super resolution property. » *NeuroImage* 56.3, pp. 1259–66.
- Calamante, F., Tournier, J.-D., Smith, R. E., Connelly, A. (2012). « A generalised framework for super-resolution track-weighted imaging. » *NeuroImage* 59.3, pp. 2494–2503.
- Callaghan, P. (1995). « Pulsed-Gradient Spin-Echo NMR for Planar, Cylindrical, and Spherical Pores under Conditions of Wall Relaxation ». *Journal of Magnetic Resonance, Series A* 113.1, pp. 53–59.
- Campbell, J. S. W., Siddiqi, K., Rymar, V. V., Sadikot, A. F., Pike, G. B. (2005). « Flow-based fiber tracking with diffusion tensor and q-ball data: validation and

BIBLIOGRAPHIE

- comparison to principal diffusion direction techniques. » *NeuroImage* 27.4, pp. 725–736.
- Campbell, J. (2004). « Diffusion Imaging of White Matter Fibre Tracts ». Thèse de doctorat. McGill University.
- Caruyer, E., Verma, R. (2014). « On facilitating the use of HARDI in population studies by creating rotation-invariant markers ». *Medical Image Analysis*.
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., Jones, D. K. (2002). « Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. » *NeuroImage* 17.1, pp. 77–94.
- Centuro, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Burton, H., Raichle, M. E. (1999). « Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain ». *the National Academy of Sciences*. Vol. 96. August, pp. 10422–10427.
- Chamberland, M., Girard, G., Bernier, M., Fortin, D., Descoteaux, M., Whittingstall, K. (2016). « Identifying inter-subject structural variability across whole brain using diffusion MRI tractography ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'16)*. Singapour, Singapour.
- Cheng, J. (2012). « Estimation and Processing of Ensemble Average Propagator and Its Features in Diffusion MRI ». Thèse de doctorat. Université Nice Sophia Antipolis.
- Close, T. G., Tournier, J.-D., Calamante, F., Johnston, L. a., Mareels, I., Connelly, A. (2009). « A software tool to generate simulated white matter structures for the assessment of fibre-tracking algorithms ». *NeuroImage* 47.4, pp. 1288–1300.
- Collins, M., Singh, V., Alexander, A. (2010). « Network Connectivity via Inference over Curvature-regularizing Line Graphs ». *Asian Conference on Computer Vision (ACCV'10)*, pp. 65–78.
- Common DTI Dataset. URL: <http://cubric.psych.cf.ac.uk/commondti>.
- Côté, M.-A., Boré, A., Girard, G., Houde, J.-C., Descoteaux, M. (2012). « Tractometer: Online evaluation system for tractography ». *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'12)*, pp. 698–705.
- Côté, M.-A., Girard, G., Boré, A., Garyfallidis, E., Houde, J.-C., Descoteaux, M. (2013). « Tractometer: Towards Validation of Tractography Pipelines ». *Medical Image Analysis* 17.7, pp. 844–857.

BIBLIOGRAPHIE

- Daducci, A., Caruyer, E., Descoteaux, M., Houde, J.-C., Thiran, J.-P. (2013). IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) Reconstruction Challenge - http://hardi.epfl.ch/static/events/2013_ISBI/.
- Daducci, A., Dal Palu, A., Alia, L., Thiran, J.-P. (2014). « COMMIT: Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography ». *IEEE Transactions on Medical Imaging* PP.99, pp. 1–1.
- Daducci, A., Canales-Rodríguez, E. J., Zhang, H., Dyrby, T. B., Alexander, D. C., Thiran, J.-P. (2015). « Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization (AMICO) from diffusion MRI data ». *NeuroImage* 105, pp. 32–44.
- Davies, D. L., Bouldin, D. W. (1979). « A Cluster Separation Measure ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* PAMI-1.2, pp. 224–227.
- Debanne, D., Campanac, E., Bialowas, A., Carlier, E., Alcaraz, G. (2011). « Axon physiology ». *Physiological Reviews* 91.2, pp. 555–602.
- Dell’Acqua, F., Rizzo, G., Scifo, P., Clarke, R. A., Scotti, G., Fazio, F. (2007). « A model-based deconvolution approach to solve fiber crossing in diffusion-weighted MR imaging ». *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.3, pp. 462–472.
- Dell’Acqua, F., Scifo, P., Catani, M., Scotti, G., Fazio, F. (2008). « Combining Spherical Deconvolution and Streamline Tractography : Preliminary Results ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM’08)*. Vol. 1185. 2004, p. 1832.
- Descoteaux, M., Poupon, C. (2014). *Comprehensive Biomedical Physics*. Elsevier, pp. 81–97.
- Descoteaux, M. (2008). « High Angular Resolution Diffusion MRI : from Local Estimation to Segmentation and Tractography ». Thèse de doctorat. Université de Nice-Sophia Antipolis.
- Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S., Deriche, R. (2007). « Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. » *Magnetic resonance in medicine* 58.3, pp. 497–510.
- Descoteaux, M., Deriche, R., Knösche, T. R., Anwander, A. (2009). « Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. » *IEEE transactions on medical imaging* 28.2, pp. 269–286.

