



# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*  
Discipline ou spécialité : *Radiophysique et Imagerie Médicales*

---

Présentée et soutenue par *FATIMA TENSAOUTI*  
Le 15 Décembre 2010

Titre : *Tractographie par IRM de diffusion : Algorithmes, validation, reproductibilité et applications*

---

### JURY

*Jean-Paul ARMSPACH, Ingénieur de recherche, HDR, STRASBOURG, Rapporteur*  
*Jean-Philippe RANJEVA, Professeur, Aix-Marseille, Rapporteur*  
*Christian BARILLOT Directeur de recherche, Rennes, HDR, Examineur*  
*Soraya BENDERBOUS Professeur, Toulouse, Examineur*  
*Xavier FRANCERIES Maître de conférence, Toulouse, Examineur*  
*Isabelle BERRY Professeur-Praticien Hospitalier, Toulouse, Directeur de thèse*  
*Jean-Albert LOTTERIE Praticien Hospitalier, Toulouse, Invité*

---

**Ecole doctorale :** *Génie Electrique, Electronique et Télécommunication*  
**Unité de recherche :** *LERISM, Service de Biophysique, Département de Médecine Nucléaire, CHU Rangueil, Toulouse*  
**Directeur(s) de Thèse :** *Isabelle BERRY Professeur-Praticien Hospitalier, Toulouse*  
**Rapporteurs :** *Pr Jean-Philippe RANJEVA - Dr Jean-Paul ARMSPACH*

## REMERCIEMENTS

*Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.*

*Merci à Mme Soraya BENDERBOUS, professeur de l'université de Toulouse III, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, et à Mr le Professeur Jean Philippe RANGEVA de l'université Aix-Marseille 2 et Jean-Paul ARMSPACH de l'université Louis Pasteur de Strasbourg d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Leurs remarques et suggestions lors de la lecture de mon manuscrit m'ont permis d'apporter des améliorations à la qualité de ce dernier.*

*Merci également à MM. Christian BARILLOT, directeur de recherche CNRS, IRISA de Rennes et Xavier FRANCERIES de l'université de Toulouse III, pour avoir accepté d'examiner mon mémoire et de faire partie de mon jury de thèse.*

*Je tiens à remercier mes directeurs de thèse, Mme le Professeur Isabelle BERRY et le Dr Jean Albert LOTTERIE, pour leur grande bienveillance à mon égard. Je tiens à vous exprimer ici ma gratitude et mon profond respect. Vous m'avez laissé la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. Sans vous ce travail n'aurait pas été le même, Je vous remercie pour votre immense aide, votre soutien et vos encouragements et je vous exprime ma profonde reconnaissance.*

*Je tiens à remercier Emmanuelle Cassol pour ses précieux conseils, sa disponibilité, sa patience et son soutien. Je retiens la phrase « il n'y a pas de problèmes, il y a que des solutions », merci beaucoup, le message est passé.*

*Je remercie Carine, Nadia, Aurélie, Jérôme, Nejla et Houda pour leurs conseils, encouragements et soutien moral.*

*Je voudrais remercier énormément Marie Christine Cardona et Christine Faivre pour leur aide précieuse, leur gentillesse et leur patience durant ces trois ans de thèse.*

*Je remercie les manipulateurs de Neuroradiologie de Purpan et ceux de l'IRM de Rangueil pour les « jeudis matins et jeudis après midi recherche ». Merci pour votre compétence et votre gentillesse.*

*Je tiens à remercier l'ensemble du personnel du service de Biophysique et de Médecine Nucléaire pour leur accueil et leur gentillesse.*

*Je remercie toute les personnes qui de près ou de loin m'ont apporté leur aide et leur soutien : Eliane, Pierre, Haz eddine, Maxime, Eric, les étudiants du master RIM, du DQPRM (Helène, Serge) : promotion 2010-2011*

*Enfin, ma profonde reconnaissance va vers ma famille, je ne saurai trouver les mots qui conviennent pour vous remercier, c'est grâce à vous que j'avance.*

## Table des matières

<b>Liste des figures .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>9</b>
<b>Abréviations dans le texte .....</b>	<b>10</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>14</b>
<b>Contexte .....</b>	<b>14</b>
<b>Organisation et contributions de cette thèse .....</b>	<b>14</b>
<b>Chapitre 1 Anatomie cérébrale et substance blanche .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1 Introduction.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2 Le système nerveux central à l'échelle macroscopique.....</b>	<b>17</b>
1.2.1 L'encéphale .....	17
1.2.2 Les hémisphères cérébraux .....	17
<b>1.3 Le système nerveux central à l'échelle microscopique.....</b>	<b>18</b>
1.3.1 Les neurones.....	19
1.3.2 Les cellules gliales.....	20
1.3.3 La répartition de la substance grise et blanche au sein du système nerveux central.....	20
1.3.4 Les faisceaux de la substance blanche.....	23
<b>1.4 Le faisceau corticospinal.....</b>	<b>36</b>
<b>1.5 Conclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>Chapitre 2 Diffusion et Imagerie de Tenseur de Diffusion .....</b>	<b>39</b>
<b>2.1 Introduction.....</b>	<b>39</b>
<b>2.2 Concept de la diffusion moléculaire .....</b>	<b>39</b>
2.2.1 Le mouvement brownien.....	40
2.2.2 Diffusion : milieu homogène ou non ? .....	41
2.2.3 Notion de Propagateur de diffusion.....	42
<b>2.3 Diffusion dans le cerveau humain.....</b>	<b>42</b>
<b>2.4 Mesure de la diffusion par l'IRM .....</b>	<b>44</b>
<b>2.5 Imagerie de Tenseur de Diffusion (DTI) .....</b>	<b>47</b>
<b>2.6 Traitement et extraction des caractéristiques de la diffusion.....</b>	<b>51</b>
2.6.1 Visualisation du tenseur de diffusion .....	51
2.6.2 Caractéristiques scalaires .....	52
2.6.3 Caractéristiques vectorielles .....	56
<b>2.7 Applications cliniques .....</b>	<b>57</b>

2.8 Conclusion .....	58
<b>Chapitre 3 Modèles et méthodes avancés pour l'IRM de diffusion .....</b>	<b>59</b>
3.1 Introduction.....	59
<b>3.2 Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire .....</b>	<b>59</b>
3.2.1 Echantillonnage de la totalité d'une grille cartésienne 3D .....	60
3.2.2 Echantillonnage d'une seule coquille (échantillonnage sphérique).....	61
<b>3.3 Méthodes de reconstruction des fibres multiples .....</b>	<b>61</b>
3.3.1 Méthodes de reconstruction HARDI non paramétriques.....	61
3.3.1.1 Modélisation du coefficient apparent de diffusion (ADC à haute résolution angulaire) .....	61
3.3.2 Méthodes de reconstruction HARDI paramétriques (dépendantes d'un modèle) .....	66
<b>3.4 Mesures d'anisotropie HARDI .....</b>	<b>70</b>
<b>3.5 Conclusion .....</b>	<b>70</b>
<b>Chapitre 4 Tractographie .....</b>	<b>71</b>
4.1 Introduction.....	71
<b>4.2 Algorithmes de tractographie .....</b>	<b>71</b>
4.2.1 Algorithmes déterministes.....	71
4.2.2 Algorithmes probabilistes.....	74
<b>4.3 Initialisation.....</b>	<b>74</b>
<b>4.4 Critères d'arrêt .....</b>	<b>75</b>
<b>4.5 Limitations des algorithmes de tractographie .....</b>	<b>76</b>
<b>4.6 Applications cliniques .....</b>	<b>78</b>
<b>4.7 Validation.....</b>	<b>81</b>
<b>4.8 Conclusion .....</b>	<b>81</b>
<b>Chapitre 5 Algorithmes et implémentation.....</b>	<b>82</b>
5.1 Introduction.....	82
5.2 Présentation du logiciel Sisyph.....	82
<b>5.3 Algorithmes Déterministes .....</b>	<b>83</b>
5.3.1 Algorithme Streamline (STT).....	83
5.3.3 Algorithme Tensor Deflection (TD).....	87
5.3.2 Algorithme TensorLine (TL).....	89
<b>5.4 Algorithme probabiliste (SA) .....</b>	<b>91</b>
<b>5.5 Conclusion .....</b>	<b>94</b>
<b>Chapitre 6 Validation des algorithmes sur fantôme .....</b>	<b>95</b>

<b>6.1 Introduction.....</b>	<b>95</b>
<b>6.2 Conception du fantôme.....</b>	<b>95</b>
6.2.1 Croquis de la configuration des fibres .....	95
6.2.2 Conception mécanique et fabrication .....	96
<b>6.3 Acquisition des IRM pondérées en diffusion .....</b>	<b>97</b>
<b>6.4 Estimation des données réalité terrain .....</b>	<b>97</b>
<b>6.5 Règlement de l'étude.....</b>	<b>99</b>
6.5.1 Format du fichier.....	99
6.5.2 Système de coordonnées .....	99
6.5.3 Pré-traitement .....	100
<b>6.6 Méthodologie d'évaluation .....</b>	<b>100</b>
6.6.1 Scores génériques d'appariement de fibres .....	100
6.6.2 Les métriques .....	101
<b>6.7 Paramètres des algorithmes et données utilisées .....</b>	<b>102</b>
<b>6.8 Résultats.....</b>	<b>103</b>
6.8.1 Evaluation qualitative.....	103
6.8.2 Analyse quantitative .....	104
<b>6.9 Discussion.....</b>	<b>107</b>
<b>6.10 Conclusion .....</b>	<b>108</b>
 <b>Chapitre 7   Reproductibilité inter-examen des algorithmes de tractographie</b>	
<b>.....</b>	<b>109</b>
<b>7.1 Introduction.....</b>	<b>109</b>
<b>7.2 Matériels et méthodes .....</b>	<b>109</b>
7.2.1 Post-traitement des données .....	110
7.2.2 Tractographie .....	110
7.2.3 Reconstruction su faisceau corticospinal.....	110
7.2.4 Evaluation de la reproductibilité .....	112
7.2.5 Analyse statistique.....	112
<b>7.3 Résultats.....</b>	<b>112</b>
7.3.1 Pourcentage de recouvrement.....	112
7.3.2 Volume Moyen.....	113
7.3.3 Variation de Volume .....	114
7.3.4 Comparaison entre les algorithmes .....	115
<b>7.4 Discussion.....</b>	<b>118</b>
<b>7.5 Conclusion .....</b>	<b>119</b>
 <b>Chapitre 8   Asymétrie du faisceau corticospinal et sa relation avec la latéralité</b>	
<b>.....</b>	<b>120</b>
<b>8.1 Introduction.....</b>	<b>120</b>
<b>8.2 Matériels et Méthodes.....</b>	<b>120</b>
8.2.1 Données IRM .....	120

8.2.2 Evaluation de la dominance.....	121
8.2.3 Reconstruction du faisceau corticospinal (CST) .....	121
8.2.4 Analyse statistiques .....	122
<b>8.3 Résultats.....</b>	<b>122</b>
8.3.1 Asymétrie de la fraction d'anisotropie .....	122
8.3.2 Asymétrie de la diffusion moyenne.....	123
8.3.3 Asymétrie du volume .....	123
8.3.4 Asymétrie de la diffusion parallèle.....	125
8.3.5 Asymétrie de la diffusion perpendiculaire.....	125
8.3.6 Asymétrie du coefficient de linéarité.....	125
8.3.7 Asymétrie de l'indice planaire.....	129
8.3.8 Asymétrie du coefficient de sphéricité .....	129
<b>8.4 Discussion.....</b>	<b>129</b>
<b>8.5 Conclusion .....</b>	<b>130</b>
<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>131</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>133</b>
<b>Publications de l'auteur .....</b>	<b>150</b>

## Liste des figures

Figure 1.1 : Encéphale humain.....	17
Figure 1.2 : Parties du cerveau.....	18
Figure 1.3 : Les éléments constitutifs du système nerveux.....	19
Figure 1.4 : Quelques neurones dans le cerveau.....	20
Figure 1.5 : Cerveau humain adulte.....	21
Figure 1.6 : Aires fonctionnelles du cerveau.....	22
Figure 1.7 : Homunculus moteur et Homunculus sensitif.....	22
Figure 1.8 : Les faisceaux d'axones myélinisés.....	23
Figure 1.9 : Faisceaux télencéphaliques d'association.....	24
Figure 1.10 : Rendu tractographique du FLS.....	25
Figure 1.11 : Rendu montrant les fibres longues du FLI.....	26
Figure 1.12 : Rendu de la tractographie du FFOI.....	27
Figure 1.13 : Rendu tractographique montrant le FU.....	27
Figure 1.14 : Rendu tractographique montrant le CG.....	28
Figure 1.15 : Faisceaux commissuraux.....	29
Figure 1.16 : Rendu tractographique montrant le CC.....	30
Figure 1.17 : Les emplacements des commissures habénula.....	31
Figure 1.18 : Les faisceaux de projections.....	32
Figure 1.19 : Rendu tractographique montrant le système limbique.....	33
Figure 1.20 : Vue coronale anatomique : Capsule interne, Capsule externe.....	34
Figure 1.21 : Rendu tractographique des RA.....	35
Figure 1.22 : Le rendu tractographique des RO.....	36
Figure 1.23 : Origine et trajet du faisceau pyramidal.....	37
Figure 1.24 : Reconstruction du faisceau pyramidal.....	37
Figure 2.1 : Mouvement brownien d'une particule.....	41
Figure 2.2 : Courbes de diffusion libre et de diffusion restreinte.....	43
Figure 2.3 : Diffusions isotrope et anisotrope.....	44
Figure 2.4 : Diagramme de la séquence de Stejskal et Tanner.....	45
Figure 2.5 : Schéma marche aléatoire mesurée par la séquence PGSE.....	46
Figure 2.6 : Représentation graphique du tenseur de diffusion.....	51
Figure 2.7 : Indices géométriques de diffusion.....	55
Figure 2.8 : Imagerie de direction principale.....	56
Figure 2.9 : Cartes scalaires.....	57
Figure 3.1 : Croisement de fibres et modèles associée.....	62
Figure 3.2 : Les isosurfaces de probabilité dans le cas d'un signal mono-exponentiel....	62
Figure 3.3 : Déconvolution sphérique.....	68
Figure 4.1 : Schéma 2D de la tractographie par suivi de vecteur.....	72
Figure 4.2 : Critères d'arrêts des algorithmes de tractographie.....	76
Figure 4.3 : Limitation des données d'IRM de diffusion.....	78
Figure 5.1 : Représentation de la trajectoire des fibres de la SB.....	84
Figure 5.2 : Illustration de la méthode TEND.....	89
Figure 5.3 : Vue de l'interface graphique de tractographie.....	93
Figure 5.4 : Vue de l'interface graphique des options de tractographie.....	94
Figure 6.1 : Plan technique du fantôme.....	96
Figure 6.2 : Les 16 voxels germes choisis pour l'étude.....	98
Figure 6.3 : Résultat de tractographie sur les données du fantôme.....	103

---

Figure 6.4 : Comparaison entre l'algorithme STT et TD pour la métrique spatiale.....	<b>105</b>
Figure 6.5 : Comparaison entre l'algorithme STT et TD pour la métrique tangente.....	<b>105</b>
Figure 6.6 : Comparaison entre l'algorithme STT et TD pour la métrique de courbure..	<b>106</b>
Figure 7.1 : Emplacements des Rois.....	<b>111</b>
Figure 7.2 : Reconstruction du faisceau corticospinal dans le cas de l'algorithme SA...	<b>111</b>
Figure 7.3 : Effet de l'algorithme sur les résultats de la reproductibilité.....	<b>115</b>
Figure 7.4 : Effet du seuil sur les résultats de la reproductibilité.....	<b>116</b>
Figure 7.5 : Effet de nombre de directions sur les résultats de la reproductibilité.....	<b>116</b>
Figure 7.6 : Effet algorithme sur le volume moyen du tractus corticospinal.....	<b>117</b>
Figure 7.7 : Effet du nombre de directions sur le volume du tractus corticospinal.....	<b>117</b>
Figure 8.1 : Répartition du groupe en fonction de la gamme des valeurs de LQ.....	<b>121</b>
Figure 8.2 : Différences entre les côtés droit et gauche du CST (percentile=80%).....	<b>124</b>
Figure 8.3 : Différences entre les côtés droit et gauche du CST (percentile=50%).....	<b>126</b>
Figure 8.4 : Différences entre les côtés droit et gauche du CST (percentile=20%).....	<b>127</b>
Figure 8.5 : Corrélacion entre les différents indices et le LQ.....	<b>128</b>



## Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Résumé des contributions pour l'IRM et l'IRM de diffusion.....	45
Tableau 2.2 : Diffusion moyenne obtenues chez les sujets sains.....	53
Tableau 3.1 : Les techniques d'acquisition en IRM de diffusion.....	60
Tableau 3.2 : Résumé des méthodes de reconstruction des fibres multiples.....	69
Tableau 4.1 : Tractographie déterministe adaptée aux techniques HARDI.....	73
Tableau 4.2 : Tractographie probabiliste adaptée aux techniques HARDI.....	75
Tableau 5.1 : Les cas probables à partir desquels l'équation a été déduite.....	90
Tableau 6.1 : Résultats des métriques sur les 16 fibres avec les deux algorithmes.....	104
Tableau 7.1 : Pourcentages de Recouvrement (PR (%)) inter-examen.....	113
Tableau 7.2 : Le volume moyen (VM ((mm <sup>3</sup> )) du tractus corticospinal.....	114
Tableau 7.3 : Variation de volume (VV (%)).....	114
Tableau 8.1 : Valeurs moyennes absolues les plus élevées de l'indice de l'asymétrie....	122

## Abréviations dans le texte

<b>1D</b>	1 dimensional
<b>2D</b>	2 dimensional
<b>3D</b>	3 dimensional
<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CA</b>	Commissure Antérieure
<b>CC</b>	Corps Calleux
<b>CG</b>	CinGulum
<b>CGA</b>	CinGulum Antérieur
<b>CHARMED</b>	Composite Hindered And Restricted Model of Diffusion
<b>CP</b>	Commissure Postérieure
<b>CR</b>	Couronne Rayonnante
<b>CST</b>	Cortico Spinal Tract
<b>CT</b>	Commissure Tapetum
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communications in Medicine
<b>dMRI</b>	diffusion MRI
<b>DNR</b>	Diffusion Noise Ratio
<b>DOT</b>	Diffusion Orientation Transform
<b>DS</b>	Déconvolution sphérique
<b>DSI</b>	Diffusion Spectrum Imaging
<b>DTI</b>	Diffusion Tensor Imaging
<b>DW</b>	Diffusion-Weighted
<b>DWI</b>	DW Images

---

<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b>FA</b>	Fractional Anisotropy
<b>FACT</b>	Fiber Assignment by Continuous Tracking
<b>FFOI</b>	Faisceau Fronto-Occipital Inférieur
<b>FOD</b>	Fiber Orientation Distribution
<b>FOV</b>	Field Of View
<b>FU</b>	Faisceau Unciné
<b>FLI</b>	Faisceau Longitudinal Inférieur
<b>FLS</b>	Faisceau Longitudinal Supérieur
<b>FRT</b>	Funk-Radon Transform
<b>GA</b>	Generalized Anisotropy
<b>gDTI</b>	generalized DTI
<b>GFA</b>	Generalized Fractional Anisotropy
<b>HARDI</b>	High Angular Resolution Diffusion Imaging
<b>HOT</b>	High Order Tensor
<b>HODT</b>	High Order Diffusion Tensor
<b>ICBM</b>	International Consortium for Brain Mapping
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IRMf</b>	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
<b>LCS</b>	Liquide Cérébro-Spinal
<b>MD</b>	Mean Diffusion
<b>MMS</b>	Mini-Mental Statut
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>ODF</b>	Orientation Distribution Function
<b>PAS</b>	Persistent Angular Structure

<b>PDF</b>	Probability Density Function
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>PGSE</b>	Pulse Gradient Spin Echo
<b>QBI</b>	Q-Ball Imaging
<b>QSI</b>	Q-Spacing Imaging
<b>RA</b>	Relative Anisotropy
<b>RA</b>	Radiations Acoustiques
<b>RO</b>	Radiations Optiques
<b>ROI</b>	Region Of Interest
<b>RK4</b>	Runge Kutta d'ordre 4
<b>RM</b>	Résonance Magnétique
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>RSB</b>	Rapport Signal sur Bruit
<b>RVB</b>	Rouge Vert Bleu
<b>SA</b>	Statistical Algorithm
<b>SD</b>	Spherical Deconvolution
<b>SB</b>	Substance Blanche
<b>SEP</b>	Sclérose En Plaques
<b>SG</b>	Substance Grise
<b>SH</b>	Spherical Harmonics
<b>SISCOM</b>	Subtraction Ictal SPECT Co-Registered to MRI
<b>SPECT</b>	Single Photon Emission Computed Tomography
<b>SLA</b>	Sclérose Latérale Amyotrophique
<b>SN</b>	Système Nerveux
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central

<b>SNR</b>	Signal to Noise Ratio
<b>STT</b>	SStreamline Tracking
<b>TD</b>	Tensor Deflection
<b>TE</b>	Temps d'Echo
<b>TR</b>	Temps de Répétition
<b>TL</b>	Tensor Lines
<b>vMF</b>	von Mises-Fisher

## Introduction

### Contexte

Depuis peu, le neurochirurgien dispose d'une technique d'IRM particulière, l'imagerie de tenseur de diffusion qui est aujourd'hui en mesure d'imager in vivo les grands faisceaux cérébraux et cette technique pourrait recéler un indiscutable potentiel clinique dans le domaine de l'aide au planing et au geste opératoire du neurochirurgien. En effet, ces dernières années furent marquées par le développement de méthodes qualifiées de «tractographiques» qui permettent de reconstruire dans un espace tridimensionnel les principaux faisceaux d'intérêt neurochirurgical.

Les mesures de diffusion dans la substance blanche du cerveau ont permis l'étude de l'architecture des faisceaux. Au cours de la dernière décennie, ces techniques ont induit une quantité innombrable d'études liées à la neuroanatomie normale ou pathologique.

Toutefois, la disponibilité croissante de modèles de diffusion et des algorithmes de tractographie rend le choix d'une méthode de reconstruction de fibres difficile. Le nombre de modèles de diffusion et des algorithmes de tractographie croit de plus en plus, par conséquent il est de plus en plus difficile de décider quel modèle de diffusion conjointement à l'algorithme de tractographie devrait être utilisé pour une application particulière. Plus important encore, les performances de chaque méthode peuvent varier, et on ne peut pas garantir que les fibres reconstituées soient effectivement représentatives de la véritable organisation des fibres, ou si elles sont le produit du bruit ou d'artefacts. Cette dernière considération souligne la difficulté de validation des méthodes de tractographie étant donné qu'aucune réalité terrain n'est disponible.

En plus de la question de la validation qui reste posée, d'autres problèmes restent à résoudre pour une application de ces algorithmes en routine clinique. Quelle technique de diffusion et quel schéma d'acquisition utiliser ? Les algorithmes disponibles sont-ils reproductibles et fiables ? Que peut réellement apporter la tractographie à l'exploration de la neuroanatomie normale et pathologique ?

C'est à ces questions que nous essayerons de répondre dans cette thèse.

### Organisation et contributions de cette thèse

Ce manuscrit contient deux parties distinctes. La première partie sera consacrée à l'anatomie du cerveau, l'IRM de diffusion, l'état de l'art des modèles de diffusion et des algorithmes de tractographie existants. Nous traiterons dans la deuxième partie de nos contributions.

## **Partie 1**

Cette partie introduit les notions d'anatomie cérébrale, de l'IRM de diffusion et a pour objet les travaux de la littérature en modèle avancés de diffusion et de la tractographie. Cette partie est composée de quatre chapitres.

### **Chapitre 1 : Anatomie cérébrale et substance blanche**

Ce chapitre décrit l'anatomie cérébrale et en particulier, la substance blanche ainsi que les principaux faisceaux qui la constituent.

### **Chapitre 2 : Diffusion et Imagerie de Tenseur de Diffusion**

Le but de ce chapitre est de fournir au lecteur un résumé sur les principes physiques de la diffusion moléculaire et l'IRM de diffusion.

### **Chapitre 3 : Modèles et méthodes avancés pour l'IRM de diffusion**

Dans ce chapitre, nous expliquerons l'imagerie à haute résolution angulaire, et nous passerons en revue les différentes méthodes de reconstruction des fibres multiples publiées dans la littérature. Nous indiquerons les avantages et les inconvénients de ces dernières.

### **Chapitre 4 : Tractographie**

L'objectif de ce chapitre est de fournir au lecteur un aperçu des différentes techniques de tractographie existantes. Nous essayerons de mettre l'accent sur les principes de base des techniques. Ensuite, nous discuterons les principaux avantages et inconvénients des approches présentées. Enfin, nous présenterons quelques applications cliniques.

## **Partie 2 : Contributions**

Cette partie est consacrée aux travaux réalisés dans le domaine de la tractographie et la validation des algorithmes en utilisant un fantôme, puis l'étude de la reproductibilité des ces algorithmes en utilisant des données réelles et enfin une application à l'étude de l'asymétrie d'un faisceau chez des sujets sains. Elle se compose des chapitres suivants :

### **Chapitre 5 : Algorithmes et implémentation**

L'objectif de ce chapitre est la description des algorithmes implémentés et intégrés à un logiciel de neuroimagerie développé dans le laboratoire (Sisyphé).

### **Chapitre 6 : Validation des algorithmes sur des données fantôme**

Dans ce chapitre nous décrivons la validation des algorithmes implémentés et décrit dans le chapitre 5 en utilisant des données issues d'un fantôme.

**Chapitre 7 : Reproductibilité Inter- examen des algorithmes de tractographie**

Dans ce chapitre, nous allons présenter une étude d'évaluation de la stratégie de suivi de fibre en termes du schéma d'acquisition et de type d'algorithme en prenant comme faisceau test le faisceau corticospinal dans un groupe de témoins normaux.

**Chapitre 8 : Asymétrie du faisceau corticospinal et sa relation avec la latéralité**

L'objectif de ce chapitre est d'examiner chez des sujets sains les possibilités d'asymétrie macro-et microstructural du faisceau corticospinal (CST) et sa relation avec la dominance manuelle.



# Chapitre 1 Anatomie cérébrale et substance blanche

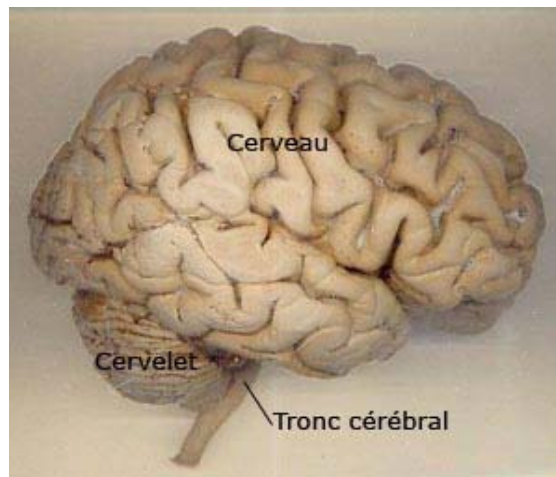
## 1.1 Introduction

L'objectif de cette thèse est l'étude de la connectivité anatomique du cerveau. Ce chapitre couvre plus particulièrement l'anatomie cérébrale de la substance blanche (SB). Nous aborderons l'organisation de la SB et les grands faisceaux qui la constituent.

## 1.2 Le système nerveux central à l'échelle macroscopique

### 1.2.1 L'encéphale

L'encéphale comprend le cerveau, le cervelet et le bulbe rachidien, le mésencéphale et la protubérance annulaire (Figure 1.1). Ces trois dernières régions constituent le tronc cérébral. Le cerveau est situé à l'intérieur d'un ensemble d'enveloppes qualifiées de méninges (la dure mère, l'arachnoïde et la pie mère) et du liquide cérébro-spinal (LCS) dont le rôle est la protection du cerveau contre les chocs et la gestion de la pression intracrânienne. Le cerveau est formé de deux hémisphères symétriques.

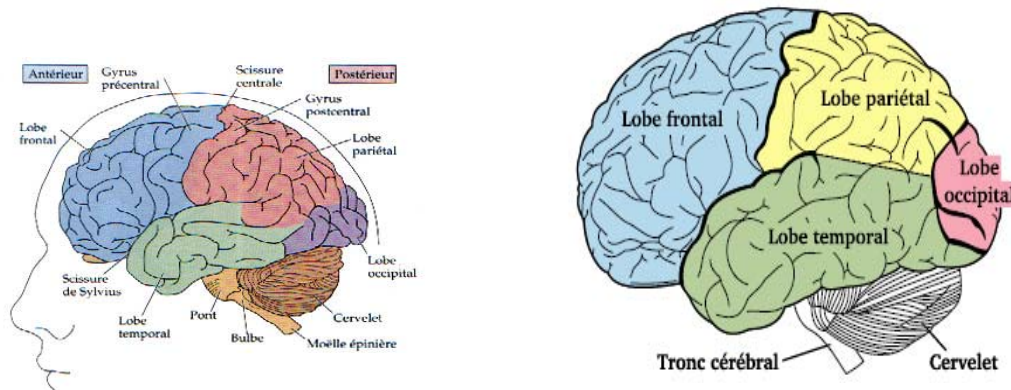


**Figure 1.1** : Encéphale humain (<http://lamap.inrp.fr>).

### 1.2.2 Les hémisphères cérébraux

Les hémisphères cérébraux constituent la partie la plus importante du cerveau. Leur surface est parcourue par des circonvolutions appelées gyri. Elles sont séparées par des sillons dont les plus profonds sont dénommés scissures. Les hémisphères sont divisés en cinq parties ou lobes qui sont illustrés sur la figure 1.2.

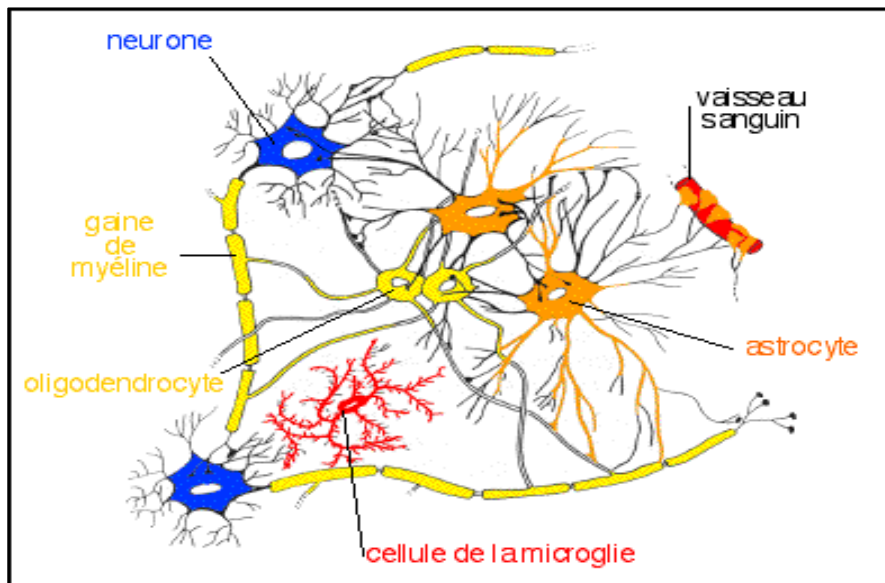
Le lobe occipital occupe la partie postérieure du cerveau. Il contient les centres responsables de la vision. Le lobe pariétal est situé dans la partie moyenne du cerveau, en arrière du sillon central. Il reçoit les informations somesthésiques relatives au toucher et à l'orientation spatiale. Le lobe temporal est situé au dessous et latéralement par rapport à la scissure de Sylvius. Il contient les centres de l'audition, gustatif et de la mémoire. Le lobe frontal est situé dans la partie antérieure des hémisphères cérébraux. Il joue un rôle dans le raisonnement, la planification, le langage, la mémoire et le contrôle moteur. Le cinquième lobe appelé insula se situe dans la profondeur de la vallée Sylvienne entre le lobe frontal et temporal.



**Figure 1.2 :** (a) Parties du cerveau : les lobes cérébraux, les sillons, les scissures... (www.futura-sciences.com). (b) Le télencéphale se décompose en quatre lobes : frontal, temporal, pariétal et occipital. Vue latérale gauche. (Gray's Anatomy. Fig. 728).

### 1.3 Le système nerveux central à l'échelle microscopique

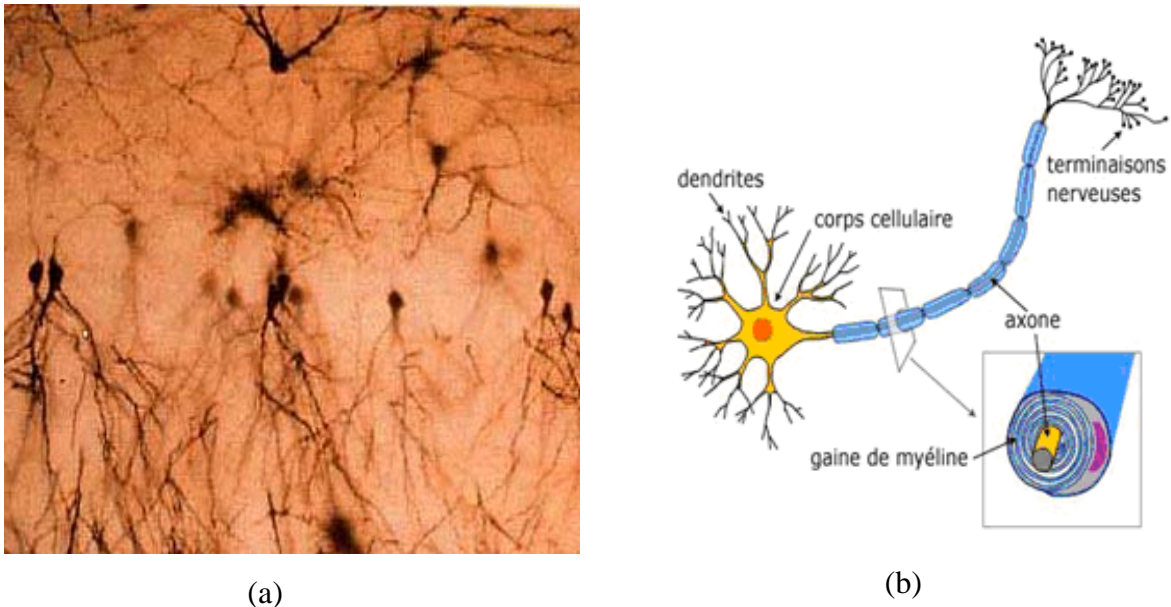
En dépit de son extrême complexité, le cerveau n'est composé, en grande partie, que de deux types de cellules. Par l'examen microscopique du système nerveux (SN), il est possible de distinguer les cellules qui constituent le système nerveux central (SNC) et leur organisation (Figure 1.3). Les éléments constitutifs sont les neurones, les cellules gliales (astrocytes, cellules épendymaires, oligodendrocytes et cellules microgliales) et les vaisseaux sanguins. La façon dont se groupent les différentes parties de ces cellules permet de distinguer, à tous les niveaux du SNC, la SG et la SB. Le cerveau contient plus de 100 000 millions de neurones et encore plus de cellules gliales. On estime que le cortex cérébral contient à lui seul plus de 10 000 millions de cellules.



**Figure 1.3 :** Les éléments constitutifs du système nerveux : les neurones, les cellules gliales (astrocytes, cellules épendymaires, oligodendrocytes et cellules microgliales) et les vaisseaux sanguins (<http://www.arsep.org>).

### 1.3.1 Les neurones

Les neurones, illustrés par la figure 1.4, sont des cellules hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire. Ils reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. Délimité par sa membrane, le neurone est constitué par un corps cellulaire dénommé soma d'où partent des prolongements de deux types, les dendrites et l'axone, qui diffèrent par de nombreux caractères. Les dendrites, habituellement multiples, et toujours très courtes, conduisent l'influx nerveux vers le corps cellulaire. L'axone, toujours unique, parfois très long, conduit l'influx nerveux à partir du corps cellulaire jusqu'à ses cibles. Certains axones sont entourés par une gaine de myéline qui les isole électriquement et augmente considérablement la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Mais les différences d'un neurone à l'autre sont nombreuses, notamment en fonction du volume et de la forme du corps cellulaire, de l'organisation dans l'espace des ramifications dendritiques, de la longueur de l'axone pouvant aller d'un dixième de millimètre à plus d'un mètre. Les neurones utilisent leur structure hautement spécialisée autant pour envoyer que pour recevoir des signaux. Chaque neurone individuel reçoit des informations de milliers d'autres neurones, pour à son tour les adresser à des milliers d'autres neurones. Les informations sont relayées d'un neurone à l'autre au moyen de la neurotransmission. C'est un processus indirect qui a lieu dans l'espace entre la terminaison nerveuse et le corps de la cellule suivante. Cet espace est dénommé "fente synaptique" ou "synapse".



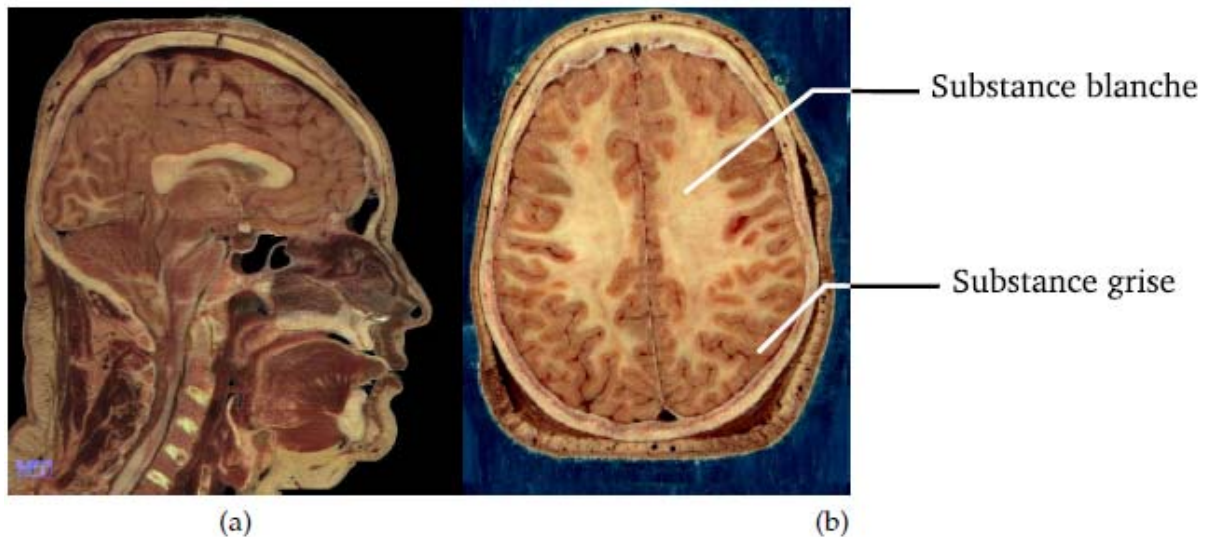
**Figure 1.4 :** (a) Quelques neurones dans le cerveau (microscope optique x 600 ; coloration de Golgi). (<http://lamap.inrp.fr>). (b) Les neurones sont des cellules formées d'un corps cellulaire d'où se détachent des prolongements qui véhiculent les messages nerveux (<http://www.arsep.org>)

### 1.3.2 Les cellules gliales

Elles sont une composante majeure du SNC qui, sans participer de façon directe à la neurotransmission, jouent un rôle de soutien qui contribue à la définition des contacts synaptiques et au maintien des capacités de transmission des signaux des neurones. On trouve dans le SNC divers types de cellules gliales astrocytes, oligodendrocytes et microglie. Le nombre total de cellules gliales est environ trois fois supérieur à celui des neurones. Les cellules gliales sont plus petites que les neurones et ne possèdent ni axones ni dendrites. Parmi les rôles bien définis de la glie, on compte notamment : la modulation de la vitesse de propagation des impulsions nerveuses, le contrôle de l'absorption des neurotransmetteurs.

### 1.3.3 La répartition de la substance grise et blanche au sein du système nerveux central

Le SNC est organisé en SG et SB (Figure 1.5). Sa surface profonde est bordée par un revêtement épendymaire limitant les cavités ventriculaires. Sa superficie est formée d'un revêtement astrocytaire, au contact des méninges molles. La surface des hémisphères cérébraux et du cervelet fait exception en ce sens qu'elle est revêtue par une épaisse couche de SG, appelée cortex, présentant une organisation neuronale très précise.



**Figure 1.5 :** Cerveau humain adulte. (a) Coupe sagittale. (b) Coupe transversale. (« Visible Human Project », Ackerman. 1998).

#### 1.3.3.4 La substance grise

Elle correspond aux régions du SNC où s'établissent les contacts entre les neurones et c'est dans cette zone que siègent toutes les synapses du SNC. C'est donc dans la SG que sont reçues, traitées et intégrées les informations. Elle est constituée par le groupement des corps cellulaires neuronaux et de leurs prolongements. Le cortex étant la principale structure de la SG, il est divisé en zones fonctionnelles, appelées aires, chacune assurant une fonction cognitive précise. On distingue trois grands types de zones (Figure 1.6) :

**Les aires sensorielles :** Trois aires cérébrales sont spécialisées dans le traitement des données sensorielles : le cortex visuel situé dans le lobe occipital, le cortex auditif dans le lobe temporal et le cortex somatosensitif dans le lobe pariétal.

**Les aires d'association :** elles représentent la majeure partie de la surface du cortex. Elles désignent toutes les aires néocorticales qui ne sont ni motrices, ni sensorielles ; leurs fonctions sont donc très diverses.

**Les aires motrices :** On distingue deux zones du cortex spécialisées dans la motricité, l'une et l'autre dans le cortex frontal. La principale est l'aire motrice primaire qui occupe toute la partie postérieure du lobe frontal, juste en avant du sillon central. Elle est organisée de façon somatotopique, chaque zone du corps recevant une afférence d'une partie précise de cette aire. La surface associée à un muscle étant proportionnelle à la précision des mouvements dont il est capable, le visage et la main sont donc fortement représentés. Comme pour la somesthésie, il existe ici un homonculus (Figure 1.7) moteur. Les efférences des neurones de cette zone sont croisées, l'hémisphère gauche commande les mouvements de la partie droite du corps et inversement. Il existe aussi une aire motrice supplémentaire, située dans le cortex préfrontal, qui est responsable de la préparation et de la sélection des mouvements volontaires.

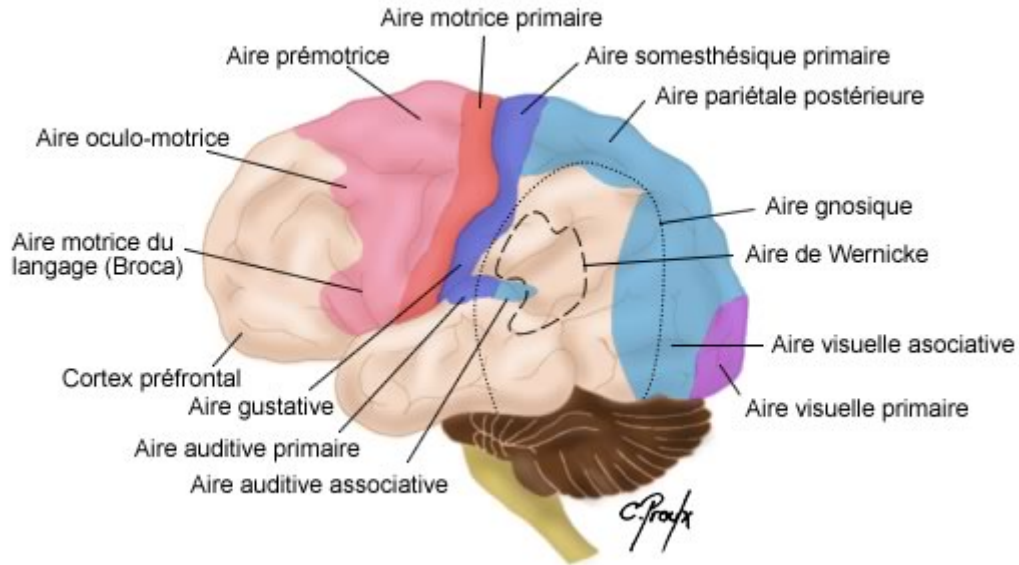


Figure 1.6 : Aires fonctionnelles du cerveau (<http://www.colvir.net>)

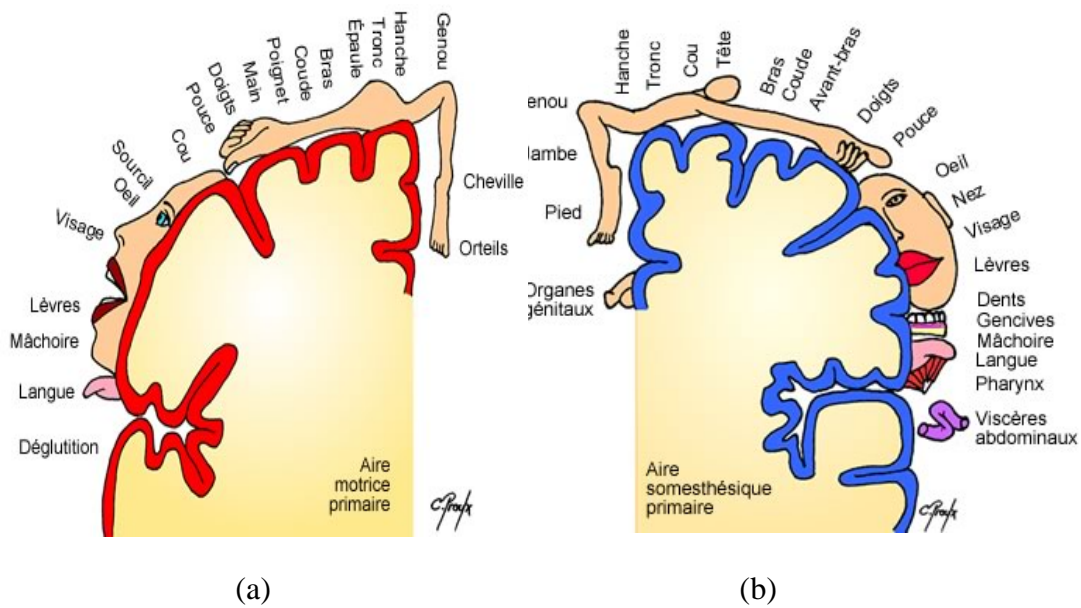
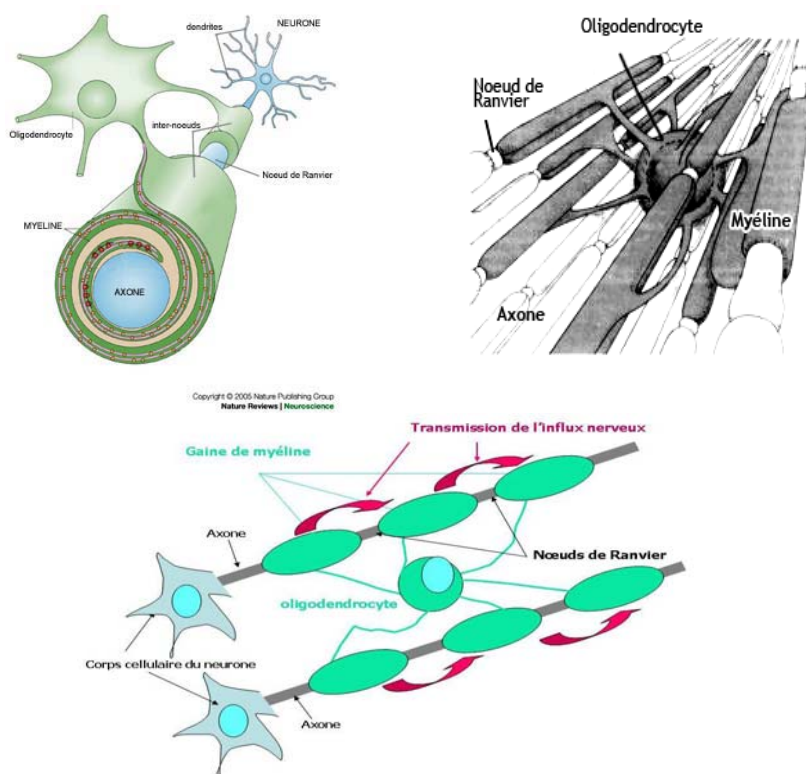


Figure 1.7 : (a) Homunculus moteur, (b) Homunculus sensitif (<http://www.colvir.net>).