BIBLIOGRAPHIE

- Descoteaux, M., Deriche, R., Le Bihan, D., Mangin, J.-F., Poupon, C. (2011). « Multiple q-shell diffusion propagator imaging. » *Medical image analysis* 15, pp. 603–621.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., Halgren, E. (2010). « Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. » *NeuroImage* 53.1, pp. 1–15.
- Dhollander, T., Smith, R. E., Tournier, J.-d., Jeurissen, B., Connelly, A. (2015). « Time To Move on : an Fod-Based Dec Map To Replace Dti ' S Trademark Dec Fa ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15)*.
- Doucet, A., Freitas, N. de, Gordon, N. (2001). *Sequential Monte Carlo Methods in Practice*. Springer.
- Dyrby, T., Lundell, H., Liptrot, M., Burke, W., Ptito, M., Siebner, H. (2011). « Interpolation of DWI prior to DTI reconstruction , and its validation ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'11)*. Vol. 19, p. 1917.
- Dyrby, T. B., Sør gaard, L. V., Parker, G. J., Alexander, D. C., Lind, N. M., Baaré, W. F. C., Hay-Schmidt, A., Eriksen, N., Pakkenberg, B., Paulson, O. B., Jelsing, J. (2007). « Validation of in vitro probabilistic tractography. » *NeuroImage* 37.4, pp. 1267–1277.
- Dyrby, T. B., Sør gaard, L. V., Hall, M. G., Ptito, M., Alexander, D. C. (2012). « Contrast and stability of the axon diameter index from microstructure imaging with diffusion MRI. » *Magnetic resonance in medicine* 72.1.2013, pp. 711–721.
- Fick, R. H. J., Wassermann, D., Caruyer, E., Deriche, R. (2016). « MAPL: Tissue microstructure estimation using Laplacian-regularized MAP-MRI and its application to HCP data. » *NeuroImage*.
- Fick, R., Zucchelli, M., Girard, G., Managaz, G., Descoteaux, M., Deriche, R. (2015a). « How to get more out of a clinically feasible 64 gradient dMRI acquisition: multi-shell versus single-shell ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15)*. Toronto, Ontario, Canada.
- Fick, R., Zucchelli, M., Girard, G., Descoteaux, M., Managaz, G., Deriche, R. (2015b). « Using 3D-SHORE and MAP-MRI to obtain both tractography and microstructural contrasts from a clinical dMRI acquisition ». *International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI'15)*.

BIBLIOGRAPHIE

- Fillard, P., Poupon, C., Mangin, J. (2009). « Spin Tracking: A Novel Global Tractography Algorithm ». *NeuroImage* 47, S127–S127.
- Fillard, P., Descoteaux, M., Goh, A., Gouttard, S., Jeurissen, B., Malcolm, J., Ramirez-Manzanares, A., Reisert, M., Sakaie, K., Tensaouti, F., Yo, T., Mangin, J.-F., Poupon, C. (2011). « Quantitative Evaluation of 10 Tractography Algorithms on a Realistic Diffusion MR Phantom. » *NeuroImage* 56.1, pp. 220–234.
- Fischl, B., Kouwe, A. van der, Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., Dale, A. M. (2004). « Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex ». *Cerebral Cortex* 14.1, pp. 11–22.
- Fornito, A., Zalesky, A., Breakspear, M. (2013). « Graph analysis of the human connectome: Promise, progress, and pitfalls ». *NeuroImage* 80, pp. 426–444.
- Fortin, D., Aubin-lemay, C., Boré, A., Girard, G., Houde, J.-C., Whittingstall, K., Descoteaux, M. (2012). « Tractography in the Study of the Human Brain : A Neurosurgical Perspective ». *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 39.6, pp. 747–756.
- Friman, O., Farneback, G., Westin, C.-F. (2006). « A Bayesian approach for stochastic white matter tractography. » *IEEE transactions on medical imaging* 25.8, pp. 965–978.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., Van Der Walt, S., Descoteaux, M., Nimmo-Smith, I. (2014a). « Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data ». English. *Frontiers in Neuroinformatics* 8.
- Garyfallidis, E., Rokem, A., Amirbekian, B., Zucchelli, M., Ocegueda, O., St, S., Girard, G., Paquette, M., Nimmo, I., Brett, M., Descoteaux, M. (2014b). « The new methods available in Dipy 0.7.0+ that you should know about ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'14)*. Hamburg, Deutschland.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Houde, J.-C., Girard, G., Descoteaux, M., Rainville, P., Nguyen, D. K. (2014). « The cortico-cortical structural connectivity of the human insula ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'14)*. Hamburg, Deutschland.

BIBLIOGRAPHIE

- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.-C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippe, S., Rainville, P., Nguyen, D. K. (2015a). « The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula ». *Cereb Cortex*, pp. 1–13.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.-C., Gilbert, G., Descoteaux, M., Rainville, P., Nguyen, D. K. (2015b). « The subcortical structural connectivity of the human insula ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'15)*. Honolulu, Hawaii, United-States.
- Ghosh, A., Tsigaridas, E., Mourrain, B., Deriche, R. (2013). « A polynomial approach for extracting the extrema of a spherical function and its application in diffusion MRI ». *Medical Image Analysis* 17.5, pp. 514–503.
- Girard, G., Descoteaux, M. (2012). « Anatomical tissue probability priors for tractography ». *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'12) - Computational Diffusion MRI Workshop*, pp. 174–185.
- Girard, G., Chamberland, M., Houde, J.-c., Fortin, D., Descoteaux, M. (2012). « Neurosurgical tracking at the Sherbrooke Connectivity Imaging Lab (SCIL) ». *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'12) - DTI Challenge Workshop*, pp. 55–73.
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2014a). « Choosing Tractography Parameters to Improve Connectivity Mapping ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'14)*. Milano, Italia, p. 4227.
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2014b). « Connectivity directionally-encoded color map: a streamline- based color mapping ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'14)*. Hamburg, Deutschland.
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2014c). « Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. » *NeuroImage* 98, pp. 266–278.
- Girard, G., Fick, R., Descoteaux, M., Deriche, R., Wassermann, D. (2015a). « AxTract: Microstructure-Driven Tractography Based on the Ensemble Average Propagator ». *Information Processing in Medical Imaging (IPMI'15)*. Isle of Sky, Scotland, pp. 675–686.

BIBLIOGRAPHIE

- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2015b). « Structural connectivity reproducibility through multiple acquisitions ». *Organization for Human brain mapping (HBM'15)*. Honolulu, Hawaii, United-States.
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M. (2015c). « Studying white matter tractography reproducibility through connectivity matrices ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15)*. Toronto, Ontario, Canada.
- Girard, G., Daducci, A., Whittingstall, K., Deriche, R., Wassermann, D., Descoteaux, M. (2016a). « AxTract: microstructure-driven tractography ». *NeuroImage*, soumis.
- Girard, G., Daducci, A., Whittingstall, K., Deriche, R., Wassermann, D., Descoteaux, M. (2016b). « Microstructure-driven tractography in the human brain ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'16)*. Genève, Suisse.
- Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., Xu, J., Jbabdi, S., Webster, M., Polimeni, J. R., Van Essen, D. C., Jenkinson, M. (2013). « The Minimal Preprocessing Pipelines for the Human Connectome Project. » *NeuroImage* 80, pp. 105–124.
- Granziera, C., Schmahmann, J. D., Hadjikhani, N., Meyer, H., Meuli, R., Wedeen, V., Krueger, G. (2009). « Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo. » *PloS one* 4.4. Ed. by C. Kleinschmitz, e5101.
- Granziera, C., Daducci, Alessandro Meskaldji, D. E., Roche, A., Maeder, P., Michel, P., Hadjikhani, N., Sorensen, A. Gregory Frackowiak, Richard S. Thiran, J.-P., Meuli, R., Krueger, G. (2012). « A new early and automated MRI-based predictor of motor improvement after stroke ». *Neurology* 79.1, pp. 39–46.
- Greve, D. N., Fischl, B. (2009). « Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration ». *NeuroImage* 48.1, pp. 63–72.
- Gudbjartsson, H., Patz, S. (1995). « The rician distribution of noisy mri data ». *Magnetic Resonance in Medicine* 34.6, pp. 910–914.
- Guevara, P., Duclap, D., Rivière, D., Cointepas, Y, Poupon, C, Mangin, J.-f. (2011). « Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'11)*, p. 2018.

BIBLIOGRAPHIE

- Hagmann, P., Thiran, J.-P., Jonasson, L., Vandergheynst, P., Clarke, S., Maeder, P., Meuli, R. (2003). « DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection ». *NeuroImage* 19.3, pp. 545–554.
- Hagmann, P., Kurant, M., Gigandet, X., Thiran, P., Wedeen, V. J., Meuli, R., Thiran, J.-P. (2007). « Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. » *PloS one* 2.7, e597.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., Sporns, O. (2008). « Mapping the structural core of human cerebral cortex ». *PLoS biology* 6.7, e159.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Gerhard, S., Grant, P. E., Wedeen, V., Meuli, R., Thiran, J.-P., Honey, C. J., Sporns, O. (2010). « MR connectomics: Principles and challenges. » *Journal of neuroscience methods* 194.1, pp. 34–45.
- Hall, M. G., Alexander, D. C. (2009). « Convergence and parameter choice for Monte-Carlo simulations of diffusion MRI. » *IEEE transactions on medical imaging* 28.9, pp. 1354–64.
- Hau, J., Sarubbo, S., Houde, J.-C., Corsini, F., Girard, G., Deledalle, C., Crivello, F., Zago, L., Mellet, E., Jobard, G., Joliot, M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., Descoteaux, M., Petit, L. (2016). « Revisiting the human uncinate fasciculus, its subcomponents and asymmetries with stem-based tractography and microdissection validation ». *Brain Structure and Function*, soumis.
- Huang, H., Ding, M. (2015). « Linking functional connectivity and structural connectivity quantitatively: A comparison of methods. » en. *Brain connectivity*.
- Huang, H., Zhang, J., Zijl, P. C. M. van, Mori, S. (2004). « Analysis of noise effects on DTI-based tractography using the brute-force and multi-ROI approach. » *Magnetic resonance in medicine* 52.3, pp. 559–565.
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Canales-Rodríguez, E. J., Alemán Gómez, Y., Melie-García, L. (2008). « Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory ». *NeuroImage* 40.3, pp. 1064–1076.
- Jansons, K. M., Alexander, D. C. (2003). « Persistent Angular Structure: new insights from diffusion MRI data. Dummy version. » *Information processing in medical imaging (IPMI'03)*, pp. 672–683.