### 1.3.3.5 La substance blanche

A l'inverse de la SG, elle ne contient aucun corps cellulaire de neurone et aucune synapse. Le fait dominant est ici le groupement en faisceaux des axones myélinisés. Les cellules gliales se

disposent entre ces faisceaux. Les capillaires sanguins sont peu nombreux. La SB est avant tout une zone de conduction de l'influx nerveux et son organisation très différente de celle de la SG va de pair avec une activité métabolique moindre. Les cordons de SB de la moelle sont des axones myélinisés groupés en faisceaux parallèles. L'axone est une fibre tubulaire (Figure 1.8) dont le diamètre varie entre 0,2 à 20  $\mu\text{m}$ , qui peut se ramifier et atteindre une longueur d'un mètre. L'axone est capable de convoier l'information nerveuse sur de grandes distances sous forme d'un signal électrique appelé potentiel d'action. La transmission rapide de ces signaux est une propriété capitale des axones. La majorité des axones sont recouverts d'une gaine de myéline, substance constituée de 70% de lipides et de 20% de protéines, qui augmente la vitesse de conduction des signaux électriques. En microscopie optique, les faisceaux d'axones myélinisés se présentent comme un groupement côte à côte de sections circulaires comprenant au centre l'axone et en couronne la gaine de myéline.



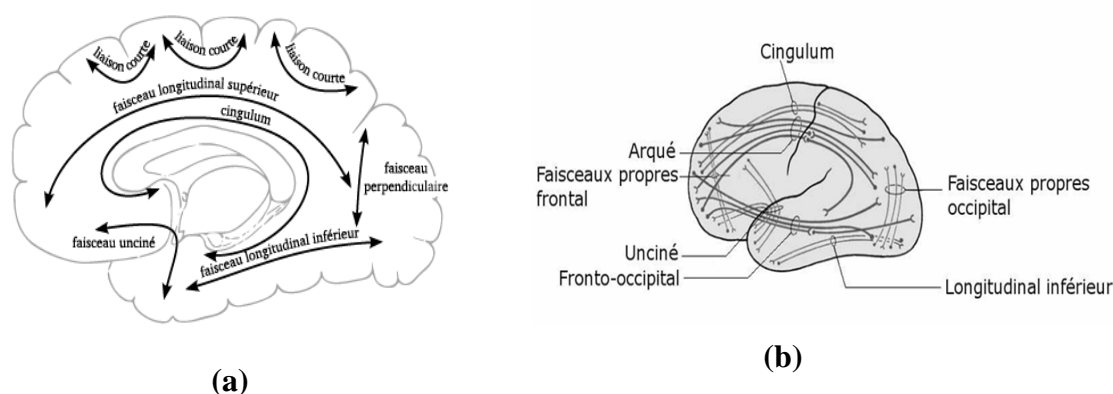
**Figure 1.8 :** Les faisceaux d'axones myélinisés se présentent comme un groupement côte à côte de sections circulaires comprenant au centre l'axone et en couronne la gaine de myéline. (<http://www.arsep.org>)

### 1.3.4 Les faisceaux de la substance blanche

On dénombre trois types de structures : les faisceaux d'association, les faisceaux commissuraux et les faisceaux de projection.

### 1.3.4.1 Les faisceaux d'association

Ce sont des faisceaux de communication entre les différentes aires corticales dans un même hémisphère. Ils peuvent être divisés en deux catégories selon leur longueur. Les faisceaux d'association courts établissent des connexions entre les régions dans un même lobe et connectent des gyri adjacents. Les plus courts lient des zones corticales adjacentes, séparées par des sillons, sont appelés des fibres en 'U'. Les faisceaux d'association courts se trouvent immédiatement au-dessous de la SG du cortex des hémisphères, et connectent l'ensemble des gyri adjacents. Les faisceaux d'association longs établissent des connexions entre les différents lobes cérébraux. Ils incluent le faisceau unciné du lobe frontal au lobe temporal, le cingulum du gyrus cingulaire au gyrus para-hippocampique, le faisceau longitudinal supérieur du lobe pariétal au lobe frontal, le faisceau fronto-occipital inférieur du lobe occipital au lobe frontal, le faisceau longitudinal inférieur du lobe occipital au lobe temporal. La Figure 1.9 représente certains de ces faisceaux d'association (courts et longs).

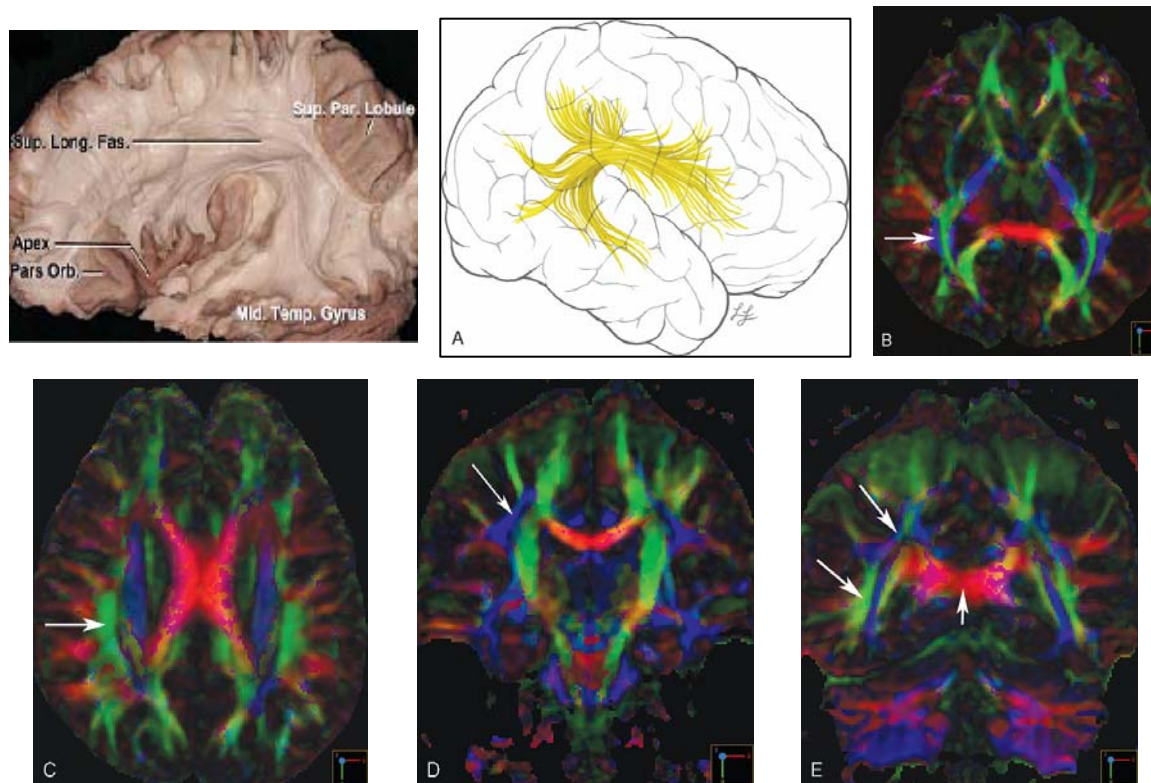


**Figure 1.9 :** (a) Faisceaux télencéphaliques d'association.(Gray. 1918). (b) Représentation de différents faisceaux d'association longs en coupe sagittale (Kahle. 2002)

#### Le faisceau longitudinal supérieur (le faisceau arqué)

Le faisceau longitudinal supérieur (FLS) passe au-dessus et en dehors du putamen et de la capsule interne. Il relie la surface externe des régions temporo-parieto-occipitales avec la convexité du lobe frontal. Les fibres les plus longues connectent le cortex latéral frontal avec le cortex dorso-latéral pariétal et temporal. Les fibres courtes en U connectent les cortex fronto-pariétaux, pariéto-occipitaux et temporo-latéraux. Les fibres proviennent des gyri préfrontaux prémoteurs et se projettent vers l'aire de Wernicke et le lobe occipital avant de s'arquer autour de l'insula et du putamen et enfin adopter un trajet antéro-inférieur vers le lobe temporal (Figure 1.10)

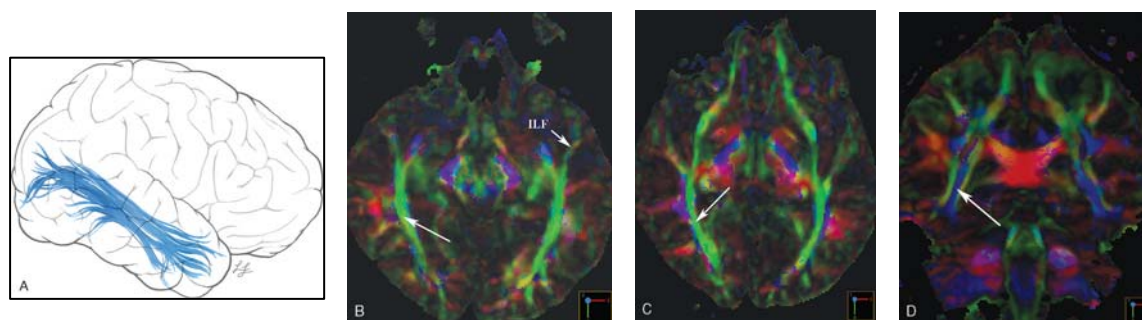




**Figure 1.10 :** Première image (haut à gauche) coupe anatomique (sup. long. Fas : FLS). Le rendu tractographique montre les fibres longues du FLS (A). Les flèches longues indiquent le FLS sur la carte de couleur RVB sur vues axiales (B, C) et coronales (D, E). Les changements de directions du FLS sont traduits par des couleurs: bleu sur B et D, vert sur C, le bleu dans sa partie supérieure et le vert dans sa partie inférieure sur E au niveau du splénium (flèche courte). (Aralasmak et al. 2006, Fernández-Miranda et al. 2007).

### Faisceau longitudinal inférieur

Le faisceau longitudinal inférieur (FLI) traverse la partie ventro-latérale du lobe temporal. Il réunit les lobes temporaux et occipitaux (Figure 1.11). Les Fibres du FLI naissent du lobe temporal supérieure, moyen et inférieur, du gyrus occipito-temporal, et se projettent dans la lingula, le cunéus et la surface latérale du lobe occipital. Les fibres courtes se connectent à l'hippocampe, s'étendent jusqu'au niveau le plus inférieur de la capsule externe, et en avant rayonnent médialement autour du gyrus parahippocampique et de l'uncus. Les fibres longues relient les aires d'association parahippocampiques et visuelles. Les fibres courtes entre les zones visuelles primaires, les aires visuelles associatives secondaires et tertiaires et le cortex d'association visuel occipito-temporal ventral supérieur promeuvent l'analyse du visage, de la forme, de la couleur et du lieu. Les fibres courtes atteignent également le lobe pariétal inférieur et le sillon intrapariétal.

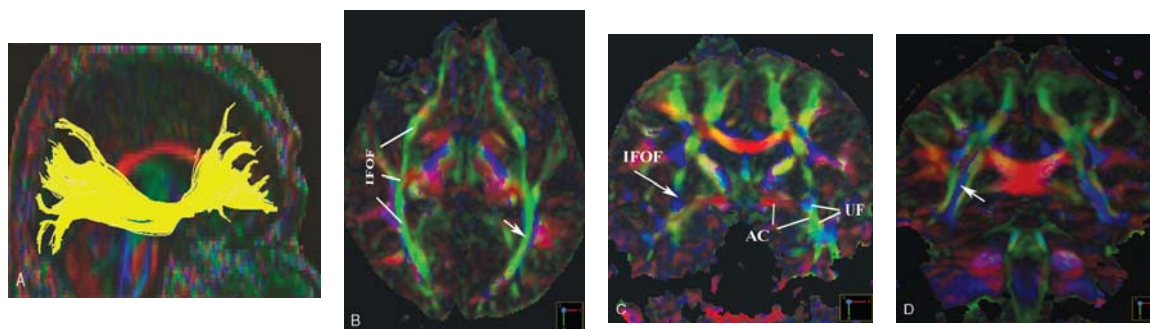


**Figure 1.11 :** Rendu montrant les fibres longues du FLI (A). Des cartes RVB axiales (B, C) et coronale (D) illustrent le FLI (ILF) + FFOI+RO (flèches longues). Ils fusionnent en arrière. Le FLS, FLI, FFOI et RO sont disposés de dehors en dedans, respectivement. Le FLI + RO + FFOI sont vus en vert sur B et C, et en bleu sur D. Les fibres de FLI s'étendent vers l'avant sur B (flèche courte sur le côté gauche du cerveau). RO indique les radiations optiques. (Aralasmak et al. 2006).

### Faisceau fronto-occipital inférieur

Le faisceau fronto-occipital inférieur (FFOI) (Figure 1.12) chemine dans la partie ventrale de la capsule extrême. Il associe les régions latérales et ventro-latérales des lobes frontaux et occipitaux. À la jonction du lobe frontal et temporal, le faisceau se rétrécit et passe par l'étage antérieur de la capsule externe. En arrière, les fibres se terminent dans le gyrus temporal moyen et inférieur, fusiforme et le gyrus lingual dans la partie postéro-inférieure du cortex temporo-occipital. Le FFOI partage des territoires avec le faisceau unciné (FU) dans le lobe frontal et s'étend supérieurement au FU à la face antérieure de la capsule externe.

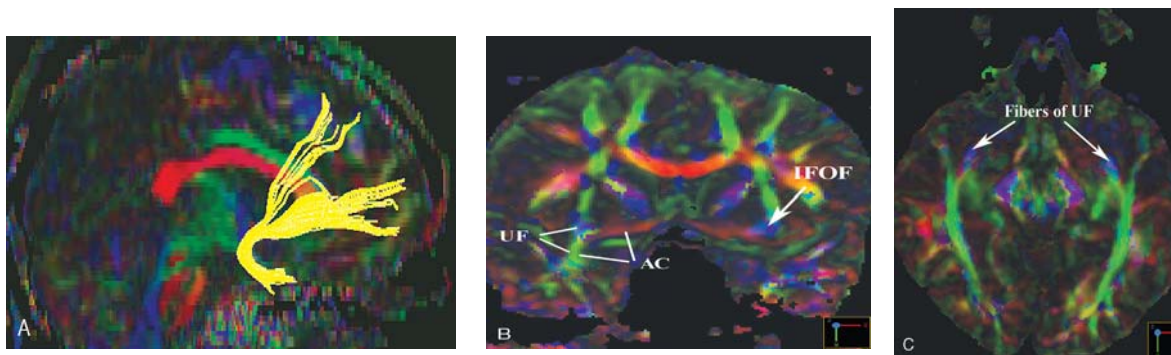
Les aires associatives visuelles ventrales et dorsales supérieures sont réciproquement connectées avec l'aire oculomotrice frontale. Les aires oculomotrices frontales sont des aires impliquées dans le contrôle des mouvements des yeux, situées à l'intersection entre le sillon précentral et le sillon frontal supérieur sur la convexité latérale du lobe frontal. Le cortex associatif auditif antérieur, l'aire visuelle supérieure, et le cortex multimodal se connectent au cortex préfrontal à travers le FFOI et probablement une partie postérieure du FLS. Le cortex multimodal recouvre des régions de la jonction pariéto-occipitale et du sillon intrapariétal, du gyrus angulaire, de l'aire de Wernicke, du gyrus temporal supérieur caudal, du gyrus temporal supérieur, et le milieu des régions du gyrus temporo-occipital. Les informations visuelles élémentaires passent du cortex occipital au lobe pariétal postérieur et au cortex d'association visuel occipito-temporal.



**Figure 1.12 :** Rendu de la tractographie du FFOI (A). Axiale (B) et coronale (C) montrent des vues du FFOI passant par la partie basse de la capsule externe, supérieure au FU. Sa relation avec le FU et CA est indiquée dans C. Le FLI, FFOI, et RO fusionnent [arrière petites flèches sur la axiale (B) et coronale (D)]. CA indique commissure antérieure; RO les radiations optiques. (Aralasmak et al. 2006)

### Faisceau unciné

Le faisceau unciné (FU) associe le lobe frontal (surtout orbitaire) et le lobe temporal (uncus et pôle temporal). Il appartient au système du faisceau fronto-occipital inférieur. Il s'étend sur une courte longueur inférieure au FFOI avant d'entrer dans le lobe temporal et se termine dans le pôle temporal, l'uncus, le gyrus hippocampique et l'amygdale (Figure 1.13). La liaison fronto-temporale par le FU est jugée nécessaire aux processus de récupération des informations.



**Figure 1.13** Rendu tractographique montrant le FU en forme de crochet (A). Le FU occupe le versant inférieur de la partie postéro inférieure de la capsule externe, tandis que le FFOI occupe le versant supérieur : vue coronale (B). Les fibres du FU sont vues en bleu lorsqu'elles montent et descendent au sein du pôle temporal antérieur : vue axiale (C). (Aralasmak et al. 2006)

## Cingulum

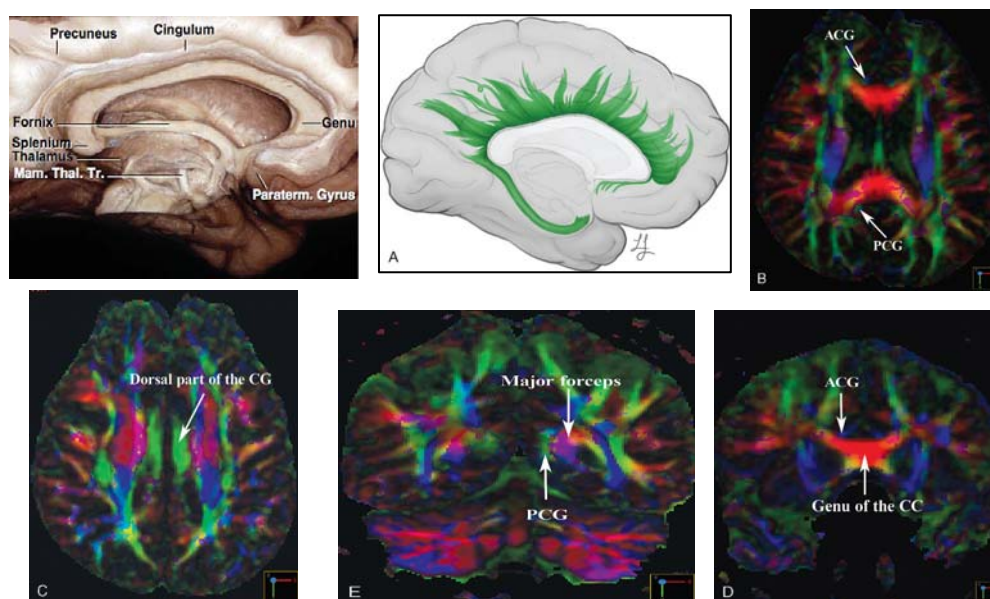
Le cingulum (CG) est constitué de la SB située dans la profondeur du gyrus cingulaire. Il s'étend de la région septale, en avant, jusqu'au gyrus parahippocampique dans le lobe temporal. Les connexions commissurales du gyrus cingulaire sont distribuées largement sur le corps calleux (CC) (Figure 1.14).

### Le cingulum antérieur

Le cingulum antérieur (CGA) s'étend au lobe frontal, au lobe pariétal, à l'amygdale, à l'hippocampe et aux noyaux moteurs du tronc cérébral (Figure 1.14). Il joue un rôle dans l'attention, le contrôle volontaire de fonctions cognitives et motrices et l'expression des émotions. Le CGA sert à moduler les fonctions autonomes par l'intermédiaire des noyaux de l'hypothalamus. Il s'agit d'une aire de la conscience de soi et un miroir des fonctions du lobe frontal. Il sert à la sélection de la réaction, la détection des conflits, la reconnaissance d'erreur et la solution de problèmes.

### Le cingulum postérieur

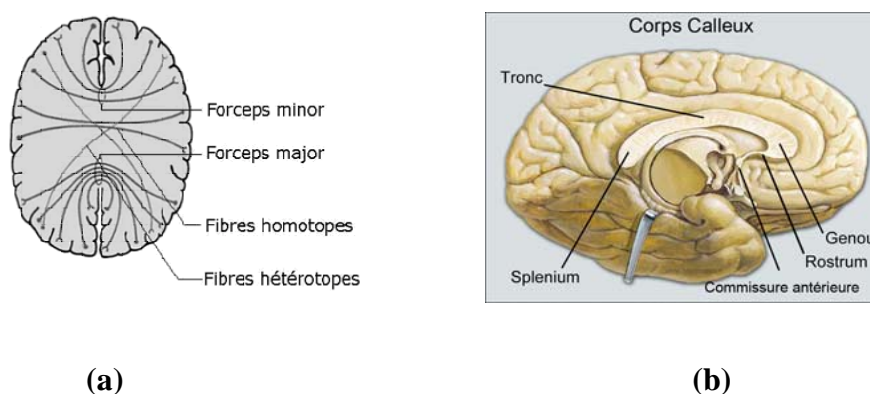
Le CGP contient des connexions à de larges régions du cortex pariétal et temporal (Figure 1.14). Le cortex cingulaire postérieur joue un rôle intégrateur d'informations visio-spatiales et dans le traitement mnésique.



**Figure 1.14** Image en haut à gauche : coupe anatomique. (A) Rendu tractographique montrant le CG. La vue en coupe axiale (B) montre le CGA et le CGP, antérieure et postérieure au genu et splénium du CC, respectivement. La partie dorsale du CG s'étend dans le corps calleux CC (C). Sur la vue coronale (D), les fibres du CGA sont vues recouvrant le genu du CC. Sur la coupe coronale postérieure au splénium (E), le CGP est situé en dedans et en arrière de la membrane des fibres du splénium du CC (forceps majeur). CGA : cingulum antérieur; CGP : cingulum postérieur. (Aralasmak et al. 2006, Fernández-Miranda et al. 2007)

### 1.3.4.2 Les faisceaux commissuraux (les commissures)

Ce sont des faisceaux qui relient les deux hémisphères (fig.1.15) et leur connexion joue un rôle important dans l'intégration fonctionnelle du cerveau. Les faisceaux importants comprennent les faisceaux commissuraux transversaux, appelés aussi voies transcalleuses, la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP). Le corps calleux est la commissure inter-hémisphérique la plus importante. Les autres connexions commissurales comprennent la commissure habénula et la commissure tapetum (TC).



**Figure 1.15** : Faisceaux commissuraux : (a). Radiations du corps calleux en coupe axiale. (Kahle, 2002). (b) : Le corps calleux et ses différentes parties (www.psychoweb.fr)

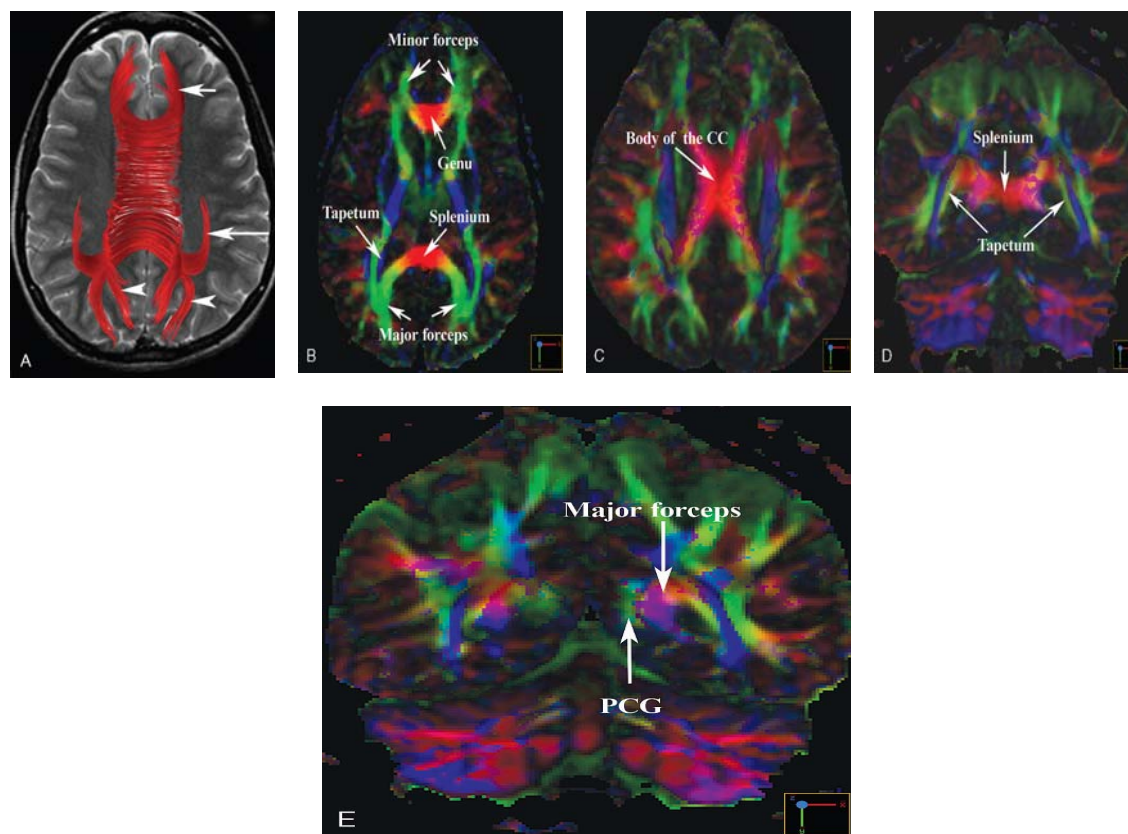
#### Corps calleux

Le corps calleux (CC) est une commissure inter-hémisphérique majeure (environ 300 millions de fibres), qui associe des régions similaires et/ou reliées fonctionnellement. Bien que très étendu d'avant en arrière, il n'est constitué que de fibres transversales. On lui décrit d'avant en arrière plusieurs parties (Figure 1.16 (b) et fig 1.17) :

- le rostrum (bec) qui se continue en bas par la lame terminale (paroi antérieure du troisième ventricule),
- le genou qui s'insinue entre les cornes frontales des ventricules latéraux,
- le corps au-dessus des ventricules latéraux,
- le splénium (bourrelet) en arrière.

La partie antérieure (bec et genou) connecte les parties antérieures des lobes frontaux (cortex préfrontal, orbital, médiane, dorsale et frontale), et les radiations forment le forceps mineur. La partie du milieu (le corps) connecte les régions prémotrices et précentrales frontales, pariétales et temporales. La partie postérieure (splénium) connecte les aires occipito-temporales et les radiations forment le forceps majeur. Les fibres du splénium, en se portant en bas et en dehors, forment le tapetum, contournant la partie externe du ventricule latéral.

Le corps calleux a des fonctions très diverses, servant de lieu de transfert de l'information, mais aussi de modulateur de l'attention entre les hémisphères et enfin d'élément de recrutement des capacités de traitement situées dans l'hémisphère controlatéral.



**Figure 1.16 :** Rendu tractographique montrant le CC (A). Carte RVB axiale (B, C) et coronale (D et E) montrant le CC. Le forceps mineur (petite flèche A), le forceps majeur (pointes de flèches en A), le Tapetum (longue flèche en A) est vu en couleur bleue (B) et vert (D et E). (Aralasmak et al. 2006)

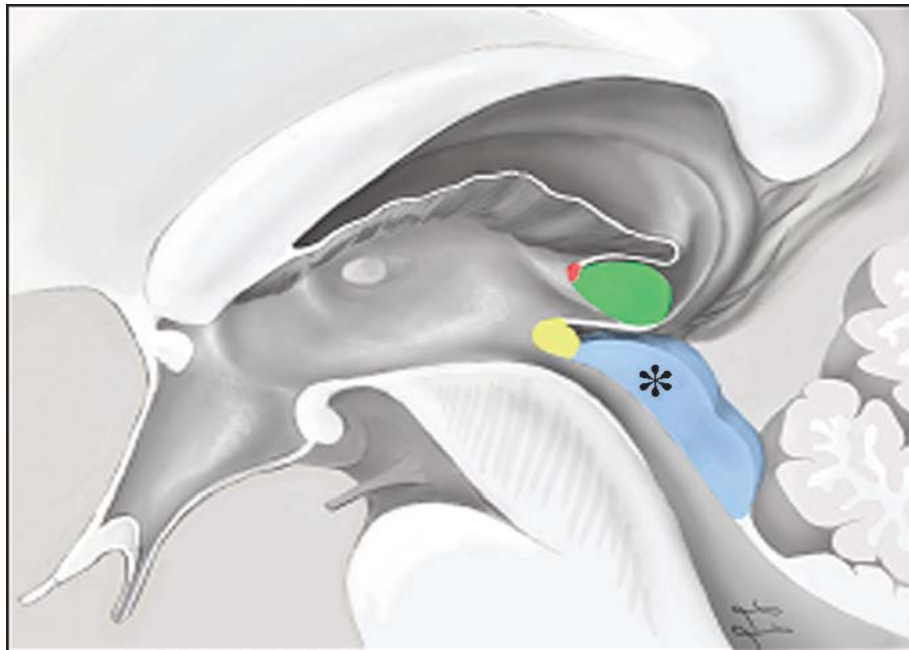
### La commissure antérieure

La commissure antérieure (CA) est une commissure inter-hémisphérique. Elle croise transversalement la paroi antérieure du 3ème ventricule, en avant des colonnes du fornix (piliers antérieurs du trigone). Elle associe les deux lobes temporaux, les régions olfactives et les bulbes olfactifs.

### Les commissures : postérieure, habénula et tectale

La commissure postérieure (CP) (Figure 1.17) croise transversalement la paroi postérieure du 3ème ventricule, dans le prolongement inférieur de la glande pinéale (épiphyse). Elle joue un rôle dans le contrôle de la pupille. Les commissures habénula et tectale (Fig. 1.19) ne sont pas visibles par la DTI. La commissure habénula, est située en face de la glande pinéale et

relie le noyau habénula sur un côté du diencephale avec son homologue contralatéral. L'habénula pourrait avoir un rôle dans la régulation de l'humeur. Le colliculus supérieur et la commissure tectale (TC) jouent un rôle dans le transfert visuel et l'orientation du regard.



**Figure 1.17** : Les emplacements des commissures habénula (rouge) au-dessus de la glande pinéale (vert), CP (jaune), et la lame tectale (bleu). Le TC passe par le colliculus supérieur (\*, en bleu). (Aralasmak et al. 2006)

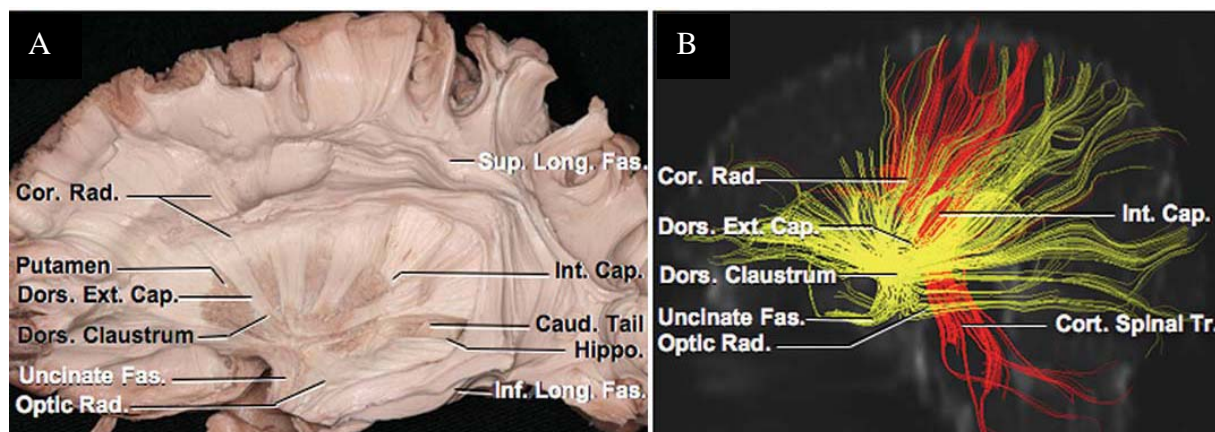
### 1.3.4.3. Les faisceaux de projections

Ils connectent le cortex cérébral et les structures sous-corticales et médullaires. On distingue deux types de faisceaux de projection : les faisceaux ascendants et descendants. Les faisceaux ascendants (spinothalamique et cordonnal postérieur) transportent l'information somesthésique (épicritique, proprioceptive et thermoalgique) des différentes parties du corps vers le cortex. Les tractus descendants transmettent les commandes motrices issues du cortex moteur.

Les fibres de projection passent entre les noyaux gris centraux, en formant trois capsules, de dedans en dehors : la capsule interne, la capsule externe et la capsule extrême.

Les noyaux gris centraux ont une somatotopie bien particulière. Ils se subdivisent en territoires ayant des projections corticales spécifiques. Le thalamus, par exemple, est constitué de plusieurs noyaux, que l'on suppose connectés aux différentes parties du cortex. Le striatum, est aussi subdivisé en territoires qui possèdent des rôles fonctionnels différents, et des connexions corticales qui reflètent cette subdivision fonctionnelle.

Enfin, les fibres cortico-basales, celles qui relient le cortex aux noyaux gris centraux, forment des boucles qui partent du cortex vers le striatum (noyau caudé et putamen), puis vers le pallidum (externe puis interne), et qui retournent vers le cortex en passant par le thalamus. Le pallidum établit également une boucle interne avec les noyaux sous-thalamiques.



**Figure 1.18** : Quelques faisceaux de projections (coronna radiata, capsule externe, capsule interne, tractus corticospinal, radiations optiques) (A) dissection de fibres dans l'hémisphère droit. (B) rendu tractographique des fibres. (Cap, capsule; Caud, caudé; Cor, corona; Cort, cortico; Dors, dorsal; Ext, externe; Fas, faisceaux; Int, interne; Long, longitudinal; Rad, radiata, radiations; Optic, optique ; Sup, supérieur; Tr, tract ; Hippo, hippocampe (Fernández-Miranda et al. 2007).

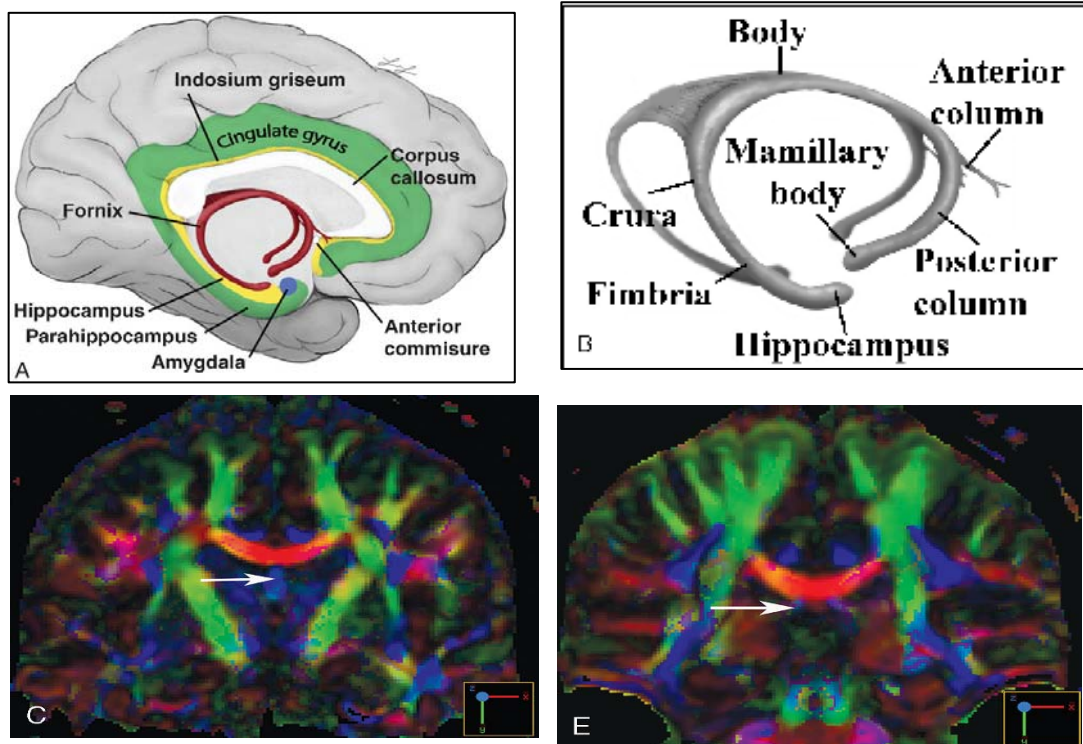
## Fornix

Le fornix (Figure 1.19) est une commissure intra et inter-hémisphérique. Il connecte l'hippocampe et l'hypothalamus. Il s'étend de l'hippocampe au corps mamillaire dans chaque hémisphère. Les deux fornix sont réunis par le psalterium (Lyre de David). Il entre dans la formation du circuit de Papez.

On lui décrit 4 grandes parties :

- le corps : horizontal, au dessus du 3ème ventricule, appendu au septum pellucidum.
- en avant : les deux colonnes (piliers antérieurs) descendent dans les parois latérales du 3ème ventricule, en avant du trou de Monro, jusqu'aux corps mamillaires dans le plancher du troisième ventricule.
- en arrière : les 2 crus fornicis (piliers postérieurs) accompagnent le ventricule latéral au niveau du carrefour.
- dans les lobes temporaux, il longe l'hippocampe en formant un fin faisceau blanc interne ou fimbria.





**Figure 1.19 :** Rendu tractographique montrant le système limbique (A) et le fornix (B). Les flèches sur le corps (C), et crura droits du fornix sur la carte RVB (E) (Aralasmak et al. 2006).

### La couronne rayonnante (corona radiata)

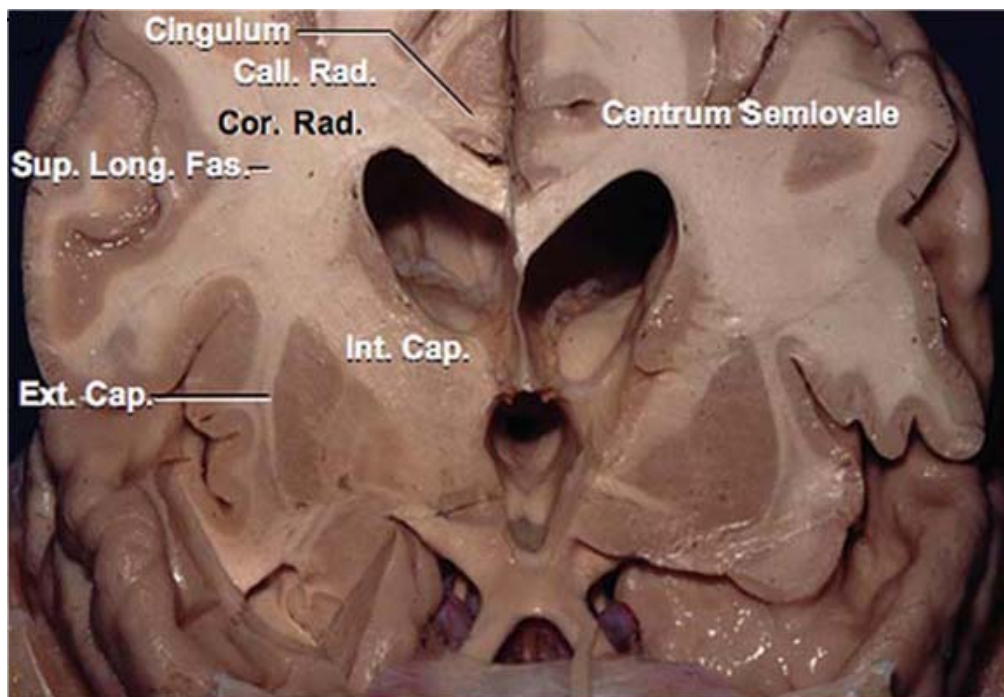
Toutes les fibres de projection (efférences et afférences du cortex) forment la couronne rayonnante (CR) ou corona radiata, en position sous-corticale, au-dessus des noyaux gris centraux. La corona radiata est formée des fibres qui gagnent la capsule interne et la capsule externe.

### Les capsules

Les fibres afférentes et efférentes passent entre les noyaux gris centraux en formant 3 capsules. On distingue, de dedans en dehors, les capsules interne, externe et extrême.

### La capsule interne

La capsule interne est un groupement de fibres situé entre le thalamus et le noyau caudé en dedans et le noyau lenticulaire en dehors (Figure 1.20). Elle comprend 5 parties :



**Figure 1.20** : Vue coronale anatomique (Int. Cap : Capsule interne, Ext. Cap : Capsule externe). (Fernández-Miranda et al. 2007).

**Le bras antérieur** entre la tête du noyau caudé en dedans et le noyau lenticulaire en dehors. Elle contient le pédoncule thalamique antérieur, le faisceau fronto-pontin et les projections cortico-striées.

**Le genou** à la jonction des deux bras. Il contient la partie antérieure du pédoncule thalamique supérieur et les fibres cortico-nucléaires.

**Le bras postérieur** entre le corps du noyau caudé, le thalamus en dedans et en dehors le noyau lenticulaire. Il contient la partie postérieure du pédoncule thalamique supérieur, les faisceaux corticospinaux, cortico-rubriques, cortico-réticulaires et pariéto-pontiques.

**Le segment sous-lenticulaire** contient le pédoncule thalamique inférieur avec les radiations auditives, tempo-rothalamiques, l'anse pédonculaire et l'origine des radiations optiques.

**Le segment rétro-lenticulaire** en arrière du noyau lenticulaire, passage du pédoncule thalamique postérieur, des faisceaux occipito-préteaux, occipito-tegmentaux et tempo-ropontiques

Les projections cortico-sous corticales comprennent :

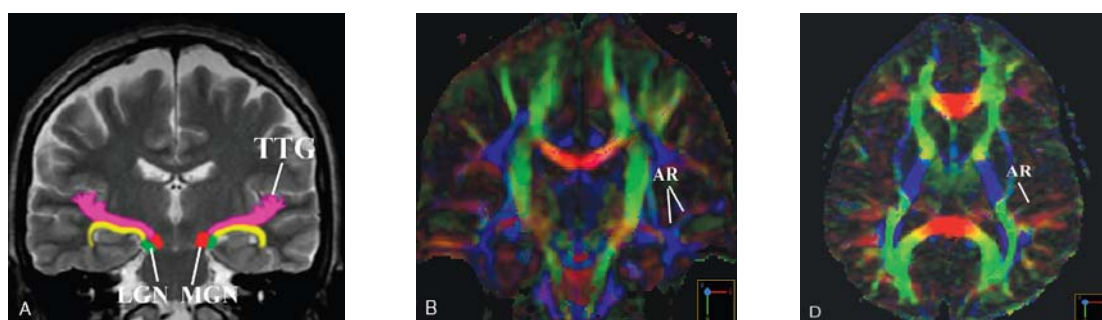
- les projections corticonucléaires et corticospinales du système pyramidal
- les projections sur les noyaux gris centraux du système extra pyramidal
- les projections corticotegmentales vers les centres oculomoteurs
- les projections corticopontiques destinées au cervelet
- les projections vers la substance réticulée

## Capsules externe et extrême

La capsule externe (Figure 1.20) est plus latérale que la capsule interne. Elle est constituée de fibres passant entre le noyau lenticulaire, en dedans et le claustrum (avant-mur) en dehors. La partie latérale du noyau lenticulaire ne comprend que le putamen. La capsule extrême est encore plus latérale que la capsule externe. Elle chemine entre le claustrum (avant-mur) en dedans et le cortex de l'insula en dehors.

## Les radiations acoustiques

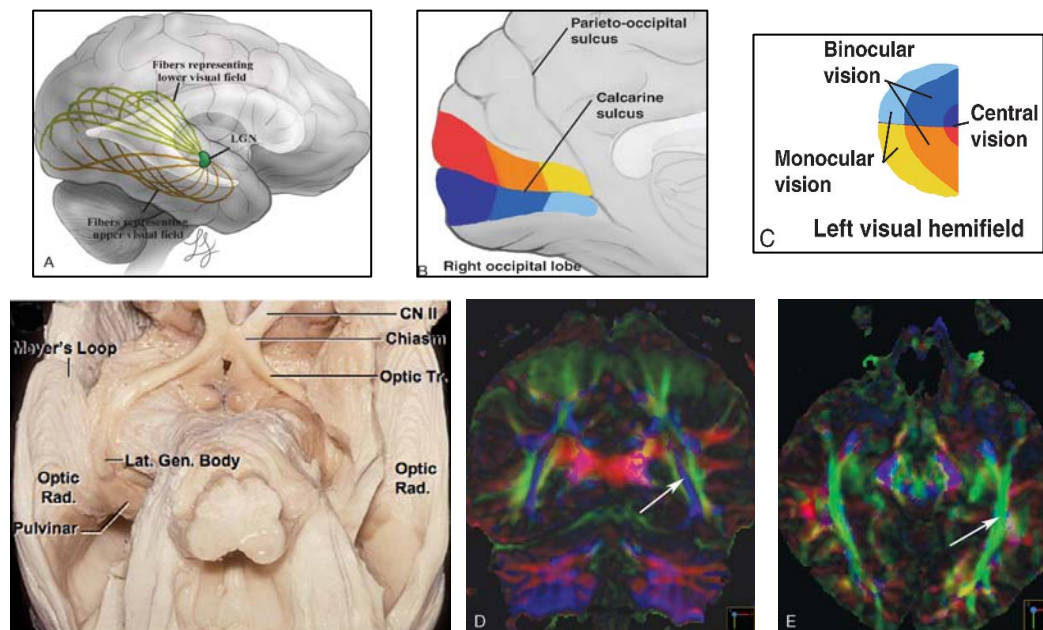
Les voies auditives de chaque côté surgissent du noyau cochléaire au niveau du pédoncule cérébelleux inférieur et remonte ensuite dans le tronc cérébral par l'intermédiaire du lemnisque latéral et colliculus inférieur pour atteindre le noyau géniculé médial. De là, les fibres se projettent sur le cortex auditif primaire dans le gyrus temporal transverse par l'intermédiaire des radiations acoustiques (RA) (Figure 1.21). Il s'agit d'une projection thalamo-corticale inféro-latérale des faisceaux de projection passant par la face postérieure du bras postérieur de la capsule interne. Chaque voie auditive possède des projections bilatérales avec de nombreuses connexions croisées traversant le tronc cérébral, mais la plupart se projettent dans le cortex controlatéral.



**Figure 1.21** : Rendu tractographique (A) montrant les RA (en rose) et sa relation avec RO (jaune). Coronale (B) et axiale (D). (Aralasmak et al. 2006)

## Les radiations optiques

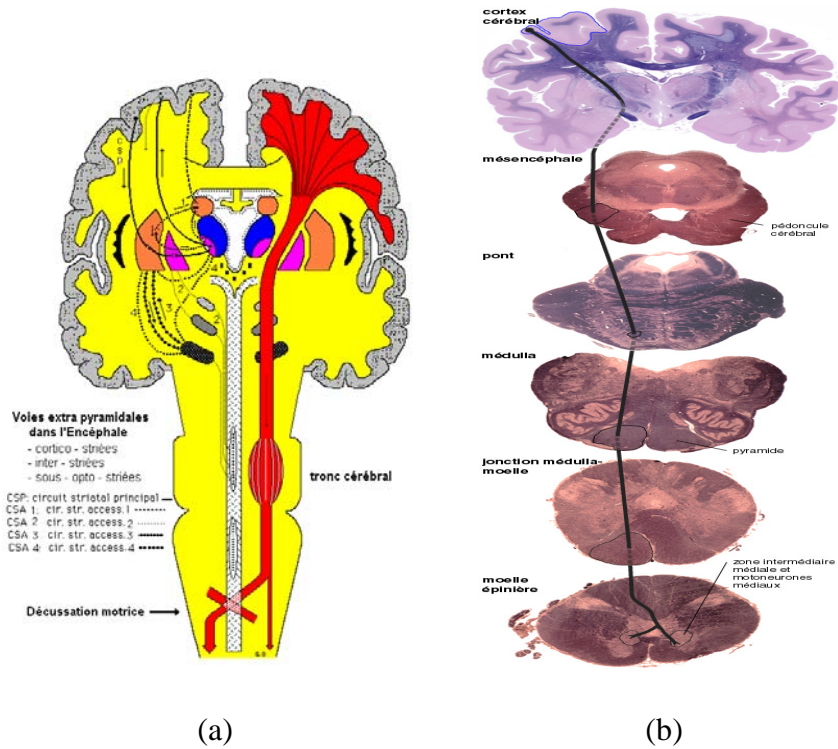
Les radiations optiques (RO) passent dans la capsule interne et remontent jusqu'au lobe temporal où elles constituent le genou temporal des voies optiques. Puis, elles traversent la SB du lobe occipital et se terminent au niveau du sillon calcarin, dans le cortex visuel primaire (figure 1.22).