BIBLIOGRAPHIE

- Jbabdi, S, Woolrich, M. W., Andersson, J. L. R., Behrens, T. E. J. (2007). « A Bayesian framework for global tractography. » *NeuroImage* 37.1, pp. 116–129.
- Jbabdi, S, Bellec, P, Toro, R, Daunizeau, J, Péligrini-Issac, M, Benali, H (2008). « Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography. » *International journal of biomedical imaging* 2008, p. 320195.
- Jbabdi, S., Johansen-Berg, H. (2011). « Tractography: Where Do We Go from Here? » en. *Brain Connectivity* 1.2, pp. 169–183.
- Jenkinson, M, Smith, S (2001). « A global optimisation method for robust affine registration of brain images. » *Medical image analysis* 5.2, pp. 143–156.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Jones, D. K., Tournier, J.-D., Sijbers, J. (2010). « Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution » . *Human Brain Mapping*, n/a–n/a.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Jones, D. K., Tournier, J.-D., Sijbers, J. (2011). « Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. » *Human brain mapping* 32.3, pp. 461–79.
- Jian, B., Vemuri, B. C. (2007). « A unified computational framework for deconvolution to reconstruct multiple fibers from diffusion weighted MRI. » *IEEE transactions on medical imaging* 26.11, pp. 1464–1471.
- Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. (2014). Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Second Edi. Academic Press.
- Jones, D. K., Simmons, A, Williams, S. C., Horsfield, M. a. (1999). « Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. » *Magnetic resonance in medicine* 42.1, pp. 37–41.
- Jones, D. K. (2008). « Tractography gone wild: probabilistic fibre tracking using the wild bootstrap with diffusion tensor MRI. » *IEEE transactions on medical imaging* 27.9, pp. 1268–1274.
- Jones, D. K. (2010a). « Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MRI » . EN. *Imaging in Medicine* 2.3, pp. 341–355.
- Jones, D. K. (2010b). Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications. Oxford University Press.
- Jones, D. K. (2011). Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications. Ed. by D. K. Jones. Oxford university press, p. 624.

BIBLIOGRAPHIE

- Jones, D. K., Pierpaoli, C. (2005). « Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. » *Magnetic resonance in medicine* 53.5, pp. 1143–1149.
- Jones, D. K., Knösche, T. R., Turner, R. (2012). « White Matter Integrity, Fiber Count, and Other Fallacies: The Do’s and Don’ts of Diffusion MRI ». *NeuroImage* 73, pp. 239–254.
- Koch, M. a., Norris, D. G., Hund-Georgiadis, M. (2002). « An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. » *NeuroImage* 16.1, pp. 241–250.
- Kreher, B. W., Mader, I, Kiselev, V. G. (2008). « Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. » *Magnetic resonance in medicine* 60.4, pp. 953–963.
- Lazar, M., Alexander, A. L. (2005). « Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC). » *NeuroImage* 24.2, pp. 525–532.
- Lazar, M., Weinstein, D. M., Tsuruda, J. S., Hasan, K. M., Arfanakis, K., Meyerand, M. E., Badie, B., Rowley, H. a., Haughton, V., Field, A., Alexander, A. L. (2003). « White matter tractography using diffusion tensor deflection. » *Human Brain Mapping* 18.4, pp. 306–321.
- Le Bihan, D, Mangin, J. F., Poupon, C, Clark, C. a., Pappata, S, Molko, N, Chabriat, H (2001). « Diffusion tensor imaging: concepts and applications. » *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 13.4, pp. 534–546.
- Le Bihan, D., Breton, E. (1985). « Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire ». *Comptes-Rendus de l’Académie des Sciences* 93.5, pp. 27–34.
- Lenglet, C. (2006). « Geometric and Variational Methods for Diffusion Tensor MRI Processing ». Thèse de doctorat. University of Nice-Sophia Antipolis.
- Lenglet, C., Deriche, R., Faugeras, O. (2004). « Inferring White Matter Geometry from Diffusion Tensor MRI : Application to Connectivity Mapping ». *Proceedings of the 8th European Conference on Computer Vision*.
- Li, K., Guo, L., Faraco, C., Zhu, D., Chen, H., Yuan, Y., Lv, J., Deng, F., Jiang, X., Zhang, T., Hu, X., Zhang, D., Miller, L. S., Liu, T. (2012a). « Visual analytics of brain networks. » *NeuroImage* 61.1, pp. 82–97.

BIBLIOGRAPHIE

- Li, L., Rilling, J. K., Preuss, T. M., Glasser, M. F., Hu, X. (2012b). « The effects of connection reconstruction method on the interregional connectivity of brain networks via diffusion tractography. » *Human brain mapping* 33.8, pp. 1894–1913.
- Liewald, D., Miller, R., Logothetis, N., Wagner, H.-J., Schüz, A. (2014). « Distribution of axon diameters in cortical white matter: an electron-microscopic study on three human brains and a macaque ». *Biological Cybernetics* 108.5, pp. 541–557.
- Lorenz, R., Kreher, B. W., Hennig, J., Bellemann, M. E., Il, K. A. (2006). « Anisotropic Fiber Phantom for DTI validation on a clinical scanner ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'06)*, p. 2738.
- Malcolm, J. G., Shenton, M. E. (2009). « Filtered Tractography : Validation on a Physical Phantom ».
- Malcolm, J. G., Shenton, M. E., Rathi, Y. (2010). « Filtered multitensor tractography. » *IEEE transactions on medical imaging* 29.9, pp. 1664–75.
- Mangin, J.-F., Poupon, C, Cointepas, Y, Rivière, D, Papadopoulos-Orfanos, D, Clark, C. a., Régis, J, Le Bihan, D (2002). « A framework based on spin glass models for the inference of anatomical connectivity from diffusion-weighted MR data - a technical review. » *NMR in biomedicine* 15.7-8, pp. 481–492.
- Mangin, J.-F., Fillard, P, Cointepas, Y, Le Bihan, D, Frouin, V, Poupon, C (2013). « Towards global tractography. » *NeuroImage* 80, pp. 290–296.
- McNab, J. a., Edlow, B. L., Witzel, T., Huang, S. Y., Bhat, H., Heberlein, K., Feiweier, T., Liu, K., Keil, B., Cohen-Adad, J., Tisdall, M. D., Folkerth, R. D., Kinney, H. C., Wald, L. L. (2013). « The Human Connectome Project and beyond: initial applications of 300 mT/m gradients. » *NeuroImage* 80, pp. 234–45.
- Megherbi, T., Girard, G., Descoteaux, M., Boumghar, F., Deriche, R. (2016). « Evaluation des méthodes d'extraction des orientations locales des faisceaux de fibres par analyse quantitative de la connectivité ». *Reconnaissance des Formes et l'Intelligence Artificielle (RFIA'16)*. Clermont Ferrand, France.
- Merlet, S., Philippe, A.-c., Deriche, R. (2012). « Tractography via the Ensemble Average Propagator in diffusion MRI ». *Medical image computing and computer-assisted intervention (MICCAI'12)*, pp. 339–346.

BIBLIOGRAPHIE

- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., Van Zijl, P. C. M. (1999). « Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging ». *Annals of Neurology* 45.2, pp. 265–269.
- Mori, S., Wakana, S., Zijl, P. van, Nagae-Poetscher, L. (2005). MRI Atlas of Human White Matter. Elsevier Science.
- Neher, P. F., Stieltjes, B., Laun, F. B., Meinzer, H.-P., Fritzsche, K. (2013). « Fiberfox : A novel tool to generate software phantoms of complex fiber geometries ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'13)*. Vol. 21.
- Neher, P. F., Descoteaux, M., Houde, J.-C., Stieltjes, B., Maier-Hein, K. H. (2015). « Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines - A comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using Tractometer. » *Medical image analysis* 26.1, pp. 287–305.
- Ng, B., Varoquaux, G., Poline, J. B., Thirion, B. (2013). « Implications of Inconsistencies between fMRI and dMRI on Multimodal Connectivity Estimation ». *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'13)*, pp. 652–659.
- Ning, L., Westin, C.-F., Rathi, Y. (2015). « Estimating diffusion propagator and its moments using directional radial basis functions. » *IEEE transactions on medical imaging* 34.10, pp. 2058–78.
- Oguz, I., Boucharin, A., Lu, W., Vachet, C., Budin, F., Shi, Y., Styner, M. (2012). « A Minimum Cost Approach to Connectivity from Orientation Distribution Functions via Efficient Multi-directional Graph Propagation ». *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'12) - Computational Diffusion MRI Workshop*.
- Oishi, K., Faria, A. V., Zijl, P. C. M. van, Mori, S. (2011). MRI atlas of human white matter. 2nd editio. Elsevier.
- Ozarslan, E., Shepherd, T., Vemuri, B., Blackband, S., Mareci, T. (2005). « The Diffusion Orientation Transform (DOT) for MR Imaging ». en. *72nd Annual Meeting of the Southeastern Section of the APS / American Physical Society*. Vol. 1.
- Ozarslan, E., Koay, C. G., Shepherd, T. M., Komlosh, M. E., Irfanoğlu, M. O., Pierpaoli, C., Basser, P. J. (2013). « Mean Apparent Propagator (MAP) MRI: A