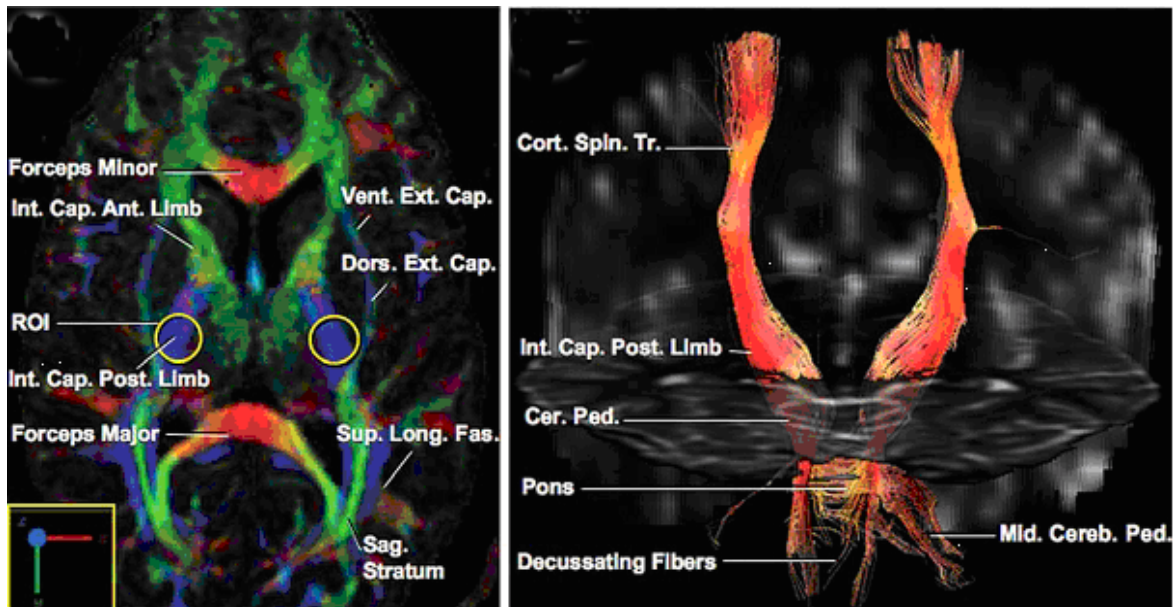
**Figure 1.22** : Le rendu (A) montre les fibres supérieures et inférieures des RO se projetant dans les deux côtés de la scissure calcarine. B, C, Représentent le champ visuel dans le lobe occipital. Le FLI, le FFOI et les RO (de dehors en dedans) fusionnent en arrière, vu en bleu dans des cartes RVB coronale (D) et en vert dans l'axial (E) (flèches). (Aralasmak et al, 2006), (Fernández-Miranda et al. 2007).

## 1.4 Le faisceau corticospinal

Le faisceau corticospinal (pyramidal), est une voie nerveuse principale appartenant au SNC. Il est constitué d'un groupement de fibres nerveuses possédant un trajet commun, et destinées à acheminer les messages moteurs volontaires. Il relie les cellules nerveuses de forme pyramidale du cortex moteur primaire aux motoneurons des cornes antérieures de la moelle épinière. A partir des cellules pyramidales (Figure 1.23), les axones de ce tractus participent à la formation de la corona radiata, puis convergent dans la capsule interne. Il y occupe le bras postérieur. A la sortie de la capsule interne, les fibres convergent dans les pédoncules cérébraux, dans la partie ventrale du mésencéphale. Ce faisceau descend vers la moelle épinière en passant par une zone du bulbe rachidien où il décusse. Puis il se sépare à l'intérieur de la moelle épinière en deux branches appelées cortico-spino-ventrale (trajet situé vers l'avant de la moelle épinière) et latérale. Il se termine dans la corne antérieure de la moelle épinière.



**Figure 1.23 :** (a) Origine et trajet du faisceau pyramidal dans l'encéphale et le tronc cérébral ([www.anatomie-humaine.com](http://www.anatomie-humaine.com)). (b) Coupes anatomiques décrivant la trajectoire du faisceau Pyramidal du cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière. (<http://edumed.unige.ch>).



**Figure 1.24 :** Reconstruction de la trajectoire du faisceau pyramidal. (Fernández-Miranda et al. 2007).

## **1.5 Conclusion**

Dans ce chapitre nous avons détaillé l'anatomie cérébrale et avons introduit la nomenclature des faisceaux. Dans le prochain chapitre, nous introduisons les bases de l'IRM de diffusion et nous allons voir que cette technique constitue un puissant moyen non invasif permettant d'étudier l'architecture de la SB du cerveau humain.

## Chapitre 2 Diffusion et Imagerie de Tenseur de Diffusion

### 2.1 Introduction

L'IRM de diffusion est une technique qui suscite beaucoup d'engouement car elle est, comme nous le verrons, la seule méthode non invasive permettant d'explorer l'architecture de la SB à partir de la mesure de la diffusion des molécules d'eau.

Le but de ce chapitre est de fournir au lecteur un résumé sur les principes de base de la diffusion moléculaire et l'IRM de diffusion. Considérant qu'une description détaillée des concepts physiques sous-jacents à la résonance magnétique nucléaire (RMN), l'IRM et l'IRM de diffusion peut être trouvée dans la littérature (Le Bihan. 1995, Callaghan. 1991). Nous aborderons la diffusion moléculaire, puis la diffusion dans le cerveau. Nous verrons comment cette diffusion est mesurée grâce à l'IRM de diffusion. Ensuite, nous présenterons l'Imagerie de Tenseur de Diffusion (DTI). Enfin, dans la dernière section de ce chapitre, nous nous intéresserons au traitement de la DTI et à l'extraction des caractéristiques de diffusion.

### 2.2 Concept de la diffusion moléculaire

La diffusion moléculaire est macroscopiquement définie comme le processus par lequel les molécules sont transportées à partir d'une région à forte concentration vers une région à faible concentration (translation des molécules), ce qui diminue le gradient de concentration. A titre d'exemple, on peut considérer le cas d'un colorant soluble dans l'eau placé dans un verre d'eau qui se répand et donne lieu à une solution ayant une couleur uniforme. En 1855, Adolf Fick a été le premier à donner une description mathématique de ce phénomène (Fick. 1855).

La première loi de Fick décrit la dépendance du flux moléculaire  $J$  au gradient de concentration moléculaire  $\nabla C$  :

$$J = -D\nabla C \quad (2.1)$$

avec  $D$  étant le coefficient scalaire de diffusion ( $m^2/s$ ),  $C$  est la concentration de l'espèce diffusante ( $mol.m^3$ ) et  $J$  le flux de matière ( $mol/(m^2/s)$ ). Si l'on considère un système fermé, le nombre de particules est conservé. Cette opération est décrite par l'équation de continuité, qui stipule que la divergence du flux est égale au taux négatif du changement de la concentration :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla J \quad (2.2)$$

En combinant l'équation 2.2 avec la première loi de Fick et en considérant le coefficient de diffusion  $D$  comme une constante, on obtient l'équation de diffusion

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C \quad (2.3)$$

Dans le cas d'un modèle sans limite avec une diffusion spatialement uniforme, la solution de l'équation de diffusion est donnée par l'équation (2.4). En posant la condition initiale :  $C(\mathbf{p}_t, 0) = \delta(\mathbf{p}_t - \mathbf{p}_0)$ ,  $\mathbf{p}_t$  étant la position de la molécule à l'instant  $t$ , et  $\mathbf{p}_0$  la position initiale à  $t=0$ . On obtient :

$$C(\mathbf{p}_t, t) = \left(\frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}}\right)^3 \exp\left(\frac{-(\mathbf{p}_t - \mathbf{p}_0) \cdot (\mathbf{p}_t - \mathbf{p}_0)}{4Dt}\right) \quad (2.4)$$

Indiquant que la concentration se répand avec le temps comme une dilatation d'une distribution gaussienne. Cette équation suggère que nous pouvons déterminer le coefficient de diffusion  $D$  par la mesure de l'évolution de la concentration, en utilisant par exemple des traceurs radioactifs ou fluorescents. Cependant, ces techniques sont intrinsèquement invasives et ne conviennent pas donc à des études in vivo.

## 2.2.1 Le mouvement brownien

Une autre approche consiste à mesurer le coefficient de diffusion par le suivi du processus de diffusion lui-même. En effet, alors que dans des conditions d'équilibre la description macroscopique ne suggère pas de diffusion, les molécules présentent encore un mouvement aléatoire causé par l'énergie thermique. Ce phénomène, illustré à la figure 2.1, est appelé mouvement brownien, du nom du botaniste Robert Brown, qui était, le premier à rédiger un rapport sur ce mouvement aléatoire des particules (Brown. 1827). En 1905, Einstein (Einstein. 1905) a montré que le coefficient de diffusion défini dans l'équation 2.3 apparaît également dans la variance de la distribution de probabilité conditionnelle  $P(\mathbf{p}_t/\mathbf{p}_0, t)$ , la probabilité de trouver une molécule à une position  $\mathbf{p}_t$  à l'instant  $t$  sachant sa position initiale  $\mathbf{p}_0$ . En outre, dans le cas de diffusion libre, cette distribution de probabilité conditionnelle suit la même distribution gaussienne que celle décrivant la concentration. À partir de ces résultats, une relation entre le coefficient de diffusion  $D$  et la moyenne quadratique de la distance de diffusion, est donnée comme suit

$$\langle (\mathbf{p}_t - \mathbf{p}_0) \cdot (\mathbf{p}_t - \mathbf{p}_0) \rangle = 6Dt \quad (2.5)$$

De cette équation, nous pouvons directement déduire le coefficient de diffusion à partir de la mesure du déplacement des molécules. L'imagerie basée sur la RMN, qui est actuellement le seul outil permettant la mesure non invasive des déplacements moléculaires dans l'ordre du micron, est donc un candidat idéal pour l'étude de la diffusion in vivo.





**Figure 2.1:** Simulation du mouvement brownien d'une particule en deux dimensions. La molécule est au point  $\mathbf{p}_t$  à l'instant  $t$  et initialement au point  $\mathbf{p}_0$ .

Le coefficient de diffusion  $D$  peut être relié aux caractéristiques de la molécule en faisant des hypothèses sur la forme de cette particule. Ainsi, si la particule est sphérique :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta\rho} \quad (2.6)$$

$k$ : constante de Boltzmann

$T$ : température

$\eta$ : viscosité du milieu

$\rho$  : rayon atomique

Le coefficient de diffusion dépend uniquement de la taille des molécules, de la température et de la viscosité du milieu. A titre d'exemple, dans le cas d'une population de molécules d'eau « libre » diffusant à une température de 37°C, le coefficient de diffusion est de  $3 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , ce qui correspond à une distance de diffusion de 17  $\mu\text{m}$  en 50 ms ; 32% des molécules ont franchi au minimum cette distance, seulement 5 % ont parcouru des distances supérieures à 34 $\mu\text{m}$  (Le Bihan 2006).

## 2.2.2 Diffusion : milieu homogène ou non ?

Hormis quelques milieux comme l'eau libre, aucun milieu n'est réellement homogène. Dans ce cas, le coefficient scalaire de diffusion n'est plus suffisant pour décrire le phénomène de diffusion. Il faut alors faire appel à un autre concept : le tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$ . L'exploitation de ce tenseur permet la détermination des directions privilégiées de diffusion.

Le tenseur de diffusion (Basser et al. 1994) est un tenseur du 2<sup>nd</sup> ordre et les composantes sont données par une matrice 3 x 3 symétrique et définie positive.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Avec  $D_{yx} = D_{xy}$ ,  $D_{xz} = D_{zx}$ ,  $D_{yz} = D_{zy}$

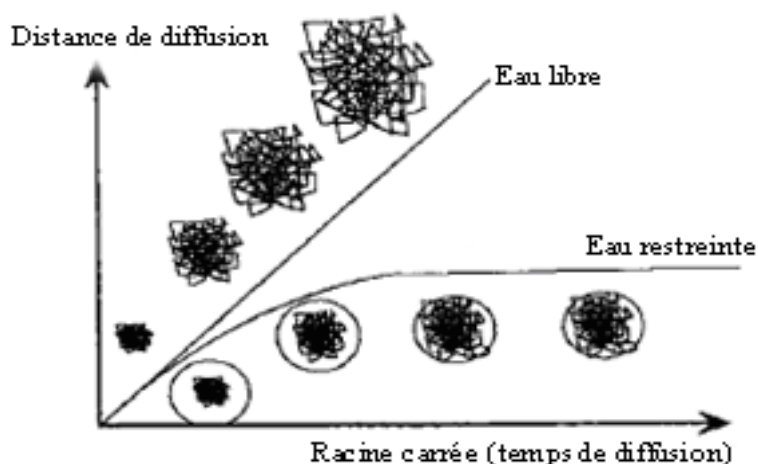
Nous y reviendrons plus en détails à la section (2.5).

### 2.2.3 Notion de Propagateur de diffusion

L'estimation du tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  permet de caractériser complètement la diffusion libre mais comme nous le verrons ensuite, le formalisme du tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  ne peut décrire qu'un nombre limité de phénomènes de diffusion. Plus précisément, le tenseur de diffusion ne peut caractériser qu'une diffusion gaussienne. Une telle hypothèse exclut un large panel de phénomènes observés in-vivo tels que la restriction, l'hétérogénéité, et la perméabilité. Au contraire, le formalisme de propagateur de diffusion offre un cadre capable de caractériser l'ensemble des phénomènes cités ci-dessus. Le propagateur de diffusion  $P(\mathbf{p}_t/\mathbf{p}_0, t)$  donne la probabilité de trouver un atome à l'endroit  $\mathbf{p}_t$  après un temps  $t$ , initialement à  $\mathbf{p}_0$  pour  $t = 0$ . Cette fonction de densité de probabilité (PDF) est également appelée fonction de Green (Green. 1828), PDF conditionnelle ou propagateur. Le déplacement brownien de l'atome peut être modélisé comme un processus de Markov sur un intervalle de temps d'observations suffisamment grand, dont la densité de probabilité  $P(\mathbf{p}_t/\mathbf{p}_0, t)$  est donnée par l'équation d'Einstein-Smoluchowski (Einstein. 1905, Smoluchowski. 1916).

## 2.3 Diffusion dans le cerveau humain

Dans le cerveau, les tissus biologiques sont très hétérogènes. Ils sont composés de différents compartiments avec des coefficients de diffusion spécifiques, par exemple, volumes intracellulaire et extracellulaire, les cellules gliales, les axones et les neurones. Dans un tel milieu hétérogène, le mouvement brownien des molécules d'eau est fortement influencé par l'environnement, puisque les particules rebondissent, se croisent et interagissent avec les composantes des tissus tels que les membranes cellulaires, les fibres et les macromolécules. Ces interactions réduisent considérablement la distance de diffusion par rapport au cas de diffusion libre, et en général le déplacement de diffusion ne peut plus suivre une distribution gaussienne. Dans ce cas, on parle de diffusion restreinte (Figures 2.2 et 2.3). Il est intéressant de noter que cet effet n'est observé que pour des diffusions lentes, de sorte que les molécules d'eau ont le temps de sonder l'environnement local. Le cerveau, comme on l'a vu au chapitre 1, présente trois structures qui modulent la diffusion: le liquide cérébro-spinal, la SG et la SB.

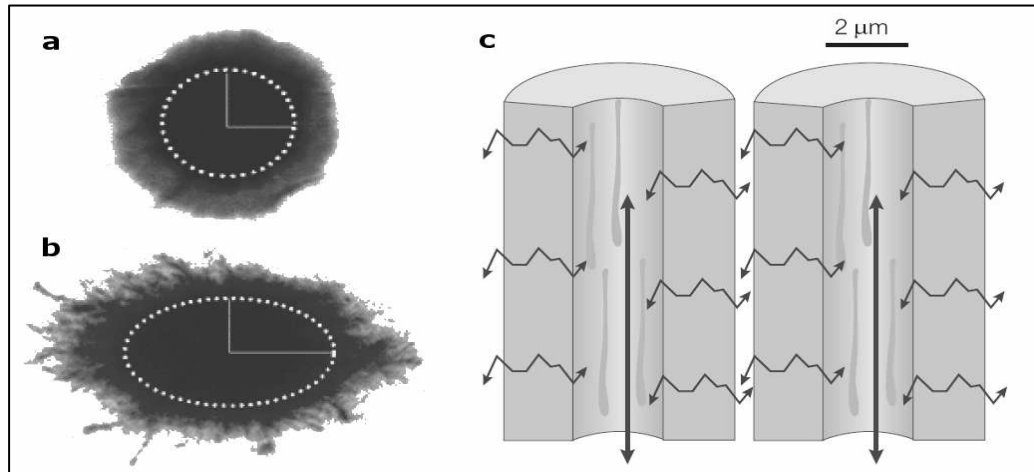


**Figure 2.2 :** Distance moyenne parcourue par les molécules d'eau dans le cas d'une diffusion « libre », et dans le cas d'une diffusion restreinte (Le Bihan et al. 1991).

La diffusion des molécules d'eau dans le LCS peut être assimilée à la diffusion en milieu homogène de faible viscosité. Le coefficient de diffusion est donc important (environ  $3,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) et identique dans toutes les directions de l'espace.

La SG et la SB, de natures plus visqueuses, présentent des coefficients de diffusion moins importants, compris entre  $0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  et  $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Cependant, la structure propre de chacun de ces tissus engendre des propriétés de diffusion très différentes. La SG est constituée d'un maillage dense de corps neuronaux, de dendrites et d'axones, ce qui confère à la diffusion un caractère quasi-isotrope. Une organisation spécifique des faisceaux axonaux de la SB en fibres parallèles serrées, affecte de manière significative la diffusion, qui est plus rapide dans le sens des fibres que dans le sens transversal. Ce phénomène appelé «diffusion anisotrope» (Chenevert et al. 1990) est illustrée à la figure 2.3.

Considérant que l'anisotropie est sans doute liée à la propriété d'orientation du tissu neural, les contributions des composantes microstructures des tissus à la diffusion anisotrope ne sont pas encore clairement définies. Plusieurs études tendent à démontrer que les membranes cellulaires des axones, qui restreignent la diffusion de l'eau à la fois dans les volumes intracellulaire et extracellulaire, constituent la principale source d'anisotropie (Beaulieu. 2002). La gaine de myéline qui entoure les axones et qui est composée de nombreuses bicouches lipidiques, module sans doute le degré d'anisotropie. Cependant, plus que l'anisotropie, les mesures de la diffusion dans la SB cérébrale, nous permettent d'obtenir les directions principales de la diffusion, qui nous fournit une information sur l'orientation des faisceaux d'axones. Cette information est de la plus haute importance pour la compréhension de la connectivité cérébrale anatomique, et ouvre la voie à l'étude de la neuroanatomie normale ou pathologique.



**Figure 2.3 :** Diffusions isotrope et anisotrope. **a.** Profil de diffusion isotrope ; **b.** Profil de diffusion anisotrope ; **c.** Diffusion restreinte dans la SB. La diffusion dans la direction des fibres  $D_{||}$  est trois fois plus importante que la diffusion perpendiculaire  $D_{\perp}$ . (Le Bihan. 2003)

## 2.4 Mesure de la diffusion par l'IRM

Introduite dans les années 1970 (Lauterbur. 1973), l'IRM est un outil puissant permettant l'étude de l'anatomie *in vivo* avec une résolution spatiale submillimétrique. Ce résultat est obtenu en perturbant avec des ondes électromagnétiques l'aimantation des noyaux d'hydrogène de l'eau induite par un fort champ magnétique homogène. Selon la nature des tissus biologiques, la vitesse à laquelle l'aimantation retourne à l'état d'équilibre varie. Cette propriété, appelée le temps de relaxation, est à la base du contraste de l'IRM (Callaghan. 1991). Le tableau 2.1, résume les contributions pour l'IRM et l'IRM de diffusion.

Afin de permettre la mesure de la diffusion par IRM, il suffit d'ajouter une paire de forts gradients de champs à une séquence IRM conventionnelle (Stejskal et Tanner. 1965), comme une séquence de spin-écho à gradients de champ magnétique pulsés (PGSE pour pulsed gradient spin echo), c.f. figure 2.4. Le premier gradient de diffusion  $\mathbf{g}_d(0)$  marque les spins suivant leurs positions au temps  $t = 0$ . Après l'impulsion radiofréquence à  $180^\circ$  (qui permet d'ajuster la phase des spins au temps d'écho TE), le deuxième gradient de diffusion  $\mathbf{g}_d(\Delta)$  est appliqué et marque à nouveau les spins suivant leur position à  $t = \Delta$ . Si les spins n'ont pas bougé, les marques s'annulent, si les spins ont bougé, cela engendre une perte du signal proportionnelle au déplacement des spins. L'espacement entre les impulsions et la durée d'impulsion sont donnés par,  $\Delta$  et  $\delta$  respectivement.

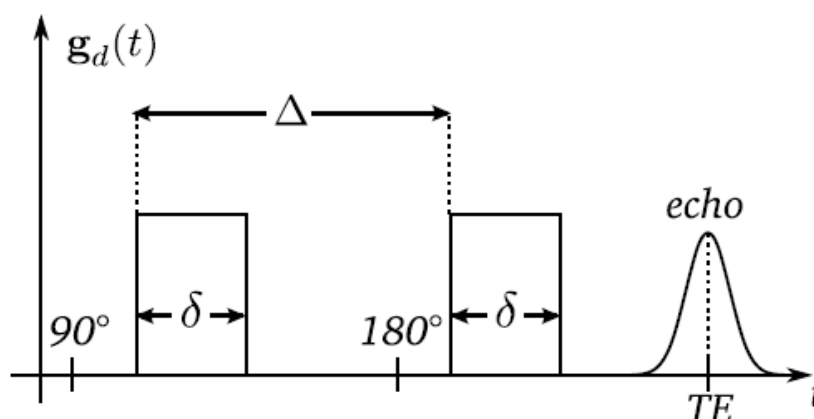
La première impulsion marque les spins en fonction de leur localisation spatiale, Le déphasage qui en résulte est donné par:

$$\Phi_1 = \gamma \mathbf{g}_d \cdot \int_0^{\delta} \mathbf{X}(t) dt \quad (2.7)$$

Où  $\mathbf{X}(t)$  est la position du spin au temps  $t$  et  $\gamma$  le rapport gyromagnétique.

Date	Contribution	Références
1922	Observation et mesure des spins, moments magnétiques nucléaires	(Gerlach et Stern. 1922, Rabi et al. 1938).
1946	Mise au point de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.	(Bloch et al. 1946, Purcell et al. 1946, Carr et purcell.1954, Hahn. 1950).
1965	Séquence diffusion et mesure expérimentale du coefficient de diffusion pour le sulfate de cuivre	(Stejskal et Tanner. 1965)
1973	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	(Lauterbur. 1973, Mansfield. 1977).
1985	Imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd) dans le cerveau.	(Le Bihan et Breton. 1985, Merboldt et al. 1985, Taylor et Bushell. 1985).
1990	Mise en évidence de l'anisotropie de la diffusion dans le cerveau.	(Moseley et al. 1990b, Douek et al. 1991).
1990	Mise en évidence du phénomène de « diffusion-diffraction », imagerie de l'espace Q de diffusion unidimensionnelle.	(Callaghan et al. 1991, Cory et Garroway. 1990).
1992	Imagerie du tenseur de diffusion (ITD)	(Basser et al. 1992)

**Tableau 2.1:** Résumé chronologique des contributions pour l'IRM et l'IRM de diffusion.



**Figure 2.4:** Diagramme de la séquence de Stejskal et Tanner. Spin Echo à gradient de champ magnétique pulsé (PGSE).  $\Delta$  étant l'espacement entre les impulsions et  $\delta$  est la durée d'impulsion.

Le déphasage de phase  $\Phi_1$  est ensuite inversé par l'impulsion  $180^\circ$ , ainsi transformée en  $-\Phi_1$ . Ensuite, la deuxième impulsion produit un changement de phase  $\Phi_2$  :

$$\Phi_2 = \gamma \mathbf{g}_d \cdot \int_{\Delta}^{\Delta+\delta} \mathbf{X}(t) dt \quad (2.8)$$

Entraînant un déphasage net  $\Phi$  :

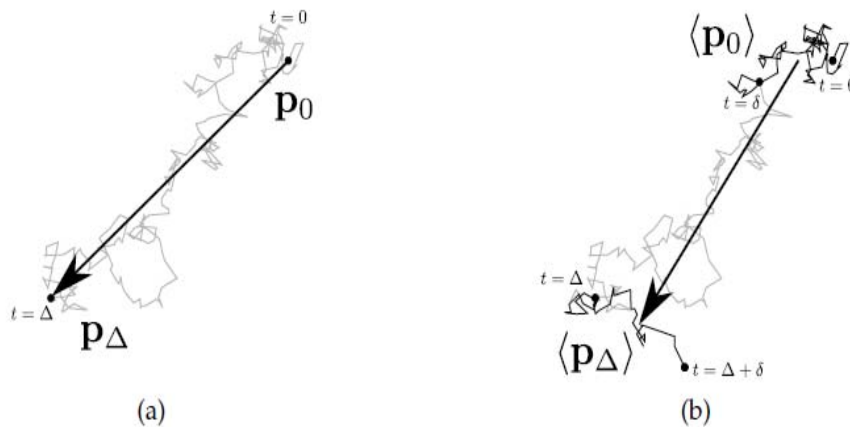
$$\Phi = \Phi_2 - \Phi_1 = \gamma \mathbf{g}_d \cdot \left[ \int_{\Delta}^{\Delta+\delta} \mathbf{X}(t) dt - \int_0^{\delta} \mathbf{X}(t) dt \right] \quad (2.9)$$

Dans le cas où on considère (Figure 2.5) que la durée d'impulsion  $\delta$  est négligeable par rapport à l'espacement des impulsions  $\Delta$ , c'est-à-dire  $\delta \ll \Delta$ , aussi appelées impulsions infiniment étroites (NPA pour Narrow Pulse Approximation), dans ce cas, nous pouvons montrer que le déphasage net est proportionnel au déplacement de spin  $\mathbf{r}$ , comme suit:

$$\Phi = \gamma \delta \mathbf{g}_d \cdot [\mathbf{X}(\Delta) - \mathbf{X}(0)] \quad (2.10)$$

$$\Phi = \mathbf{q} \cdot \mathbf{r} \quad (2.11)$$

Où  $\mathbf{q} = \gamma \delta \mathbf{g}_d$  est défini comme le vecteur du gradient d'onde.



**Figure 2.5:** Schéma marche aléatoire mesurée par la séquence PGSE (a) idéale  $\delta = 0$ , (b) réelle  $\delta \neq 0$ . (Hagmann, 2005).

### Le signal RM

Le signal RM résulte de la moyenne  $\langle \cdot \rangle$  des déphasages des spins individuels dans un voxel et est donné par:

$$S_{\Delta} = S_0 \langle e^{i(\Phi)} \rangle \quad (2.12)$$

où  $S_0$  est une constante qui est obtenue par une séquence de Spin Echo sans pondération en diffusion, c'est à dire sans l'application de la paire d'impulsions de gradient.

En supposant des impulsions infiniment étroites, nous pouvons voir que le signal de résonance magnétique est proportionnel à la fonction caractéristique de déplacement  $\mathbf{r}$  (Wedeen, et al. 2005) du spin. On obtient ainsi une relation de Fourier entre le signal RM,  $S_{\Delta}$  et la densité sous-jacente  $\bar{p}_{\Delta}(\mathbf{r})$ , comme suit:

$$S_{\Delta} = S_0 \int_{R^3} \bar{p}_{\Delta}(\mathbf{r}) e^{i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (2.13)$$

$\bar{p}_{\Delta}(\mathbf{r})$  représente la densité moyenne relative de déplacement de spin dans un voxel. Ce terme peut être considéré comme la moyenne des distributions des probabilités conditionnelles individuelles des spins dans un voxel. Quand il n'y a pas de translation nette ou de flux, il décrit la moyenne du processus de diffusion dans un voxel. Dans ce qui suit,  $\bar{p}_{\Delta}(\mathbf{r})$  sera également appelé le propagateur moyen, ou spectre de diffusion.

En pratique, les impulsions de gradients magnétiques doivent avoir une durée non négligeable en vue de produire des sensibilisations en diffusion mesurables. En conséquence, l'hypothèse d'impulsions infiniment étroites n'est plus vérifiée, et nous avons  $\Delta = \delta$ . Dans ce cas, il faut remplacer le vecteur de déplacement  $\mathbf{r}$  par le déplacement dynamique de spin moyen:

$$\mathbf{r} = \frac{1}{\delta} \int_{\Delta}^{\Delta+\delta} \mathbf{X}(t) dt - \frac{1}{\delta} \int_0^{\delta} \mathbf{X}(t) dt \quad (2.14)$$

$\mathbf{r}$  représente maintenant le déplacement entre la position moyenne du spin lors de la première impulsion et la position moyenne du spin au cours de la deuxième impulsion. Cependant, nous devons garder à l'esprit que pour un espacement d'impulsion donné  $\Delta$ , plus la durée de l'impulsion  $\delta$  est grande, moins il existe de contraste du signal MR.

## 2.5 Imagerie de Tenseur de Diffusion (DTI)

Introduite par Basser et al. en 1994, le modèle de tenseur diffusion est basé sur l'hypothèse que la diffusion est libre, ce qui permet de modéliser la diffusion par une distribution gaussienne. Bien que cette hypothèse ne soit pas correcte en raison de la nature des tissus

biologiques, la DTI s'est avérée être très utile dans l'étude de la diffusion dans le cerveau de l'homme (Le Bihan. 2003, Le Bihan. 2001)), et est devenue une partie intégrante de nombreux protocoles réalisés en routine clinique.

### Mesure du tenseur de diffusion

Comme déjà mentionné, la diffusion dans un milieu homogène est entièrement décrite par le coefficient de diffusion scalaire  $D$ . Toutefois, dans le cas d'un milieu anisotrope, la caractérisation de la diffusion nécessite un tenseur du second ordre symétrique,  $\mathbf{D}$ , qui décrit la diffusion le long de chaque direction. Le propagateur moyen  $\bar{p}_\Delta(\mathbf{r})$  pour une diffusion gaussienne anisotrope est donc donnée par:

$$\bar{p}_\Delta(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{|\mathbf{D}|(4\pi\Delta)^3}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}}{4\Delta}\right) \quad (2.15)$$

En remplaçant le propagateur moyen dans l'équation 2.14, on peut en déduire le signal RM dans le cadre des impulsions infiniment étroites  $\delta \ll \Delta$ :

$$S_\Delta(\mathbf{q}) = S_0 \exp(-\Delta \mathbf{q}^T \mathbf{D} \mathbf{q}) \quad (2.16)$$

Les différents paramètres d'imagerie sont souvent décrits par un scalaire unique, le facteur  $b$  et est définie comme suit :

$$b = \Delta \|\mathbf{q}\|^2 = \Delta \gamma^2 \delta^2 \|\mathbf{g}_d\|^2 \quad (2.17)$$

Pour le schéma de Stejskal-Tanner,  $\Delta$  est habituellement remplacé dans le facteur  $b$  par le temps de diffusion effectif  $(\Delta - \delta/3)$ , afin de compenser la durée infinie des impulsions du gradient (Le Bihan. 1995).

Le tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  dans l'équation 2.16 est un tenseur du 2<sup>nd</sup> ordre positif et symétrique, qui peut être représenté par une matrice 3x3. Il possède donc 6 degrés de liberté. Pour évaluer le tenseur de diffusion, il est nécessaire d'effectuer au moins six acquisitions pondérées en diffusion selon six directions non colinéaires, ainsi que l'acquisition de référence réalisée en l'absence de gradient de diffusion.

A partir de la relation d'atténuation du signal RMN (Le Bihan et al. 1991), l'atténuation du signal est donnée par

$$A = \frac{S_k}{S_0} = \exp(-b \mathbf{g}_k^T \mathbf{D} \mathbf{g}_k) \quad (2.18)$$

Où  $S_0$  est le signal de référence en l'absence de gradient de diffusion,  $S_k$  le signal dans la direction  $k$ ,  $k=1,2,\dots,6$ .



$\mathbf{g}_k = (x \ y \ z)^T$  est la direction du vecteur gradient de diffusion normalisé.

En pratique, le facteur  $b$  dépend non seulement des paramètres des gradients de diffusion, mais aussi des paramètres des gradients utilisés pour le codage spatial de l'image et fait donc intervenir des termes croisés (« cross terms ») résultant de la combinaison des différents gradients mis en jeu. L'effet de ces termes croisés sur la mesure du coefficient de diffusion dépend des positions relatives des gradients utilisés (Mattiello et al. 1997).

Le coefficient de diffusion apparent (ADC) dans la direction  $k$  peut s'exprimer par rapport au tenseur  $\mathbf{D}$ . Ceci correspond à un système de six équations à six inconnues à partir duquel le tenseur de diffusion peut être calculé :

$$ADC_K = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S_k}{S_0}\right) = (x_k \ y_k \ z_k) \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_k \\ y_k \\ z_k \end{pmatrix} \quad (2.19)$$

On obtient ainsi :

$$ADC_k = x_k^2 D_{xx} + y_k^2 D_{yy} + z_k^2 D_{zz} + 2x_k y_k D_{xy} + 2x_k z_k D_{xz} + 2y_k z_k D_{yz} \quad (2.20)$$

Les  $x_k$ ,  $y_k$ ,  $z_k$  sont les coordonnées du vecteur gradient de diffusion  $k$ , et sont donc des paramètres d'acquisition connus. Il faut choisir les directions des gradients de diffusion tels que la matrice  $\mathbf{X}$  soit inversible.

$$\begin{pmatrix} ADC_1 \\ ADC_2 \\ ADC_3 \\ ADC_4 \\ ADC_5 \\ ADC_6 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1^2 & y_1^2 & z_1^2 & 2x_1 y_1 & 2y_1 z_1 & 2x_1 z_1 \\ x_2^2 & y_2^2 & z_2^2 & 2x_2 y_2 & 2y_2 z_2 & 2x_2 z_2 \\ x_3^2 & y_3^2 & z_3^2 & 2x_3 y_3 & 2y_3 z_3 & 2x_3 z_3 \\ x_4^2 & y_4^2 & z_4^2 & 2x_4 y_4 & 2y_4 z_4 & 2x_4 z_4 \\ x_5^2 & y_5^2 & z_5^2 & 2x_5 y_5 & 2y_5 z_5 & 2x_5 z_5 \\ x_6^2 & y_6^2 & z_6^2 & 2x_6 y_6 & 2y_6 z_6 & 2x_6 z_6 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{yz} \\ D_{xz} \end{pmatrix} \Leftrightarrow \mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \Leftrightarrow \boldsymbol{\beta} = \mathbf{X}^{-1} \cdot \mathbf{Y} \quad (2.21)$$

Les directions d'applications du gradient de diffusion sont habituellement choisies pour échantillonner de façon homogène l'espace. Cependant, les coordonnées exactes de chaque direction sont propres à chaque constructeur.

Exemple : 6 directions de gradient

$$\mathbf{g}_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \cdot \mathbf{g}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \cdot \mathbf{g}_3 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \cdot \mathbf{g}_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix} \cdot \mathbf{g}_5 = \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix} \cdot \mathbf{g}_6 = \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Il est également possible de déterminer les directions principales de diffusion et les valeurs de diffusion associées. Pour cela, la matrice doit être diagonalisée. Les directions principales et les valeurs associées correspondent aux vecteurs propres et aux valeurs propres du tenseur de diffusion. Ces valeurs sont obtenues en résolvant l'équation suivante :

$$\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{pmatrix} = \lambda_i \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{pmatrix} \Leftrightarrow \mathbf{D} \cdot \mathbf{v}_i = \lambda_i \mathbf{v}_i \quad (2.22)$$

avec  $\mathbf{v}_i$  vecteurs propres, perpendiculaires entre eux,  $\lambda_i$  valeurs propres.  $i = 1, 2, 3$ .

Par convention, les valeurs propres sont classées par ordre décroissant :  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ .

Les valeurs propres sont égales aux valeurs des coefficients de diffusion dans le repère principal  $\mathbf{R}'$  formé par les vecteurs propres unitaires  $\bar{\mathbf{v}}_1, \bar{\mathbf{v}}_2, \bar{\mathbf{v}}_3$ .

### Remarques

Dans le cas où on possède exactement 6 acquisitions dans des directions différentes de l'espace  $\mathbf{Q}$ , on peut calculer le tenseur pour chaque voxel comme décrit ci-dessus. Mais si le nombre de données utilisées pour estimer le signal est égal exactement au nombre de paramètres du modèle, le tenseur  $\mathbf{D}$  va être très sensible à la qualité des données et notamment aux perturbations dues au bruit. En pratique, les machines actuelles sont capables d'acquérir bien plus d'images (usuellement jusqu'à 60 directions). A partir de ces  $n$  acquisitions, on peut reconstruire un modèle tensoriel qui minimise l'erreur par rapport à l'ensemble des données acquises. Plusieurs méthodes d'estimation et de régularisation des champs de tenseurs d'ordre deux existent : moindres carrés généralisés (Basser et al. 1994), formalisme variationnel pour l'estimation de l'ensemble du volume image avec contrainte de positivité et de régularité (Chefd'hotel et al. 2002, Tschumperlé et Deriche. 2003, Tschumperlé et Deriche. 2003, Chefd'hotel et al. 2004, Neji et al. 2007), formalisme d'estimation dans l'espace riemannien (Lenglet. 2006, Arsigny. 2006, Fillard et al. 2007) et représentation parcimonieuse (Bao et al. 2009, Luo et al. 2009).

## 2.6 Traitement et extraction des caractéristiques de la diffusion

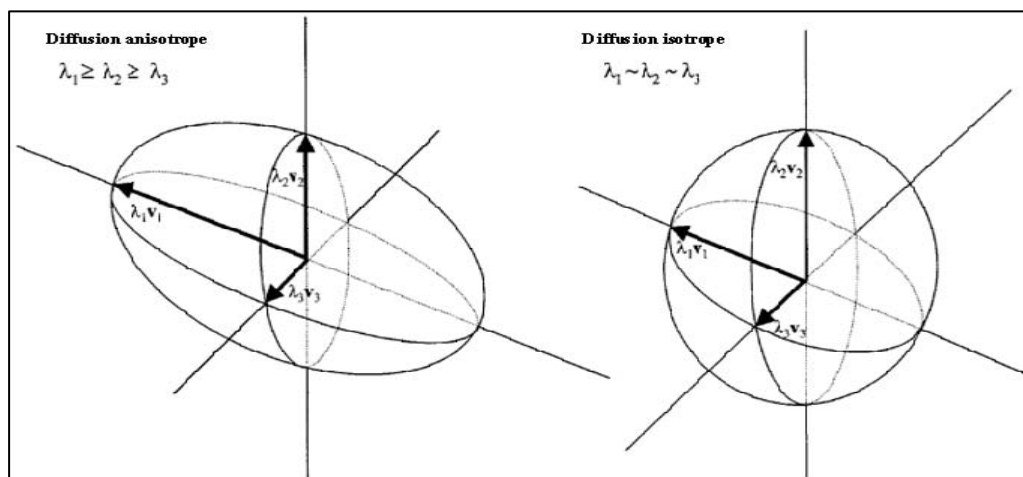
### 2.6.1 Visualisation du tenseur de diffusion

La diffusion des molécules peut être représentée par un volume de forme ellipsoïdale dans un repère cartésien  $x,y,z$  ayant pour origine son centre de gravité. Cette représentation tridimensionnelle permet de visualiser le volume qui peut être couvert par les molécules d'eau contenues dans le voxel pendant un temps de diffusion  $t_{diff}$ . L'équation de cet ellipsoïde est donnée en fonction des valeurs propres du tenseur de diffusion et du temps de diffusion (Moseley *et al.* 1990b):

$$\frac{x'^2}{2\lambda_1 t_{diff}} + \frac{y'^2}{2\lambda_2 t_{diff}} + \frac{z'^2}{2\lambda_3 t_{diff}} = 1 \quad (2.23)$$

Les axes principaux de l'ellipsoïde ( $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$ ) indiquent les directions principales de la diffusion au sein du voxel. Le rayon de l'ellipsoïde dans chaque direction principale ( $\frac{1}{\sqrt{2\lambda_1 t_{diff}}}$  selon  $x'$ ,  $\frac{1}{\sqrt{2\lambda_2 t_{diff}}}$  selon  $y'$ ,  $\frac{1}{\sqrt{2\lambda_3 t_{diff}}}$  selon  $z'$ ) indique l'amplitude de la diffusion selon chacune des directions.

Dans le cas de diffusion isotrope, toutes les directions de diffusion sont équiprobables, la représentation graphique du tenseur est donc sphérique. Par contre, dans un milieu anisotrope, cette représentation prend alors la forme d'un ellipsoïde (Figure 2.6).



**Figure 2.6:** Représentation graphique du tenseur de diffusion. À droite, dans un milieu isotrope, on obtient une sphère. À gauche, dans un milieu anisotrope, on obtient un ellipsoïde. (Wiegell *et al.* 2000)

Selon le type de diffusion, l'ellipsoïde peut prendre trois allures caractéristiques (Tournier *et al.* 2003) :

- lorsque la diffusion est isotrope (eau libre), alors  $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$  et l'ellipsoïde est une sphère.
- Lorsque la diffusion s'effectue principalement dans un plan, alors  $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$  et l'ellipsoïde prend alors une forme de pancake.
- Enfin, si la diffusion s'effectue principalement selon une seule direction, alors  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \sim \lambda_3$ , l'ellipsoïde est très étendue selon la direction principale définie par  $\vec{v}_1$  et très peu étendue selon les directions principales définies par  $\vec{v}_2$  et  $\vec{v}_3$  (forme allongée en cigare).

L'ellipsoïde permet d'obtenir une approche qualitative riche du phénomène de diffusion local à l'échelle d'un voxel. Néanmoins, cette densité d'information est difficile à appréhender à l'échelle d'une image volumique contenant plusieurs centaines de milliers de voxels. Sa caractérisation quantitative est possible grâce à une mosaïque de mesures qui traitent et simplifient l'information de diffusion. Nous distinguons deux variétés de mesures, les caractéristiques scalaires et vectorielles.

### 2.6.2 Caractéristiques scalaires

Il existe une variété d'indices scalaires basés sur les mesures tensorielles qui résument les attributs de diffusion dans un voxel et permet la construction d'images donnant une vue d'ensemble de la diffusion dans le cerveau (Pierpaoli et Basser. 1996, Papadakis et al. 1999). Contrairement aux images de diffusion DWI et ADC, ces images scalaires ne sont pas dépendantes de l'orientation de l'acquisition. Elles permettent d'établir des statistiques inter-sujets avec plus de facilité qu'avec les images de tenseurs proprement dites.

#### Diffusion moyenne

Ce paramètre de diffusion permet d'obtenir une estimation de la diffusion au sein d'un voxel (Figure 2.9). Il caractérise le déplacement global des molécules au sein d'un voxel et permet de déceler la présence d'obstacles à la diffusion. La diffusion moyenne est considérée comme étant un indicateur sensible aux changements de maturation dans le cerveau indépendants des mesures d'anisotropie. Ce paramètre est défini comme la moyenne des coefficients diagonaux du tenseur de diffusion (Le Bihan et al. 1991):

$$MD = \frac{1}{3} \text{trace} (\mathbf{D}) = \frac{1}{3} (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (2.24)$$

A titre d'exemple, les coefficients moyens de diffusion dans le cerveau humain sont donnés dans le tableau ci-dessous (tableau 2.2) :

	Diffusion moyenne (.10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)
LCR	3,19 ± 0,10
Substance grise (cortex frontal)	0,83 ± 0,05
Noyaux caudés	0,67 ± 0,02
Substance blanche	
Fibres pyramidales	0,71 ± 0,04
Corps calleux ( <i>splenium</i> )	0,69 ± 0,05
Capsule Interne	0,64 ± 0,03
Centre semi-ovale	0,65 ± 0,02

**Tableau 2.2:** Mesures de diffusion moyenne obtenues chez les sujets sains par tenseur de diffusion. LCR : Liquide Céphalo-Rachidien. (Pierpaoli et al. 1996).

### Anisotropie relative « RA » (Relative Anisotropy)

RA est le rapport entre la partie anisotrope du tenseur D et sa partie isotrope.

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{3\langle \lambda \rangle}} \quad (2.25)$$

### Volume Ratio « VR »

VR est le rapport entre le volume de l'ellipsoïde et celui d'une sphère de rayon  $\langle \lambda \rangle$ .

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\langle \lambda \rangle^3} \quad (2.26)$$

### Fraction d'anisotropie « FA »

FA représente « l'amplitude » de D qui peut être attribuée à la diffusion anisotrope. Il est l'indice le plus utilisé en pratique.

$$FA = \frac{\sqrt{3 \cdot ((\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2)}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (2.27)$$

FA et RA sont compris entre 0 (diffusion isotrope) et 1 (ou  $\sqrt{2}$  pour RA; diffusion infiniment anisotrope).

VR représente le rapport entre le volume de l'ellipsoïde et le volume d'une sphère de rayon  $\langle \lambda \rangle$ , il varie de 1 (diffusion isotrope, pas de direction privilégiée pour la diffusion) à 0 (diffusion anisotrope, unidirectionnelle).

L'imagerie de la FA (Figure 2.9) est communément utilisée pour caractériser l'anisotropie de diffusion. Cependant, les images de FA ne contiennent aucune information sur la direction de l'anisotropie de la diffusion, pourtant essentielle à l'étude des faisceaux d'axones de la SB.