BIBLIOGRAPHIE

- novel diffusion imaging method for mapping tissue microstructure. » *NeuroImage* null.null.
- Pajevic, S, Pierpaoli, C (1999). « 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* 42.3, pp. 526–540.
- Panagiotaki, E., Schneider, T., Siow, B., Hall, M. G., Lythgoe, M. F., Alexander, D. C. (2012). « Compartment models of the diffusion MR signal in brain white matter: A taxonomy and comparison ». *NeuroImage* 59.3, pp. 2241–2254.
- Pannek, K., Mathias, J. L., Bigler, E. D., Brown, G., Taylor, J. D., Rose, S. E. (2011). « The average pathlength map: a diffusion MRI tractography-derived index for studying brain pathology. » *NeuroImage* 55.1, pp. 133–41.
- Paquette, M., Girard, G., Chamberland, M., Descoteaux, M. (2016). « "Noise" in diffusion tractography connectomes is not additive ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'16)*. Singapour, Singapour.
- Parker, G. J. M., Alexander, D. C. (2005). « Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue ». *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 360.1457, pp. 893–902.
- Parker, G. J. M., Wheeler-kingshott, C. A. M., Barker, G. J. (2002). « Diffusion Tensor Imaging ». *IEEE transactions on medical imaging* 21.5, pp. 505–512.
- Perrin, M., Poupon, C., Rieul, B., Leroux, P., Constantinesco, A., Mangin, J.-F., Lebihan, D. (2005). « Validation of q-ball imaging with a diffusion fibre-crossing phantom on a clinical scanner. » *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 360.1457, pp. 881–891.
- Pichon, E., Westin, C.-F., Tannenbaum, A. R. (2005). « A Hamilton-Jacobi-Bellman approach to high angular resolution diffusion tractography. » *Medical image computing and computer-assisted intervention (MICCAI'05)*, pp. 180–187.
- Pierpaoli, C. (1997). « Oh No! One More Method for Color Mapping of Fiber Tract Direction Using Diffusion MR Imaging Data ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine*. Vancouver, Canada, p. 1741.

BIBLIOGRAPHIE

- Pontabry, J., Rousseau, F. (2011). « Probabilistic tractography using Q-ball modeling and particle filtering ». *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'11)*, pp. 209–216.
- Portegies, J. M., Fick, R. H. J., Sanguinetti, G. R., Meesters, S. P. L., Girard, G., Duits, R. (2015). « Improving Fiber Alignment in HARDI by Combining Contextual PDE Flow with Constrained Spherical Deconvolution ». *PloS one*.
- Poupon, C, Laribiere, L, Tournier, G, Bernard, J, Fournier, D, Fillard, P, Descoteaux, M, Mangin, J.-F. (2010). « A Diffusion Hardware Phantom Looking Like a Coronal Brain Slice ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'10)*.
- Poupon, C. (1999). « Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale ». Thèse de doctorat. École Nationale Supérieure des Télécommunications.
- Poupon, C., Rieul, B., Kezele, I., Perrin, M., Poupon, F., Mangin, J.-F. J.-F. (2008). « New diffusion phantoms dedicated to the study and validation of high-angular-resolution diffusion imaging (HARDI) models. » *Magnetic resonance in medicine* 60.6, pp. 1276–1283.
- Raffelt, D., Tournier, J.-D., Rose, S., Ridgway, G. R., Henderson, R., Crozier, S., Salvado, O., Connelly, A. (2012). « Apparent Fibre Density: A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. » *NeuroImage* 59.4, pp. 3976–3994.
- Reisert, M., Mader, I., Anastasopoulos, C., Weigel, M., Schnell, S., Kiselev, V. (2011). « Global fiber reconstruction becomes practical. » *NeuroImage* 54.2, pp. 955–962.
- Ritchie, J. M. (1982). « On the relation between fibre diameter and conduction velocity in myelinated nerve fibres. » *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing papers of a Biological character. Royal Society (Great Britain)* 217.1206, pp. 29–35.
- Ronen, I., Budde, M., Ercan, E., Annese, J., Techawiboonwong, A., Webb, A. (2013). « Microstructural organization of axons in the human corpus callosum quantified by diffusion-weighted magnetic resonance spectroscopy of N-acetylaspartate and post-mortem histology ». *Brain Structure and Function*, pp. 1–13.