### Coefficient de diffusion axial (parallèle)

Le coefficient de diffusion axial (parallèle) est l'amplitude du mouvement de diffusion le long de l'axe des axones. La diffusivité axiale est plus liée aux caractéristiques intrinsèques des axones ou des changements dans l'espace extracellulaire. Ce coefficient est défini par la formule suivante :

$$D_{//} = \lambda_1 \quad (2.28)$$

### Coefficient de diffusion transversal (perpendiculaire)

Le coefficient de diffusivité transversal (perpendiculaire) est l'amplitude de diffusion perpendiculaire à l'axe longitudinal des axones. La diffusivité transversale fournit un substitut plus spécifique des changements associés à la myélinisation (Beaulieu. 2002, Hasan. 2006, Mukherjee. 2002, Song. 2005). Ce coefficient est défini par la formule suivante :

$$D_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (2.29)$$

### Indices géométriques de diffusion

Selon les valeurs relatives des  $\lambda$  traduisant la structure microscopique du milieu ambiant, trois grands types de mouvements diffusifs dont les multiples combinaisons rendront compte des mouvements réels pourront être décrits (Westin et al. 1997) :

- 1- Un déplacement global linéaire parallèle à la direction de la plus grande valeur propre :  $\lambda_1 \gg \lambda_2 > \lambda_3$  (figure 2.7 : image de droite : cas linéaire),
- 2- Un déplacement global planaire défini par les deux plus grandes valeurs propres :  $\lambda_1 > \lambda_2 \gg \lambda_3$ , (figure 2.7 : image au milieu : cas planaire),
- 3- Un déplacement global sphérique dans un milieu isotrope :  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ , (Figure 2.7 : image au milieu : cas sphérique),

Une quantification possible de ces aspects géométriques (linéaire, planaire et sphérique) peut être donné par les trois coefficients  $C_l$ ,  $C_p$  et  $C_s$  dont les formules de calculs sont les suivantes

### Coefficient de linéarité $C_l$

Il est défini dans (Westin et al. 1997) par la formule suivante :

$$C_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad (2.30)$$

### Coefficient de planarité $C_p$

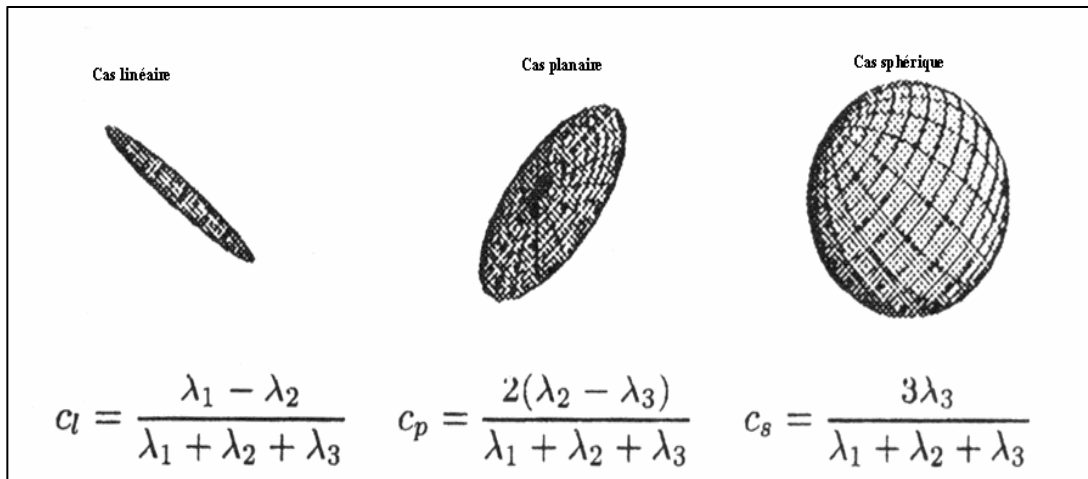
Il est défini dans (Westin et al. 1997) par la formule suivante :

$$C_p = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad (2.31)$$

### Coefficient de sphéricité $C_s$

Il est défini dans (Westin et al. 1997) par la formule suivante :

$$C_s = \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad (2.32)$$



**Figure 2.7 :** De gauche à droite, indices géométriques de diffusion : linéaire, planaire et sphérique (Westin et al. 1997)

### Coefficient d'anisotropie

Une mesure d'anisotropie décrivant l'écart au cas sphérique est obtenue en additionnant les coordonnées normalisées de  $C_l$  et de  $C_p$  :

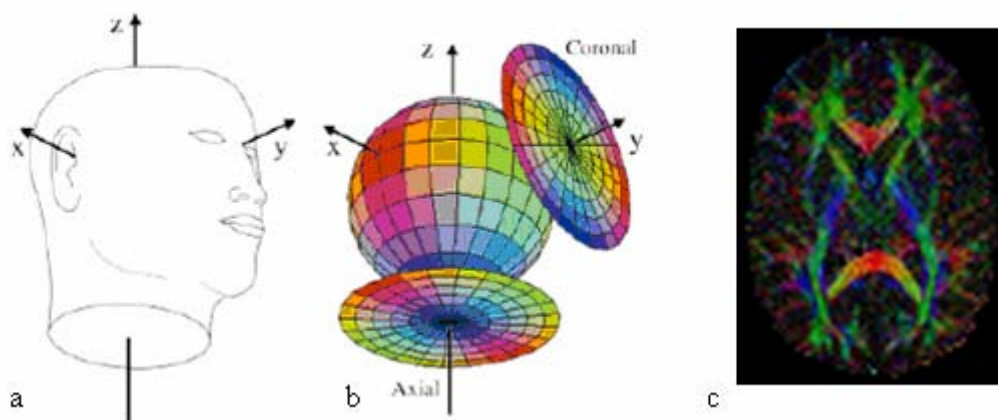
$$C_a = C_l + C_p = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 - 2\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} = 1 - C_s \quad (2.33)$$

### 2.6.3 Caractéristiques vectorielles

Des caractéristiques vectorielles se basant sur la DTI sont souvent extraites. Classiquement, le vecteur de diffusion choisi est le vecteur propre principal du tenseur diffusion  $\mathbf{D}$ . Parmi ces caractéristiques vectorielles, nous pouvons citer, la carte d'orientation en couleur des fibres nerveuses du cerveau (Figures 2.8 et 2.9 ; Pajevic et Pierpaoli. 1999), la visualisation des faisceaux de fibres nerveuses de la SB par reconstruction avec des courbes en trois dimensions, appelé tractographie (Mori et al. 1999, Conturo et al. 1999, Jones et al. 1999b).

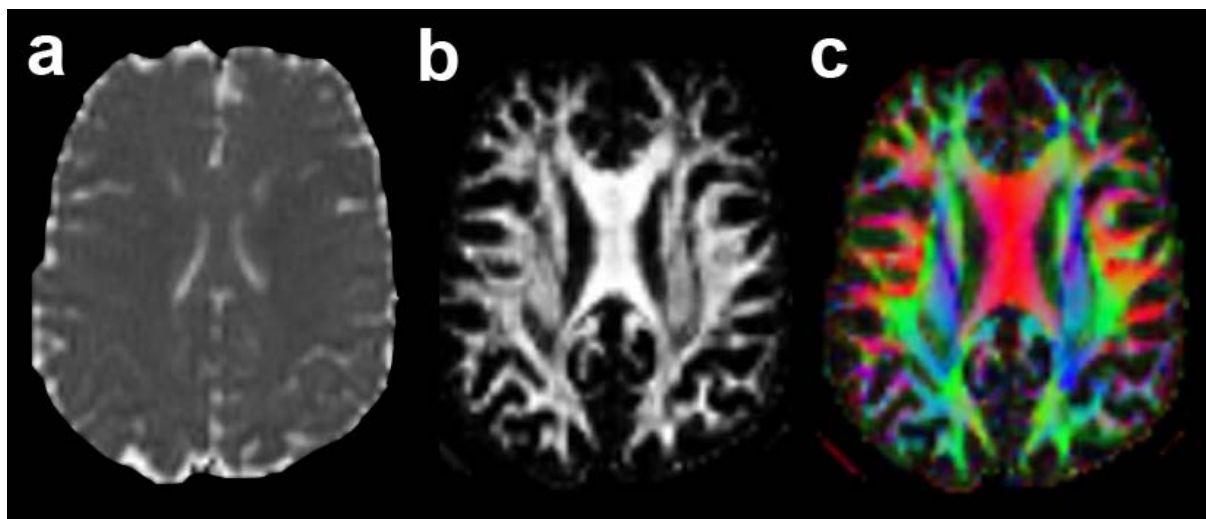
#### Imagerie de direction principale (Carte d'orientation en couleur RVB)

Elle permet d'obtenir une imagerie subjective permettant de juger visuellement des directions de diffusion au sein de chaque voxel à partir des données de la matrice de tenseur de diffusion. L'approche la plus immédiate est de construire une image RVB (rouge, vert, bleu) constituée de trois plans d'octets codant pour chacune des couleurs primaires. La valeur numérique associée à chaque plan correspondant à la valeur normalisée des éléments  $x, y, z$  du vecteur propre principal  $\vec{v}_1$  associé à la valeur propre principale  $\lambda_1$  (Figure 2.8).



**Figure 2.8:** Imagerie de direction principale. a : Repère anatomique. b : Codage couleur RVB des directions principales: cranio-caudal en bleu, gauche-droite en rouge et antéro-postérieur en vert. c : Exemple d'image RVB (coupe axiale ; Pajevic et Pierpaoli. 1999).





**Figure 2.9:** Coupes axiales d'un cerveau humain, montrant les cartes scalaires provenant du DTI. a: diffusion moyenne MD. b: FA, c: carte RGB (vert: direction antéro postérieure, bleu: direction crâno caudale et rouge: direction gauche-droite).

## 2.7 Applications cliniques

L'imagerie de tenseur de diffusion permet d'étudier *in vivo* la microstructure des tissus. Elle donne des indications sur d'éventuelles anomalies des fibres nerveuses de la SB ou de la moelle épinière non visibles en imagerie conventionnelle.

L'imagerie tensorielle de diffusion est actuellement utilisée pour l'étude de pathologies qui entraînent des modifications de la structure de la SB et donc des caractéristiques de la diffusion (FA et MD). La SEP et les tumeurs en sont deux exemples.

La DTI a permis une meilleure caractérisation de la SEP, en mettant en évidence des anomalies de diffusion dans la SB mais également dans la SG dites d'apparence normale. Cette pathologie touchant principalement la SB, est caractérisée par plusieurs processus pathologiques tels que l'inflammation, la démyélinisation, les dommages axonaux, la gliose et souvent un certain degré de remyélinisation. Si l'IRM conventionnelle est très efficace pour la détection des lésions (aussi appelées « plaques »), on note une faible corrélation entre le volume des lésions de la SB et le handicap présenté par les patients. La DTI a permis de détecter, dans les SB et SG d'apparence normale en IRM conventionnelle, des modifications anormales de la diffusion moyenne, mais aussi de l'anisotropie de diffusion, preuve d'une altération de l'intégrité des tissus (Cercignani et al. 2001; Cassol et al. 2004, Graulhières et al. 2008).

Appliquée à l'étude des tumeurs, la DTI a aussi permis une meilleure caractérisation de la malignité, ou grade, d'un gliome. Le diagnostic précis en préopératoire du grade d'une tumeur est très important pour le choix de la stratégie thérapeutique. Ce grade est défini au moyen d'une analyse histologique en fonction de la présence ou non de critères de malignité (atypies nucléaires, mitoses, nécrose...). Ces caractéristiques peuvent affecter la diffusion des molécules d'eau dans la zone tumorale (FA augmentant avec le grade de la tumeur). Aussi il a été observé une relation entre les caractéristiques de la diffusion, en particulier la FA, avec le

degré de malignité du gliome, la FA des gliomes de bas grade étant moins importante que celles de haut grade.

Par ailleurs, l'imagerie de tenseur de diffusion peut aussi être appliquée à l'étude d'autres pathologies telles que la sclérose latérale amyotrophique, l'exploration de la maladie d'Alzheimer, certaines affections psychiatriques, pathologies inflammatoires, tumorales, vasculaires, traumatiques (comas irréversibles) ou épilepsies pharmacorésistantes.

## 2.8 Conclusion

La diffusion de l'eau est produite par le mouvement aléatoire des molécules d'eau lié à l'énergie thermique. L'IRM de diffusion est une modalité d'imagerie qui permet d'observer in vivo cette diffusion de l'eau à l'échelle microscopique dans le cerveau. L'acquisition de ces images de diffusion repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire combinée avec une séquence d'écho de gradient de diffusion. Le signal de diffusion mesuré pour un voxel varie alors de manière exponentielle avec la diffusion locale, ce signal est caractérisée traditionnellement par un coefficient de diffusion apparent (ADC) par similarité avec la diffusion libre. Ce formalisme peut être avantageusement remplacé par le formalisme de propagateur, qui permet une caractérisation sans a priori sur la structure microscopique du cerveau. L'imagerie de l'ADC et de la trace est une méthode simple qui fournit des informations basiques, à savoir une estimation de la variance de la fonction de diffusion. Les cartes scalaires, telles que la FA ou la MD, sont extrêmement utiles dans de nombreuses applications cliniques. Elles peuvent être utilisées par exemple pour localiser les lésions du cerveau et identifier les voies axonales susceptibles d'être touchées, ou pour évaluer la maturité des tractus de la SB chez les prématurés. Elles sont également utiles pour la localisation de la trajectoire des faisceaux pour la planification préopératoire. Cependant, ces cartes scalaires ne montrent qu'une partie des informations obtenues par IRM de diffusion. Une autre application de l'imagerie de diffusion est la tractographie, dont l'objectif consiste à déduire les trajectoires des faisceaux à partir des mesures locales de diffusion. L'Imagerie de Tenseur de Diffusion est basée sur des hypothèses simplificatrices qui sont utilisées pour réduire le temps d'acquisition et les besoins en matériel. Des précautions doivent être prises lors de l'interprétation des données d'imagerie de tenseur de diffusion appliquée à la tractographie, car il peut y avoir des zones du cerveau où les hypothèses sous-jacentes ne sont pas réunies. Les limites intrinsèques du modèle du tenseur de diffusion ont amené la communauté scientifique à proposer d'autres modélisations que nous détaillerons dans le chapitre suivant.

## Chapitre 3 Modèles et méthodes avancés pour l'IRM de diffusion

### 3.1 Introduction

Le temps d'acquisition en imagerie de tenseur de diffusion classique s'avère être un grand avantage du modèle DTI. L'amélioration de la qualité et de la rapidité d'acquisition des appareils d'imagerie à résonance magnétique a permis d'augmenter la résolution angulaire en imagerie de diffusion. De nos jours, il n'est pas rare d'atteindre des résolutions angulaires supérieures à 32 directions. Avec une telle précision angulaire, même si le modèle DTI classique utilisant 6 directions reste valide lorsqu'il y a une direction de diffusion privilégiée, le modèle a cependant des limites. En effet, il est sous dimensionné par rapport aux données acquises et par rapport à l'hypothèse de base de ce modèle, qui suppose une diffusion locale gaussienne, cette dernière ne se vérifie pas lors d'un croisement de fibres. Ceci implique les conséquences suivantes :

- La représentation d'un croisement ou tout autre phénomène subvoxelique complexe est la même qu'une diffusion isotrope. Il n'est donc pas possible d'apprécier la diffusion locale précisément.
- La tractographie basée sur la DTI ne permet pas de suivre les fibres lors de croisements, d'embranchements ou de fibres qui se touchent et s'en trouve donc limitée.

Dans la configuration de plusieurs populations de fibres qui se croisent, le tenseur est sphérique, donc incapable de différencier un milieu authentiquement isotrope et un milieu qui est le siège de croisements. Pour résoudre ce problème, l'appel à l'imagerie à haute résolution angulaire combinée à des méthodes mathématiques variées pour la reconstruction des fibres multiples est d'une grande utilité. Dans ce chapitre, nous expliquerons l'imagerie à haute résolution angulaire, et nous passerons en revue les différentes méthodes de reconstruction des fibres multiples proposées dans la littérature. Nous indiquerons les avantages et les inconvénients de chacune d'elles.

### 3.2 Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire

L'imagerie à haute résolution angulaire (HARDI pour High Angular Resolution Diffusion Imaging, Tuch et al. 1999) consiste à échantillonner l'espace  $q$  ( $q$ -space) en autant de directions possibles pour permettre une mesure plus précise du signal de diffusion grâce à l'augmentation de la résolution angulaire et ensuite reconstruire la véritable Fonction de Densité de Probabilité (PDF). La technique HARDI dépend du nombre de mesures  $N$  et de la valeur de  $b$  utilisée, ce qui affectera directement le temps d'acquisition et le rapport signal sur bruit (RSB). La valeur de  $b$  doit être optimisée pour éviter soit d'avoir un RSB faible lorsque  $b$  est trop grand, soit d'avoir un signal qui ne donne pas assez de contraste pour un  $b$  trop petit. Typiquement, il y a deux stratégies utilisées dans la technique HARDI :

### 3.2.1 Echantillonnage de la totalité d'une grille cartésienne 3D

Un grand nombre de points de l'espace  $q$  est pris sur le réseau discret ( $N > 200$ ) et l'inverse de la transformée de Fourier du signal de diffusion mesuré est utilisé pour obtenir une évaluation de la PDF de diffusion. C'est l'Image de Spectre de Diffusion (DSI, Wedeen et al. 2000). La méthode exige des gradients très forts (jusqu'à  $20000 \text{ s/mm}^2$ ) et un temps d'acquisition élevé (de 15 à 60 minutes) selon le nombre des directions d'échantillonnage (Tableau 3.1). Ce tableau présente le temps d'acquisition pour un volume de 30 coupes axiales, ayant une épaisseur de 3mm. (Hagmann et al. 2006).

Modalité	Force du gradient (b)	Nbre de mesures : N	Temps d'acquisition (mn)
DWI	$\leq 1000$	1	1-3
Trace et ADC	$\leq 1000$	$1 \leq N \leq 3$	2-4
DTI	$\leq 1000$	$N \geq 6$	3-6
Une coquille HARDI	$b \geq 1000$ ( $b \geq 3000$ désirable)	$N \geq 60$	10-20
DSI	$b > 8000$	$N \geq 200$	15-60

**Tableau 3.1** : Les techniques d'acquisition en IRM de diffusion (Descoteaux. 2008)

La visualisation 3D de la PDF de diffusion en chaque voxel est informatiquement intensive. De là, une isosurface de la PDF de diffusion est calculée pour un certain rayon  $r$  où une nouvelle fonction appelée fonction de distribution d'orientation de diffusion (Orientation Distribution Function ODF) est calculée. Elle donne la probabilité de diffusion pour toute orientation  $\mathbf{u}(\theta, \phi)$  échantillonnée. L'ODF de diffusion contient les informations angulaires complètes de la PDF. Ainsi, pour trouver la valeur de l'ODF dans la direction  $\mathbf{u}$ , le propagateur moyenné est intégré le long des rayons  $r \cdot \mathbf{u}(\theta, \phi)$ , ensuite soit la transformée de Fourier 3D du signal de diffusion est réalisée puis projetée selon l'axe  $\mathbf{u}$ , soit le signal de diffusion est intégré directement dans le plan perpendiculaire à  $\mathbf{u}$  dans l'espace  $q$ . L'ODF est définie par :

$$ODF(\theta, \phi) = \int_0^{\infty} P(r\mathbf{u}) dr \quad (3.1)$$

Où  $(\theta ; \phi)$  obéissent à la convention physique ( $\theta \in [0 ; \pi]$ ;  $\phi \in [0 ; 2\pi]$ ) et  $P$  est le propagateur.

### 3.2.2 Echantillonnage d'une seule coquille (échantillonnage sphérique).

Un échantillonnage uniforme discret de la sphère est effectué pour un certain rayon dans l'espace  $q$ . L'atténuation de signal est ainsi mesurée sur une seule coquille HARDI de l'espace  $q$  (Tuch et al. 1999). Les informations radiales de la PDF de diffusion peuvent être ignorées si on est intéressé par les directions de fibres. Ainsi, la technique une seule coquille HARDI vise à reconstruire l'ODF de diffusion ou les variantes de cette fonction pour avoir une fonction dont les maximums sont alignés sur la structure sous-jacente des fibres. Plus de 60 mesures sont nécessaires et des forces de gradient moyennes sont acceptables bien que des gradients forts donnent la meilleure reconstruction de l'ODF de diffusion (Tableau 3.1). L'avantage d'une coquille HARDI consiste en ce que les échantillons sont seulement pris sur une seule sphère dans l'espace  $q$  et ainsi, le temps d'acquisition est plus court que celui du DSI. De plus, en raison d'une valeur de  $b$  relativement plus faible, le RSB est significativement amélioré.

## 3.3 Méthodes de reconstruction des fibres multiples

Le but de l'imagerie à haute résolution angulaire est de permettre la détection et la reconstruction des directions multiples des fibres dans un même voxel. Dans les paragraphes suivants, nous passerons en revue les algorithmes de reconstruction des directions multiples de fibres publiés dans la littérature. Quelques méthodes de reconstruction HARDI sont paramétriques (dépendantes d'un modèle), certains sont non paramétriques (sans modèle), certains ont des solutions linéaires tandis que d'autres exigent des optimisations non-linéaires (Tableau 3.2).

### 3.3.1 Méthodes de reconstruction HARDI non paramétriques

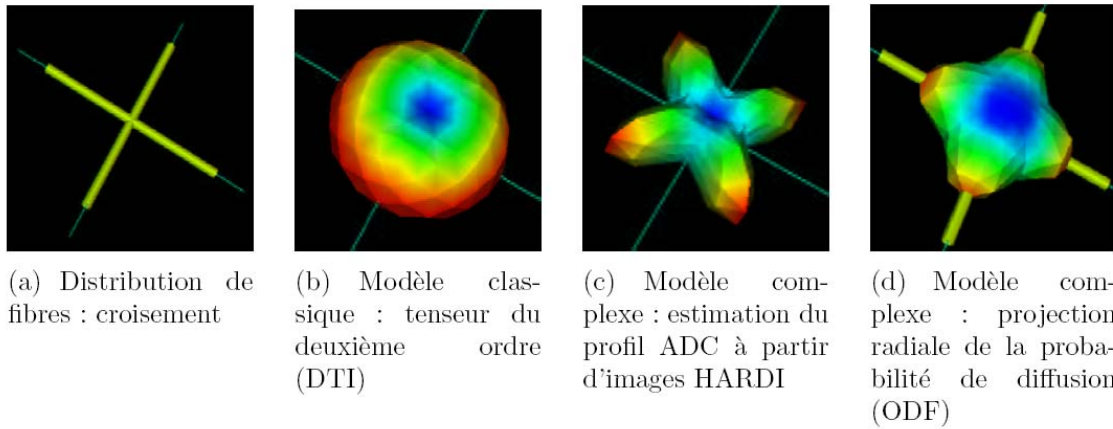
#### 3.3.1.1 Modélisation du coefficient apparent de diffusion (ADC à haute résolution angulaire)

L'ADC est estimé sans supposer la diffusion Gaussienne imposée dans la DTI (Frank. 2002, Alexander et al. 2002). A partir des mesures du signal HARDI, l'ADC est calculé avec une méthode sans modèle, c'est-à-dire à partir des  $N$  échantillons du signal sur la sphère, la fonction  $\ln(S(b)/S_0)$  est calculée. Bien que l'ADC révèle des informations sur les directions multiples intravoxel, les maximums de l'ADC ne s'alignent pas avec la population de fibres sous-jacente (Figure 3.1.c). Cela a été démontré sur des données fantômes, analytiquement avec un modèle de diffusion cylindrique (von dem Hagen et Henkelman. 2002) et *in vivo* (Tuch et al. 2002). Le profil de l'ADC peut être modélisé avec des tenseurs d'ordre supérieure (HOT), des harmoniques sphériques (SH), et des approches similaires DTI généralisée (Figure 3.2 ; Frank. 2002, Alexandre et al. 2002, Ozarslan et Mareci. 2003, Zhan et al. 2003, Hirsch et al. 2003, Liu et al. 2004, Chen et al. 2004b).

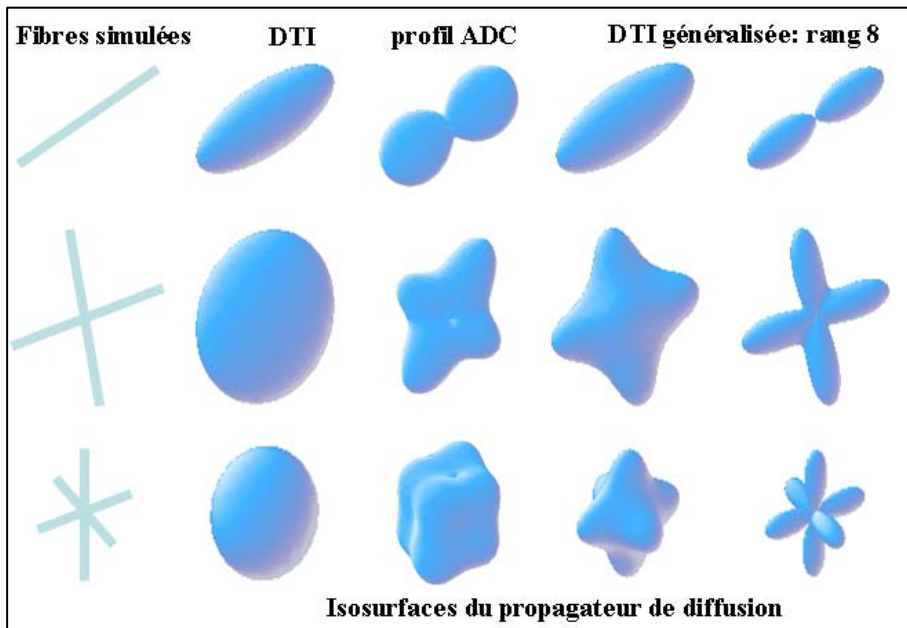
#### Inconvénients

L'ADC peut être utile pour identifier la présence de fibres multiples dans des compartiments. Par contre les maximums de l'ADC ne s'alignent pas avec les population de fibres sous-

jaçentes, donc les orientations elles-mêmes ne sont pas calculées, ce qui empêche une utilisation directe en tractographie.



**Figure 3.1 :** Croisement de fibres et modèles associés, par ordre chronologique, mais également par efficacité. (Assemelal. 2010).



**Figure 3.2 :** Les isosurfaces sont calculées en assumant un signal mono-exponentiel, la dernière colonne dans l'image représente les isosurfaces de probabilité. (Özarslan et al. 2004).

### 3.3.1.2 Imagerie Spectrale de Diffusion

Elle suggère d'extraire directement la PDF à partir des mesures dans l'espace  $q$  en mesurant le signal sur une grille Cartésienne de points et prenant ensuite l'inverse de la transformée de

Fourier en 3D pour obtenir la PDF. Cette technique est appelée l'Imagerie Q-space (QSI ; Callaghan.1991) ou l'imagerie spectrale de diffusion DSI (Wedeen et al. 2000). QSI a été à l'origine réalisée seulement dans la dimension radiale prenant la transformée de Fourier inverse en 1D (king et al. 1994, 1997; Assaf et al. 2000; Cohen et Assaf. 2002). Ensuite, QSI a été effectuée avec une inversion 3D de Fourier complète avec des mesures de haute résolution radiale et de haute résolution angulaires de la PDF. À ce point, la technique a été nommée DSI (Wedeen et al. 2000). Dans le contexte de l'IRM de diffusion, des acquisitions DSI du cerveau humain complet ont été développées et utilisées par Tuch. (2002) et Lin et al (2003).

### **Inconvénient**

La DSI rencontre d'importantes limitations techniques. En effet, cette technique exige de nombreuses mesures et de très grandes valeurs de  $b$  comparées à celles utilisées en IRM conventionnelle. Ce qui la rend impraticable en clinique courante. La possibilité de limiter le temps d'acquisition en réduisant la résolution spatiale a été proposée par Wedeen et al. (2005) en utilisant des voxels une taille de  $3.6 \times 3.6 \times 3.6 \text{ mm}^3$  pour un temps d'acquisition de 25 min.

#### **3.3.1.3 Imagerie q-Ball (QBI)**

L'imagerie q-Ball a été proposée par Tuch, (2002, 2004) pour reconstruire directement l'ODF à partir d'une acquisition coquille HARDI. Le faible nombre d'échantillons HARDI induit une étape d'estimation et de reconstruction du signal dans une base de fonction sphérique. Dans Tuch. (2004) le signal est interpolé par des fonctions de bases radiales sphériques (SRBF pour Spherical Radial Basis Function). D'autres auteurs (Anderson. 2005, Hess et al. 2006, Descoteaux et al. 2007) ont présenté une solution de reconstruction analytique utilisant des harmoniques sphériques qui est plus rapide et plus robuste au bruit. D'autres travaux ont suggéré l'utilisation d'autres fonctions sphériques : les ridgelets sphériques (Michailovich et al. 2008), les ondelettes sphériques (Kezele et al. 2008, Khachaturian et al. 2007), ou encore les bases de fonctions de densité de Watson, de Von Mises et de la Vallée Poussin (Rathi et al. 2009). Le signal de diffusion est exprimé dans les bases précédentes avec moins d'échantillons, mais au détriment d'un a priori sur le signal (paramètre de concentration) qui doit être estimé auparavant. L'ODF est intuitive car ses maxima sont alignés sur les directions des populations sous-jacentes de fibres. Donc, c'est une fonction plus intéressante pour la tractographie que l'ADC.

### **Inconvénients**

En plus des contraintes d'acquisition, la solution QBI n'est pas une solution exacte de l'ODF, ce n'est en fait qu'une version lissée de l'ODF utilisant l'approximation de la transformée de Funk-Radon.

#### **3.3.1.4 Coquilles HARDI multiples**

Khachaturian et al. (2007) ont proposé un calcul de l'ODF pour un échantillonnage sur deux coquilles (sphères). La méthode combine des données DTI à faible valeur de  $b$  ( $b=700 \text{ s/mm}^2$ ) à 70 directions et une acquisition QBI à valeur de  $b$  élevée ( $b=3200 \text{ s/mm}^2$ ) à 262 directions.

L'ODF est estimée indépendamment sur chacune des sphères en utilisant le domaine des ondelettes sphériques de Gabor. Aganj et al. (2009) ont proposé un calcul linéaire et rapide de l'ODF dans la base des harmoniques sphériques pour l'échantillonnage parcimonieux de l'espace  $q$ . Les coquilles multiples HARDI sont un compromis entre acquisition DSI et acquisition à une seule coquille.

### Inconvénients

La méthode proposée par Khachaturian et al. (2007) est une extension ad hoc de la méthode QBI pour l'échantillonnage multi-coquilles. L'a priori multi gaussien du profil radial du signal de diffusion ne permet pas d'estimer un profil de la forme « diffusion-diffraction » observé par Callaghan et al. (1991) et Cory et Garroway. (1990).

#### 3.3.1.5 Transformée de l'orientation de diffusion (DOT)

La transformée de l'orientation de diffusion (DOT) est proposée par Ozarslan et al. (2006). DOT est une fonction qui fait correspondre le profil de l'ADC à la PDF. L'ODF peut être obtenue par l'intégration de la composante radiale de la PDF. L'idée clé est que la transformée de Fourier peut être effectuée avec l'expansion de Rayleigh d'une onde plane en coordonnées sphériques. Cela a également été utilisé par Ozarslan et al. (2004a) pour interpoler les tenseurs d'ordres supérieurs en mesures HARDI. Le DOT a l'avantage de se fonder sur la nature de l'équation exacte de la PDF. Enfin, semblable à QBI, il est important de souligner que DOT a une possible extension en coquilles HARDI multiples avec des suggestions d'ajustement en bi-et tri-exponentielle (Ozarslan et al. 2006). Toutefois, à ce jour, la modélisation n'a été effectuée que sur des données simulées.

### Inconvénients

Ozarslan et al. (2006) utilise une hypothèse de mono (bi, tri) exponentielle pour l'atténuation du signal alors que, dans les autres méthodes sans modèles, aucune supposition n'est faite sur l'atténuation du signal.

#### 3.3.1.6 Structure Angulaire Persistante MRI (PAS-MRI : Persistent Angular Structure MRI)

Cette méthode est proposée par Jansons et Alexandre (2003). Elle reconstruit la structure angulaire radialement persistante (PAS : Persistent Angular Structure),  $\hat{p}$ , de la PDF. En assumant l'indépendance de la structure angulaire et radiale de la PDF de diffusion, la formulation du problème force les probabilités à être non nulles uniquement sur une coquille sphérique de rayon  $r_0$ . En utilisant une fonction de coût à maximum d'entropie, la fonction de notation  $\hat{p}(\hat{r})$  peut être reconstruite par ajustement des données brutes avec un algorithme d'optimisation non-linéaire itératif. Par conséquent, le PAS est la fonction sur la sphère qui convient le mieux pour décrire les mesures de signaux et qui représente le mieux la mobilité relative des spins dans chaque direction. Cette méthode est précise (Alexander 2005b) et produit des ODFs qui sont plus orientées que l'estimation de l'ODF par le Q-Ball.



### **Inconvénients**

La reconstruction est très lourde en calcul. Plusieurs heures ou jours sont nécessaires pour reconstruire les données de la fonction PAS pour tout le cerveau. Seunarine et Alexander (2006) ont proposé une solution linéaire pour le PAS-MRI, ainsi que l'utilisation de la méthode de déconvolution sphérique (Alexander. 2005b).

#### **3.3.1.7 Oscillateur harmonique simple**

Özarslan et al (2008) ont proposé la reconstruction du profil de diffusion uniquement radial dans la base de fonction composée de polynômes d'Hermite. Les coefficients du signal de diffusion dans la base de fonction sont estimés par la méthode d'optimisation aux moindres carrés. Les polynômes d'Hermite sont les fonctions propres de la transformée de Fourier, ce qui permet d'exprimer le propagateur de diffusion radial en fonction des coefficients du signal. L'estimation du propagateur de diffusion et de ses moments est linéaire et rapide. L'utilisation des fonctions de Gauss-Hermite permet de reconstruire des signaux difficiles avec peu d'échantillons de l'espace  $q$  (33 d'après Özarslan et al. 2008).

### **Inconvénients**

La méthode ne tient pas compte de la diffusion angulaire et fait donc l'hypothèse d'un profil isotrope de la diffusion, ce qui n'est pas le cas dans le cerveau (Moseley et al. 1990b).

#### **3.3.1.8 Imagerie de diffusion hybride**

L'imagerie de diffusion hybride (Wu et al. 2008) utilise les données brutes acquises sur plusieurs sphères de l'espace  $q$  sans modélisation ou interpolation de la diffusion locale. Cette méthode n'utilise pas de modèle, mais dans le cas de données acquises sur une grille non-cartésienne, (Wu et Alexander. 2007, Wu et al. 2008) recalent le signal de diffusion par interpolation bilinéaire sur une grille cartésienne de taille arbitraire  $9 \times 9 \times 9$ . Dans Wu et al. (2008), le calcul de trois caractéristiques est effectué directement dans l'espace  $q$  sur les données discrètes, dont deux sont scalaires et une est surfacique : La probabilité de retour à l'origine, le déplacement quadratique moyen (RMS pour Root Mean Square) et l'ODF exacte.

### **Inconvénient**

La précision des calculs est réduite par l'interpolation ad hoc du signal pour calculer le propagateur de diffusion (Wu et Alexander. 2007; Assaf et Basser. 2005). Une telle approche n'est pas basée sur une reconstruction continue du signal, et le faible nombre d'échantillons disponibles fragilise la précision numérique nécessaire à l'estimation de ces caractéristiques.

#### **3.3.1.9 Imagerie du propagateur de diffusion**

Les harmoniques sphériques, utilisées par les méthodes HARDI, sont les solutions de la partie angulaire de l'équation de Laplace en coordonnées sphériques. L'extension de l'équation de Laplace pour le domaine complet (angulaire et radial) donne lieu aux harmoniques solides.

Descoteaux et al. (2009b) ont proposé l'Imagerie du Propagateur de Diffusion (DPI) qui représente le signal de diffusion dans la base des harmoniques solides. Une fois le signal de diffusion estimé dans la base des harmoniques solides, il est possible de formuler analytiquement, dans cette même base, le propagateur de diffusion pour une distance de déplacement arbitraire (iso-rayon). Dans cette approche, l'estimation du signal de diffusion est sans a priori sur sa forme radiale et angulaire.

### Inconvénients

Le profil radial de diffusion des harmoniques solides ne semble pas adapté à la décroissance empirique gaussienne du signal (Niendorf et al. 1996) et au phénomène de «diffusion-diffraction» (Callaghan et al. 1991, Cory et Garroway. 1990).

#### 3.3.1.10 Reconstruction tomographique

Pickalov et Basser (2006) proposent de reconsidérer la transformée de Fourier qui lie le signal de diffusion  $E$  et son propagateur  $P$  à l'aide du théorème de plan de projection (projection-slice). L'utilisation d'un échantillonnage du signal de diffusion le long de lignes radiales de l'espace  $q$  permet de reconstruire le propagateur de diffusion  $P$  par la transformée de Radon inverse de la densité marginale du propagateur  $P$  (Radon. 1917).

### Inconvénients

Le nombre d'échantillons de l'espace  $q$  pour l'estimation du propagateur de diffusion est relativement élevé (496 d'après Pickalov et Basser. 2006).

### 3.3.2 Méthodes de reconstruction HARDI paramétriques (dépendantes d'un modèle)

#### 3.3.2.1 La Modélisation Multi-tenseurs (multi-Gaussiennes)

C'est une extension du modèle DTI en un mélange de Gaussiennes pour décrire la PDF. Tuch et al. (2002) ont proposé de modéliser le signal HARDI comme un mélange fini de  $n$  Gaussiennes. Il généralise la DTI sous l'hypothèse que le signal du profil de diffusion est la somme des signaux de plusieurs faisceaux de fibres, chacun modélisés par un tenseur d'ordre deux :

Dans le cas de présence de  $k$  tenseurs, le signal est donné par :

$$S_i = S_0 \sum_{j=1}^k f_j \exp(-b \mathbf{g}_i^T \mathbf{D}_j \mathbf{g}_i) \quad (3.2)$$

Où

$S_0$  : le signal obtenu sans application de gradients de diffusion,  
 $b$  : constante spécifique de l'acquisition,

$\mathbf{g}_i$  : gradients de diffusion ( $g_1 \dots g_n$ ),

$S_i$  : signal mesuré correspondant au gradient  $i$ ,

$\mathbf{D}_j$  : tenseur  $j$ ,

$f_j$ : poids non négatif dont la somme  $\sum_{j=1}^k f_j = 1$

Cette modélisation de multi-tenseur (Tuch et al. 2002) exige une optimisation par descente de gradient itérative pour la reconstruction de la PDF qui est instable et sensible au point de départ. Typiquement ceux qui utilisent cette méthode fixent le nombre de fibres dans le compartiment à  $n = 2$ . Cependant, Blyth et al. (2003) utilise la classification de voxel (Alexandre et al. 2002) pour choisir automatiquement le nombre de compartiments en chaque voxel. De plus, pour rendre la solution numérique plus stable, il est nécessaire de faire des suppositions sur le tenseur estimé en appliquant des contraintes sur le problème de l'ajustement des compartiments à fibres multiples. On peut imposer la symétrie des valeurs propres, forcer une certaine amplitude a priori pour les valeurs propres ou imposer la définition positive du tenseur (Alexandre et al. 2001; Tuch et al. 2002; Tuch. 2002; Blyth et al. 2003; Chen et al. 2004a; Maier et al. 2004; Peled et al. 2006). Une extension multi-Gaussiennes utilise une fonction de base de diffusion de Gaussiennes (Ramirez-Manzanares et al. 2007) pour récupérer le croisement des fibres.

### 3.3.2.2 Le modèle BALL & STICK

Dans cette approche (Hosey et al. 2005; Behrens et al. 2003) une distribution Gaussienne anisotrope ( $P_a$ ) est utilisée pour la population restreinte et une distribution gaussienne isotropique  $P_f$  est utilisé pour la population libre. La PDF  $P$  est donc donnée par:  $P = \alpha P_f + (1 - \alpha) P_a$ , où  $\alpha$  représente la fraction volumique de la population libre. L'approche s'étend à un mélange de compartiments restreints et est ainsi capable de récupérer les orientations de fibres multiples des compartiments.

### 3.3.2.3 Modèle de diffusion restreinte et freinée (Composite and Hindered Restricted Model of Diffusion CHARMED)

Cette technique, proposée dans Assaf et al. (2004), Assaf et Basser. (2005), assume un compartiment fortement restreint qui est non-Gaussien et un compartiment freiné qui est approximativement Gaussien. De là, la solution combine une modélisation QSI non-Gaussienne et DTI Gaussienne. Le compartiment restreint utilise le modèle de Neuman pour la diffusion limitée dans un cylindre (Neuman. 1974). L'approche peut aussi être formulée comme un mélange de compartiments restreints et est ainsi capable de récupérer les orientations de fibres multiples dans les compartiments.

### Inconvénients des trois méthodes précédentes

Les méthodes multi-Gaussiennes, Ball and Stick et CHARMED souffrent toutes des mêmes inconvénients quant à la sélection du modèle et la mise en œuvre numérique. Il faut choisir le nombre de compartiments a priori, la stabilité et la précision de l'estimation non linéaire pour résoudre les paramètres est problématique et les méthodes sont sensibles au bruit et au

nombre de mesures. Une estimation du nombre de compartiments par un traitement supplémentaire peut être envisagée (Behrens et al. 2007)

### 3.3.2.3 Déconvolution Sphérique (DS)

Les méthodes à déconvolution sphériques (DS) ont été proposées (Anderson et Ding. 2002 ; Tournier et al. 2004) pour généraliser les méthodes précédentes (multi-tenseur, Ball and stick et CHARMED) en assumant une distribution des orientations de fibres plutôt qu'un nombre discret. L'idée (Figure 3.3) est de voir le signal HARDI comme la convolution de la fonction de réponse du signal produite par une seule fibre avec la fonction de densité d'orientation des fibres (fODF pour fiber ODF). La méthode originale DS est linéaire et utilise des harmoniques sphériques et des rotations d'harmoniques pour modéliser le signal et la fonction de réponse de la fibre. Des méthodes de déconvolution sphériques sont capables de récupérer le croisement de fibres, mais souffrent d'instabilités sévères pour des ordres élevés d'harmoniques (Tournier et al. 2004, Alexandre. 2005b). La méthode DS de Tournier et al. (2004) est améliorée par Alexandre (2005b) grâce à une optimisation non linéaire utilisant une fonctionnelle d'entropie maximale. D'autres méthodes DS linéaires et non-linéaires ont été proposées dans la littérature pour mieux traiter les problèmes d'instabilités, de bruit et de diffusion négative apparaissant dans le processus de déconvolution (Anderson. 2005, Ramirez-Manzanares et al. 2007, Dell'Acqua et al. 2007, Kaden et al. 2007, Jian et Vemuri. 2007b , Tournier et al. 2007, Tournier et al. 2008).

The diagram shows a sequence of five plots illustrating the convolution process. From left to right:
 

- A plot of  $f_1 S_1(\theta, \phi)$  showing a single fiber response as a loop.
- A plus sign (+).
- A plot of  $f_2 S_2(\theta, \phi)$  showing a second fiber response as a loop.
- An equals sign (=).
- A plot of  $S(\theta, \phi)$  showing the resulting global signal as a complex, multi-lobed shape.
- An equals sign (=).
- A plot of  $R(\theta)$  showing a single fiber response as a vertical line.
- A tensor product symbol ( $\otimes$ ).
- A plot of  $F(\theta, \phi)$  showing the fiber orientation density as a cross.

**Figure 3.3.** Le signal HARDI global :  $S(\theta, \phi)$  est vu comme la convolution de la fonction de réponse du signal produite par une seule fibre  $R(\theta)$  et la fonction de densité d'orientation des fibres  $F(\theta, \phi)$ . (Tournier et al. 2004)

#### Inconvénients

De même que dans des modèles de mélange, l'inconvénient des méthodes de déconvolution est de devoir poser « a priori » la fonction de réponse de la fibre. Dans Alexandre (2005b), la fonction de réponse est une fonction Gaussienne standard, tandis que dans Tournier et al. (2004) et Anderson. (2005), la fonction de réponse est un tenseur de diffusion symétrique estimé à partir d'un ensemble de données réelles.

### 3.3.2.4 Mélange de Distributions Wishart (Mixture of Wishart Distributions)

Dans Jian et Vemuri (2007a) et Jian et al. (2007b) une solution basée sur la distribution de Wishart est proposée. C'est une généralisation multidimensionnelle de la loi du  $\chi^2$  (Wishart, 1928). Le cas des fibres multiples est traité d'une façon semblable aux méthodes de déconvolution sphériques. La nouveauté est que chaque faisceau de fibres est représenté par une distribution Wishart. De là, le signal est donné par la transformée de Laplace définie sur une variété de tenseurs symétriques positif finis. La solution est obtenue avec une technique d'optimisation non-linéaire Levenberg-Marquardt.

Méthodes de reconstruction	Dépendante d'un modèle	Indépendante d'un modèle	Solution linéaire	Solution non linéaire
DTI	⊗		⊗	⊗
DSI		⊗	⊗	⊗
QBI		⊗	⊗	
DOT		⊗	⊗	
PAS		⊗	⊗	⊗
DS	⊗		⊗	⊗
Oscillateur harmonique simple		⊗	⊗	
Imagerie de diffusion hybride		⊗	⊗	
Imagerie du propagateur de diffusion		⊗	⊗	
Reconstruction tomographique		⊗		⊗
Mélange Wisharts	⊗			⊗
Mélange Vmf	⊗			⊗
CHARMED	⊗			⊗
Ball et Sticks	⊗			⊗
Multi-tenseurs	⊗			⊗

**Tableau 3.2 :** Résumé des méthodes de reconstruction des fibres multiples.

### **Inconvénients**

De même que dans les méthodes de déconvolution, la fonction de réponse de la fibre doit être posée a priori et elle implique l'utilisation de méthodes non linéaires pour la résolution du problème.

#### **3.3.2.5 Modèle Von Mises-Fisher (vMF)**

Dans McGraw et al. (2006a), la diffusion est modélisée avec un mélange de distributions de Von Mises-Fisher. Comme avec une base d'harmonique sphérique, ce formalisme permet de représenter l'ODF avec quelques paramètres au lieu de devoir traiter toutes les valeurs sphériques. Bien que la résolution des paramètres de distribution de Von Mises-Fisher s'effectue avec des méthodes non-linéaires, la formulation permet la définition d'une forme de distances Riemannienne entre les ODFs, qui est utile pour l'ajustement (McGraw et al 2006b).

### **Inconvénients**

Cette approche est dépendante d'un modèle et elle utilise des méthodes d'optimisation non linéaire pour la résolution du problème.

## **3.4 Mesures d'anisotropie HARDI**

Des mesures d'anisotropie à haute résolution angulaire ont été proposées par plusieurs auteurs. Dans Ozarlan et al. (2005b) la mesure de FA, calculée dans le cas de la DTI, est généralisée pour des données HARDI interpolées avec HODT. La mesure d'anisotropie généralisée (GA) est basée sur la généralisation de la trace, la diffusion moyenne généralisée et la variance de la diffusion normalisée de HODT. Tuch. (2004) a proposé l'anisotropie fractionnelle généralisée (GFA), qui est aussi une extension de la fraction d'anisotropie définie en DTI. GA et GFA ont, comme la FA, des valeurs normalisées entre [0,1], elles peuvent être visualisées pour obtenir des informations sur les régions d'anisotropie, comme avec la FA dans le cas de la DTI.

## **3.5 Conclusion**

Nous avons présenté l'état d'art de l'imagerie à haute résolution angulaire et les algorithmes de reconstruction des fibres multiples. Les méthodes ont été regroupées en deux classes: non paramétriques et paramétriques utilisant un modèle. Ces modèles font appel soit à des méthodes d'ajustement linéaires ou non linéaires pour la résolution du problème des fibres multiples. L'information extraite de ces modèles peut être angulaire, radiale ou les deux à la fois. Ces informations sont d'une grande importance pour l'exploration de l'architecture de la SB. À partir de ces informations locales, nous allons développer dans le chapitre 4 les algorithmes de tractographie utilisés pour la reconstruction macroscopiques des trajectoires.

## Chapitre 4 Tractographie

### 4.1 Introduction

Une grande quantité d'informations peut être extraite des données de l'IRM de diffusion. Ces informations sont traitées en vue de nous fournir les trajectoires des fibres de la SB. Cette étape essentielle vers des cartes de connectivité du cerveau est appelée tractographie, ou fiber tracking en anglais. Ces trajectoires sont souvent représentées par des faisceaux filiformes plus ou moins épais. Cette forme de représentation est purement visuelle. La mesure de diffusion ne reflétant que de manière indirecte la structure de la SB, il y a plusieurs ordres de grandeur entre la résolution des acquisitions IRM de diffusion et le diamètre des axones. Les fibres reconstruites correspondent plutôt à des trajectoires de faisceaux d'axones du même ordre de grandeur qu'un voxel, c'est-à-dire de plus d'un millimètre de diamètre. Par conséquent, la tractographie est en mesure de cartographier seulement les larges faisceaux de la SB. Le but de ce chapitre est de fournir au lecteur un aperçu des différentes techniques de tractographie existantes. Nous essayerons de mettre l'accent sur les principes de base des techniques. Ensuite, nous discuterons les principaux avantages et inconvénients des approches présentées et nous analyserons les possibilités et les limites de la tractographie. Enfin, dans la dernière section de ce chapitre, nous présenterons quelques applications cliniques.

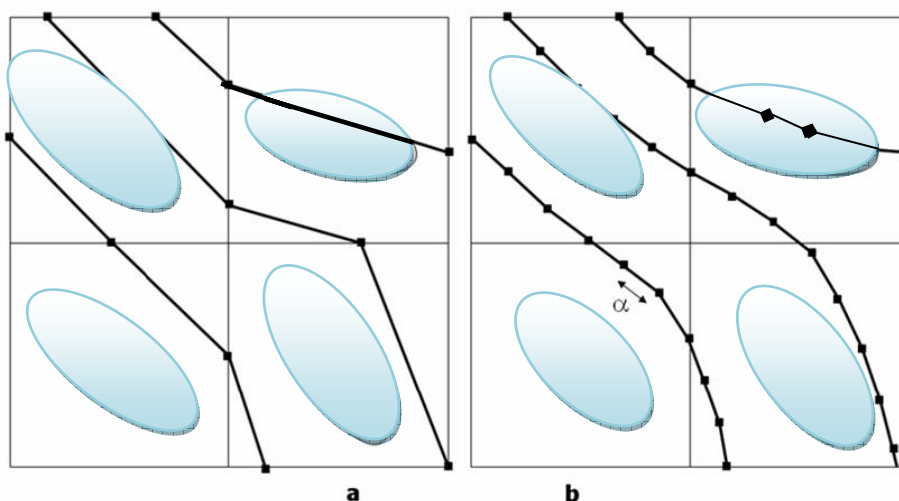
### 4.2 Algorithmes de tractographie

De nombreux algorithmes de tractographie ont été proposés dans la littérature, ce qui démontre le grand intérêt qu'elle a soulevé dans la communauté scientifique. Un algorithme de tractographie est essentiellement défini par trois caractéristiques globales. La première est le type de données utilisées pour calculer les trajectoires (DTI, Q-Ball, DSI, ou d'autres méthodes à haute résolution angulaire exposées dans le chapitre 3). La deuxième est la technique utilisée pour générer les trajectoires. À partir d'un modèle de reconstruction local, un grand nombre d'algorithmes de tractographie ont été développés. Ils peuvent être classés en deux catégories principales. Les algorithmes déterministes et les probabilistes. Schématiquement, les algorithmes déterministes suivent les directions principales des fibres tel que révélé par le modèle de diffusion et génèrent des séquences de points pour former une trajectoire. Les algorithmes probabilistes simulent plusieurs fois la version déterministe par une perturbation aléatoire de la direction principale, et produisent des cartes de connectivité en donnant pour chaque voxel la probabilité d'être connecté à une position de référence. Enfin, la troisième caractéristique d'un algorithme de tractographie est la méthode de sélection des tractus de fibres.

#### 4.2.1 Algorithmes déterministes

Supposons un ensemble de données d'IRM de diffusion, réduit à un simple champ de vecteurs par calcul en chaque voxel de l'orientation principale de la diffusion (calcul du vecteur propre principal du tenseur de diffusion, chapitre 2). Ce champ de vecteurs est supposé représenter l'orientation des tractus. Une façon simple de construire en trois dimensions les trajectoires

dans ce champ de vecteurs consiste à choisir un point germe, laissant ensuite la ligne (fibre) s'étendre ou se propager le long de l'orientation locale du champ de vecteurs. Dès que la fibre entre dans un nouveau voxel, l'orientation est mise à jour pour correspondre à l'orientation locale, comme l'illustre la figure 4.1a. Cette approche de propagation linéaire, appelée FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking), est considérée comme la première technique de tractographie publiée (Mori et al. 1999). En dépit de sa relative simplicité, elle est encore largement utilisée. D'autres ont proposé de propager les lignes de la trajectoire en utilisant un petit pas constant (figure 4.1b), l'orientation à chaque étape étant calculée par interpolation du champ des vecteurs, ou de façon plus rigoureuse par interpolation des tenseurs de diffusion eux-mêmes (Conturo et al. 1999; Basser et al. 2000; Poupon. 1999). Beaucoup d'autres algorithmes basés sur le tenseur de diffusion existent comme Tenseur Deflection (Lazar et al. 2003) ou Tensorline (Weinstein et al. 1999), ces méthodes se sont révélées générer des tractus plus lisses.



**Figure 4.1** : Schéma 2D de la tractographie par suivi de vecteur. **a.** Méthode FACT. **b.** Méthode par interpolation. Les carrés représentent les voxels de l'image, les ellipses illustrent l'orientation locale des tenseurs de diffusion, et les traits la trajectoire des faisceaux reconstruits (Jbabdi 2007).

Ces algorithmes déterministes peuvent être adaptés aux techniques de diffusion à haute résolution angulaire. Dans ce cas, au lieu d'avoir un vecteur d'orientation unique par voxel, nous pouvons avoir des vecteurs multiples à l'intérieur d'un voxel qui peuvent par exemple correspondre à l'ensemble des maxima locaux de l'ODF. Pendant le processus de propagation en ligne, la fibre se propage le long du vecteur qui est le plus colinéaire à l'orientation précédente de la fibre. Cette approche a été utilisée avec succès pour la reconstruction de fibres complexes dans divers travaux de recherche (tableau 4.1).

Récemment, des alternatives de tractographie globales ont été développés (Reisert et al, 2009, Fillard et al. 2009). Dans ceux-ci, chaque point germe et direction de fibre est un paramètre du modèle et contribue en tant que modèle gaussien unique isotrope qui doit être optimisé, ce qui ajoute élégance et robustesse aux tractographies déterministes.



Les algorithmes déterministes basés sur les techniques HARDI montrent que le suivi de fibres est amélioré. Toutefois, ces algorithmes héritent les limites classiques des algorithmes déterministes tel que le choix de l'initialisation (Jones et Pierpaoli. 2005), la sensibilité lors de l'estimation de la direction de diffusion et le manque des informations de connectivité entre les régions du cerveau (Tuch. 2002). Pour surmonter ces limites des algorithmes probabilistes ont été proposés.

Auteurs	Modèle et Méthode	Algorithme de base
Tuch. 2002; Hagmann et al. 2004, Wedeen et al. 2008	Calcul de la direction de propagation à partir de l'ODF extraite de la technique DSI	Streamline
Kreher et al. 2005, Bergmann et al. 2007, Ramirez- Manzanares et al, 2007	Multi-tenseurs	Streamline
Chao et al. 2007b	Plusieurs maxima de l'ODF sont utilisés (M-FACT)	Streamline
Parker et Alexandre. 2003	Mélange des densités gaussiennes	Streamline
Guo et al. 2006	Bi-gaussien	TEND
Tuch. 2004, Campbell et al. 2006	ODF classique (et régularisée) des Q-ball	Streamline
Savadjiev et al. 2008	Q-ball, ODF, méthode basé sur l'inférence de courbes en 3D pour l'identification des configurations complexes de fibres	Streamline
Jeurissen et al. 2008, Descoteaux et al. 2009, Kreher et al. 2008, Goh et al, 2009	Q-ball, ODF, contrainte de non négativité pour assurer la positivité des ODFs	Streamline
Sakaie et al. 2009	PAS-MRI	Streamline
Malcom et al. 2010	Deux tenseurs (modèle de diffusion guidé par la direction de propagation précédente en utilisant un filtre Kalman non-parfumé	Streamline

**Tableau 4.1** : Résumé des algorithmes de tractographie déterministes adaptés aux techniques de diffusion à haute résolution angulaire.

## 4.2.2 Algorithmes probabilistes

L'avènement de la tractographie probabiliste provient essentiellement des limites intrinsèques des algorithmes déterministes à gérer le bruit, notamment dans les régions de faible anisotropie. Les algorithmes probabilistes nécessitent des temps de calcul plus élevés que les algorithmes déterministes, mais traitent mieux le problème de volume partiel et l'incertitude liée au bruit. Plus important encore, le résultat de ces algorithmes est généralement conçu pour donner un indice de connectivité mesurant une probabilité de connectivité entre deux voxels. Les algorithmes probabilistes sont apparus dès 2002, (Koch et al. 2002; Parker et Alexandre 2003; Behrens et al. 2003; Lazar et Alexander 2005; Friman et al. 2006; Ramirez-Manzanares et Rivera. 2006; Lenglet. 2006; Jbabdi et al. 2004, 2007a). Le concept fondant l'approche probabiliste consiste à exploiter l'incertitude dans l'orientation de la direction principale du tenseur. Cette incertitude est directement intégrée dans le processus de propagation en ligne. À chaque étape de la propagation, au lieu de se propager le long du vecteur propre principal du tenseur, l'orientation est perturbée par un facteur aléatoire pour former une fonction de densité de probabilité (PDF), qui représente le modèle d'erreur. Cette PDF peut être construite en utilisant diverses techniques. Elle peut par exemple être modélisée à partir du tenseur de diffusion lui-même, tel que proposé par Hagmann et al. (2003). Dans l'approche PICo (Parker et al. 2003), une PDF est construite de telle sorte que l'orientation ayant la probabilité maximale est alignée avec le vecteur propre principal du tenseur. Sa forme est dictée par la FA: plus la FA est faible plus la PDF est large, ce qui représente la plus grande incertitude. Les fibres sont ensuite utilisées pour créer une carte de probabilité de connexion. D'autres ont utilisé un cadre bayésien pour estimer la PDF, en modélisant la distribution des fibres sous-jacentes (Behrens et al. 2003). Une autre façon de cartographier la connectivité est de suivre les trajectoires qui ont la probabilité la plus élevée (index de connectivité le plus élevé ; Hagmann et al. 2003).

Les techniques probabilistes ont été appliquées avec succès aux techniques de diffusion à haute résolution angulaire, afin de recouvrir les configurations complexes de fibres et améliorer les résultats de tractographie. Un résumé de quelques algorithmes est donné dans le tableau 4. 2.

## 4.3 Initialisation

Il existe deux méthodes d'initialisation. Une dans laquelle les trajectoires sont initiées à partir de points germes placés « a priori » selon les connaissances anatomiques du faisceau à reconstruire. L'autre dans laquelle des points germes sont initiés uniformément ou aléatoirement dans l'ensemble de la SB, une dissection virtuelle étant réalisée a posteriori avec des ROIs d'inclusion et d'exclusion.

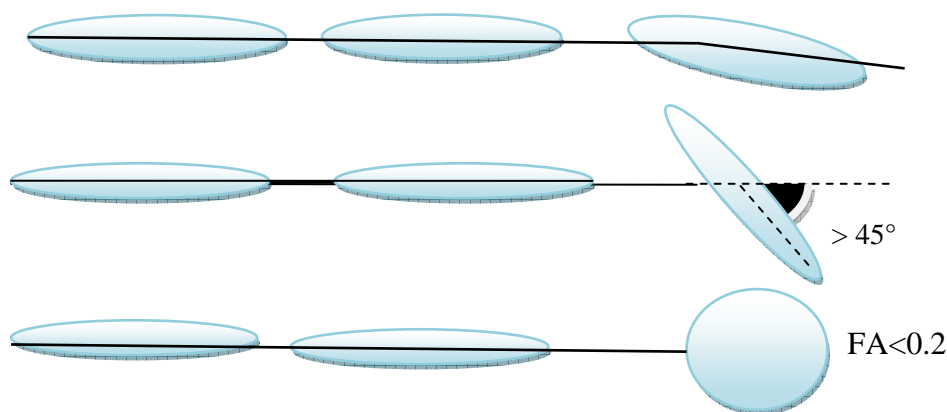
Auteurs	Modèle et Méthode	Algorithme de base
Perrin et al. 2005	Particules Monte Carlo se déplaçant à l'intérieur du champ continu de l'ODF de diffusion Q-ball et sont soumis à un schéma de régularisation de la trajectoire	Behrens et al. 2003
Seunarine et al. 2006.	Extension de PICO en utilisant (PAS-MRI) et l'imagerie Q-ball	PICO : Parker. 2003
Parker et Alexander. 2005; Haroon et Parker. 2007	Une estimation Monte Carlo de la géométrie de la SB. basée sur la méthode PAS-MRI, avec une nouvelle composante de modélisation du bruit.	Méthode basée sur le mono-tenseur Parker et Alexander. 2003
Kaden et al. 2007	Déconvolution sphérique paramétrique.	Probabiliste bayésien, Behrens et al. 2003
Behrens et al. 2007	Mélange de gaussiennes	Probabiliste bayésien Behrens et al. 2003
Jbabdi et al. 2007b	Utilise un cadre bayésien à tractographie global au lieu de suivre localement les orientations.	Probabiliste bayésien Behrens et al. 2003
Seunarine et al. 2007	Une distribution Bingham est utilisée pour modéliser le pic d'anisotropie dans les distributions de fibres (PAS-MRI et ODF des Q-ball)	PICO : Parker et al. 2003
Descoteaux et al. 2009	Q-ball et l'ODF de diffusion	marche aléatoire. Koch et al. 2002

**Tableau 4.2 :** Résumé des algorithmes de tractographie probabilistes adaptés aux techniques de diffusion à haute résolution angulaire.

## 4.4 Critères d'arrêt

La propagation des fibres ne pouvant se poursuivre indéfiniment, un ou plusieurs critères d'arrêts doivent être définis (Figure 4.2). Le critère le plus intuitif est celui basé sur l'anisotropie. Dans une région de faible anisotropie telle que la SG, l'information d'orientation supportée par le tenseur est dominée par le bruit et n'apporte pas d'éclairage quant à l'orientation des fibres. La valeur de la FA dans la SG est typiquement de 0,1 à 0,2. Un critère simple pour stopper la propagation des fibres est de s'arrêter dès que la FA descend en dessous d'un certain seuil (0,2). Un deuxième critère d'arrêt prend en compte une propriété

importante des fibres de la SB, les faisceaux d'axones forment en général des courbes lisses. Ainsi, l'orientation de ces faisceaux ne devrait changer que légèrement lors du passage d'un voxel à son voisin. Lors de la construction des fibres par un algorithme de tractographie, le suivi est arrêté lorsque la direction indiquée par le tenseur de diffusion est très différente de la direction tangente à la fibre. En conséquence, si une forte déviation se produit au cours de la propagation, il est fort probable qu'elle soit due au bruit, à un effet de volume partiel, ou à tout effet indésirable, et qu'elle ne reflète pas véritablement la trajectoire des faisceaux d'axones. En pratique, le choix de l'angle maximum de déviation dépend du type du tractus à étudier, ainsi que de la résolution spatiale des images. En général, la reconstruction est interrompue lorsque l'angle entre la direction principale de diffusion et la direction tangente à la fibre est supérieur à  $45^\circ$ . Bien entendu, d'autres critères d'arrêt peuvent être utilisés, en fonction de l'algorithme utilisé ou du problème que l'on cherche à résoudre. Avec l'avènement de l'imagerie à haute résolution angulaire, d'autres indices d'anisotropie ont été introduits comme critères d'arrêt (Descoteaux, 2008).



**Figure 4.2 :** Critères d'arrêts des algorithmes de tractographie utilisant la DTI. La trajectoire de la fibre reconstruite est arrêtée si l'angle entre la fibre et le tenseur est supérieur à un seuil donné (ici  $45^\circ$ ) ou si la FA est inférieure à un seuil donné (0,2), (Jbabdi, 2006).

## 4.5 Limitations des algorithmes de tractographie

Bien que l'IRM de diffusion fournisse des informations précieuses sur l'orientation des faisceaux de fibres *in vivo*, nous devons garder à l'esprit les limites de la technique susceptibles d'affecter les résultats de tractographie.

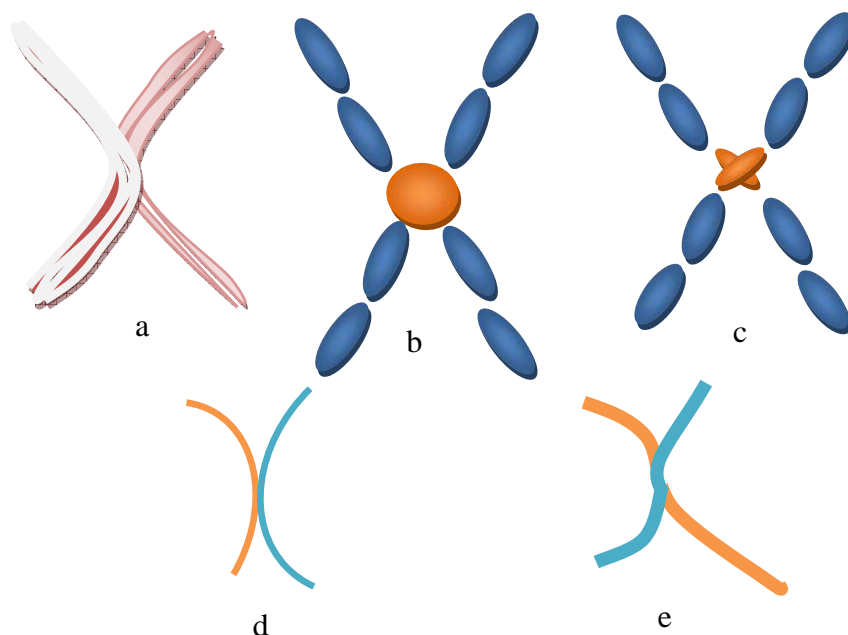
Les algorithmes déterministes souffrent de quelques limitations. Par exemple, en présence de perturbations locales dans les données de diffusion, dues au bruit de mesure ou à l'occurrence d'un croisement de fibres, la direction indiquée par le tenseur de diffusion peut être erronée. Il en résulte une déviation de la fibre reconstruite de sa trajectoire. Plusieurs équipes ont tenté de résoudre ces problèmes, soit par le biais d'algorithmes de tractographie peu sensibles aux perturbations locales (algorithmes probabilistes ou déterministes et probabilistes à haute résolution angulaire), soit en améliorant les séquences de diffusion (DSI, Q-Ball, estimation robuste du tenseur de diffusion). Par ailleurs, la résolution spatiale des données d'IRM de

diffusion étant de l'ordre du millimètre, la reconstruction de fibres très fines ou présentant une géométrie variable à l'échelle du voxel est impossible. En particulier, l'IRM de diffusion est incapable de distinguer les fibres qui se croisent, de fibres qui se touchent sans se croiser. La figure 3.4 illustre ce problème. La DTI indique un tenseur isotrope à l'emplacement où les fibres se confondent (Figure 3.4b), les méthodes de type DSI ou Q-Ball séparent les orientations mises en jeu à cet endroit (Figure 3.4c), mais sont incapables de distinguer un cas où les deux faisceaux croisent leurs chemins d'un cas où ils se touchent sans se croiser (Figure 3.4d et e). Ce problème illustre bien les limitations, non pas simplement algorithmiques, mais aussi des images de diffusion en général. Le QBI ou DSI, peuvent eux aussi produire des maxima locaux indésirables de diffusion (Gigandet. 2009) liés au bruit. Les résolutions spatiale et angulaire limitées peuvent conduire à biaiser les directions principales de la diffusion et l'effet de volume partiel est une autre cause de reconstructions aberrantes (Alexander et al. 2001).

Les algorithmes déterministes, comme FACT, sont les plus sensibles au bruit et au problème des fibres multiples dans le même voxel. En effet, à chaque étape l'incertitude dans le vecteur propre principal du tenseur perturbe la direction de la fibre, et donc l'erreur s'accumule le long de la trajectoire. Cependant, les approches qui tiennent compte de la totalité du tenseur de diffusion au lieu du vecteur propre principal seulement, peuvent potentiellement contourner cette limitation.

Les algorithmes probabilistes ont montré leur intérêt pour traiter le problème de bruit, de la résolution angulaire et de croisements de fibres en utilisant des données DTI (Kreher et al. 2008, Staempfli et al. 2007). En outre, les techniques probabilistes ont également leurs limites spécifiques. Tout d'abord, l'ensemble des paramètres qui doivent être réglés afin de produire des trajectoires réalistes sont difficiles à estimer, et nécessitent beaucoup d'investigation, alors que les algorithmes déterministes sont plus simples à utiliser. Ensuite, ces techniques de haute complexité exigent des temps de calculs beaucoup plus conséquents, pouvant atteindre plusieurs jours pour produire un résultat de tractographie pour l'ensemble du cerveau. Par exemple, le récent algorithme de suivi de fibres Gibbs nécessite un mois (Kreher et al. 2008) de traitement, ce qui le rend par essence inapplicable à toute utilisation clinique. Enfin, le facteur limitant le plus important est sans aucun doute le fait que dans le cas de ces algorithmes, des paires de points dans le cerveau peuvent potentiellement être connectés, cela peut être utile si nous avons un fort a priori sur la véritable connectivité. La grande quantité de faux positifs qu'elle introduit peut modifier radicalement l'interprétation des résultats de tractographie. Bien que certains critères puissent aider à distinguer les fibres susceptibles de refléter une véritable connectivité anatomique de celles résultant des effets de volume partiel ou de bruit, la sélection des fibres les plus probables reste loin d'être triviale.

Bien que les algorithmes déterministes puissent sembler souffrir de nombreuses limites liées au bruit et aux effets du volume partiel, elles sont encore largement utilisées par la communauté scientifique. Plusieurs études ont montré qu'en dépit de ces limitations, l'algorithme FACT et les autres techniques Streamline ont la possibilité de cartographier avec précision les principaux faisceaux de fibres (Conturo et al. 1999, Schmahmann et al. 2007).



**Figure 4.3 :** Limitation des données d'IRM de diffusion. a. Trajectoires de deux faisceaux qui se confondent ponctuellement. La DTI indique un tenseur isotrope au point de rencontre (b), tandis qu'une méthode de type DSI sépare les directions (c). Ni l'une ni l'autre ne peut dire si les fibres se touchent (d) ou se croisent (e). (Jbabdi. 2006)

## 4.6 Applications cliniques

La tractographie permet la reconstruction graphique du trajet des faisceaux de la SB et de la moelle épinière. Cette technique a de nombreuses applications cliniques potentielles, y compris l'investigation des accidents vasculaires cérébraux, la SEP, l'épilepsie, les maladies neurodégénératives et pathologies médullaires.

### Accident vasculaire cérébral (AVC)

Dans le cas de l'AVC, la tractographie a été utilisée par certains groupes pour localiser les faisceaux d'intérêt (habituellement le faisceau corticospinal) puis obtenir des mesures quantitatives le long du faisceau (Cho et al. 2007a ; Cho et al. 2007b) et étudier la relation entre les mesures, le volume de la lésion et le faisceau étudié afin de les mettre en relation avec les résultats cliniques ou des scores fonctionnels spécifiques (Konishi et al. 2005). Schaechter et al. (2008) ont montré que l'augmentation des lésions du faisceau corticospinal dans l'hémisphère atteint, quantifiée par le nombre de fibres reconstruites, est corrélée à une augmentation des réponses fonctionnelles dans le cortex sensori-moteur contralésionnel. La détermination précise des faisceaux qui sont interrompus par un AVC, peut expliquer les symptômes (Bird et al. 2006). Une application future de la tractographie pourrait être d'étudier des phénomènes de plasticité dans la structure de la SB après un AVC (Johansen-Berg. 2007).

## La SEP

La SEP est une maladie neurologique caractérisée par la destruction de la gaine de myéline des fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. Cette maladie a bénéficié de l'imagerie médicale (IRM, IRM de diffusion) pour son diagnostic mais aussi pour le suivi de son évolution. Récemment, les chercheurs ont utilisé la tractographie pour 1) évaluer les processus pathologiques dans les faisceaux de la SB 2) voir si cette technique pourrait améliorer la corrélation entre les résultats radiologiques et les invalidités cliniques 3) chercher si l'indice de connectivité dérivé de la tractographie aurait une corrélation avec le handicap. 4) étudier si la tractographie est capable de détecter les changements structurels qui contribuent aux changements adaptatifs fonctionnels (Ciccarelli et al. 2008).

## La sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une affection neurologique touchant le système nerveux central de l'adulte entraînant une lésion des motoneurons responsable d'une paralysie progressive. Pour étudier cette maladie, des études quantitatives ont été réalisées sur le faisceau corticospinal en utilisant la tractographie déterministe mais aussi probabiliste (Aoki et al. 2005, Ciccarelli et al. 2006). Dans Ciccarelli et al. (2006), une mesure des connectivités et de la FA et leur corrélation avec la progression de la maladie a été étudiée chez 13 patients atteints de SLA probable ou certaine et chez 19 sujets sains en utilisant un algorithme probabiliste. L'association entre la FA ou la connectivité dans le CST et le taux de progression de la maladie a été évaluée par régression linéaire. Les patients ayant un taux de progression rapide de la maladie ont significativement une plus faible moyenne des mesures de connectivité que les contrôles. Les patients ayant une progression rapide de la maladie avaient une valeur de la FA moyenne dans le CST significativement plus faible que les témoins. De fortes associations entre les taux de progression de la maladie et toutes les mesures de connectivité dans le CST ont été retrouvées. Cependant, il n'y avait aucune preuve d'une association entre le taux de progression de la maladie et de la FA. Les résultats obtenus suggèrent que la FA et la connectivité peuvent fournir des informations complémentaires, puisque la FA est sensible à la détection de toutes les différences entre les groupes, alors que les mesures de connectivité ont une corrélation avec le taux de progression de la maladie.

## Parkinson

Différentes études faisant appel à la tractographie ont été réalisées afin de comprendre cette maladie. Par exemple, les changements de diffusion dans un petit nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique, l'atrophie multisystématisée ou la paralysie supra nucléaire progressive ont été étudiés en utilisant la tractographie. Les patients ayant une atrophie multisystématisée modérée ou avancée ont montré une dégénérescence dans les pédoncules cérébelleux moyens avec diminution de la FA et augmentation de l'ADC. En revanche, les patients ayant une paralysie supra nucléaire progressive ont montré une dégénérescence dans les pédoncules cérébelleux supérieurs et une réduction des fibres de projections corticales (Nilsson et al. 2007). Les chercheurs qui ont utilisé la tractographie pour étudier les connexions corticales et sous-corticales du Noyau Pédonculo-Pontin (Muthusamy et al. 2007) et le noyau sous-thalamique, (Aravamuthan et al. 2007), qui sont les cibles de stimulation pour le traitement de la maladie de Parkinson évoluée, suggèrent que cette technique peut être utilisée en préopératoire pour optimiser le placement des électrodes de stimulation. Même si la tractographie peut être utilisée pour déterminer, d'une manière non

invasive, les connexions et la topographie de ces petites structures sous-corticales SG, il existe plusieurs limites méthodologiques qui doivent être mentionnées, notamment l'absence de données sur la direction des faisceaux (par exemple, rétrograde ou antérograde), la fonction (inhibitrice ou excitatrices), et la difficulté à détecter les faisceaux complexes.

### **Maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neuro-dégénérative qui entraîne une altération progressive et irréversible des fonctions cognitives instrumentales et mnésique. Cette maladie a été étudiée en utilisant la tractographie cérébrale. Ainsi cette technique a pu améliorer la sensibilité et la spécificité des mesures de diffusion en identifiant les modifications au sein de tractus spécifiques (Catani et al. 2006). Par exemple, chez ces patients, les changements de FA ont été montrés dans les faisceaux d'association longs du lobe temporal impliqués dans des fonctions mnésiques (Taoka et al. 2007). Dans Xie et al. (2005) des associations significatives ont été montrées entre les valeurs de la FA, les volumes des hippocampes, et les scores du Mini-Mental Statut (MMS). Englund et al. (2004) ont réalisé une étude neuropathologique post-mortem et une quantification de la FA des cerveaux de deux personnes atteintes de démence, et ont signalé que le degré de la pathologie de la SB était significativement associée aux valeurs de FA dans 15 ROIs.

### **Applications Neurochirurgicales**

L'importance de l'utilisation de la tractographie croît régulièrement dans le domaine de la planification neurochirurgicale. Le cortex moteur primaire est la région la plus commune pour investiguer la planification neurochirurgicale, et les premières tentatives d'utilisation de la tractographie pour cet objectif s'est axé sur la cartographie des voies corticospinales. Des comparaisons ultérieures de la tractographie des voies motrices avec la stimulation sous-corticale peropératoire ont fourni des résultats favorables (Ciccarelli et al. 2008). Ces résultats ont souligné aussi que la tractographie peropératoire et la stimulation sous-corticale sont des techniques complémentaires qui peuvent conduire à de meilleurs résultats que ceux obtenus avec la stimulation sous-corticale ou la tractographie seule. Les radiations optiques sont d'autre tractus de la SB qui ont été étudiés avec la tractographie dans un objectif de la planification neurochirurgicale. Le langage est une autre fonction importante qui doit être considérée lors de planification de la neurochirurgie. Le faisceau arqué, qui relie les régions frontales et temporales est impliqué dans la fonction du langage. L'anatomie et l'organisation de cette structure sont des domaines de recherche qui ont bénéficié de la tractographie (Ciccarelli et al. 2008).

L'intégration de la tractographie dans les systèmes de neuronavigation a été décrite par plusieurs équipes. (Okada et al. 2006, Hlatky et al. 2005, Nimsky et al. 2005, Nimsky et al. 2006).



## 4.7 Validation

Il est important d'évaluer la qualité des résultats de la tractographie, non seulement qualitativement, mais aussi être en mesure de quantifier la précision, la reproductibilité et la fiabilité (Leemans et al, 2005). L'absence de «gold standard», rend difficile la validation des résultats du suivi de fibres. La stimulation électrique sous corticale reste le seul moyen de référence de validation. Cette technique est cependant principalement réservée aux patients atteints de tumeur lors de l'exérèse tumorale. Néanmoins, l'évaluation des différentes méthodes de tractographie peut être réalisée à partir de données acquises sur fantôme physique (Lin et al 2003, Perrin et al. 2005, Pim et al 2010) ou simulées (Lori et al. 2002; Leemans et al. 2005), ou encore grâce à l'expérimentation animale (études de traçage, Lin et al. 2001, Lin et al. 2003, Schmahmann et al. 2007). Une autre approche de validation consiste à comparer les résultats de tractographie à une autre modalité d'imagerie. Par exemple, il a été démontré que les réseaux fonctionnels peuvent être cartographiés en utilisant l'IRM fonctionnelle à l'état repos (Raichle et al. 2001, Vincent et al. 2007). Ces réseaux fonctionnels doivent dans une certaine mesure être liés à une connectivité structurelle sous-jacente. L'étude de la relation entre la structure et la fonction ne peut que nous aider à comprendre l'architecture du cerveau, mais peut aussi prouver la pertinence des reconstructions tractographiques.

## 4.8 Conclusion

Le choix de l'algorithme de tractographie devrait dépendre de plusieurs facteurs, tels que le type d'étude, l'a priori que nous avons sur la véritable connectivité ou le type de données de diffusion. Chaque algorithme produit une représentation unique de la connectivité anatomique, et peut être considérée comme un contraste de diffusion. La validation de la tractographie est loin d'être triviale, puisque nous n'avons pas de «gold standard» pour comparer les résultats obtenus, il est donc difficile d'estimer quel algorithme donne de meilleurs résultats. A cet effet, nous avons implémenté quatre algorithmes de tractographie, trois déterministes et un probabiliste. Ces algorithmes sont intégrés à un logiciel de neuroimagerie «Sisyphé» développé dans le laboratoire. Nous avons procédé à une validation sur fantôme, une étude de reproductibilité et enfin à une application sur des données réelles dont les résultats seront développés dans les chapitres suivants.

## Chapitre 5 Algorithmes et implémentation

### 5.1 Introduction

La tractographie par IRM de diffusion gagne de plus en plus en importance dans les études cliniques car elle est l'unique modalité d'imagerie en mesure de caractériser in vivo l'architecture et l'intégrité des fibres de la SB. Toutefois, la disponibilité croissante de modèles de diffusion et d'algorithmes de tractographie rend le choix d'une méthode de reconstruction de fibres difficile.

Plus important encore, les performances de chaque méthode peuvent varier, et il est difficile de garantir que les fibres reconstituées soient effectivement représentatives de la véritable organisation des fibres, ou simplement d'artefacts. Cette dernière considération souligne la difficulté de validation des méthodes de tractographie étant donné qu'aucune réalité terrain n'est disponible.

L'objectif de ce chapitre est la description des algorithmes implémentés et intégrés à un logiciel de neuroimagerie développé dans le laboratoire (Sisyphe).

### 5.2 Présentation du logiciel Sisyphe

Sisyphe (Tensaouti et al. 2008a, Tensaouti et al. 2008b) est un logiciel de post-traitement dans le domaine d'application spécifique de la Neuro-imagerie médicale morphologique et fonctionnelle. Ce logiciel permet l'import de la plupart des formats d'imagerie médicale DICOM 2.0 et 3.0, ANALYZE, INTERFILE 3.2 et 3.3, ECAT 7 ainsi que de fichiers Matlab\* (The Mathworks inc\*). Il exporte des volumes aux formats DICOM 3.0, ANALYZE, Matlab\*. Ce logiciel permet la visualisation en coupe, multi planaire, mosaïque, 3D pré calculée et 3D temps réel par rendu de texture et/ou surfacique. Divers opérations sont possibles pour la gestion des ROI et VOI (Flip, déplacement, morphologie mathématique, seuillage global et local, croissance de région, régularisation par filtrage gaussien, détection du fond, remplissage des trous, interpolation, fonctions logiques OR/AND/XOR, statistiques descriptives). Sisyphe dispose de fonctions de recalage non linéaire intramodalité et de recalage rigide intramodalité et intermodalité par un algorithme itératif multirésolution proposant un choix de différentes méthodes d'optimisation (Simplexe, Powell). Divers fonctions de similarité sont aussi disponibles (écart quadratique, information mutuelle, information mutuelle normalisée, corrélation croisée, coefficient de corrélation). Il offre des fonctions de segmentation automatique du cerveau en classes tissulaires SG, SB et LCS dont l'algorithme est fondée sur une méthode itérative d'espérance-maximisation (EM) utilisant des cartes spatiales a priori des 3 classes tissulaires.

Divers analyses sont disponibles dans Sisyphe, l'analyses d'histogramme, par régions d'intérêt, statistique voxels par voxels y compris IRMf (implémentation du modèle linéaire général, méthode de correction pour les comparaisons multiples par théorie des champs aléatoires gaussien et false discovery rate), analyses en conjonction, analyse SISCOM automatique (soustraction SPECT ictal-interictal recalée sur une IRM tridimensionnelle) et enfin analyse d'asymétrie.

Une variété d'autres post traitements peuvent être réalisés : IRM de perfusion (calcul de cartographies de volume sanguin cérébral, débit sanguin cérébral, temps de transit moyen) et IRM de transfert d'aimantation, IRM de tenseur de diffusion (calcul de cartographies de trace, indices d'anisotropie, diffusion parallèle, perpendiculaire, indices de linéarité, planarité et sphéricité du tenseur, carte RGB de direction principale). Calculs algébriques voxels/voxels, calcul d'images moyennes (arithmétique, ajustement proportionnel, ajustement ANCOVA, Estimateur M).

Ce logiciel est doté de plusieurs fonctions diverses comme le filtrage (gaussien, médian, diffusion anisotrope), le Flip, le Roi, le découpage, la réorientation manuelle et automatique et aussi des fonctions de simulation d'IRM, de tomodensitométrie, d'atrophie et d'hypo/hyperfixation TEP et SPECT.

Pendant les travaux de cette thèse des algorithmes de reconstruction tractographiques déterministes (Streamline, Tensor Deflection, Tensor lines) et probabiliste ont été implémentés et intégrés à l'application Sisyphe (figure 5.3 et 5.4). C'est ce que nous décrirons dans la suite de ce chapitre.

## 5.3 Algorithmes Déterministes

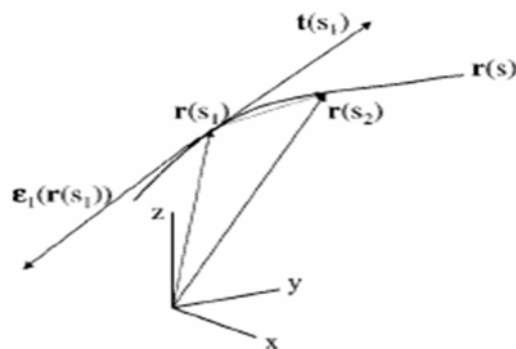
Trois algorithmes déterministes ont été implémentés et intégrés au logiciel Sisyphe. Ces algorithmes sont décrits du plus simple au plus complexe : Streamline, Tensor Deflection et algorithme et TensorLine.

### 5.3.1 Algorithme Streamline (STT)

L'algorithme que nous avons implémenté est basé sur la méthode différentielle de Basser et al. (2000). C'est une méthode de proche en proche, qui utilise des points germes ou une ROI comme point de départ des trajectoires. Un calcul d'un champ de tenseur continu à partir des données DTI (discrètes et bruitées) est nécessaire pour une résolution numérique de l'équation différentielle de Frenet, principe de base de la méthode. La propagation du trajet est stoppée après la rencontre de l'un des critères d'arrêt (anisotropie, contrainte de courbure, limite de l'image)

#### Equation différentielle de Frenet

Dans la SB, un ensemble de fibres, également appelé tractus, peut être représenté par une trajectoire curviligne, c'est à dire un vecteur  $\mathbf{r}(s)$  paramétré par l'abscisse curviligne  $s$  de la trajectoire (Figure 5.1)



**Figure 5.1** Représentation de la trajectoire des fibres de la SB. (Basser et al. 2000).

L'équation de Frenet qui décrit l'évolution de  $\mathbf{r}(s)$  est :

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{t}(s) \quad (5.1)$$

Où  $\mathbf{t}(s)$  est le vecteur tangent à  $\mathbf{r}(s)$  en  $s$ .

D'autre part, il a été montré que le vecteur propre principal  $\varepsilon_1$ , associé à la plus grande valeur propre ( $\lambda_1$ ) du tenseur de diffusion  $D$ , est localement orienté parallèlement à la direction des fibres, lorsque celles-ci sont ordonnées de façon cohérente. (Basser et al. 1994).

Dans les premières méthodes de tractographie, le vecteur tangent  $\mathbf{t}(s)$  a donc été associé au vecteur propre principal à la position  $\mathbf{r}(s)$ :

$$\mathbf{t}(s) = \varepsilon_1(\mathbf{r}(s)) \quad (5.2)$$

A partir des relations ci-dessus, l'équation différentielle (vectorielle) à résoudre afin de reconstituer le trajet de la fibre à partir du point "germe"  $\mathbf{r}_0$ , est:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \varepsilon_1(\mathbf{r}(s)) \quad (5.3)$$

Avec  $\mathbf{r}(0) = \mathbf{r}_0$ ;

Ils n'existent pas de solution analytique pour  $\mathbf{r}(s)$ , de ce fait, des méthodes d'intégration numérique sont utilisées pour résoudre l'équation (5-3), Ces méthodes, utilisant la direction principale du tenseur sont principalement la méthode de Euler et la méthode de Runge Kutta.

## Méthode d'Euler

Cette méthode peut être expliquée de deux manières :

- Intégration de Riemann à gauche:

$$r(s_1) - r(s_0) = \int_{s_0}^{s_1} r'(s) ds \approx r'(s_1)(s_1 - s_0) \quad (5.4)$$

avec  $h = s_1 - s_0$ , on obtient l'équation (5-5)

$$r(s_1) \approx r(s_0) + h \cdot r'(s_1) \quad (5.5)$$

- Un développement de Taylor en  $s_0$ .

$$r(s_1) = r(s_0) + r'(s_1)(s_1 - s_0) + \dots \quad (5.6)$$

Si on admet que la pente de  $r(s_0)$  au point d'abscisse  $s_0$ ,  $r'(s_0)$ , est parallèle à la direction principale  $\varepsilon_1(r(s_0))$  du tenseur de diffusion au point  $s_0$ , alors on peut toujours trouver un nombre  $h$  ( $0 < h \ll 1$ ) tel que:

$$r(s_1) \sim r(s_0) + h \cdot \varepsilon_1(r(s_0)) \quad (5.7)$$

Il est donc possible d'estimer la courbe au point d'abscisse curviligne  $s_1$  à partir de  $r(s_0)$  et la direction principale  $\varepsilon_1(r(s_0))$ . Ainsi, en l'appliquant itérativement à chaque nouveau point, la méthode de Euler permet de prédire la position des points tout le long de la trajectoire  $r(s)$  de la fibre. En choisissant un pas assez petit,  $\text{pas} < 0.05 \times \text{Dimension voxel}$  (Basser et al. 2000), les trajectoires obtenues sont très proches des trajets simulés (erreur  $< 10\%$ ). Mais dès lors que la valeur du pas augmente ( $\text{pas} = 1\text{mm}$ ), les erreurs s'accumulent et les écarts entre les résultats et la trajectoire réelle dépassent rapidement 30 à 40%. La méthode de Euler est donc applicable uniquement si le pas choisi est assez faible.

## Méthode de Runge Kutta d'ordre 4

La méthode de Runge Kutta est inspirée de la méthode d'intégration d'ordre 4 de Simpson:

$$\int_{s_k}^{s_{k+1}} r(s) ds \approx h \frac{r(s_k) + 4r(s_{k+1/2}) + r(s_{k+1})}{6}$$

Elle utilise 4 points pour calculer la position du point  $s_{k+1}$  à partir de la valeur de  $s_k$ . On définit donc, relativement à l'intervalle  $[s_k, s_{k+1}]$  à partir des données acquises, le point d'origine  $s_k$  et la direction principale associée  $P_1, p_1 = \varepsilon_1(s_k)$ . On considère ensuite un point intermédiaire, A, dont les coordonnées sont données par la relation :

$$s_{k+1/2,A} = s_k + \left( \frac{dr(s)}{ds} \right)_k \times \frac{h}{2} = s_k + \frac{P_1}{2} \quad (5.8)$$

Auquel on associe le vecteur principal  $P_2$ .  $P_2 = \left( \frac{dr(s)}{ds} \right)_{k+1/2,A}$

On considère ensuite un deuxième point intermédiaire, B, dont les coordonnées sont données par la relation :

$$s_{k+1/2,B} = s_k + \left( \frac{dr(s)}{ds} \right)_{k+1/2,A} \times \frac{h}{2} = s_k + \frac{P_2}{2} \quad (5.9)$$

et dont le vecteur propre principal associé est  $P_3 = \left( \frac{dr(s)}{ds} \right)_{k+1/2,B}$

Les coordonnées du dernier point intermédiaire, C, sont :

$$s_{k+1,C} = s_k + h \times P_3 \quad (5.10)$$

Le vecteur propre principal en ce point est  $P_4 = \left( \frac{dr(s)}{ds} \right)_{k+1,C}$

Enfin, la relation de récurrence permettant de trouver la position du point k+1 est :

$$s_{k+1} = s_k + h \times P \quad (5.11)$$

$$\text{où } P = \left( \frac{P_1 + 2P_2 + 2P_3 + P_4}{6} \right)$$

Cette méthode paraît plus adaptée car en considérant l'entourage proche du point source, elle permet de suivre complètement les fibres simulées, tout en réduisant considérablement les écarts entre le résultat du suivi de fibre et la trajectoire réelle, et ce quelque soit la valeur du pas.

### Interpolation du tenseur de diffusion

Pour calculer les éléments de la matrice de tenseur de diffusion au point courant à partir des données brutes, nous avons utilisé une interpolation trilineaire des 8 voisins de coordonnées entières. Chaque élément  $D_i$  des 6 éléments du tenseur D est interpolé séparément. En chaque point où le tenseur est interpolé, le calcul de la FA ainsi que le vecteur propre principal est effectué après diagonalisation de la matrice de tenseur (Chapitre 2).

### Propagation et critères d'arrêt de la trajectoire

L'estimation du trajet des fibres de la SB est accomplie en utilisant la méthode de Runge kutta d'ordre 4, en prenant comme point de départ un point germe et en suivant le vecteur propre principal calculé à chaque itération avec un pas compris entre 0 et 1 mm, fonction de la dimension des voxels.

Etant donné que le vecteur propre principal du tenseur de diffusion définit deux directions colinéaires  $\pm V_1$ , la trajectoire est propagée à partir du point germe dans deux directions : antérograde (forward) et rétrograde (backward). Le trajet antérograde doit suivre la direction du vecteur  $+V_1$  et le trajet en rétrograde doit suivre le vecteur  $-V_1$ . A cet effet un test de la direction de la tangente est effectué en calculant le signe du vecteur propre principal en chaque point de la trajectoire. Le premier signe est choisi arbitrairement, puis calcul du produit scalaire entre le vecteur propre principal au point courant et celui de la précédente itération, si le résultat est positif, on garde le signe du vecteur principal, sinon on l'inverse.

Le premier critère utilisé pour l'arrêt de la propagation du trajet est une contrainte de courbure. Cette contrainte est basée sur des arguments biologiques, le trajet des fibres de la SB ne change pas de direction brusquement sur des distances millimétriques du voxel des images DWI. Un seuil maximum de courbure est calculé en utilisant l'angle maximum de déviation entre le vecteur propre principal au point courant et celui de la précédente itération (figure 5.2), si l'angle calculé dépasse le seuil fixé, le trajet est arrêté. Un seuil de  $45^\circ$  donne souvent des résultats anatomiques raisonnables.

Le second critère d'arrêt utilisé est basé sur l'anisotropie. L'information d'orientation apportée par le tenseur dépend de la région du cerveau où on se trouve (SG ou SB). Dans une région de faible anisotropie, comme la SG, où la valeur de FA est comprise entre 0,1 et 0,2, l'information d'orientation du vecteur propre principal devient incertaine. La valeur de ce seuil est comprise entre 0,1 et 0,2 selon des résultats anatomiques raisonnables obtenus par différents auteurs.

En résumé, pour cet algorithme STT, nous avons utilisé la méthode de Runge Kutta d'ordre 4 pour la reconstruction de la trajectoire avec un pas fixe, une interpolation trilineaire du tenseur de diffusion et les critères d'arrêt et de propagation décrits ci-dessus.

### 5.3.3 Algorithme Tensor Deflection (TD)

Cet algorithme est basé sur La méthode TEND (TENSor Deflection) décrite dans Lazar et al. (2003). Lors du suivi de fibres, la nouvelle direction de propagation en un point donné dépend à la fois du tenseur de diffusion local D et de la tangente à la fibre :

$$\vec{v}_{out} = D\vec{v}_{in} \quad (5.12)$$

Où  $\vec{v}_{in}$  et  $\vec{v}_{out}$  sont respectivement les vecteurs tangents « entrant » et « sortant » par rapport au point courant (Figure 5.2). Le tenseur de diffusion D dévie le vecteur entrant vers le vecteur propre principal, tout en limitant l'angle de déviation et ce afin d'obtenir une trajectoire plus lisse.

Le vecteur entrant peut être défini comme une combinaison linéaire des trois vecteurs propres du tenseur au point courant :

$$\vec{v}_{in} = \alpha_1 \vec{v}_1 + \alpha_2 \vec{v}_2 + \alpha_3 \vec{v}_3 \quad (5.13)$$

Où  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  sont les poids relatifs des trois vecteurs.

En utilisant la forme diagonalisée du tenseur D et en substituant l'expression de  $\vec{v}_{in}$  dans l'équation 5.15, on obtient:

$$\vec{v}_{out} = \lambda_1 \left( \alpha_1 \vec{v}_1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \alpha_2 \vec{v}_2 + \frac{\lambda_3}{\lambda_1} \alpha_3 \vec{v}_3 \right) \quad (5.14)$$

A partir de cette relation, il est possible de décrire plusieurs cas (Figure 5.2-b et 5.2-c):

Si la diffusion est très directionnelle ( $\lambda_1 \gg \lambda_2 \sim \lambda_3$ ), le vecteur sortant sera dévié selon la direction du vecteur propre principal  $\vec{v}_1$  :  $\vec{v}_{out} \approx \lambda_1 \alpha_1 \vec{v}_1$

Si la diffusion se fait principalement dans un plan ( $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$ ), le vecteur sortant sera  $\vec{v}_{out} \approx \lambda_1 (\alpha_1 \vec{v}_1 + \alpha_2 \vec{v}_2)$ . Dans ce cas, le premier et le deuxième vecteur propre participent tous les deux à la détermination de la nouvelle direction. Si le vecteur entrant est parallèle au plan de diffusion, alors il ne sera presque pas dévié.

Dans le cas d'une diffusion isotrope ( $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$ ), le vecteur entrant ne sera presque pas modifié.  $\vec{v}_{out} = \lambda_1 (\alpha_1 \vec{v}_1 + \alpha_2 \vec{v}_2 + \alpha_3 \vec{v}_3)$ .

L'écart entre la direction des vecteurs propres principaux et la direction déviée peut être réduit en appliquant l'opérateur de déviation 2 fois ou plus.