BIBLIOGRAPHIE

- Rose, S. E., Chalk, J. B., Janke, A. L., Strudwick, M. W., Windus, L. C., Hannah, D. E., McGrath, J. J., Pantelis, C., Wood, S. J., Mowry, B. J. (2006). « Evidence of altered prefrontal-thalamic circuitry in schizophrenia: an optimized diffusion MRI study. » *NeuroImage* 32.1, pp. 16–22.
- Savadjiev, P., Campbell, J. S. W., Pike, G. B., Siddiqi, K. (2006). « 3D curve inference for diffusion MRI regularization and fibre tractography. » *Medical image analysis* 10.5, pp. 799–813.
- Savadjiev, P., Rathi, Y., Malcolm, J. G., Shenton, M. E., Westin, C.-F. (2010). « A geometry-based particle filtering approach to white matter tractography ». *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'10)*, pp. 233–240.
- Scherrer, B., Schwartzman, A., Taquet, M., Sahin, M., Prabhu, S. P., Warfield, S. K. (2015). « Characterizing brain tissue by assessment of the distribution of anisotropic microstructural environments in diffusion-compartment imaging (DIAMOND). » *Magnetic resonance in medicine*.
- Schreiber, J., Riffert, T., Anwander, A., Knösche, T. R. (2014). « Plausibility Tracking: A method to evaluate anatomical connectivity and microstructural properties along fiber pathways ». *NeuroImage*.
- Sepasian, N. (2011). Multi-Valued Geodesic Tractography for Diffusion Weighted Imaging.
- Setsompop, K., Kimmlingen, R., Eberlein, E., Witzel, T., Cohen-Adad, J., McNab, J., Keil, B., Tisdall, M., Hoecht, P., Dietz, P., Cauley, S., Tountcheva, V., Matschl, V., Lenz, V., Heberlein, K., Potthast, A., Thein, H., Horn, J. V., Toga, A., Schmitt, F., Al, E. (2013). « Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project ». *NeuroImage*, pp. 220–233.
- Seunarine, K., Alexander, D. C. (2009). « Multiple fibers: beyond the diffusion tensor ». *In Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Academic Press, pp. 55–72.
- Sherbondy, A. J., Rowe, M. C., Alexander, D. C. (2010). « MicroTrack: an algorithm for concurrent projectome and microstructure estimation. » *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 13.Pt 1, pp. 183–90.

BIBLIOGRAPHIE

- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2013). « SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. » *NeuroImage* 67, pp. 298–312.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2015a). « SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. » *NeuroImage* 119, pp. 338–351.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2015b). « The effects of SIFT on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome. » *NeuroImage* 104, pp. 253–65.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2012). « Structurally-Informed Tractography : Improved Diffusion MRI Streamlines Tractography using Anatomical Information ». *NeuroImage*. Vol. 2. 2003. Elsevier B.V., p. 1907.
- Smith, S. M. (2002). « Fast robust automated brain extraction. » *Human brain mapping* 17.3, pp. 143–155.
- Smith, S. M. (2004). « Overview of fMRI analysis ». *British Journal of Radiology* 77.suppl_2, S167–S175.
- Sotiropoulos, S. N., Bai, L., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., Tench, C. R. (2010). « Brain tractography using Q-ball imaging and graph theory: Improved connectivities through fibre crossings via a model-based approach. » *NeuroImage* 49.3, pp. 2444–2456.
- Sotiropoulos, S. N., Behrens, T. E. J., Jbabdi, S. (2012). « Ball and rackets: Inferring fiber fanning from diffusion-weighted MRI. » *NeuroImage* 60.2, pp. 1412–25.
- Sporns, O. (2010). *Networks of the brain*. Cambridge, Massachusetts, United States: MIT Press.
- St-Onge, E., Girard, G., Whittingstall, K., Descoteaux, M. (2015). « Surface tracking from the cortical mesh complements diffusion MRI fiber tracking near the cortex ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15)*. Toronto, Ontario, Canada.
- St-Onge, E., Daducci, A., Girard, G., Descoteaux, M. (2016). « Surface-Enhanced Tractography ». *NeuroImage*, soumis.
- Stejskal, E. O., Tanner, J. E. (1965). « Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient ». *The Journal of Chemical Physics* 42.1, p. 288.