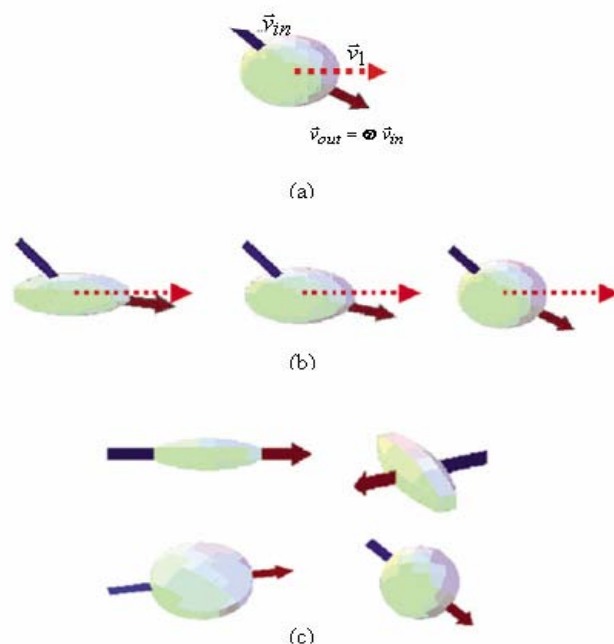
$$\vec{v}_{out}^{(n)} = D^n \vec{v}_{in}$$

$$\vec{v}_{out}^{(n)} = \lambda_1^n \left( \alpha_1 \vec{v}_1 + \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^n \alpha_2 \vec{v}_2 + \left(\frac{\lambda_3}{\lambda_1}\right)^n \alpha_3 \vec{v}_3 \right)$$

Où n représente le nombre de multiplication appliquée au tenseur, qu'on appellera coefficient de renforcement d'anisotropie. Plus n augmente plus  $\vec{v}_{out}^{(n)}$  convergera vers  $\vec{v}_1$ .



Pour cet algorithme, nous avons utilisé la méthode de Euler pour la reconstruction de la trajectoire avec un pas fixe, une interpolation trilineaire du tenseur de diffusion et les mêmes critères d'arrêt et de propagation décrits dans le paragraphe (5.3.1)



**Figure 5.2:** Illustration de la méthode TEND. (a) Déviation du vecteur entrant (bleu) par le tenseur  $D$  représenté par son ellipsoïde. Le vecteur sortant est représenté en rouge. (b) Illustration de la déviation du vecteur entrant en fonction de la forme du tenseur de diffusion. Pour les tenseurs les plus anisotropes (gauche), le vecteur entrant est dévié vers le vecteur propre principal  $\vec{v}_1$ . L'amplitude de la déviation décroît avec l'anisotropie (de gauche à droite). (c) Illustration de 4 cas pour lesquels il n'y aura pas de déviation. Le vecteur entrant est perpendiculaire (en haut à droite), parallèle (en haut à gauche) au vecteur propre principal, lorsque le vecteur entrant est parallèle au plan de diffusion (en bas à gauche) et enfin quelle que soit l'orientation dans le cas d'une ellipsoïde sphérique (en bas à droite). D'après Lazar et al. (2003).

### 5.3.2 Algorithme TensorLine (TL)

Cet algorithme est basé sur le phénomène physique d'advection (transport d'une quantité scalaire conservée par un champ vectoriel). Cette méthode fut introduite par Weinstein et al, (1999), et qui comme la méthode précédente utilise la totalité de l'information contenue dans le tenseur de diffusion pour déterminer la direction des fibres. Le vecteur de sortie est donné par :

$$\vec{v}_{out} = D\vec{v}_{in} \quad (5.15)$$

Où  $\vec{v}_{in}$  est le vecteur « entrant » par rapport au point courant

$\vec{v}_{out}$  est le vecteur « sortant » par rapport au point courant

D est le tenseur de diffusion local

Afin de stabiliser la propagation, la direction de propagation est une combinaison de 3 vecteurs. Le vecteur propre principal  $\vec{v}_1$ , le vecteur « entrant »  $\vec{v}_{in}$  et le vecteur « sortant »  $\vec{v}_{out}$ . La manière avec laquelle ces vecteurs sont combinés pour déterminer le prochain vecteur de propagation  $\vec{v}_{prop}$  dépend de la forme du tenseur de diffusion local.

$$\vec{v}_{prop} = C_l \vec{v}_1 + (1 - C_l)((1 - w_{punct})\vec{v}_{in} + w_{punct}\vec{v}_{out}) \quad (5.16)$$

Où  $w_{punct}$  est un paramètre de contrôle.

$C_l$  est le coefficient d'anisotropie linéaire du tenseur de diffusion local (Chapitre 2)

$$C_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

L'équation (5.16) a été choisie car elle satisfait les conditions décrites dans le tableau 5.1 :

Anisotropie	Direction en entrée	Sortie désirée
Linéaire	N'importe laquelle	$\vec{e}_1$
Planaire	Tangentielle au disque	$\vec{v}_{in}$ ou $\vec{v}_{out}$
Planaire	Normale au disque plan	$\vec{v}_{out}$
Sphérique	N'importe laquelle	$\vec{v}_{in}$ ou $\vec{v}_{out}$

**Tableau 5.1** : Les cas probables à partir desquels l'équation 5.16 à été déduite.

Pour différencier la deuxième et troisième ligne de ce tableau, l'utilisateur peut ajuster le paramètre de contrôle  $w_{punct}$ . Ce paramètre prend des valeurs comprises entre 0 et 1 et affecte la propagation en privilégiant les « perforations » à travers les tenseurs planaires normaux à sa trajectoire au lieu de tourner dans le plan. Cette propriété dépend du type de données traitées d'où le « libre » choix laissé à l'utilisateur quant à la valeur à appliquer.

TensorLine est une extension des méthodes de propagation traditionnelles dans le but de stabiliser la propagation à travers des régions dépourvues de direction de diffusion préférentielle.

L'écart entre la direction des vecteurs propres principaux et la direction déviée peut être réduite en appliquant l'opérateur de déviation 2 fois ou plus.

$$\vec{v}_{out}^{(n)} = D^n \vec{v}_{in}$$

$$\vec{v}_{prop}^{(n)} = C_l \vec{v}_1 + (1 - C_l) ((1 - w_{punct}) \vec{v}_{in} + w_{punct} \vec{v}_{out})$$

Où n représente le nombre de multiplications appliquées au tenseur, qu'on appellera coefficient de renforcement d'anisotropie.

Pour cet algorithme, nous avons utilisé la méthode de Euler pour la reconstruction de la trajectoire avec un pas fixe, une interpolation trilineaire du tenseur de diffusion et les mêmes critères d'arrêt et de propagations décrits dans le paragraphe 5.3.1.

## 5.4 Algorithme probabiliste (SA)

L'algorithme probabiliste implémenté est basé sur la méthode décrite par Hagmann et al. (2003). Cette méthode est basée sur le modèle du mouvement aléatoire de particules diffusantes dans un milieu non homogène. Cet algorithme autorise une variation d'orientation autour de la direction principale.

Le calcul statistique des trajets de fibres s'effectue en se basant sur deux hypothèses :

- dans un voxel, la probabilité pour qu'une fibre se propage selon une direction donnée est proportionnelle au coefficient de diffusion correspondant,
- la trajectoire des faisceaux d'axones suit des courbes régulières (contrainte de régularité)

Le vecteur de propagation ( $\vec{v}_1$ ) de la trajectoire est calculé en faisant la moyenne pondérée entre la direction d'avancée précédente et un vecteur aléatoire pondéré par le tenseur de diffusion (ayant tendance à ramener cette direction vers la direction principale de diffusion).

Un nombre n de courbes est tracé à partir de chaque point germe, dans les deux directions de l'espace ( $\vec{v}_1$  et  $-\vec{v}_1$ ). Le suivi de fibres est interrompu lorsque les limites du masque sont atteintes. Le résultat est une estimation statistique de l'ensemble de la connectivité du cerveau, modélisé par un immense « plat de spaghetti » d'environ 100 000 courbes.

La visualisation des connexions anatomiques sous la forme de tractus identifiables est réalisable grâce à ce que l'auteur nomme une « dissection virtuelle ». Elle s'effectue en deux étapes successives.

Il s'agit tout d'abord de sélectionner une ou plusieurs ROI à partir de connaissances anatomiques afin de sélectionner le tractus d'intérêt.

La sélection des fibres les plus probables s'effectue ensuite par seuillage d'un indice de validité, indice d'autant plus important que la trajectoire est parallèle à la direction principale de diffusion.

Les équations fondamentales de l'algorithme sont :

$$q_{i+1} = q_i + \mu \Omega_i \tag{5.17}$$

$$\Omega_i = \frac{\lambda d_i + \Omega_{i-1}}{\|\lambda d_i + \Omega_{i-1}\|} ; \Omega_i \cdot \Omega_{i-1} > 0 \tag{5.18}$$

$$d_i = D_i^n r_i \quad (5.19)$$

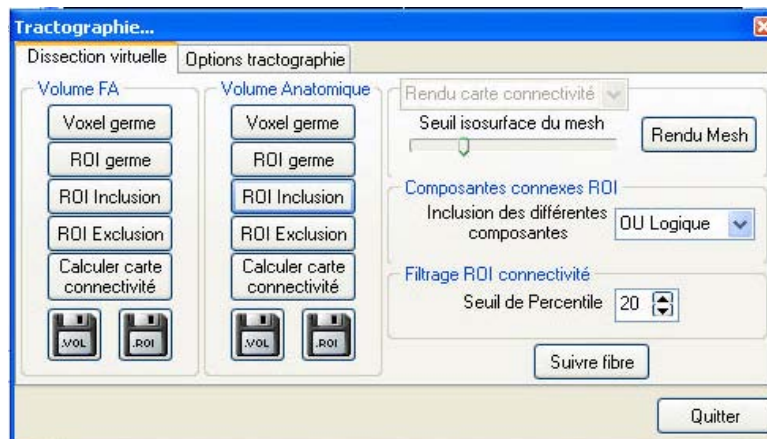
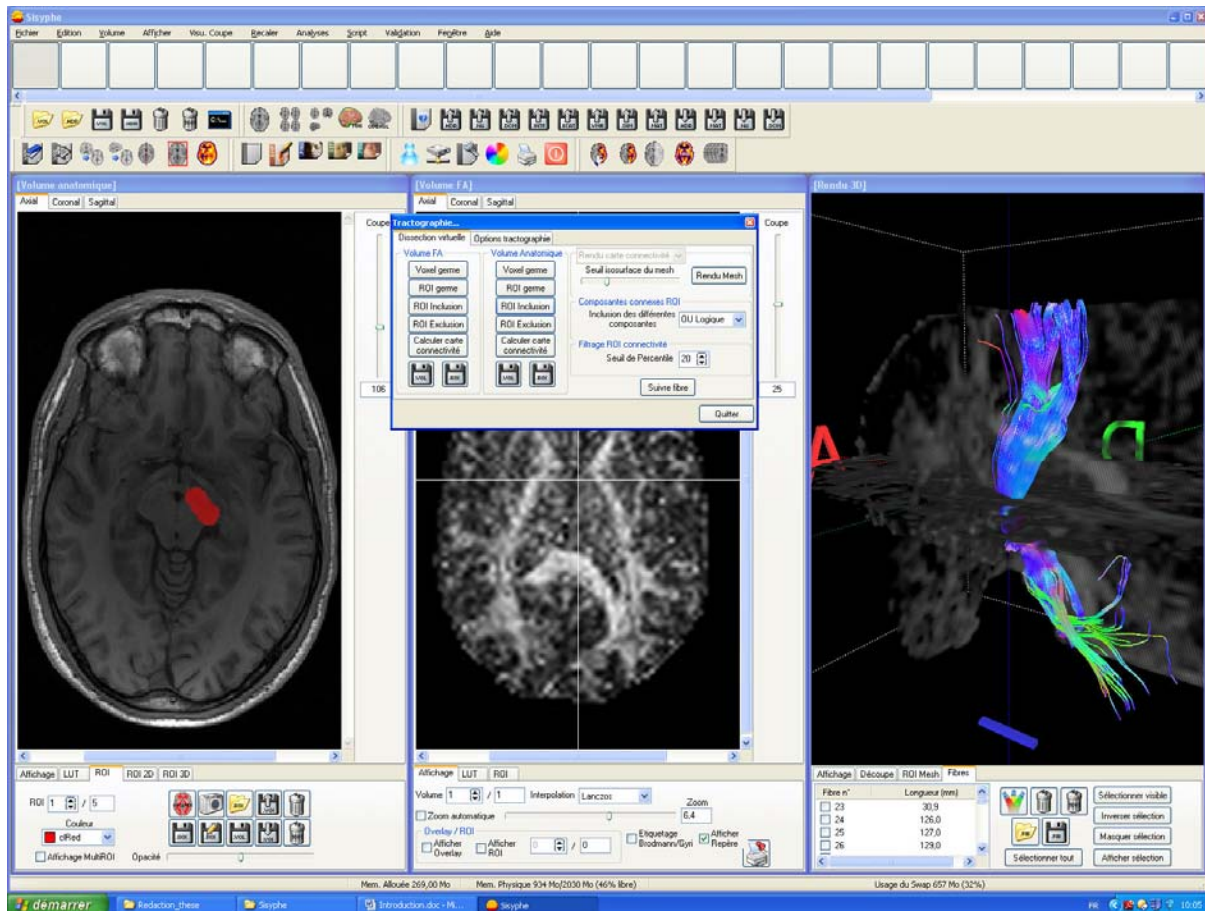
$$VI = \frac{\sum_{i=1}^m \mu \Omega_i^T D_i \Omega_i}{\sum_{i=1}^m \mu \|\Omega_i\|} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \Omega_i^T D_i \Omega_i \quad (5.20)$$

- Où :
- $q_i$  représente les positions le long de la trajectoire
  - $\mu$  représente le pas
  - $\Omega_i$  est un « vecteur unité » représentant la direction d'avancée de la trajectoire
  - $\Omega_i$  est calculé à partir de la moyenne pondérée entre sa valeur précédente  $\Omega_{i-1}$  et le vecteur aléatoire  $d_i = D_i^n r_i$  (attaché aux données) où  $r_i$  est un vecteur aléatoire sur la sphère unité et  $D_i$  représente la matrice de diffusion et ramène  $r_i$  vers une valeur proche de la direction principale de la diffusion grâce au coefficient de renforcement d'anisotropie  $n$
  - VI est un indice de validité
  - $\Omega_i \cdot \Omega_{i-1} > 0$  est une contrainte additionnelle pour éliminer les sauts en arrière,
  - $\lambda$  constante déterminant l'importance relative de la composante aléatoire (facteur de pondération)

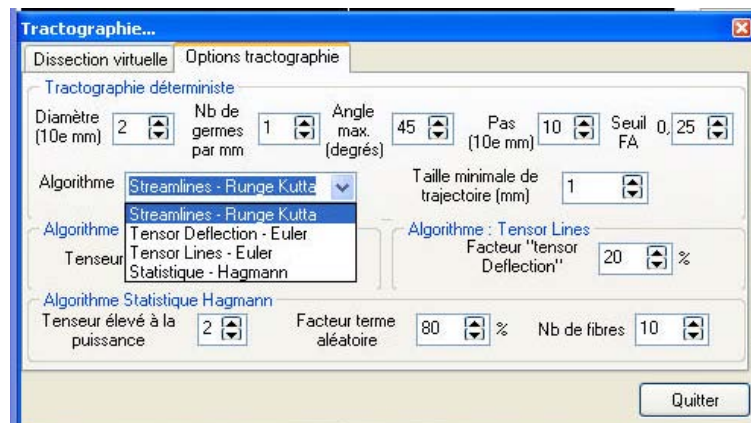
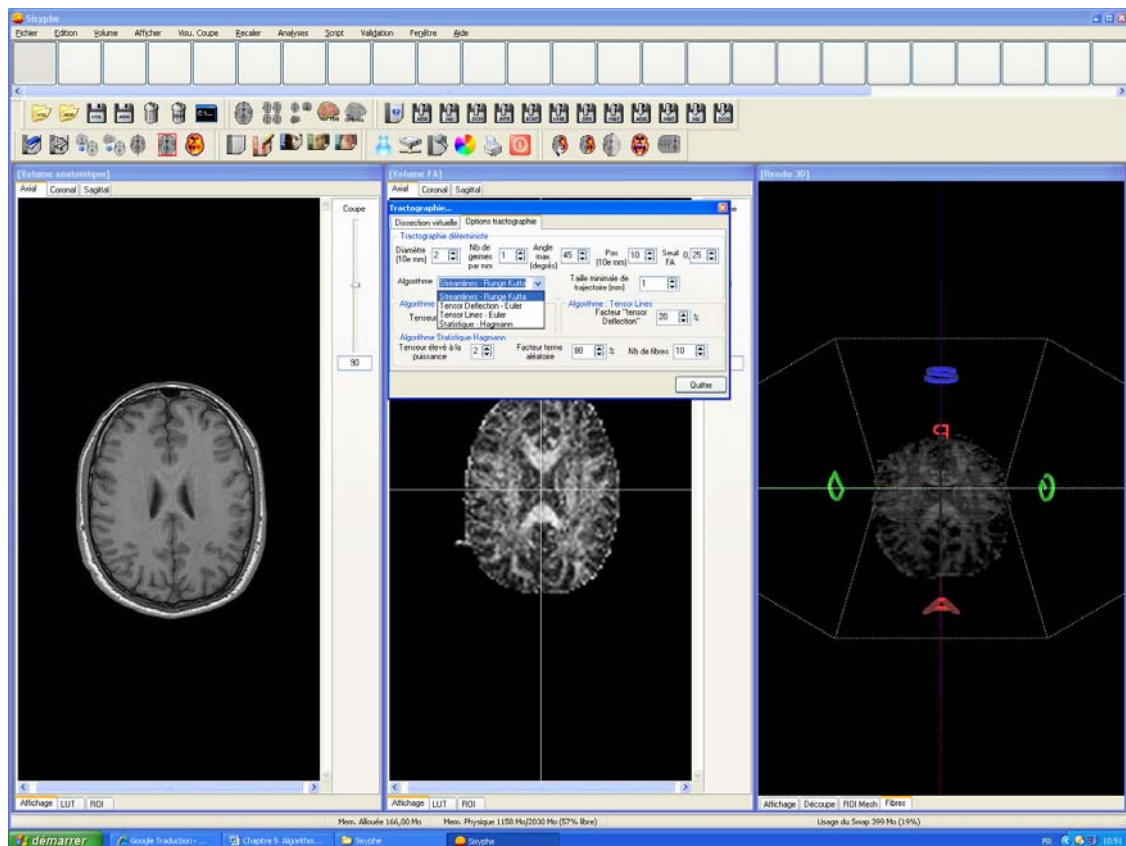
Les fibres reconstruites sont généralement représentées par une simple courbe. Dans sa méthode, Hagmann a adapté la cartographie des densités statistiques de Koch (Koch et al. 2002) à son algorithme. Pour chaque voxel, la somme du nombre de trajets qui le traversent est calculée. Cette somme donne, pour chaque voxel, une mesure quantitative de la probabilité qu'un voxel donné soit connecté avec la ROI, ou encore une mesure empirique de la densité relative de fibres qui le traversent. Le résultat du suivi des fibres est donc représenté par deux cartographies aussi utiles que complémentaires : la première représentant les fibres les plus probables et la seconde illustre la cartographie des densités statistiques.

### Remarque

Pour tous les algorithmes implémentés, dans le cas où on possède exactement 6 acquisitions dans des directions différentes le calcul du tenseur est effectué par une simple inversion de matrices (chapitre 2), dans ce cas le tenseur  $\mathbf{D}$  va être très sensible à la qualité des données et notamment aux perturbations dues au bruit. Dans le cas d'un nombre de directions  $> 6$ , l'estimation du tenseur est effectuée en utilisant la méthode des moindres carrés.



**Figure 5.3.** Vue de l'interface graphique de tractographie. La dissection virtuelle peut s'effectuer en sélectionnant des voxels germes ou des ROIs soit dans le volume anatomique soit dans le volume de la FA. Le résultat de tractographie sera visible en rendu 3D dans la fenêtre de droite (en fibre ou en rendu de la surface d'enveloppe).



**Figure 5.4.** Vue de l'interface graphique des options de tractographie. Choix de l'algorithme et des différents paramètres (seuil de la FA, angle max de déviation et tous les paramètres influant sur les algorithmes décrits précédemment).

## 5.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit les quatre algorithmes de tractographie implémentés et intégrés au logiciel Sysiphe. Ces algorithmes seront utilisés au chapitre suivant dans le cadre d'une évaluation qualitative et quantitative internationale de multiples algorithmes de tractographie.

## Chapitre 6 Validation des algorithmes sur fantôme

### 6.1 Introduction

Les objectifs de cette étude à laquelle nous avons participé (Tensaouti et al. 2009) est d'établir une comparaison qualitative et quantitative de plusieurs méthodes de tractographie (Ramirez-Manzanares et al., 2007, Jeurissen et al. 2008, Malcolm et al. 2010, Sakaie, 2009, Reisert et al. 2009, Descoteaux et al. 2009, Goh et al., 2009, Fillard et al. 2003, Basser et al. 2000, Lazar et al. 2003) sur le même ensemble de données à réalité terrain bien connue. Plus précisément, nous avons été appelé à utiliser un fantôme de diffusion réaliste contenant de nombreuses configurations de fibres qui se croisent, se touchent, s'embranchent ou des configurations de flexion de fibres (Poupon et al, 2010). Il nous a été demandé d'exécuter nos algorithmes sur un ensemble de données communes. Pour recueillir le plus grand nombre des contributions externes que possible, l'étude a été organisée comme un concours de tractographie, appelé «Fiber Cup », organisée au cours de la conférence « Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) » qui s'est tenue à Londres en septembre 2009. Le concours a été organisé comme une procédure «aveugle» étant donné que les concurrents n'avaient pas connaissance de la microarchitecture réelle du fantôme. Ils ont reçu un total de 10 résultats distincts, dont deux sont issus des algorithmes que nous avons implémentés et décrits précédemment. Les organisateurs ont opté pour cette méthode d'évaluation car même si de nombreuses méthodes ont été publiées dans la littérature, peu de packages ou logiciels sont réellement disponibles. En outre l'expertise de l'auteur de l'algorithme pour exécuter correctement la méthode est indispensable. Avant la conférence, les résultats ont été analysés et classés en fonction de plusieurs critères. Le but de ce chapitre est de présenter l'ensemble de données concernant le fantôme, la méthodologie d'évaluation, et les résultats de notre contribution.

### 6.2 Conception du fantôme

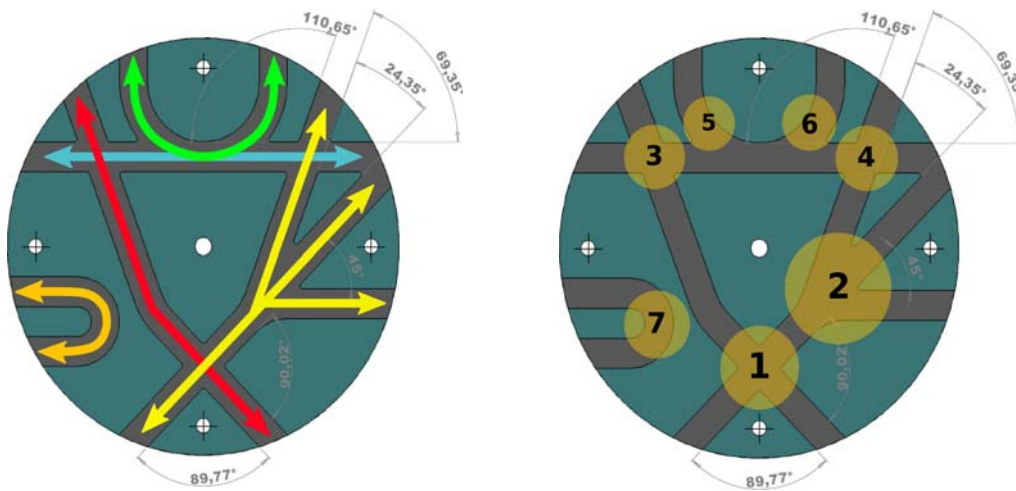
L'élaboration des fantômes de diffusion est une tâche difficile qui comprend souvent trois étapes (Poupon et al. 2008). Dans un premier temps, il faut définir la conception d'une configuration spécifique de fibres qui est réaliste et réalisable en pratique. Ensuite, élaborer un support pour tenir les fibres serrées fortement avec un conteneur pour recevoir le fantôme. Enfin, le choix de matériaux adéquats pour remplir le récipient avec une solution compatible IRM.

#### 6.2.1 Croquis de la configuration des fibres

La partie centrale dans l'élaboration du fantôme est l'esquisse de la configuration souhaitée de fibres. Elle devrait être la plus réaliste possible - ne contenant pas seulement des fibres qui se croisent ou qui se touchent telles que celles rencontrées dans le cerveau, mais également des faisceaux de fibres de différentes courbures. En outre, la configuration devrait être réalisable en pratique. En particulier, les fibres doivent être fixées sur un plan, car elles doivent être

immobilisées entre deux solides afin d'augmenter leur densité et élever l'anisotropie à un niveau réaliste (Poupon et al, 2008). Par conséquent, des configurations 3D complexes ne sont pas possibles. En outre, les faisceaux sont étirés tout en étant pressés et serrés pour assurer que les fibres prennent une trajectoire droite et lisse dans le fantôme.

A cet effet, une coupe coronale du cerveau humain est simulée, contenant plusieurs configurations de croisements, de contacts et de courbures (Figure 6.1 à gauche). Le fantôme est composé de sept faisceaux distincts, et contient 3 zones de croisements, une configuration où les fibres se touchent, et 3 faisceaux qui s'embranchent. Ces régions ont été numérotées de 1 à 7 (Figure. 6.1 à droite). Plusieurs courbures ont été également utilisées. En particulier, un faisceau en forme U à courbure élevée a été placé (Figure 6.1, région 7).



**Figure 6.1** Plan technique du fantôme qui simule une coupe coronale du cerveau humain. À gauche, les chemins empruntés par les fibres sont surlignés en couleurs. Les flèches indiquent les directions des faisceaux de fibres synthétiques. À droite, configuration de croisements, embranchements et des simples contacts de fibres. Notez que les angles entre les fibres qui se croisent ont été soigneusement déterminés, mais non utilisés pendant l'évaluation. (Poupon et al. 2008).

### 6.2.2 Conception mécanique et fabrication

Pour créer de larges faisceaux, des fibres acryliques hydrophobes, dont le diamètre est de même ordre de grandeur que les axones myélinisés, ont été utilisées. Des impressions en polyuréthane négatifs et positifs des cibles de faisceaux ont été fabriquées et utilisées pour serrer fortement les fibres entre elles. Les couches de fibres ont été ensuite entrelacées et empilées les unes aux autres pour construire des configurations diverses de croisement. La densité des fibres est à peu près de 1900 fibres/mm<sup>2</sup>. Les fibres ont été soigneusement placées de manière à ce qu'elles suivent rigoureusement le parcours tracé dans la figure 6.1 **La principale limite de ce fantôme tient aux faibles valeurs d'anisotropie, bien inférieures à celles de la SB** (la valeur maximale de la FA du modèle est de 0,4, alors que celle de la SB cérébrale est proche de 1).



Un récipient cylindrique compatible avec les antennes tête IRM a été conçu pour placer le fantôme dans l'aimant. Ce conteneur est constitué d'un cylindre en plexiglas terminé aux extrémités par deux bouchons en plastique, munis de robinets pour le remplir. L'élaboration d'une procédure de remplissage assurant l'absence de bulles d'air dans le réservoir est d'une importance capitale pour éviter des inhomogénéités de phase lors des acquisitions IRM. Pour ce faire, une plate-forme dédiée a été conçue permettant un dégazage préliminaire de la solution et un remplissage sous vide. Un faisceau d'ultrasons est finalement utilisé pour détruire les bulles d'air restantes. Le conteneur a été rempli avec de l'eau pure sans aucun agent de contraste.

### 6.3 Acquisition des IRM pondérées en diffusion

Les données du fantôme pondérées en diffusion ont été acquises sur le système d'IRM 3T Tim Trio du centre NeuroSpin, équipé d'une antenne gradient corps entier (40 mT / m, 200 T / m / s), en utilisant 12 canaux recevant seulement l'antenne tête, en combinaison avec l'ensemble bobine émettrice du système IRM.

Une séquence écho planar spin echo recentrée et répétée deux fois, single shot a été utilisée pour les acquisitions des images pondérées en diffusion, tout en compensant les courants de Foucault de premier ordre. Deux ensembles de données ont été obtenues à deux résolutions spatiales: 3 mm isotrope et 6 mm isotrope.

Les paramètres pour l'acquisition de 3 mm isotrope ont été les suivants: champ de vue FOV = 19,2cm, matrice 64x64, épaisseur de coupe 3mm, bande passante RBW = 1775 Hz / pixel, facteur de Fourier partiel 6 / 8, facteur de réduction parallèle GRAPPA = 2, TR = 5s, 2 répétitions. Trois sensibilisations en diffusion aux valeurs de  $b = 650/1500/2000 \text{ s/mm}^2$  valeurs correspondantes au TE = 77/94/102 ms respectivement.

Les paramètres pour l'acquisition de 6 mm isotrope ont été les suivants: champ de vue FOV = 38,4cm, matrice 64x64, épaisseur de coupe 6mm, bande passante RBW = 1775 Hz / pixel, le facteur de Fourier partiel 6/8, le facteur de réduction parallèle GRAPPA = 2, TR = 5s, 1 répétition. Trois valeurs de  $b =$  valeurs 650/1500/2650  $\text{s/mm}^2$  correspondant au TE = 77/94/110 ms, respectivement, soit un total d'ensembles de 6 données différentes. La sensibilisation en diffusion a été appliquée le long d'une série de 64 directions réparties uniformément sur une sphère.

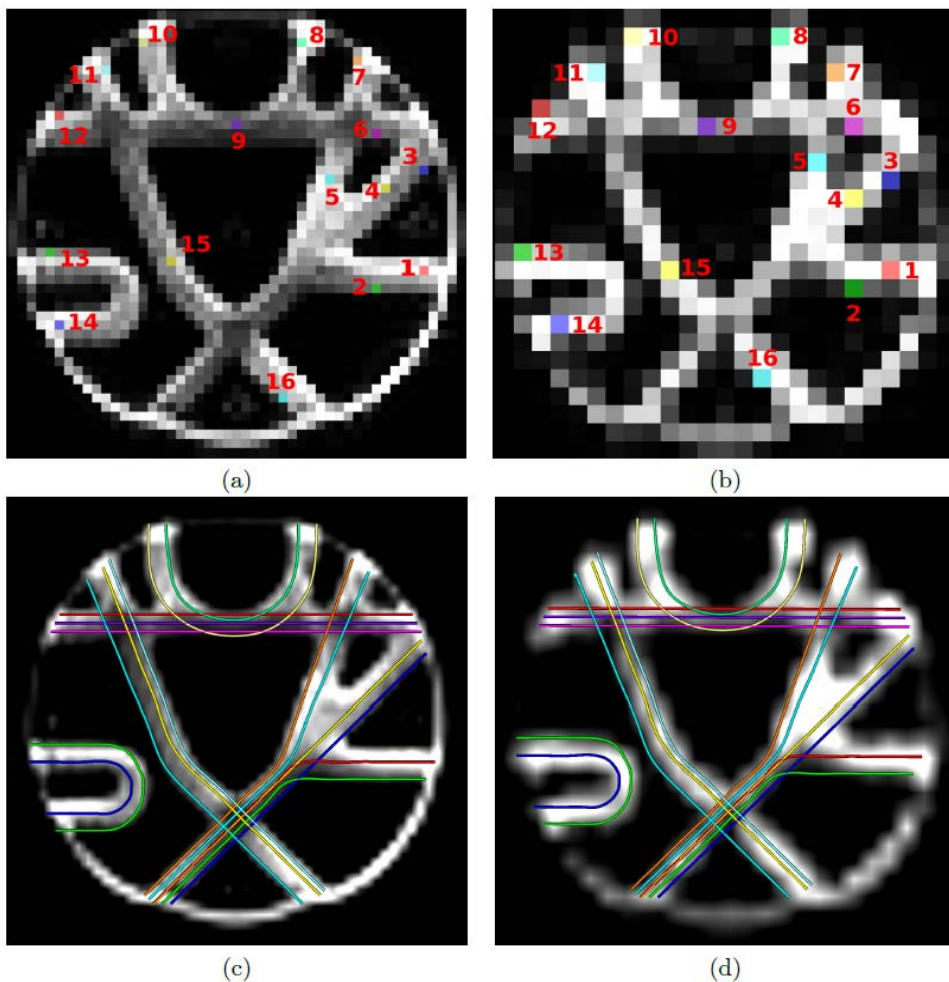
### 6.4 Estimation des données réalité terrain

Pour faciliter l'évaluation des différents résultats de cette étude, l'analyse a été limitée à un ensemble de 16 fibres traversant 16 voxels manuellement identifiés. Le choix de ces 16 positions spatiales a été fait pour s'assurer qu' seul une fibre passe par chaque germe et cela pour éviter toute ambiguïté sur le résultat et faciliter l'évaluation. En effet, le calcul de fibres multiples par germe aurait été lourd, le nombre exact de faisceaux de passage dans un voxel étant a priori inconnu.

Les organisateurs de cette étude nous ont demandé d'envoyer une représentation unique de chaque fibre traversant chaque voxel germe. Les 16 germes choisis sont présentés dans la

figure 6.2 (a et b). Ils ont été marqués de 1 à 16 (de S1 à S16). Seul S9 est ambigu car deux solutions sont possibles, mais cette problème a été détecté à la fin du concours et ne pouvait pas être supprimé.

Pour chaque germe, une estimation du faisceau de fibres le traversant a été tracée manuellement en haut de l'image (b0) à 3 x 3 x 3 mm en suivant la structure interne qui a été mis en place lors de l'élaboration du fantôme. Ensuite, les lignes ont été lissées au moyen d'un lissage cubique b-spline pour supprimer le bruit d'échantillonnage, et les fibres ont été rééchantillonnées en utilisant 1000 points répartis uniformément, pour représenter la réalité terrain (Fig. 6.2 c). La réalité terrain pour l'ensemble de données 6x6x6 mm a été obtenue par un premier recalage affine de l'image (b0) à 3 x 3 x 3 mm sur l'image (b0) à 6 x 6 x 6 mm, et deuxièmement en appliquant la matrice affine obtenue aux coordonnées de fibre préalablement définies (Figure 6.2 d).



**Figure 6.2** Les 16 voxels germes choisis pour l'étude. (a) germes définis sur l'acquisition 3 x 3 x 3 mm (b) 6 x 6 x 6 mm. (c) réalité terrain pour l'ensemble de données (3 x 3 x 3 mm). (d) réalité terrain pour l'ensemble de données (6 x 6 x 6 mm).

## 6.5 Règlement de l'étude

Les participants étaient libres d'utiliser n'importe quelle combinaison d'outils et d'algorithmes qui conduisent à un résultat optimal. Des pré-traitements sur les images pondérées en diffusion ont été autorisés. La seule restriction concernait le caractère automatique et reproductible de la méthode.

Les participants ont uniquement accès aux données brutes pondérées en diffusion. Nous rappelons que 6 ensembles de données étaient disponibles: trois valeurs de  $b$  à la résolution de 3 mm isotrope, et trois valeurs de  $b$  à la résolution de 6 mm isotrope. Les participants étaient libres d'utiliser tout ou des parties de ces ensembles de données. Les 64 gradients de diffusion utilisés lors de l'acquisition ont été fournis dans un fichier texte. Les 16 germes étaient également disponibles pour l'ensemble de données à 3 mm et à 6 mm ainsi qu'une image de la région d'intérêt, où le niveau de gris d'un voxel indique son étiquette (étiquette 0 identifie l'arrière-plan). Une représentation unique de fibre traversant chaque voxel germe était nécessaire. Chaque fibre est à renvoyer dans un fichier séparé. Un accord sur un système de coordonnées pour exprimer les coordonnées des fibres a dû être précisé. En outre, le choix d'un format de fichier de fibre commun a été fixé. Par contre, l'échantillonnage des fibres peut grandement varier d'un participant à l'autre et pourraient avoir un impact sur l'évaluation.

### 6.5.1 Format du fichier

Un seul fichier texte par fibre est à retourner. Les coordonnées des fibres sont énumérés dans l'ordre (x y z les coordonnées du premier point, coordonnées x y z du deuxième point, etc), un point par ligne. Ainsi, le nombre de lignes correspond exactement au nombre de points d'une fibre.

### 6.5.2 Système de coordonnées

Les résultats sont exprimés en coordonnées physiques. La matrice de transformation pour passer du voxel aux coordonnées physiques a été incluse dans les en-têtes de données DTI (au format nifti ), et nous a été remis comme suit:

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} -3 & 0 & 0 \\ 0 & -3 & 0 \\ 0 & 0 & 3 \end{bmatrix} \times \begin{pmatrix} i \\ j \\ k \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} 93 \\ 93 \\ -1.5 \end{bmatrix}, \text{ pour les données } 3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$$

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} -6 & 0 & 0 \\ 0 & -6 & 0 \\ 0 & 0 & 6 \end{bmatrix} \times \begin{pmatrix} i \\ j \\ k \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} 186 \\ 186 \\ 3 \end{bmatrix}, \text{ pour les données } 6 \times 6 \times 6 \text{ mm}$$

### 6.5.3 Pré-traitement

L'échantillonnage est susceptible de varier d'une présentation à l'autre. Certaines méthodes produisent des fibres échantillonnées de plusieurs centaines à plusieurs milliers de points, tandis que d'autres ne fournissent qu'une douzaine de points. Pour normaliser, les fibres ont été paramétrées par interpolation cubique B-splines. L'interpolation a été choisie afin de ne pas modifier les coordonnées de fibres retournées par les participants. Un échantillonnage uniforme de 1000 points correspondant à celui utilisé pour la réalité terrain a été recalculé pour chaque fibre.

## 6.6 Méthodologie d'évaluation

L'évaluation a été effectuée sur une base de comparaison fibre à fibre. Ainsi, la fibre du candidat passant par le germe  $N$  peut être comparée à la fibre réalité terrain passant par le même germe. Par conséquent, la méthode d'évaluation de l'appariement des courbes consiste en l'évaluation des différences entre une paire de courbes. Dans ce qui suit, nous décrivons les mesures d'évaluation qui ont été utilisées. Nous montrons comment sont calculés les scores qui évaluent non seulement l'espace correspondant à des courbes, mais aussi la comparaison de trajectoires et de leurs lissage.

### 6.6.1 Scores génériques d'appariement de fibres

Le résultat optimal (Fillard et al. 2010) est obtenue lorsque la fibre candidate correspond parfaitement à la fibre de la réalité terrain, c'est à dire, lorsque les deux fibres sont superposées. Ainsi, l'erreur quadratique moyenne (RMSE) entre la fibre candidate et la fibre de la réalité terrain correspondante est utilisée:

$$RMSE(f_1, f_2) = \sqrt{\int_{s=0}^1 dist^2(f_1(s), f_2(c(s))) ds} \quad (6.1)$$

où  $f_1$  et  $f_2$  sont les deux fibres à comparer (les fibres sont paramétrés avec des B-splines afin qu'elles puissent être exprimées en fonction de leur longueur d'arc),  $s$  la longueur de l'arc dans l'intervalle  $[0, 1]$ ,  $c$  une fonction donnant pour chaque longueur d'arc de  $f_1$ , la longueur correspondante de l'arc de  $f_2$ , et  $dist$  une métrique qui mesure la similarité des points des fibres  $f_1$  et  $f_2$ .

La RMSE s'appuie sur une fonction correspondante  $c$  qui est chargée de fournir la longueur d'arc de la fibre  $f_2$  qui correspond à la longueur d'arc  $s$  sur la fibre  $f_1$ . Le choix de  $c$  n'est évidemment pas unique, et sans aucune connaissance préalable, il n'y a pas de meilleur choix à faire. Sans aucun a priori sur le point des correspondances, les points de fibres qui sont les plus proches dans l'espace sont associés, comme dans le travail de Fillard et al. (2007) sur les lignes sulcales. Par conséquent, la fonction de correspondance  $c$  recherchée est telle que:

$$c = \min_c \int_0^1 \|f_1(s) - f_2(c(s))\|^2 ds \quad (6.2)$$

En pratique,  $c$  est obtenu comme suit. Une matrice de distance est construite où chaque ligne donne la distance d'un point de la première fibre à chaque échantillon de points de la seconde fibre. Puis, suivant Fillard et al. (2007), la programmation dynamique est utilisée pour déterminer le chemin de coût minimal dans cette matrice de distance, ce qui nous donne les correspondances finales entre les longueurs des arcs des deux fibres. Cette procédure garantit que la fonction  $c$  est monotone croissante, par exemple, si  $s_1 \geq s_2$  ;  $c(s_1) \geq c(s_2)$ , ce qui assure que deux points consécutifs d'une fibre sont associées à deux autres points consécutifs de l'autre fibre.

Une version symétrisée de la RMSE (équation 6.1), notée sRMSE (pour symétriques erreur quadratique moyenne), la moyenne entre les RMSE ( $f_1, f_2$ ) et RMSE ( $f_2, f_1$ ) a été définie:

$$sRMSE(f_1, f_2)(s) = \frac{1}{2} [RMSE(f_1(s), f_2(s)) + RMSE(f_2(s), f_1(s))] \quad (6.3)$$

Finalemnt 5.24 peut être reformulée en version symétrique

$$sRMSE(f_1, f_2)(s) = \frac{1}{2} \left[ \sqrt{\int_0^1 dist^2(f_1(s), f_2(c_1(s))) d_s} + \sqrt{\int_0^1 dist^2(f_2(s), f_1(c_2(s))) d_s} \right] \quad (6.4)$$

La sRMSE dépend de la métriques  $dist$  choisie. Par exemple, le choix de la norme  $L_2$  pour  $dist$  entraînera des valeurs élevées lorsque les fibres sont éloignées les unes des autres. Au contraire, en prenant la différence angulaire entre les tangentes, le sRMSE sera faible lorsque les fibres sont parallèles (resp. orthogonale). Ainsi, en changeant le système métrique, il est possible d'évaluer la façon dont les courbes s'apparient non seulement en termes de positions spatiales, mais aussi de trajectoire et de forme. Dans la suite, nous expliquerons trois paramètres qui ont été utilisés pour l'évaluation métrique: la métrique spatiale, la métrique tangente et la métrique de courbure.

## 6.6.2 Les métriques

### - La métrique spatiale

La métrique spatiale est simplement la norme  $L_2$  entre deux positions correspondantes des fibres. Si on note  $p_1$  et  $p_2$  deux positions spatiales, la métrique sera comme suit :

$$dist(p_1, p_2) = \sqrt{\|p_2 - p_1\|^2} = \sqrt{(p_2 - p_1)^T (p_2 - p_1)}$$

Le sRMSE doté de la métrique spatiale est exprimée en mm et varie entre 0 (cumul des points) et l'infini.

### - La métrique tangente

Soit  $v_1 = f_1'(s) / \|f_1'(s)\|$  (resp.  $v_2 = f_2'(s) / \|f_2'(s)\|$ ).  $v_1$  et  $v_2$  sont vecteurs normalisés tangents aux points de fibre. La métrique tangente est définie par :

$$dist(v_1, v_2) = \left| \arccos(|v_1^T v_2|) \frac{180}{\pi} \right|$$

La sRMSE dotée de la métrique tangente est exprimée en degrés et varie entre  $0^\circ$  (fibres parallèles) et  $90^\circ$  (fibres orthogonales).

### -La métrique de courbure

La courbure est donnée par :

$$\kappa(f) = \frac{\|f' \times f''\|}{\|f'\|^3},$$

La métrique de courbure est exprimée comme la différence absolue de la courbure entre deux points de fibres:

$$dist(\kappa_1, \kappa_2) = |\kappa_2 - \kappa_1|$$

Le sRMSE doté de la métrique de courbure est exprimée en  $\text{mm}^{-1}$  et varie entre 0 et l'infini. La représentation B-spline des fibres nous donne une expression analytique des dérivées de premier et second ordre nécessaires à l'évaluation des trois paramètres. Dans la prochaine section, nous présentons les résultats de l'évaluation qualitative et quantitative de notre contribution à la « Fiber cup ».

## 6.7 Paramètres des algorithmes et données utilisées

Pour cette étude, nous avons utilisé uniquement les algorithmes STT et TD, car l'algorithme TL n'était pas compatible avec les faibles valeurs de la FA du fantôme. D'autre part, le dessin expérimental de l'étude excluait de principe l'algorithme probabiliste qui par définition n'était pas en mesure de fournir une fibre unique en chaque point germe.

### Algorithme Streamline

Pour cet algorithme, nous avons utilisé la méthode d'intégration de Runge Kutta (RK4), une interpolation trilineaire des coefficients des tenseurs comme décrit dans le paragraphe 5.21. Nous avons fixé la valeur de la FA à la valeur 0,01 et l'angle maximum de déviation à  $45^\circ$ .

### Algorithme Tensor Deflection

Pour cet algorithme, nous avons utilisé la méthode d'intégration de Euler, une interpolation trilineaire des coefficients des tenseurs. Nous avons fixé la valeur de la FA à la valeur 0,01, l'angle maximum de déviation à  $45^\circ$  et l'exposant de renforcement de l'anisotropie à  $n=4$ .

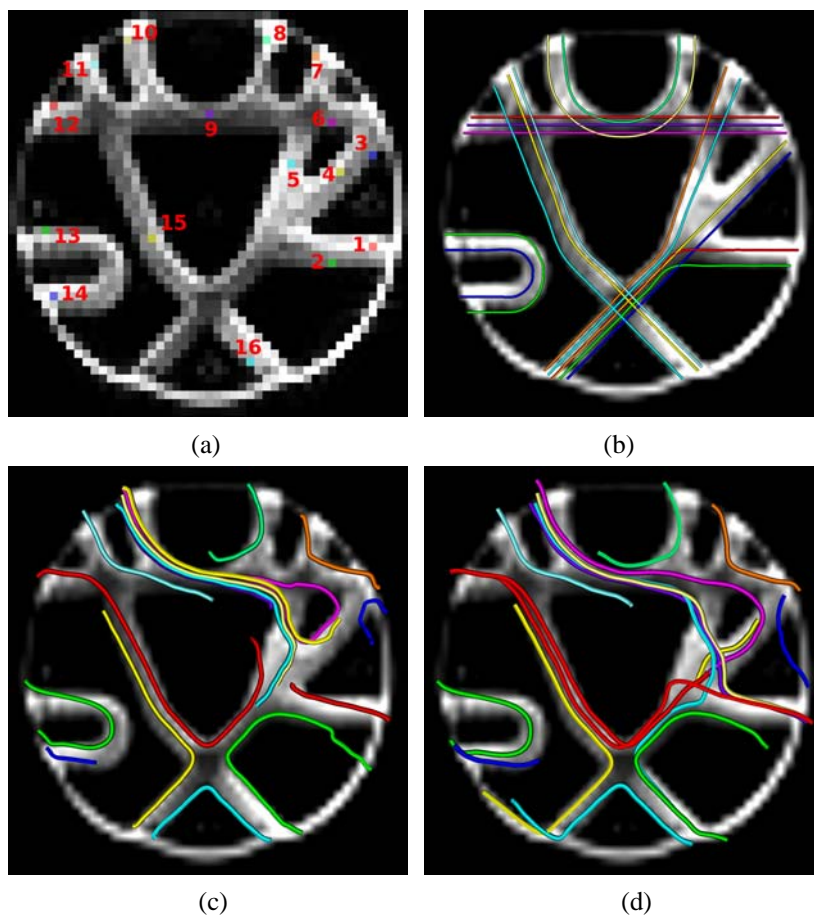
### Données utilisées

Nous avons utilisé le volume  $3 \times 3 \times 3$  isotrope pour tester nos algorithmes ( $b = 1500 \text{ s/mm}^2$ ,  $TE = 94 \text{ ms}$ ).

## 6.8 Résultats

### 6.8.1 Evaluation qualitative

La figure 6.3 montre la position des points germes (a), les fibres de la réalité terrain (b), le résultat de la tractographie obtenu avec l’algorithme Streamline STT (c) et le résultat de l’algorithme Tensor Deflection TD (d).



**Figure 6.3 :** Résultat de tractographie des deux algorithmes sur les données du fantôme. (a) les 16 point germes utilisés. (b) la réalité terrain des fibres. (c) résultats avec l’algorithme Streamline. (d) résultat avec l’algorithme Tensor Deflection.

Nous remarquons que les deux algorithmes semblent induire en erreur dans presque tous les croisements, bien que présentant des fibres plus lisses, et par conséquent plus réalistes que la plupart des autres méthodes utilisées dans cette étude. Seule la fibre 13 a été reconstruite correctement. Très souvent, les deux algorithmes choisissent la mauvaise direction lors du passage par une région de croisement ou d’embranchement. Les algorithmes ont échoué à reconstruire la totalité des fibres passant par les germes 1, 3 et 4. L’algorithme STT reconstruit juste le début des fibres, le TD dévie leur trajectoire en arrivant à la zone de croisement. Notez que le germe 2 contient également un seul croisement, mais sa construction a moins bien réussi car le germe est situé à la limite du fantôme, conduisant ainsi à des effets de

volume partiel spécialement lors de l'arrivée à la région de croisement. La reconstruction de la fibre au germe 8 n'a pas également été très fructueuse, comme le germe était près de la frontière et les algorithmes n'ont pas été en mesure de suivre correctement la large structure en forme de 'U'. Parmi les fibres dont la reconstruction n'est pas réussie, on note les germes 5, 6, 7, 11, 12, 15 et 16: ces germes sont le siège d'au moins deux à de nombreuses régions de croisement. D'une manière globale, les résultats de l'algorithme TD sont supérieurs à ceux de STT.

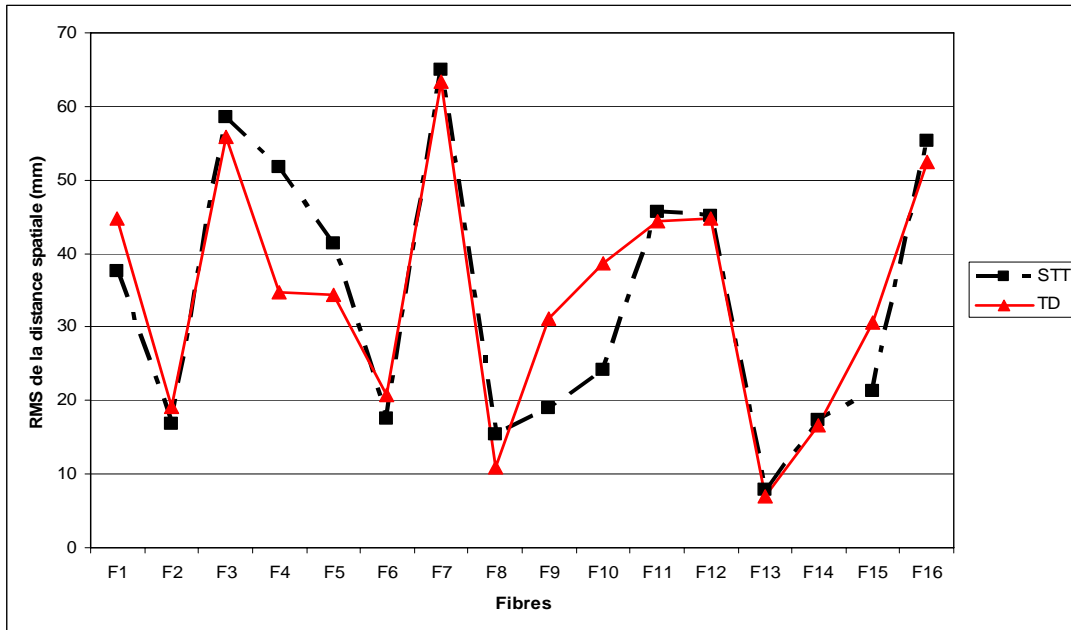
## 6.8.2 Analyse quantitative

Le RMSE symétrique de la section 6.5 a été évaluée pour les trois métriques et 16 fibres de chaque algorithme. Les résultats pour la métrique spatiale, tangente et de courbure sont donnés dans le tableau 6.1 et représentés en figure 6.4, figure 6.5 et figure 6.6.

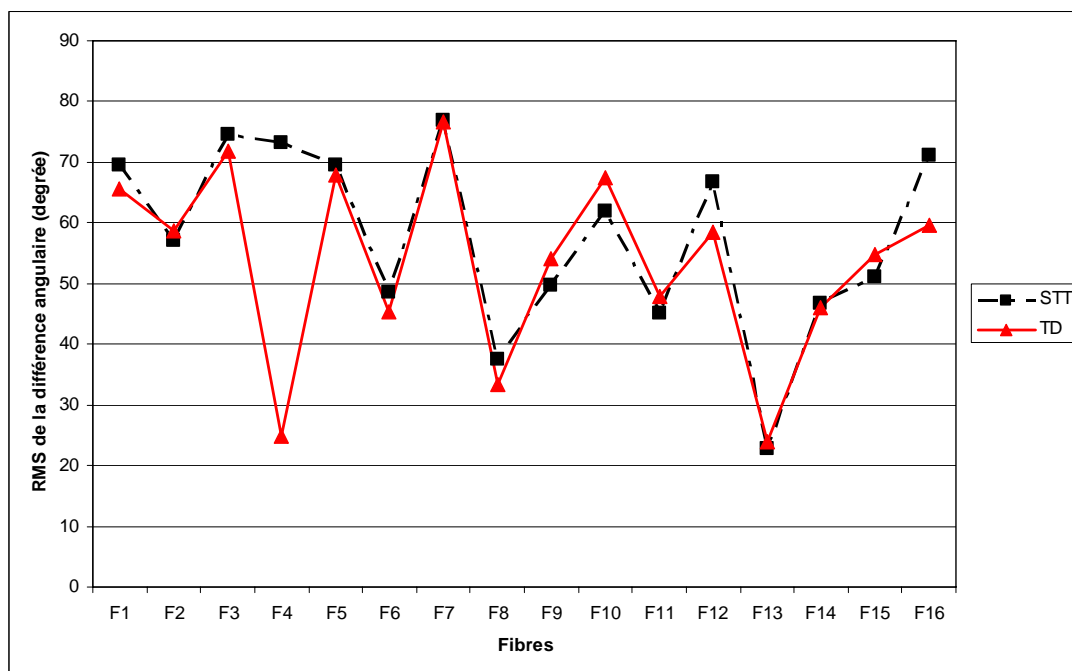
Fibre	RMS (distance spatiale)		RMS (Différence angulaire)		RMS (Différence courbure)	
	STT	TD	STT	TD	STT	TD
<b>F1</b>	37.5	44.8	69.4	65.6	0.488	0.116
<b>F2</b>	16.9	19.1	57.1	58.7	0.296	0.122
<b>F3</b>	58.5	55.9	74.6	71.8	0.357	0.121
<b>F4</b>	51.8	34.8	73.2	24.9	0.238	0.083
<b>F5</b>	41.3	34.3	69.5	67.9	0.158	0.111
<b>F6</b>	17.6	20.8	48.5	45.3	0.161	0.068
<b>F7</b>	65.0	63.3	76.9	76.8	0.289	0.129
<b>F8</b>	15.4	10.9	37.5	33.4	0.178	0.068
<b>F9</b>	18.9	31.2	49.7	54.2	0.312	0.091
<b>F10</b>	24.2	38.7	61.9	67.5	0.074	<b>0.049</b>
<b>F11</b>	45.6	44.5	45.2	47.9	<b>0.069</b>	0.0707
<b>F12</b>	45.1	44.8	66.7	58.3	0.114	0.071
<b>F13</b>	<b>7.8</b>	<b>6.9</b>	<b>22.7</b>	<b>23.8</b>	0.123	0.087
<b>F14</b>	17.3	16.7	46.6	46.1	0.172	0.092
<b>F15</b>	21.3	30.6	51.0	54.8	0.173	0.116
<b>F16</b>	55.3	52.5	71.1	59.52	0.251	0.167

**Tableau 6.1** : Résultats des métriques sur les 16 fibres avec les deux algorithmes : streamline (STT) et Tensor Deflection (TD). En couleur jaune, bleu et vert les meilleurs résultats obtenus.

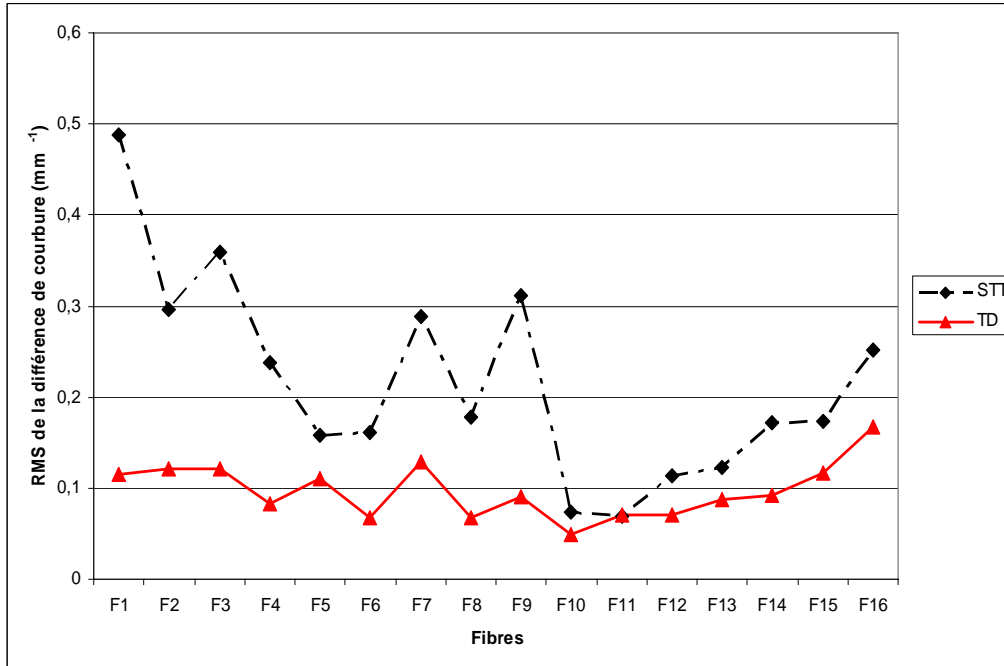




**Figure 6.4** : Comparaison entre l’algorithme STT et TD pour la métrique spatiale pour chaque fibre (aucune différence significative entre les deux algorithmes,  $p=0.67$ )



**Figure 6.5** : Comparaison entre l’algorithme STT et TD pour la métrique tangente pour chaque fibre (aucune différence significative entre les deux algorithmes  $p= 0.91$ )



**Figure 6.6 :** Comparaison entre l'algorithme STT et TD pour la métrique de courbure pour chaque fibre (différence significative entre les deux algorithmes ( $p < 10^{-6}$ )).

La métrique tangente évalue si la trajectoire des fibres suit correctement la réalité terrain. Les fibres parallèles obtiennent un très bon score pour cette métrique. En revanche, les fibres qui ont choisi un chemin erroné dans un croisement seront très pénalisées, car la trajectoire est susceptible de devenir orthogonale à la bonne trajectoire. Les algorithmes à base d'un monoteuseur qui produisent plus de fibres erronées dans des voxels à configurations complexes seront plus pénalisés par cette mesure et c'est le cas des deux algorithmes STT et TD.

La métrique de courbure pénalise les fibres de courbure élevée puisque la réalité terrain ne contient que des fibres droites ou peu courbées. Il est un bon indicateur de la véracité du résultat puisque les fibres ayant une forte courbure sont très peu probables. En outre, au cours de l'élaboration du fantôme les fibres synthétiques ont été fortement étirées pour prévenir la formation de fortes courbures.

L'algorithme TD produit des fibres ayant la plus faible courbure. Notez que la métrique de courbure n'est pas redondante avec la métrique tangente. Par exemple, l'algorithme TD a reçu de mauvais résultats pour la métrique tangente puisque les fibres sont évidemment fausses au niveau des croisements et des embranchements mais de bons résultats pour la métrique de courbure puisque les fibres ont été aussi lisses que celles de la réalité terrain.

Les figures 6.4, 6.5 et 6.6 peuvent nous renseigner sur la comparaison entre les deux algorithmes mais aussi sur les fibres qui ont été les mieux reconstruites. Ainsi, pour la métrique spatiale, les deux algorithmes ont réalisé de meilleurs résultats pour les fibres reconstruites à partir des germes (2, 6, 8, 13). Pour la métrique tangente ou angulaire, de meilleurs résultats pour les fibres reconstruites à partir des germes (8, 13) pour les deux algorithmes et le germe 4 pour l'algorithme TD. Pour la métrique de courbure, il apparaît que

les valeurs sont globalement faibles ce qui est satisfaisant, et meilleurs pour l'algorithme TD, ce qui démontre que les fibres sont plus lisses et plus proches des fibres de la réalité terrain.

Une analyse statistique par un test de T de student ( $\alpha=5\%$ ), en utilisant le logiciel statistica (Statsoft, Version 7) a montré une différence significative entre les deux algorithmes STT et TD uniquement pour la métrique de courbure ( $p < 10^{-6}$ ).

## 6.9 Discussion

Comme prévu, les méthodes mono-tenseur qui ont participé à cette étude (Basser et al. 2000, Lazar et al. 2003 et Fillard et al. 2003) ont obtenu des résultats non satisfaisants dans les régions de croisement de fibres par rapport aux autres méthodes (Ramirez-Manzanares et al., 2007, Jeurissen et al. 2008, Malcolm et al. 2010, Sakaie, 2009, Reisert et al. 2009, Descoteaux et al. 2009, Goh et al., 2009) pour la raison évidente qu'un seul tenseur n'est pas en mesure de caractériser correctement les deux compartiments de fibres de ces régions. En particulier, dans le croisement bas (région 1, Figure 1 à droite) les méthodes Basser et al. (2000) et Lazar et al. (2003) ont choisi de l'éviter en le contournant, tandis que la méthode Fillard et al. (2003) a arrêté le suivi, très probablement parce que le croisement produit une courbure de fibre plus grande que l'écart angulaire maximum autorisé.

Les approches fondées sur des approches orientées fibres multiples sont clairement une grande amélioration par rapport aux méthodes mono-tenseurs dans le cas des configurations complexes de fibres.

Ces résultats sont à prendre avec précaution car l'une des limitations de cette étude est que la méthodologie d'évaluation proposée ne s'applique qu'aux algorithmes de tractographie déterministes, éliminant de principe les algorithmes probabilistes. Une réalité terrain pour ce type d'algorithme étant beaucoup plus difficile à établir.

Une autre limitation de cette évaluation est que le fantôme de synthèse ne simule que la diffusion extracellulaire puisque aucune des molécules d'eau ne diffuse au sein de fibres synthétiques. **La principale conséquence est que les valeurs de la FA dans les faisceaux de fibres du fantôme sont peu réalistes et très inférieures à celles observées dans la SB du cerveau, ce qui tend à désavantager significativement les méthodes basées sur le tenseur du fait d'une réduction du RSB et conséquemment du rapport diffusion sur bruit.** Fort logiquement, les méthodes basées sur des modèles de diffusion comme ODF avec déconvolution sphérique semble être moins sensible à cette dégradation du RSB.

D'après les résultats obtenus dans cette étude (Fillard et al. 2010), le modèle mono-tenseur en combinaison avec des algorithmes déterministes doit être proscrit en cas de configurations complexes des fibres car il y a de grandes chances que les fibres choisissent des voies erronées. Dans le cas d'ensembles de données de bonne qualité, la meilleure solution semble être d'utiliser une fonction de distribution d'orientation de fibre en conjonction avec un algorithme de tractographie déterministe où la prochaine direction de propagation est directement déduite des maxima de l'ODF. En effet, avec des ensembles de données à RSB élevé, les ODFs semblent être efficaces dans la modélisation des configurations complexes au sein d'un voxel. Enfin, pour les ensembles de données de qualité moyenne et faible, comme il est souvent rencontré en clinique, plusieurs options sont possibles, mais elles sont toutes

basées sur un préalable spatial pour rendre l'estimation du modèle plus robuste au bruit (Malcolm et al. 2010, Goh et al. 2009, Reisert et al. 2009, Descoteaux et al. 2009).

## 6.10 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons détaillé notre participation à une première évaluation qualitative et quantitative internationale de multiples algorithmes de tractographie. A cet effet, nous avons décrit la méthodologie utilisée pour la validation des algorithmes sur un fantôme (réalité terrain) en décrivant les différentes étapes suivies.

Cette étude a montré des résultats insuffisants pour les algorithmes de tractographie basés sur les méthodes mono-tenseurs au passage des régions à un ou plusieurs croisements ou d'embranchements. Les algorithmes de tractographie basés sur des méthodes de détection des fibres multiples (deux tenseurs, ODF, déconvolution sphérique, PAS-MRI...) ont donné de meilleurs résultats. Les conclusions de cette étude sont à prendre avec précaution étant donné certaines limitations concernant le fantôme comme la faible FA.

Dans le chapitre suivant, nous allons étudier la reproductibilité des algorithmes implémentés sur des données réelles pour évaluer la reproductibilité de la tractographie inter examen sur des sujets sains, en prenant comme faisceau test de référence le faisceau corticospinal.

## Chapitre 7 Reproductibilité inter-examen des algorithmes de tractographie

### 7.1 Introduction

La question qui demeure posée sur les algorithmes de tractographie pour leur application clinique est de savoir si les résultats de tractographie obtenus sont reproductibles et suffisamment fiables pour être utilisés en routine clinique. La fiabilité et la reproductibilité de ces techniques sont connues pour être limitées par la qualité des données acquises, les modèles sous-jacents de diffusion, les algorithmes de suivi de fibres, les méthodes de recueil de données, de présentation et de visualisation des résultats. En plus du bruit, une source majeure de variabilité est l'effet du volume partiel et l'architecture complexe des fibres dans un voxel. A cela s'ajoute aussi l'emplacement des germes et des ROIs (Farrell et al. 2007, Ozturk et al. 2008, Schimrigk et al. 2007). Récemment, Wakana et al. (2007) a essayé de réduire cette variabilité avec l'inclusion de ROIs multiples placées selon des connaissances anatomiques préalables. D'autres auteurs ont déjà étudié la reproductibilité des différents algorithmes (Cicarelli et al. 2003; Heiervang et al. 2006; Farrell et al. 2007, Danielian et al. 2009). Toutefois, sans effectuer de comparaison entre les méthodes de suivi de fibres. L'objectif de l'étude (Tensaouti et al. 2010) présentée dans ce chapitre est d'évaluer la stratégie de suivi de fibre en termes de schéma d'acquisition et de type d'algorithme. Nous avons décidé d'étudier l'un des faisceaux, anatomiquement bien défini et d'intérêt clinique, le tractus corticospinal. La reproductibilité a été quantitativement calculée par correspondance spatiale entre différentes reconstructions réalisées par le même opérateur sur un ensemble de six acquisitions (3 schémas d'acquisition, 3 algorithmes déterministes et 1 probabiliste, tous les examens étant acquis deux fois à intervalle d'un mois) chez 12 sujets sains.

### 7.2 Matériels et méthodes

Les données de l'IRM ont été acquises sur 12 sujets sains (sexe masculin, tranche d'âge: 25 - 55 ans, âge moyen:  $28,8 \pm 8,3$  ans), en utilisant un imageur IRM 1,5 T Philips Intera system (Philips Medical System, Best, the Netherlands). Tous les sujets ont signé un consentement et l'étude a été approuvée par un comité local d'éthique. Chaque examen était composé de trois acquisitions DTI (6, 15 et 32 gradients de direction), suivie par une acquisition anatomique T1 en trois dimensions (3D-T1). Pour le DTI, nous avons utilisé une séquence en écho de spin single shot pondérée en diffusion échoplanar (EPI). La pondération en diffusion a été obtenue en appliquant un facteur  $b=1000 \text{ s.mm}^{-2}$ . Une image de référence sans pondération en diffusion ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) a également été acquise. En raison des contraintes de temps clinique, chaque séquence devait durer moins de 10 minutes, avec un Rapport Diffusion Bruit (DNR : Diffusion Noise Ration) optimisé. Afin d'estimer les paramètres d'acquisition (taille du voxel cubique, le nombre de répétitions) qui satisfassent cette contrainte de DNR, une étude préliminaire sur fantôme a été effectuée (Clarisse. 2008). Pour chaque schéma d'acquisition, le tenseur de diffusion et le DNR mesuré sont calculés pour les tailles de voxels variant entre

1,5 mm et 3 mm (1,5 mm, 1,9 mm, 2,2 mm, 2,5 mm, 2,8 mm et 3 mm). La taille du voxel minimale permettant de conserver un  $DNR > 50$ , quelque soit le schéma 'acquisition, fut de 2,2 mm.

Les paramètres d'acquisition ont été fixés comme suit:  $TE = 86$  ms, facteur SENSE = 2, taille de la matrice  $112 \times 112 \times 50$ , champ de vue  $FOV = 245 \times 245$  mm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 2,2 mm sans gap, 55 coupes parallèles au plan CA-CP. Les paramètres de la séquence T1-3D ont été les suivants :  $TE = 4,6$  ms,  $TR = 25$  ms, taille de la matrice  $256 \times 256$ ,  $FOV 240 \times 240$  mm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe de 1 mm, slab=180 mm, une option CLEAR (pour avoir une image homogène). La durée d'acquisition était de 9 min 43 s. Un second examen, identique au premier ( $t = 0$ ), a été acquis un mois plus tard.

### 7.2.1 Post-traitement des données

Le traitement d'image a été effectué avec le logiciel Sisyphe (Chapitre 5). Les volumes DTI ont été corrigés des distorsions des courants de Foucault à l'aide d'un recalage affine à 12 paramètres fondé sur une minimisation de l'information mutuelle entre les volumes pondérées en diffusion et le  $B_0$ . Le tenseur de diffusion a été calculé pour chaque voxel en utilisant la méthode des moindres carrées.

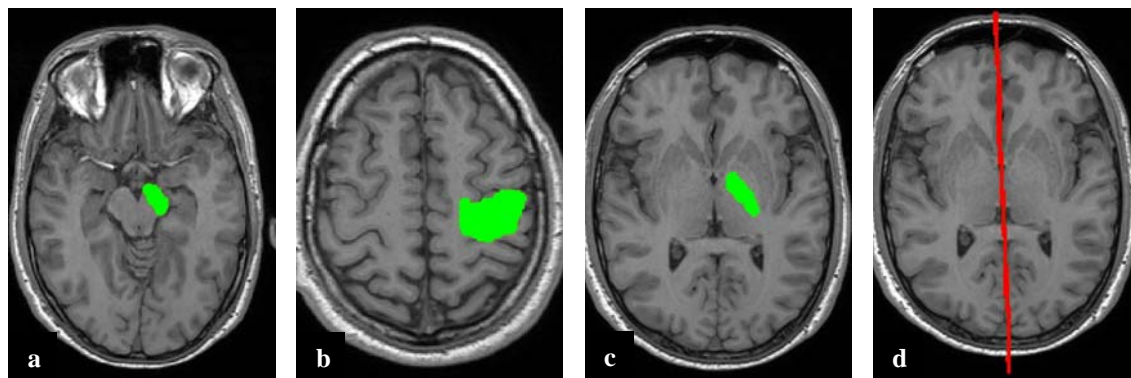
### 7.2.2 Tractographie

La tractographie a été réalisée sur le côté droit et gauche des voies corticospinales avec quatre algorithmes de tractographie (Chapitre 5), trois algorithmes déterministes : Tensor Deflection (TD; Lazar et al, 2003), Tensor Lines (TL ; Weinstein et al, 1999), Streamline (STT; Basser et al, 2000) et l'algorithme probabiliste (SA; Hagmann et al, 2003).

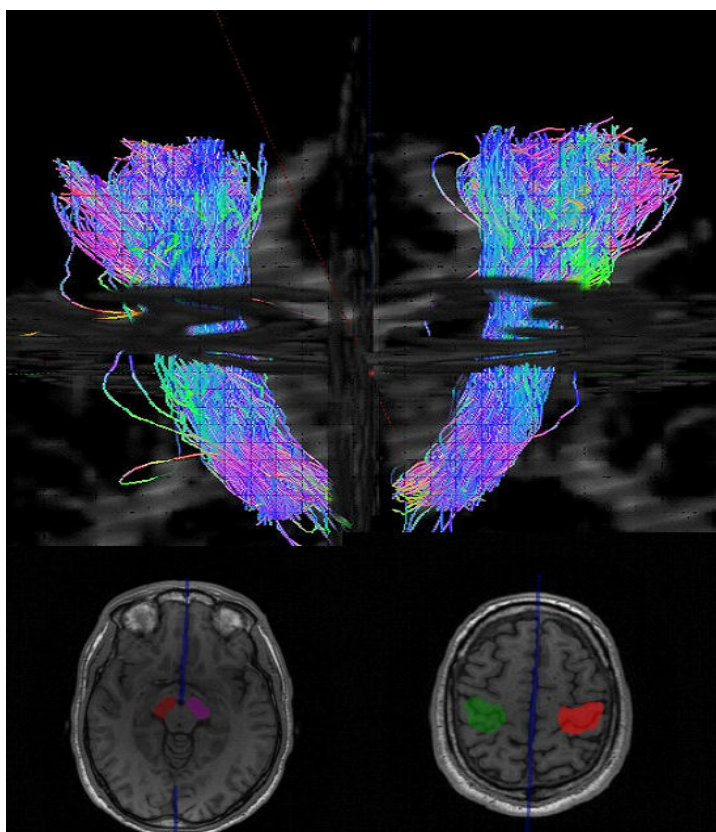
### 7.2.3 Reconstruction su faisceau corticospinal

Le faisceau corticospinal a été reconstruit en utilisant une approche multi-ROI (Figure 7.1 et Figure 7.2). La première ROI «inclusion» a été tracée sur la coupe axiale du T1-3D dans le pédoncule cérébral, la seconde ROI "inclusion" dans le gyrus précentral, la troisième ROI "inclusion" dans la capsule interne gauche, la quatrième ROI "exclusion" est placée sur une ligne médiane.

Les ROIs utilisées ont été segmentées sur le modèle anatomique du « template » ICBM simple sujet ([http://www.loni.ucla.edu/ICBM/Downloads/Downloads\\_ICBMtemplate.shtml](http://www.loni.ucla.edu/ICBM/Downloads/Downloads_ICBMtemplate.shtml)) pondéré en T1. Les ROIs ICBM ont été placées dans l'espace anatomique du 3D T1 de chaque sujet par recalage non linéaire (Atlas stéréotaxique). Cet algorithme de recalage est basé sur une méthode décrite dans Thirion et al. (1996). Pour les quatre algorithmes, le seuil de la FA est fixé à une valeur de 0,2 et l'angle de déviation maximum à 45 °, le nombre de germes par mm à 1, le pas à 1mm. Une méthode d'interpolation trilineaire a été utilisée pour calculer le tenseur à chaque étape. Les paramètres des algorithmes (Chapitre 5) ont été fixés comme suit: Pour TL,  $f = C_1$  (indice de linéarité) et  $w_{punct} = 0,2$ . Pour SA,  $\lambda = 0,8$ ,  $n = 2$ ,  $\mu = 0,75$ , nombre de particules=10.



**Figure 7.1:** Emplacements des Rois. Les trajectoires sont lancées à partir de ROIs (gauche et puis flip droite) pour la reconstruction du tractus corticospinal. La couleur verte indique une inclusion, la couleur rouge indique une exclusion. (a) la première ROI a été sélectionnée sur la coupe axiale du 3D-T1 anatomique dans le pédoncule cérébral, (b) la deuxième ROI dans le gyrus précentral, (c) la troisième ROI dans la capsule interne gauche, (d) la quatrième ROI sur la ligne médiane.



**Figure 7.2:** Utilisation de deux ROIs pour la reconstruction gauche et droite du faisceau corticospinal avec l’algorithme SA.

## 7.2.4 Evaluation de la reproductibilité

La reproductibilité a été évaluée en comparant quantitativement les différents essais réalisés par le même opérateur (intra opérateur) sur les six ensembles de données (3 schémas d'acquisition, tous acquis à deux reprises) à partir du même sujet (intra-sujet, inter-examen). Un objet 3D a été généré par un contour des fibres. Des opérateurs booléens ont été appliqués aux objets 3D pour obtenir des mesures d'union et d'intersection. Selon l'application en neurochirurgie, seule la partie située au-dessus du pédoncule cérébral a été analysée. La comparaison quantitative entre les fibres a été calculée en utilisant des opérateurs booléens sur les volumes des tractus. Deux tractus ont exactement le même volume et la même trajectoire, si le rapport du volume d'intersection et du volume d'union est égal à 100%. Ce rapport a été appelé pourcentage de recouvrement :  $PR(\%) = (\text{volume intersection} / \text{volume Union}) \times 100$ . La reproductibilité inter-examen a été évaluée en comparant les résultats du suivi de fibres pour chaque schéma d'acquisition entre l'examen à  $t=0$  et à  $t=1$  mois. Cette opération a été réalisée par le même opérateur. Nous avons calculé la variation de volume (VV) avec la formule suivante:  $\text{Pourcentage de variation} (\%) = ((\text{volume en } t=1 \text{ mois} - \text{le volume en } t=0) / \text{volume en } t=1 \text{ mois}) \times 100$ . Au sein de chaque schéma d'acquisition, le volume moyen (VM) a également été calculé. Pour chaque algorithme, la carte de densité de fibres (le nombre de trajectoires de fibres identifiées par voxel dans une région d'intérêt) a été produite, puis un seuillage de la carte en fonction de la distribution de la densité de fibres a été effectué (percentiles 20%, 50% ou 80%). Pour un percentile de  $x\%$  nous gardons  $(100-x)\%$  de fibres. En cas de valeur du percentile 20%, nous gardons 80% de fibres. Le rapport PR, VV et VM sont calculés pour ces trois seuils de percentiles. Ces rapports sont donnés en moyennant PR, VV, VM du côté droit et gauche.

## 7.2.5 Analyse statistique

Pour l'analyse statistique, des tests de T de student et une MANOVA sont utilisés. Les variables dépendantes sont le PR, VM et VV, les variables indépendantes catégorielles sont les trois percentiles de densité de fibres (20%, 50% et 80%), les quatre algorithmes (STT, TD, TL et SA) et le nombre de directions utilisées (6, 15 et 32). Le seuil de significativité statistique est fixé à 5%. Toutes les analyses ont été conduites avec le logiciel Statistica (Statsoft, Version 7).

## 7.3 Résultats

### 7.3.1 Pourcentage de recouvrement

Les PR obtenus pour les quatre algorithmes, pour les trois percentiles et selon le schéma d'acquisition sont résumés dans le tableau 7.1. Pour STT, TD, TL et SA, nous observons une augmentation de PR avec le nombre de directions d'une manière très significative entre 6 et (15 ou 32) directions ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,007$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,01$  /  $p < 10^{-6}$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 10^{-6}$ ,  $p = 0,03$ ) dans le cas du seuil de percentile 80%, entre 6 et 32 ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,04$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ) dans le cas du seuil de percentile 50%. Pour TL et SA, le PR augmente de façon significative entre 6 et 15 directions ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,02$ ) dans le cas du seuil de percentile 20%, entre 6 et 15 ( $p = 0,04$ ,  $0,009$ ) dans le cas du seuil de percentile 50%. Pour TL, entre 15 et 32 directions ( $p = 0,01$ ) dans le cas du seuil de percentile 50%. **La meilleure valeur du PR**



pour les quatre algorithmes (STT, TD, TL, SA) a été observée pour le seuil de percentile de 50% et de 32 directions (46,6%, 48,9%, 53,2%, 78,2%).

Nombre de directions	6	15	32
PR/pdf 20/STT	41.1 ± 7.5	41.8 ± 9.2	46.3 ± 9.6
PR/pdf 50/STT	39.9 ± 7.8	43.4 ± 0.7	<b>46.6 ± 1.5</b>
PR/pdf 80/STT	30.4 ± 9.6	41.3 ± 7.5	44.4 ± 7.5
PR/pdf 20/TD	43.5 ± 7.0	45.7 ± 9.2	46.3 ± 9.6
PR/pdf 50/TD	43.4 ± 7.7	47.2 ± 10.0	<b>48.9 ± 10.5</b>
PR/pdf 80/TD	36.3 ± 7.8	46.6 ± 10.6	47.7 ± 12.1
PR/pdf 20/TL	47.7 ± 7.7	49.4 ± 8.6	51.3 ± 8.4
PR/pdf 50/TL	46.3 ± 8.4	50.1 ± 9.5	<b>53.2 ± 9.3</b>
PR/pdf 80/TL	38.1 ± 8.7	45.8 ± 9.9	49.1 ± 11.7
PR/pdf 20/SA	68.6 ± 5.9	70.9 ± 6.7	70.1 ± 6.0
PR/pdf 50/SA	74.4 ± 7.6	77.6 ± 8.9	<b>78.2 ± 9.3</b>
PR/pdf 80/SA	71.0 ± 10.6	75.2 ± 11.7	75.4 ± 11.9

**Tableau 7.1** : Pourcentages de recouvrement PR (%) inter-examen, selon le schéma d'acquisition et le percentile de densité de fibres pdf (%). En bleu les meilleures valeurs obtenues.

### 7.3.2 Volume Moyen

Les VM du tractus corticospinal, obtenus avec les quatre algorithmes, selon le nombre de directions et le seuil de percentile sont résumés dans le tableau 7.2. Pour l'algorithme STT, il y a une augmentation significative de VM entre 6 et 15 directions ( $p < 10^{-6}$ ,  $p < 10^{-6}$ ,  $p < 10^{-6}$ ), entre 6 et 32 directions ( $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ,  $p < 10^{-6}$ ) dans les trois cas de seuils de percentile. Toutefois, une différence significative entre 15 et 32 directions ( $p=0,015$ ) n'est observée que dans le cas du percentile 20%. Pour TD, les résultats montrent une augmentation significative de VM entre 6 et 32 directions ( $p=0,04$ ,  $p=0,02$ ) en cas de seuil de percentile égal à 20% et 50%, entre 6 et 32 ( $p = 0,03$ ) dans le cas du seuil de percentile 50%. Pour TL, on observe une augmentation significative de VM entre 15 et 32 directions ( $p=0,04$ ), en cas de seuil de percentile 80 %. Pour SA, il n'y a pas d'augmentation significative de VM selon le schéma d'acquisition.

Nombre de directions	6	15	32
VM/pdf 20/STT	14941.1 ± 1264.9	18224.8 ± 3868.9	16764.8 ± 3318.8
VM/pdf 50/STT	8417.8 ± 1672.1	9830.33 ± 1838.6	9566.1 ± 1604.8
VM/pdf 80/STT	3276.8 ± 618.4	3821.9 ± 686.7	3740.6 ± 608.2
VM/pdf 20/TD	24186.8 ± 3519.8	24211.5 ± 4246.7	25796.4 ± 4457.4
VM/pdf 50/TD	12798.3 ± 1853.2	13029.3 ± 2150.9	13777.3 ± 2322.7
VM/pdf 80/TD	5038.7 ± 734.9	4971.4 ± 848.6	5322.5 ± 843.6
VM/pdf 20/TL	21355.5 ± 2804.2	20849.25 ± 2917.1	21194.93 ± 2889.5
VM/pdf 50/TL	11533.6 ± 1424.7	11325.1 ± 1552.4	11728.1 ± 1427.6
VM/pdf 80/TL	4531.6 ± 555.9	4417.5 ± 531.0	4603.7 ± 560.1
VM/pdf 20/SA	34223.5 ± 3673.7	34067.6 ± 3749.1	33841.0 ± 3597.3
VM/pdf 50/SA	18229.4 ± 2258.8	17807.0 ± 1965.0	17766.2 ± 1982.3
VM/pdf 80/SA	7038.9 ± 874.8	6976.2 ± 733.8	6931.3 ± 766.7

**Tableau 7.2 :** Le volume moyen VM (mm<sup>3</sup>) du tractus corticospinal, selon le nombre de directions et le seuil de percentile (pdf (%)).

### 7.3.3 Variation de Volume

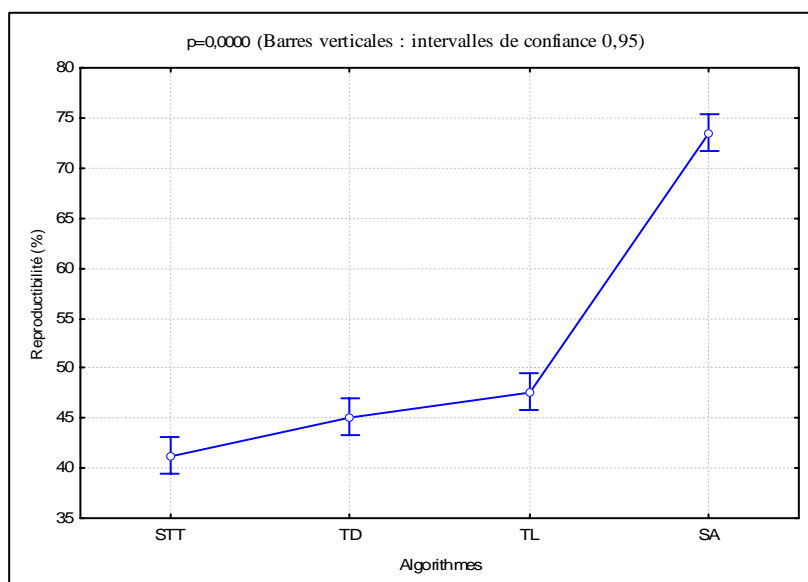
Pour la VV les résultats sont résumés dans le tableau 7.3. Il n'y a pas de différence significative selon les schémas d'acquisition entre l'examen à t=0 et t=1mois, pour tous les seuils de percentiles et pour STT, TD, et TL. Toutefois, pour SA, une différence significative de VV entre les schémas d'acquisition 6 et 32 a été observée pour tous les seuils de percentile (p=0,016, p=0,018, p=0,026) et entre 6 et 15 directions dans le cas des seuils de percentile 50% et 80% (p = 0,014, p=0,027).

Nombre de directions	6	15	32
VV/pdf 20/STT	9.1 ± 20.3	0.8 ± 24.3	4.2 ± 31.0
VV/pdf 50/STT	7.8 ± 15.9	2.8 ± 23.2	4.1 ± 25.4
VV/pdf 80/STT	6.9 ± 16.7	2.2 ± 22.2	3.7 ± 23.7
VV/pdf 20/TD	2.6 ± 14.6	1.9 ± 22.1	12.4 ± 32.1
VV/pdf 50/TD	3.8 ± 16.7	2.1 ± 19.5	10.4 ± 26.9
VV/pdf 80/TD	6.9 ± 16.7	2.2 ± 22.2	3.7 ± 23.7
VV/pdf 20/TL	1.4 ± 12.0	1.5 ± 14.6	0.8 ± 19.2
VV/pdf 50/TL	1.2 ± 11.6	2.3 ± 14.4	0.2 ± 13.4
VV/pdf 80/TL	1.1 ± 12.0	3.4 ± 13.2	0.5 ± 13.7
VV/pdf 20/SA	5.0 ± 9.9	0.8 ± 7.9	3.6 ± 7.3
VV/pdf 50/SA	5.0 ± 10.4	4.4 ± 5.8	4.4 ± 5.8
VV/pdf 80/SA	5.7 ± 11.5	3.8 ± 5.7	3.6 ± 8.1

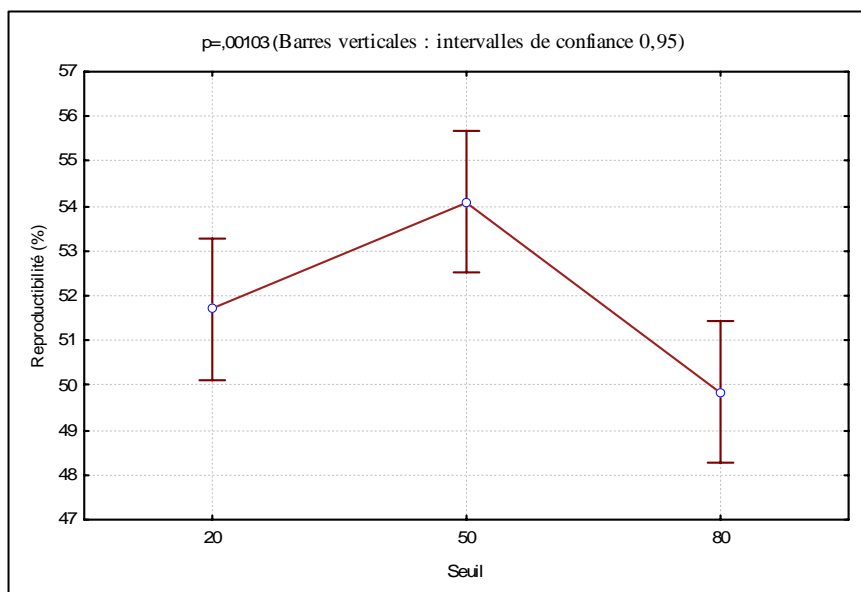
**Tableau 7.3 :** Variation de volume VV (%), en fonction du nombre de directions et du seuil de percentile (pdf (%))

### 7.3.4 Comparaison entre les algorithmes

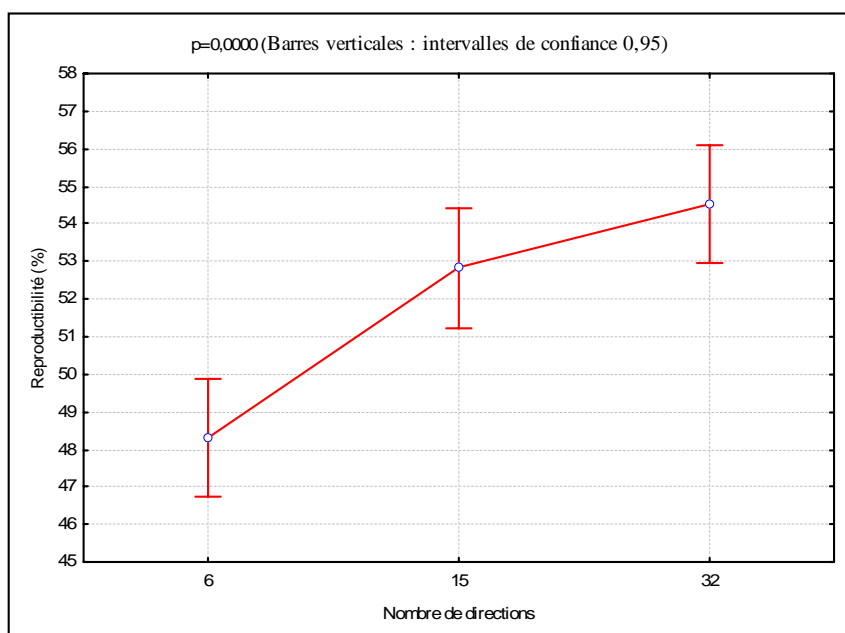
L'étude statistique globale sur la reproductibilité, tenant compte des trois facteurs: algorithmes, nombre de directions et le seuil de percentile (pdf) montre des effets significatifs pour ces trois facteurs ( $p < 10^{-6}$ ; Figure 7.3, Figure 7.4, Figure 7.5). L'étude montre qu'il y a une différence significative dans les résultats de reproductibilité entre les quatre algorithmes ( $p < 10^{-6}$ ; Figure 7.3). L'algorithme SA offre la meilleure reproductibilité alors que STT donne la plus médiocre. Les résultats obtenus avec l'algorithme TL sont meilleurs que ceux obtenus avec l'algorithme TD. Le choix du seuil de percentile améliore la reproductibilité comme nous pouvons le voir dans la figure 3. Pour l'algorithme SA, la reproductibilité obtenue avec le percentile de densité de fibres 50% sont meilleurs que ceux obtenus avec d'autres seuils. Il y a une différence significative entre les seuils de percentile 20% et 50% ( $p = 0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ), 50% et 80% ( $p=0,007$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,002$ ) dans le cas de l'algorithme SA pour 6, 15 et 32 directions. Pour l'algorithme STT, une différence significative n'est observée qu'entre les pdf 20% et 80% ( $p < 10^{-6}$ ) pour les 6 directions, entre les pdf de 50% et 80% ( $p < 10^{-6}$ ,  $p=0,032$ ) pour les 6 et 32 directions. Pour l'algorithme TD, il y a une différence significative entre les seuils de percentiles 20% et 80% ( $p < 10^{-6}$ ) pour les 6 directions, entre les pdf 50% et 80% ( $p < 10^{-6}$ ) pour les 6 directions et entre les seuils de percentile 20% et 50% ( $p=0,014$ ) dans le cas de 32 directions. Pour l'algorithme TL, il y a une différence significative entre les seuils de percentile 20% et 80% ( $p < 10^{-6}$ ,  $p=0,034$ ) pour 6 à 15 directions, entre les seuils de percentile 50% et 80% ( $p < 10^{-6}$ ,  $p=0,002$ ,  $p < 10^{-6}$ ) pour 6, 15 et 32 directions. L'étude statistique sur le volume montre un effet significatif du facteur algorithme ( $p < 10^{-6}$ ; figure 7.6), du seuil de percentile ( $p < 10^{-6}$ ) et une interaction significative entre les algorithmes et le nombre de directions ( $p < 0,01$ ) et entre les algorithmes et le seuil du percentile utilisé ( $p < 10^{-6}$ ). L'effet nombre de directions sur le volume est en revanche non significatif ( $p=0,057$ ), (figure 7.7).



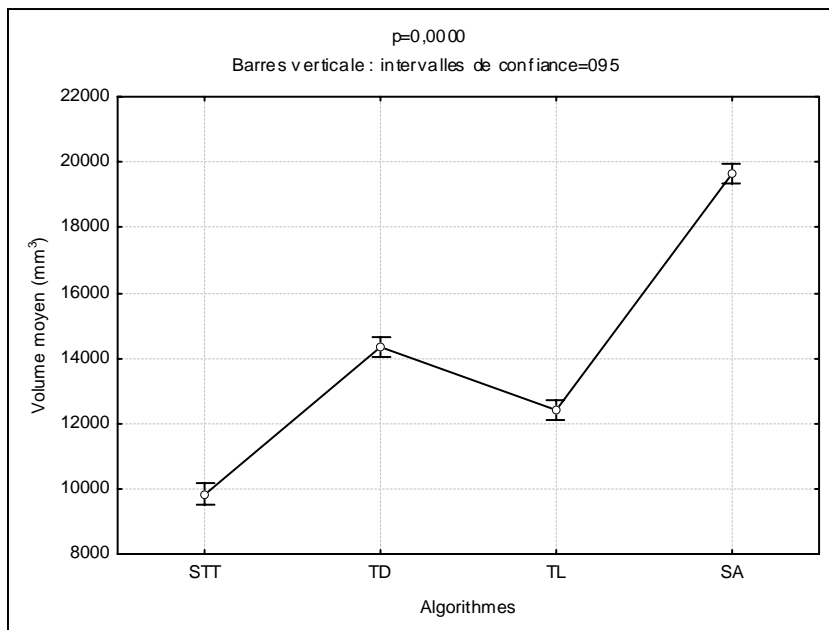
**Figure 7.3 :** Effet de l'algorithme sur les résultats de la reproductibilité, ( $p < 10^{-6}$ )



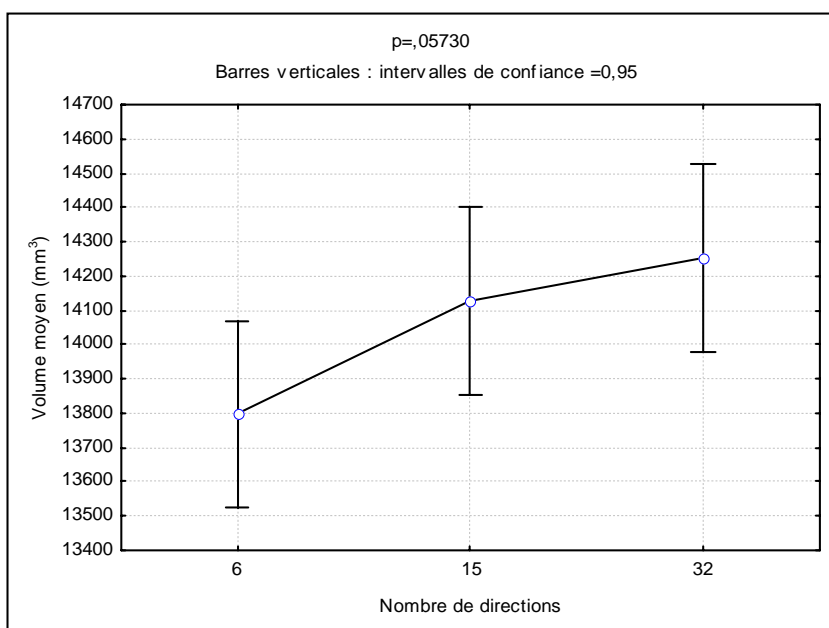
**Figure 7.4 :** Effet du seuil sur les résultats de la reproductibilité, ( $p = 0,001$ )



**Figure 7.5 :** Effet de nombre de directions (6, 15, 32) sur les résultats de la reproductibilité, ( $p < 10^{-6}$ )



**Figure 7.6:** Effet algorithme sur le volume moyen du tractus corticospinal, ( $p < 10^{-6}$ )



**Figure 7.7 :** Effet du nombre de directions (6, 15 ou 32 directions) sur le volume du tractus corticospinal.

## 7.4 Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer la stratégie de suivi de fibre en termes du schéma d'acquisition et de type d'algorithmes. Nous avons étudié l'un des principaux faisceaux anatomiquement bien défini et ayant un intérêt neurochirurgical: le faisceau corticospinal.