BIBLIOGRAPHIE

- Takemura, H., Caiafa, C. F., Wandell, B. A., Pestilli, F. (2016). « Ensemble Tractography. » *PLoS computational biology* 12.2, e1004692.
- Tax, C. M. W., Jeurissen, B., Vos, S. B., Viergever, M. A., Leemans, A. (2013). « Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. » *NeuroImage*.
- Thivard, L., Adam, C., Hasboun, D., Clémenceau, S., Dezamis, E., Lehéricy, S., Dormont, D., Chiras, J., Baulac, M., Dupont, S. (2006). « Interictal diffusion MRI in partial epilepsies explored with intracerebral electrodes. » *Brain : a journal of neurology* 129.Pt 2, pp. 375–85.
- Toosy, A. T., Ciccarelli, O., Parker, G. J. M., Wheeler-Kingshott, C. a. M., Miller, D. H., Thompson, A. J. (2004). « Characterizing function-structure relationships in the human visual system with functional MRI and diffusion tensor imaging. » *NeuroImage* 21.4, pp. 1452–1463.
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2007). « Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. » *NeuroImage* 35.4, pp. 1459–1472.
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2012). « MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions ». *International Journal of Imaging Systems and Technology* 22.1, pp. 53–66.
- Tournier, J.-D. D., Mori, S., Leemans, A. (2011). « Diffusion tensor imaging and beyond. » *Magnetic resonance in medicine* 65.6, pp. 1532–1556.
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A. (2010). « Improved probabilistic streamlines tractography by 2 nd order integration over fibre orientation distributions ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'10)*, p. 1670.
- Tristán-Vega, A., Westin, C.-F., Aja-Fernández, S. (2009). « Estimation of fiber orientation probability density functions in high angular resolution diffusion imaging. » *NeuroImage* 47.2, pp. 638–50.
- Tuch, D. S. (2004). « Q-ball imaging ». *Magnetic resonance in medicine* 52.6, pp. 1358–1372.
- Tuch, D. S., Belliveau, J. W., Wedeen, V. J. (2000). « A Path Integral Approach to White Matter Tractography ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'00)*, p. 791.

BIBLIOGRAPHIE

- Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M. R., Wedeen, V. J. (2003). « Diffusion MRI of complex neural architecture. » *Neuron* 40.5, pp. 885–895.
- Tuch, D. S. (2002). « Diffusion MRI of Complex Tissue Structure ». Thèse de doctorat. University of Chicago.
- Vaillancourt, O., Boré, A., Girard, G., Descoteaux, M. (2011). « A Fiber Navigator for Neurosurgical Planning ». *Organization for Human Brain Mapping (HBM'11)*.
- Van Essen, D. C., Ugurbil, K., Auerbach, E., Barch, D., Behrens, T. E. J., Bucholz, R., Chang, A., Chen, L., Corbetta, M., Curtiss, S. W., Della Penna, S., Feinberg, D., Glasser, M. F., Harel, N., Heath, A. C., Larson-Prior, L., Marcus, D., Michalareas, G., Moeller, S., Oostenveld, R., Petersen, S. E., Prior, F., Schlaggar, B. L., Smith, S. M., Snyder, A. Z., Xu, J., Yacoub, E (2012). « The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. » *NeuroImage* 62.4, pp. 2222–2231.
- Vigneau-Roy, N., Bernier, M., Descoteaux, M., Whittingstall, K. (2013). « Regional variations in vascular density correlate with resting-state and task-evoked blood oxygen level-dependent signal amplitude. » *Human brain mapping*, (in press).
- Wassermann, D., Makris, N., Rathi, Y., Shenton, M., Kikinis, R., Kubicki, M., Westin, C.-F. (2016). « The white matter query language: a novel approach for describing human white matter anatomy. » *Brain structure & function*, pp 1–17.
- Wedeen, V., Wang, R., Schmahmann, J., Benner, T., Tseng, W., Dai, G., Pandya, D., Hagmann, P., D'Arceuil, H., Crespigny, A. de (2008). « Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers ». *NeuroImage* 41.4, pp. 1267–1277.
- Weinstein, D., Kindlmann, G., Lundberg, E. (1999). « Tensorlines: advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields ». *IEEE Visualization 1999 (Vis'99)* 3.1, pp. 249–253.
- Wilkins, B., Lee, N., Singh, M. (2012). « Development and Evaluation of a Simulated FiberCup Phantom ». *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'12)*. Vol. 58. 3, p. 1938.
- Wu, X., Xu, Q., Xu, L., Zhou, J., Anderson, A. W., Ding, Z. (2009). « Genetic white matter fiber tractography with global optimization ». *Journal of neuroscience methods* 184.2, pp. 375–379.

BIBLIOGRAPHIE

- Zalesky, A. (2008). « DT-MRI fiber tracking: a shortest paths approach. » *IEEE transactions on medical imaging* 27.10, pp. 1458–1471.
- Zhang, F., Hancock, E. R. E. R., Goodlett, C., Gerig, G. (2009). « Probabilistic white matter fiber tracking using particle filtering and von Mises-Fisher sampling. » *Medical image analysis* 13.1, pp. 5–18.
- Zhang, J. L., Sigmund, E. E., Rusinek, H., Chandarana, H., Storey, P., Chen, Q., Lee, V. S. (2011). « Optimization of b-value sampling for diffusion-weighted imaging of the kidney. » *Magnetic resonance in medicine* 67.1, pp. 89–97.
- Zhang, Y, Brady, M, Smith, S (2001). « Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. » *IEEE transactions on medical imaging* 20.1, pp. 45–57.

A lump of clay can be used to write a poem on, molecules of air can carry the sound of a symphony, and a single photon is like a paint brush. Every aspect of the physical universe can be thought of as a blank canvas, which we can use to build beauty, structure and order.

–Jim Al-Khalili