L'étude de reproductibilité montre une fiabilité croissante en fonction du nombre de directions utilisées lors de l'acquisition, de la méthode de tractographie et du seuil du percentile.

Cette étude montre que la reproductibilité est significativement plus faible dans les techniques déterministes (PR<60%), suggérant que le bruit dans les données limite la tractographie déterministe causant ainsi des trajectoires erronées. En effet, les résultats montrent que l'algorithme SA est plus reproductible (PR>70%,  $p<10^{-6}$ ). La mauvaise reproductibilité de la tractographie déterministe mono-tenseur peut être liée à la technique d'acquisition DTI, qui souffre d'artefacts, des effets de volume partiel, des erreurs de propagation et de la contamination du tenseur par les configurations complexe de fibre en sein du même voxel (croisement, embranchement...). Néanmoins cette variabilité sera spécifique au faisceau étudié. Ainsi, un faisceau de fibres serrées sans contamination par des tractus voisins sera reproduit de façon plus fiable que celui qui a des embranchements ou des croisements.

L'augmentation de la reproductibilité avec le nombre de directions est en adéquation avec la littérature (Xing et al. 1997, Jones et al. 1999, Skare et al. 2000), montrant que les acquisitions à 15 et 32 directions sont beaucoup moins sensibles au bruit que celles obtenues avec le minimum de 6 directions. En outre, une augmentation du volume moyen avec la résolution angulaire a été observée. Cette augmentation est très significative entre 6 et 15 ou 32 directions, et non significative entre 15 et 32 directions. Il semble donc que la résolution angulaire a un effet sur le pourcentage de recouvrement et sur le volume moyen. Nous pouvons déduire que l'augmentation du nombre de directions permet de détecter plus de fibres jusqu'à un certain niveau de résolution angulaire probablement situé entre 15 et 32 directions, ceci est en accord avec une amélioration du rapport signal-bruit (RSB). D'autre part, l'effet de l'algorithme sur le volume est observé. Les VM diffèrent d'un algorithme à un autre, c'est dans le cas de l'algorithme SA que les volumes moyens sont les plus importants.

Le choix des paramètres adéquats dans les méthodes de tractographie a un impact sur les résultats de la reproductibilité. Dans cette étude, nous avons obtenu la meilleure reproductibilité lorsque nous avons choisi un percentile de densité de fibres égal à 50%. En plus de ce paramètre, les seuils des critères d'arrêt sont des paramètres importants pour assurer un suivi précis de fibres. Pour contrôler le suivi de fibres aussi bien que possible, nous avons utilisé les mêmes critères d'arrêt pour tous les algorithmes.

D'autre part, l'acquisition EPI est très sensible aux courants de Foucault induits par les larges gradients de diffusion, ce qui entraîne des distorsions d'image (Mangin et al. 2002, Haselgrove et al. 2002). Ces distorsions d'image sont considérablement réduites par l'acquisition SENSE (Bammer et al. 1996). Néanmoins, les distorsions des images liées à des courants de Foucault doivent être corrigées (Mangin et al. 2002) avant le recalage 3D volume. Ce qui a été fait dans cette étude.

La cartographie de connectivité du cerveau humain en un temps d'acquisition raisonnable est un défi difficile à relever. En effet, la tractographie est un problème mathématiquement mal

posé particulièrement sensible au bruit des données DTI. De nombreuses études ont étudié les paramètres d'imagerie optimaux pour la mesure de la diffusion (Xing et al. 1997, Mangin et al. 2002) et l'estimation de l'orientation des fibres (Alexander et al. 2005). Plusieurs auteurs conseillent d'augmenter le nombre de directions. Cependant, acquérir des données d'imagerie à haute résolution angulaire (Wedeen et al, 2000, Wedeen et al, 2005, Frank et al. 2001, Tuch et al. 2002, Tuch. 2004) n'est pas toujours possible sur les dispositifs cliniques actuels avec des temps d'acquisition raisonnables.

Comme nous l'avons observé dans cette étude l'une des raisons de bons ou mauvais résultats de la reproductibilité peut être liée au choix de l'algorithme de tractographie. La DTI ne peut pas résoudre les fortes courbures de fibres, ni les configurations complexes au sein d'un voxel. L'augmentation du nombre de gradients de directions d'acquisition, avec optimisation du temps d'acquisition et en utilisant des algorithmes de tractographie plus sophistiqués pourrait conduire à de meilleurs résultats.

### **7.5 Conclusion**

Les résultats de cette étude montrent clairement que la reproductibilité des méthodes de tractographie peut être améliorée en utilisant des algorithmes plus efficaces et aussi en augmentant la résolution angulaire des acquisitions. Le choix adéquat du seuil de percentile utilisé pour la sélection des fibres améliore considérablement les résultats. L'algorithme SA produit des tractus plus volumineux et de ce fait présente un meilleur recouvrement que les algorithmes déterministes, même si comme nous l'avons vu, les trois algorithmes déterministes utilisés présentent des reproductibilités différentes. Ils restent cependant médiocres par rapport à celles obtenus avec l'algorithme SA. L'augmentation de la résolution angulaire permet d'améliorer les résultats de reproductibilité vraisemblablement du fait d'une amélioration de l'estimation du tenseur avec la résolution angulaire.

Le chapitre suivant exposera les résultats d'une analyse d'asymétrie du faisceau corticospinal et sa relation avec la dominance manuelle.

## Chapitre 8 Asymétrie du faisceau corticospinal et sa relation avec la latéralité

### 8.1 Introduction

La tractographie de la SB est une technique prometteuse pour des applications cliniques. La connaissance de l'organisation architecturale et de la connectivité peut contribuer à une meilleure compréhension de l'anatomie du cerveau, à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques. La tractographie peut être utile pour évaluer la façon dont l'organisation du cerveau est affectée par les maladies. Dans certaines maladies, l'asymétrie entre les faisceaux concernés devrait être supérieure à celle des sujets sains.

L'asymétrie physiologique dans le cerveau est jugée importante pour permettre aux deux hémisphères de se spécialiser et de fonctionner plus efficacement. L'asymétrie du cerveau a été observée chez les animaux et les humains d'une manière structurelle, fonctionnelle et comportementale. Cette latéralisation est censée provenir de facteurs d'évolution, héréditaires, de développement, d'expérience et enfin éventuellement de conditions pathologiques (Regan et al. 2009).

L'objectif de cette étude (Tensaouti et al. 2009) est d'examiner chez des sujets sains les degrés d'asymétries macro et microstructurale du faisceau corticospinal (CST) et leur relation avec la dominance manuelle chez 11 sujets sains en utilisant la tractographie probabiliste. La FA, les indices de diffusion (moyenne, parallèle et perpendiculaire), les indices de linéarité, de planarité, et de sphéricité du tenseur (Westin et al. 1997) et le volume des voies corticospinales ont été quantifiés. La diffusion moyenne fournit l'amplitude globale de la diffusion de l'eau et elle est un indicateur sensible aux changements de maturation dans le tissu cérébral. En outre, la diffusivité perpendiculaire fournit un substitut plus précis des changements liés à la myélinisation, alors que la diffusivité parallèle est plutôt liée aux caractéristiques intrinsèques des axones ou des changements dans l'espace extraaxonal / extracellulaire (Mukherjee et al. 2002, Song et al. 2009, Hasan et al. 2006, Beaulieu et al. 2002). En utilisant les mesures de diffusion géométrique ( $C_l$ ,  $C_p$ ,  $C_s$ ), la cohérence de la direction locale peut être déterminée.

### 8.2 Matériels et Méthodes

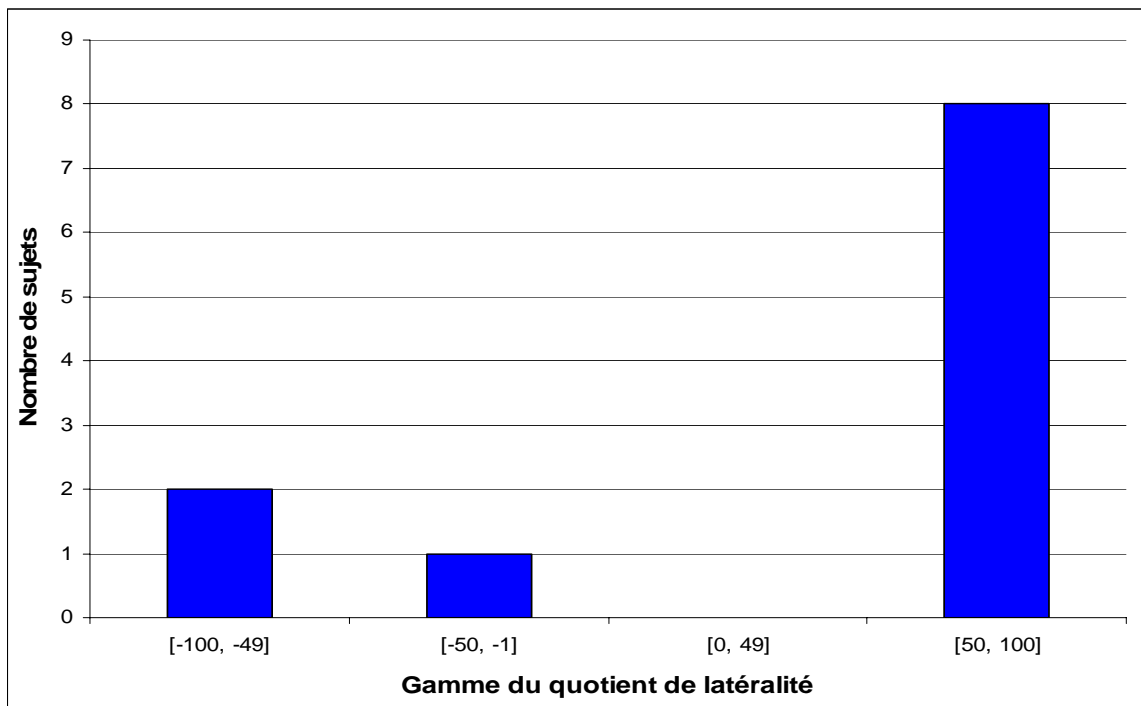
#### 8.2.1 Données IRM

La population et les acquisitions utilisées pour cette analyse sont identiques à celles exposées dans le chapitre 6. Nous avons choisi d'utiliser que les données de diffusion à 32 directions.



## 8.2.2 Evaluation de la dominance

La dominance a été évaluée selon un questionnaire d'auto-évaluation de latéralisation. Il consiste en l'inventaire de la préférence manuelle d'Edimbourg (Oldfield. 1971). L'inventaire se compose de différentes questions. A chaque question une réponse à la préférence manuelle doit être donnée. Un quotient de latéralité (LQ) a été attribué à chaque participant selon la formule suivante :  $LQ = (D-G) \times 100 / (D + G)$ , où D et G sont les scores totaux des questions auxquelles les réponses sont soit «juste droite» et «juste gauche », respectivement. Le coefficient de latéralité LQ s'étend de -100 pour le gaucher extrême à +100 pour le droitier extrême. Le degré de latéralité pour les participants aussi bien les droitiers que les gauchers peut donc être quantifié par la valeur absolue de LQ. La population contient 8 droitiers et 3 gauchers. Les gauchers ont un LQ qui varie entre -50 et -100, avec une moyenne de -77,33, tandis que les droitiers ont un LQ qui varie entre 62 et 100, avec une moyenne égale à 86. (Figure 8.1).



**Figure 8.1 :** Répartition du groupe en fonction des valeurs de LQ.

## 8.2.3 Reconstruction du faisceau corticospinal (CST)

Tous les post-traitements ont été effectués avec le logiciel Sisyphe. La reconstruction du faisceau corticospinal a été accomplie en utilisant l'algorithme probabiliste (SA) décrit au chapitre 5 et basé sur la méthode de Hagmann et al. (2003).

La méthode de reconstruction du CST est identique à celle décrite dans le chapitre 7. Pour chaque reconstruction, nous avons estimé huit paramètres : volume (VO), FA, diffusion moyenne (MD), diffusion parallèle (PAD), diffusion perpendiculaire (PED) et les indices de

linéarité ( $C_l$ ), planarité ( $C_p$ ) et sphéricité ( $C_s$ ). Le tractus est transformé en ROI en masquant les voxels traversés par les trajectoires et une valeur moyenne de FA, MD, VO, PED ... a été extraite. Pour quantifier les différences entre la droite (D) et la gauche (G), nous avons défini huit indices d'asymétrie:  $AIX = (X_D - X_G)/(X_D + X_G)$ . Où X = FA, VO, MD, PAD, PED, Cl, Cp ou Cs. Cet indice est calculé dans trois cas, selon trois seuils de percentiles : 20%, 50% ou 80%. Les asymétries positives indiquent que le paramètre est plus élevé du côté droit. Les asymétries peuvent varier entre -1 et 1.

### 8.2.4 Analyse statistiques

Après le test de normalité, les différences hémisphériques pour les paramètres de diffusion mesurés (FA, la MD, PAD et PED, Cl, Cp et Cs) ont été examinés individuellement à l'aide de test de T de Student, avec un seuil de significativité statistique fixé à 5%. Nous avons étudié la corrélation de l'ensemble des huit indices avec le quotient de la latéralité (LQ) en calculant le coefficient de corrélation (Pearson et Spearman). Toutes les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel Statistica (Statsoft, Version 7).

## 8.3 Résultats

### 8.3.1 Asymétrie de la fraction d'anisotropie

Dans l'ensemble du groupe, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Une asymétrie d'anisotropie à gauche a été observée dans les trois seuils de percentiles 20%, 50% ou 80%,  $p=0,0006$ ,  $p=0,0003$ ,  $p=0,0044$  ; Figures 8.3, 8.4, 8.5). Nous avons également corrélé l'index d'asymétrie avec le quotient de la latéralité (LQ) aucune corrélation n'a été trouvé.

Indice de l'asymétrie	Ensemble du gorupe (%)	Droitiens (%)	Percentile (%)
AIFA	$2.2 \pm 1.6$	$1.9 \pm 1.3$	80
AIVO	$1.6 \pm 3.0$	$1.8 \pm 5.3$	80, 20
AIMD	$1.5 \pm 0.8$	$1.3 \pm 0.5$	80
AIPAD	$0.6 \pm 0.8$	$0.5 \pm 0.7$	50
AIPED	$1.4 \pm 1.2$	$1.4 \pm 0.8$	80
AICL	$1.6 \pm 1.6$	$1.3 \pm 1.7$	80
AICP	$3.8 \pm 1.7$	$5.0 \pm 2.3$	50, 80
AICS	$3.0 \pm 1.9$	$2.9 \pm 1.7$	80

**Figure 8.1 :** La valeur moyenne absolue la plus élevée de l'indice de l'asymétrie et le pdf (percentile de densité de fibres) correspondant dans toute la population et dans la population droitrière.

Dans le sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice d'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Une asymétrie d'anisotropie à gauche plus élevée que celle de droite a été observée dans les trois cas (seuils de percentile 20%, 50% ou 80%,  $p=0,005$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,008$ ). La corrélation entre l'indice d'asymétrie et le LQ est modérée (coefficient de corrélation 0,65,  $p=0,07$ , en cas du percentile de densité de fibre 80%, Figure 8.6).

### 8.3.2 Asymétrie de la diffusion moyenne

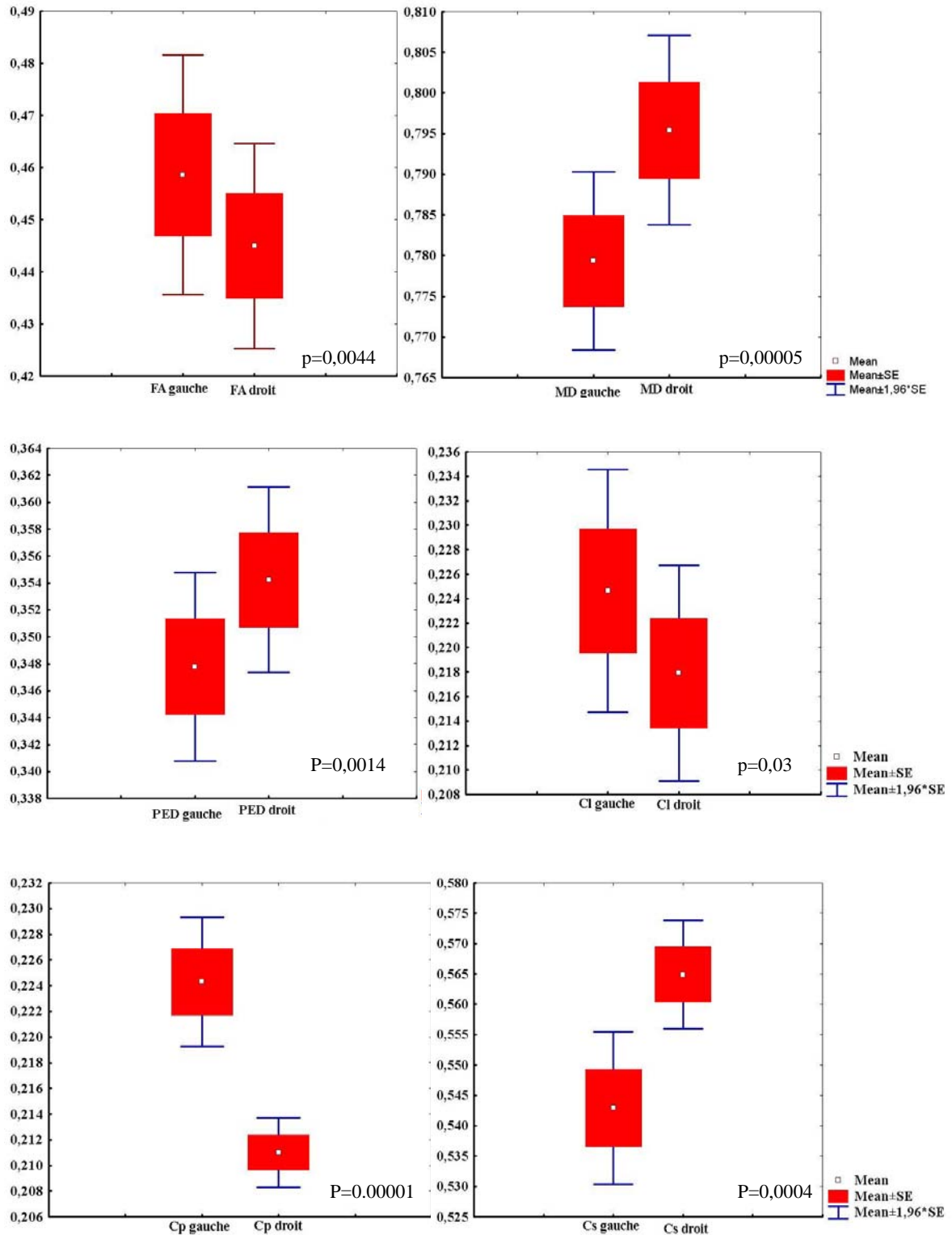
La plus grande valeur moyenne absolue de l'index d'asymétrie pour l'ensemble du groupe est donnée dans le tableau 8.1. Une MD plus élevée du côté droit a été trouvée le long du CST dans les trois cas (seuil de percentile 20%, 50% ou 80%,  $p=0,0007$ ,  $p=0,00008$ ,  $p=0,00005$  ; Figures 8.3, 8.4, 8.5). Nous avons également corrélié l'indice de l'asymétrie avec le LQ et nous avons trouvé une corrélation modérée en cas du percentile 20% (coefficient de corrélation 0,59,  $p=0,05$  ; Figure 8.6).

Dans le sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice d'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Une MD plus élevée du côté droit a également été constatée dans les trois cas (seuil de percentile 20%, 50% ou 80%,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0005$ ,  $p=0,00002$ ). La corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ est faible (coefficient de corrélation 0,55 ;  $p=0,16$  ; seuil de percentile égal à 80%).

### 8.3.3 Asymétrie du volume

Dans l'ensemble du groupe, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Il n'y a pas de différence significative entre côté droit et gauche quelque soit le seuil de percentile. Nous avons également corrélié l'indice de l'asymétrie avec le LQ, nous trouvons une corrélation faible (coefficient de corrélation -0,53,  $p=0,08$  ; en cas du seuil de percentile 80%).

Dans le sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie de volume est donnée dans le tableau 8.1. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux côtés et ce quelque soit le seuil de percentile et aucune corrélation entre l'indice d'asymétrie et le LQ n'a été trouvée.



**Figure 8.2 :** Différences significative entre les côtés droit et gauche du faisceau corticospinal : FA, MD ( $10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), PED ( $10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), Cl, Cp, Cs. Seuil de percentile 80%.

### 8.3.4 Asymétrie de la diffusion parallèle

Dans l'ensemble du groupe, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Il n'existe pas de différence statistique entre le côté droit et gauche. Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'indice de l'asymétrie et le LQ.

La plus grande valeur moyenne absolue de l'indice d'asymétrie de le sous groupe de droitiers est donnée dans le tableau 8.1. Il n'y a pas de différence significative entre le côté droit et gauche et pas de corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ.

### 8.3.5 Asymétrie de la diffusion perpendiculaire

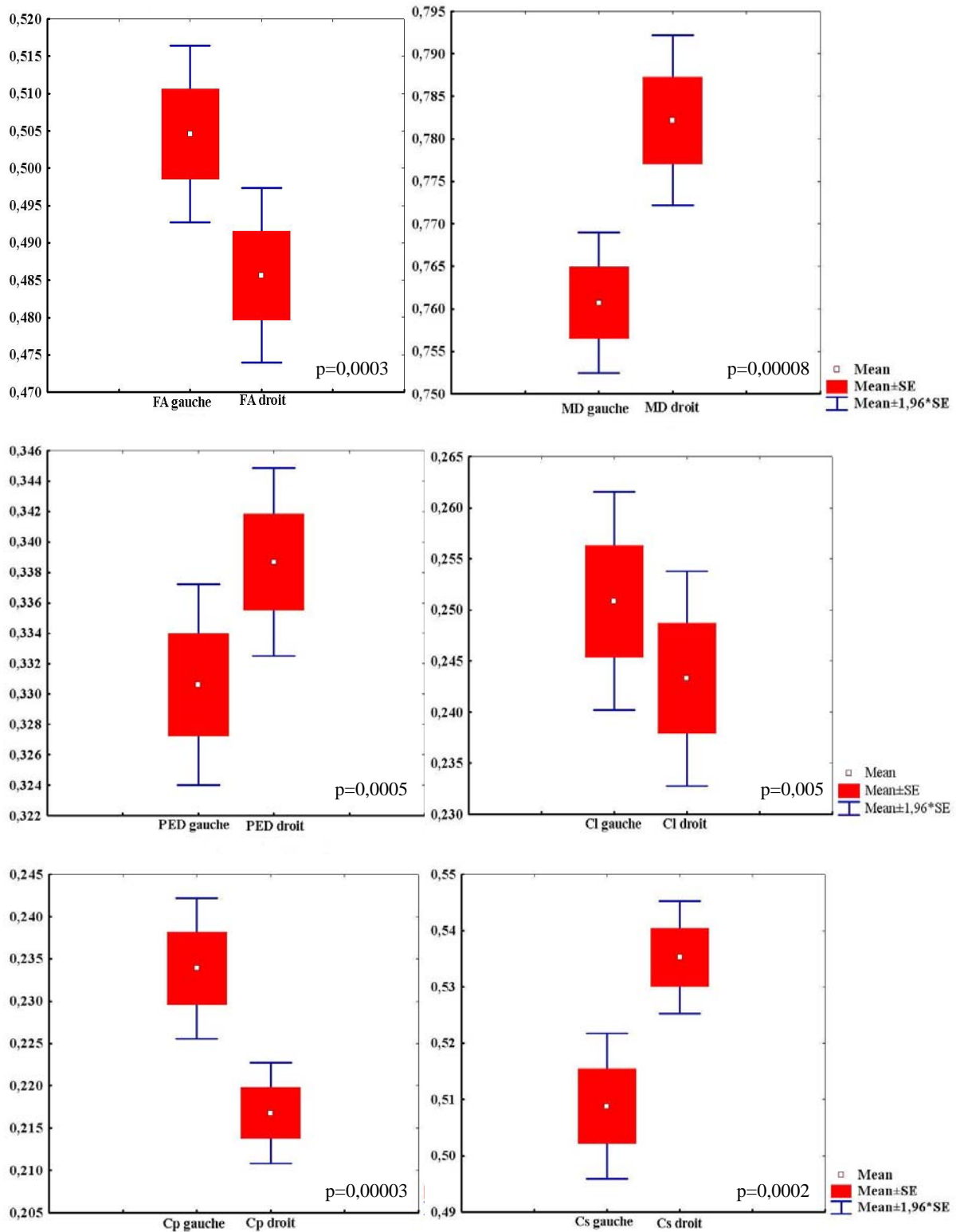
Dans l'ensemble du groupe, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. La PED est plus élevée du côté droit dans les trois cas (seuils de percentile 20%, 50% ou 80% ;  $p=0,007$ ,  $p=0,0005$ ,  $p=0,0014$  ; Figures 8.3, 8.4, 8.5). Cependant, une faible corrélation a été trouvée entre l'indice de l'asymétrie avec le LQ uniquement dans le cas du seuil de percentile égal à 50% (coefficient de corrélation  $-0,50$  ;  $p=0.1$ ).

Dans le sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. La PED est plus élevée du côté droit dans deux cas (seuil de percentile égal à 50%, 80% ;  $p=0,011$  et  $p=0,009$ ). Néanmoins, aucune corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ n'a été trouvée.

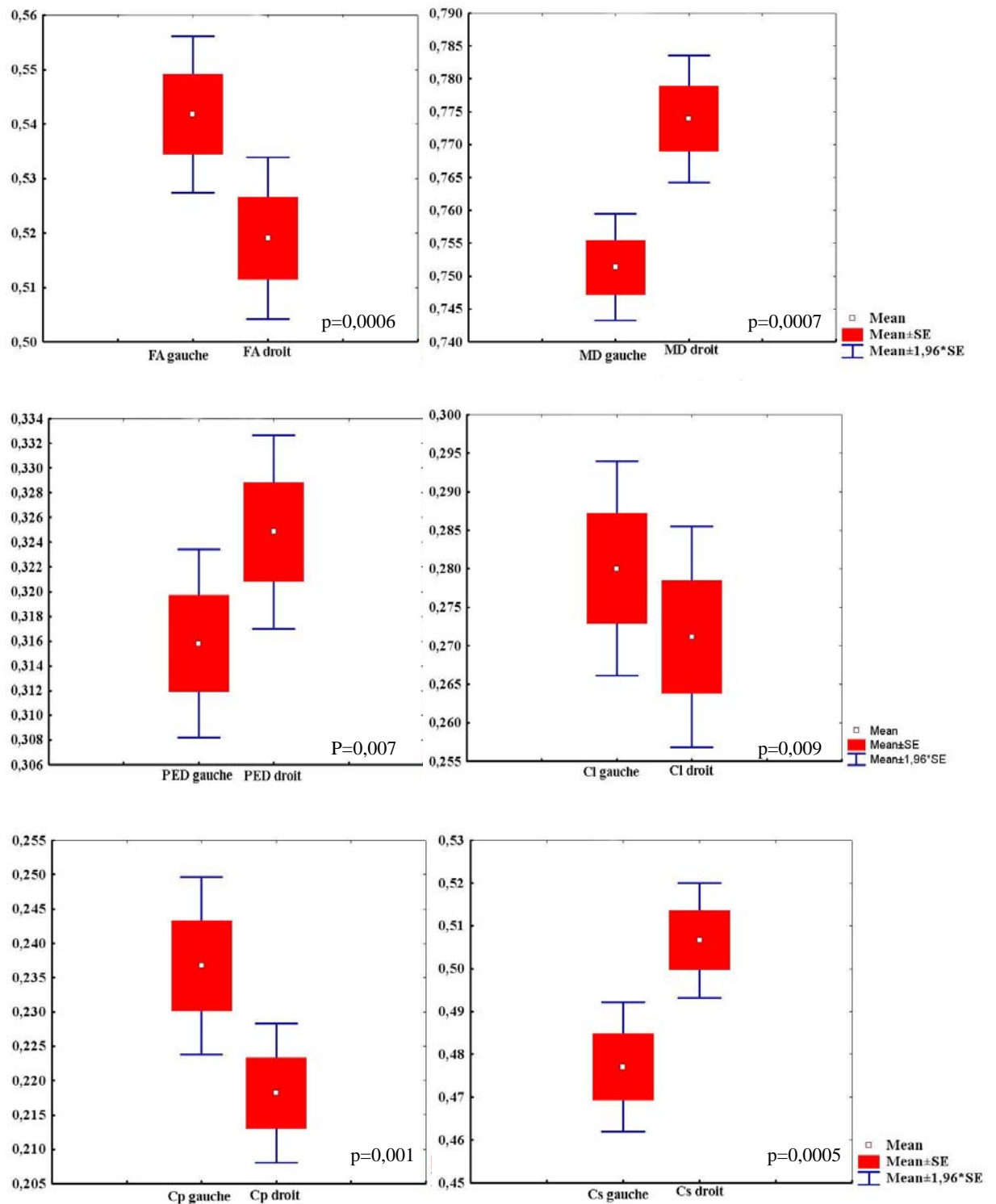
### 8.3.6 Asymétrie du coefficient de linéarité

Dans l'ensemble du groupe, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Le  $C_1$  est significativement plus élevé à gauche dans les trois cas (seuils de percentile 20%, 50% ou 80% ;  $p=0,009$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,03$ , Figures 8.3, 8.4, 8.5). La corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ est modérée (coefficient de corrélation  $0,58$  ;  $p=0.06$  pour un seuil de percentile de 80%).

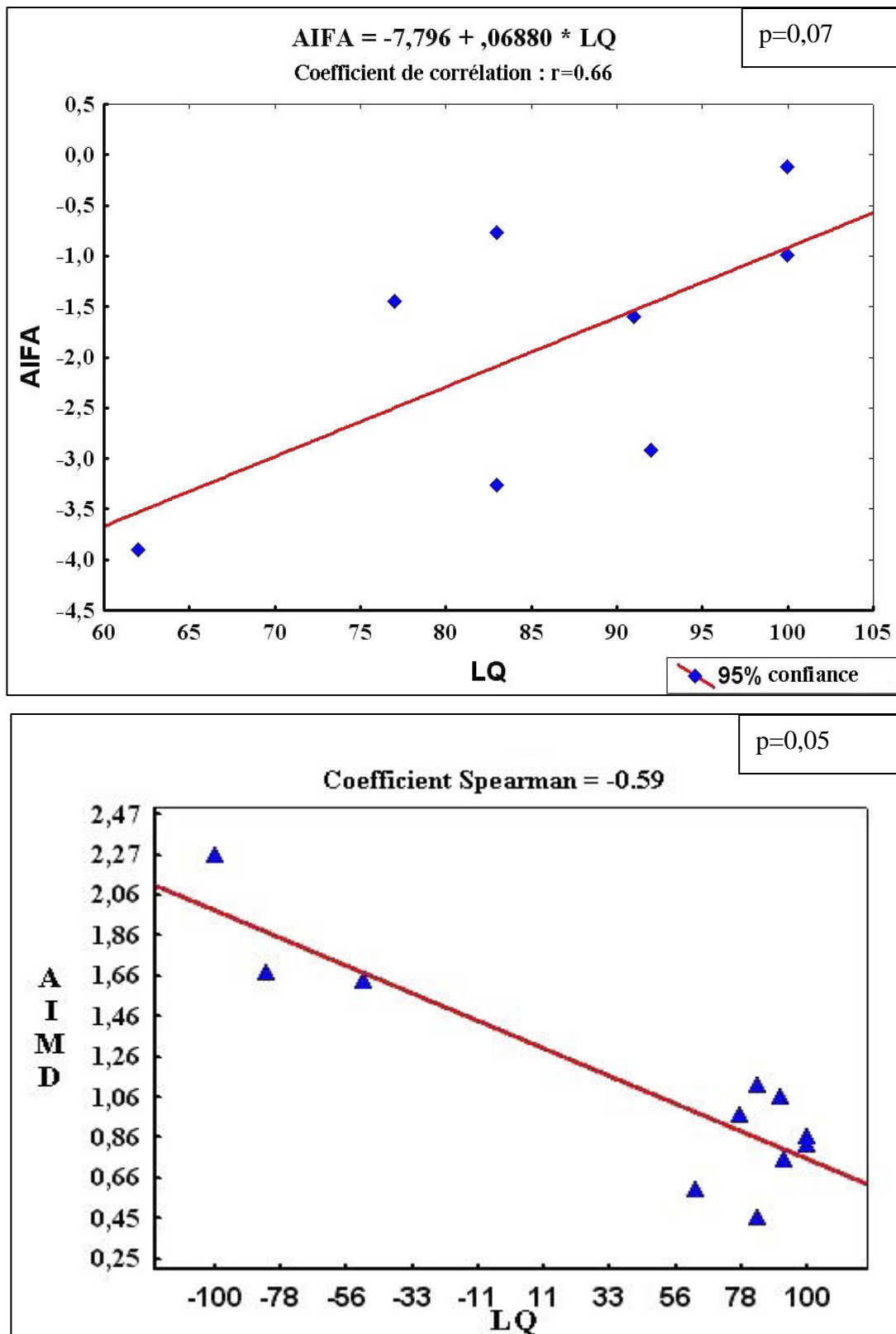
Dans le sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 7.1. Le  $C_1$  est significativement plus élevé à gauche uniquement pour le seuil de percentile de 80%. La corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ est faible (coefficient de corrélation  $0.48$  ;  $p=0.2$  ; seuil de percentile égal à 80%).



**Figure 8.3 :** Différences significatives entre les côtés droit et gauche du faisceau corticospinal : FA, MD ( $10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), PED ( $10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), CI, Cp, Cs. Seuil de percentile de 50%.



**Figure 8.4 :** Différences significatives entre les côtés droit et gauche du faisceau corticospinal : FA, MD ( $10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), PED ( $10^{-3} \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), CI, Cp, Cs. Seuil de percentile de 20%.



**Figure 8.5 :** Étude de corrélation entre les différents indices et le LQ pour les trois seuils de percentile (20%, 50% et 80%). La figure du haut montre une corrélation moyenne entre l'indice de l'asymétrie de la FA (AIFA) et le LQ. La figure du bas montre une corrélation moyenne entre l'indice de l'asymétrie de MD (AIMD) et le LQ.



### 8.3.7 Asymétrie de l'indice planaire

La plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie pour l'ensemble du groupe est donnée dans le tableau 8.1. Une asymétrie à gauche a été observée pour les trois seuils de percentile 20%, 50% ou 80% ( $p=0,001$ ,  $p=0,00003$ ,  $p=0,00001$ , Figures 8.3, 8.4, 8.5). Aucune corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ n'a été trouvée.

Dans la sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice d'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Une asymétrie gauche de  $C_p$  a été trouvée dans les trois cas (seuil de percentile 20%, 50% ou 80% ;  $p=0,0005$ ,  $p=0,0002$ ,  $<10^{-6}$ ). La corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ est faible (coefficient de corrélation est de 0,59 ;  $p=0.1$  ; seuil de percentile 50%).

### 8.3.8 Asymétrie du coefficient de sphéricité

Dans l'ensemble du groupe, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice de l'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Le  $C_s$  est plus élevé du côté droit pour les trois seuils de percentile (20%, 50% ou 80% ;  $p=0,0005$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0004$  ; FigureS 8.3, 8.4, 8.5). Aucune corrélation entre l'indice de l'asymétrie et le LQ n'a été trouvée.

Dans la sous groupe de droitiers, la plus grande valeur moyenne absolue de l'indice d'asymétrie est donnée dans le tableau 8.1. Une sphéricité plus élevée à droite a été trouvée le long du CST pour les trois seuils de percentile (20%, 50% ou 80% ;  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ). Cependant, aucune corrélation entre l'index d'asymétrie et le LQ n'a été trouvée.

## 8.4 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les distributions des différents paramètres de diffusion dans le CST reconstruit à partir des données DTI (1.5T) et obtenues à partir de sujets sains. Les paramètres que nous avons examinés sont la FA, PED, PAD, MD,  $C_i$ ,  $C_p$ ,  $C_s$  et VO. Pour chaque paramètre, nous avons étudié l'asymétrie entre le côté droit et gauche, évaluée à partir des valeurs moyennes des différents indices au sein du faisceau corticospinal. Bien que nous ayons choisi de nous concentrer sur le CST, les méthodes que nous avons appliquées ici peuvent être étendues avec d'autres faisceaux.

Dans cette étude, nous avons constaté que la valeur moyenne absolue des indices d'asymétrie varie entre 0,44 et 3,80% dans l'ensemble du groupe et entre 0,23 à 5,01% dans le sous-groupe de droitiers. Une asymétrie à gauche de la FA,  $C_i$  et  $C_p$  a été identifiée et une asymétrie à gauche de MD, PED et  $C_s$  a été observée dans le groupe étudié et ce quelque soit le seuil du percentile (20%, 50% et 80%). Une corrélation des huit indices avec le LQ n'a été trouvée qu'avec l'indice MD et de manière modérée (Figure 8.6).

L'asymétrie gauche de certains paramètres est en bon accord avec les résultats d'une analyse post-mortem de dix cerveaux humains (Rademacher et al. 2001). En outre, une densité plus élevée de la SB du PLIC (différents types de fibres provenant anatomiquement et fonctionnellement de différentes aires corticales et sous-corticales) dans l'hémisphère gauche

a été démontrée en utilisant une analyse de morphométrie voxel à voxel (Hervé et al. 2006). Une extension de ces résultats a montré une FA élevée dans l'hémisphère gauche et une MD plus élevée dans l'hémisphère droit. Ainsi, les résultats obtenus dans ce travail sont en accord avec les études antérieures qui font état d'une différence significative pour la FA ou la MD (Ardekani et al. 2007, Rosas et al. 2006, Salat et al. 2005, Schwartz et al. 2005).

En conséquence, la FA, qui indique la direction du processus de diffusion, peut refléter le degré d'alignement des axones dans la SB. Par ailleurs, la diffusion perpendiculaire offre un substitut plus précis des changements liés à la myélinisation. Ainsi, les asymétries présentées dans les faisceaux pour FA, MD, PED peuvent être interprétées comme une preuve que les fibres du faisceau corticospinal de l'hémisphère gauche sont plus nombreuses et/ou plus fortement myélinisées que celles de l'hémisphère droit. Ainsi, le CST de l'hémisphère gauche pourrait être non seulement plus volumineux, mais aussi être le siège d'une plus grande densité axonale (Westerhausen et al. 2007).

## 8.5 Conclusion

Le but de cette étude était d'étudier l'asymétrie de la microstructure du faisceau CST. Une asymétrie gauche de la FA, de  $C_1$  et de  $C_p$  a été observée, ce qui supporte les études de neuro-imagerie antérieures. En outre, les MD, PED et  $C_s$  sont plus élevés du côté droit. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de volume, ni de PAD. Par ailleurs, nous constatons une corrélation entre la MD et le LQ dans l'ensemble du groupe seulement.

## Conclusion générale et perspectives

Dans ce manuscrit, nous avons décrits les quatre algorithmes de tractographie implémentés et intégrés au logiciel Sysiphe, puis nous avons détaillé notre participation à une première évaluation qualitative et quantitative internationale de multiples algorithmes de tractographie. A cet effet, nous avons décrit la méthodologie utilisée pour la validation des algorithmes sur des données fantôme (réalité terrain) en décrivant les différentes étapes suivies. Nous pensons que la méthodologie proposée dans cette étude pourrait servir de base d'évaluation des algorithmes existants et nouveaux. Cette étude a montré des résultats insuffisants pour les algorithmes de tractographie basés sur les méthodes mono-tenseurs au passage des régions à un ou plusieurs croisement ou embranchements. Cependant les algorithmes de tractographie basés sur des méthodes de détection des fibres multiples (deux tenseurs, ODF, déconvolution sphérique, PAS-MRI...) ont donné de meilleurs résultats. Les conclusions de cette étude sont à prendre avec précaution étant donnée certaines limitations concernant le fantôme, comme la faible fraction d'anisotropie. Par conséquent une élaboration de fantômes biologiques, des acquisitions post-mortem et une comparaison à des données histologiques sont nécessaires pour une validation efficace des algorithmes de tractographie.

Nous avons présenté une étude d'évaluation de la stratégie de suivi de fibre en termes de schéma d'acquisition et de type algorithme (déterministes mono-tenseur et probabiliste). Nous avons étudié l'un le faisceaux corticospinal.

Les résultats de cette étude montrent clairement que la reproductibilité des méthodes de tractographie peut être améliorée en utilisant des algorithmes plus efficaces et aussi en augmentant la résolution angulaire des acquisitions. Le choix adéquat du seuil de densité de fibres améliore considérablement les résultats. L'algorithme probabiliste produit des tractus plus volumineux et de ce fait présente un meilleur recouvrement que les algorithmes déterministes, même si comme nous l'avons vu, les trois algorithmes déterministes présentent des reproductibilités différentes, elles restent cependant médiocres par rapport à celles obtenues avec l'algorithme probabiliste. L'augmentation de la résolution angulaire permet d'améliorer les résultats de la fiabilité des algorithmes de tractographie étant donné que le l'estimation du tenseur est plus robuste au bruit.

En vu de l'application de la tractographie en clinique et sachant que dans certaines maladies, l'asymétrie entre les faisceaux concernés devrait être modifiée par rapport à celle des sujets sains. Nous avons examiné chez des sujets sains les possibilités d'asymétries macro-et microstructurale du faisceau corticospinal (CST) et sa relation avec la dominance manuelle. Nous avons quantifié l'ensemble de l'asymétrie entre le côté droit et le côté gauche du CST chez 11 sujets sains en utilisant la tractographie probabiliste. Les résultats de cette étude ont montré une asymétrie gauche de la fraction d'anisotropie (FA), de la linéarité ( $C_1$ ) et de l'indice de planarité ( $C_p$ ), ce qui supporte les études de neuro-imagerie antérieures. En outre, la Diffusion moyenne (MD), perpendiculaire (PED) et l'indice de sphéricité ( $C_s$ ) sont plus élevés à droite. Par ailleurs, nous avons constaté une corrélation entre l'indice de l'asymétrie MD et le quotient de latéralité dans l'ensemble du groupe.

Les perspectives de ce travail sont d'abord l'implémentation et le développement d'autres algorithmes de tractographie, ainsi que leur intégration au logiciel Sisyphé pour pouvoir les valider et les utiliser en routine clinique.

Néanmoins comme nous l'avons souligné auparavant, la validation de ces algorithmes n'est pas triviale, il est clair que nous aurons besoin de meilleurs outils pour valider les méthodes de tractographie. Les fantômes comme celui utilisé dans cette thèse (Poupon et al. 2008); sont vraiment utiles et doivent continuer à être développés avec une plus grande complexité géométrique. Un effort particulier doit être également fait pour rendre ces données accessibles à la communauté scientifique. Toutes les collaborations sont importantes car elles permettent de mettre en valeur et de tester nos méthodes ainsi que de spécifier leurs limites.

L'utilisation de fantômes biologiques, ou d'acquisitions post-mortem et une comparaison à des données histologiques pourrait être une autre approche de validation efficace des algorithmes de tractographie.

Le choix d'un modèle de diffusion et d'un algorithme de tractographie efficace en vue d'une utilisation en clinique nécessite des temps d'acquisition courts. A ce jour aucun algorithme de tractographie n'est disponible pour répondre à cette exigence, Cependant les efforts sont à orienter vers cette objectif afin d'améliorer les méthodes d'acquisition d'images et de trouver des solutions mathématiques et informatiques pour accélérer le traitement de données en vu d'un algorithme de tractographie plus robuste aux bruit et plus fiable. Avec les progrès technologiques des machines IRM, le problème du nombre de directions ne sera plus aussi important et il sera donc essentiel de trouver le meilleur compromis entre les paramètres d'acquisition, afin d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit et la meilleure résolution angulaire. De belles perspectives en ce qui concerne les méthodes d'acquisition HARDI en temps réel (Poupon et al. 2007) sont à entrevoir. On peut s'attendre à de nouveaux modèles qui décrivent plus finement la diffusion dans les tissus biologiques. Nous verrons également de nouvelles méthodes d'acquisitions en IRM de diffusion et des développements algorithmiques dans un futur proche, cela nous permettra d'imposer de meilleures contraintes et par conséquent une reconstruction plus précise de l'architecture de la SB.

Les travaux de cette thèse ont été réalisés en utilisant des données d'un imageur 1.5 Tesla. Nous pensons qu'avec les développements de l'IRM à très haut champ magnétique, il y aura de nouveaux jeux de données qui soulèveront de nouvelles problématiques. On trouve de plus en plus d'IRM à 3 et 7 Tesla dans les laboratoires de recherche, qui nécessitent le développement de meilleures acquisitions avec des gradients de diffusion plus puissants et plus rapides. Ces nouveaux imageurs à haut champ, une fois les problèmes de distorsions traités, nous permettront d'atteindre une résolution spatiale plus fine.

## Bibliographie

Aganj, I., C. Lenglet, G. Sapiro, E. Yacoub, K. Ugurbil, et N. Harel (2009). "Multiple q-shell odf reconstruction in q-ball imaging." *MICCAI* 423-431.

Aoki, S., N.K. Iwata, Y. Masutani, et al (2005). "Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis." *Radiat Med* **23**: 195-99.

Alexander, D (2005a). "Multiple-Fibre reconstruction algorithms for diffusion MRI." *Annals of the New York Academy of Sciences* **1046**, 113-133.

Alexander, D., G. Barker, S. Arridge. (2002). "Detection and Modeling of Non-Gaussian Apparent Diffusion Coefficient Profiles in Human Brain Data." *Magnetic Resonance in Medicine* **48**(2), 331-340.

Alexander, D. C. (2005b). "Maximum Entropy Spherical Deconvolution for Diffusion MRI." In proceeding of Image Processing in Medical Imaging 76-87.

Alexander, D.C., G.J Barker (2005). "Optimal imaging parameters for fiber-orientation estimation in diffusion MRI." *Neuroimage* **27**(2):357-367.

Alexander, A. L., K. M. Hasan, M. Lazar, J. S. Tsuruda, et D. L. Parker (2001) "Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* **45**(4), 770-780.

Anderson, A. (2005). "Measurements of Fiber Orientation Distributions Using High Angular Resolution Diffusion Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* **54**, 1194-1206.

Anderson, A. et Z. Ding (2002). "Sub-voxel measurement of fiber orientation using high angular resolution diffusion tensor imaging." In proceeding: Tenth Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, CA.

Assaf, Y., A. Mayk, et Y. Cohen (2000). "Displacement Imaging of Spinal Cord Using q-Space Diffusion-Weighted MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* **44**, 713-722.

Ardekani, S., A. Kumar, G. Bartzokis, U. Sinha. (2007) "Exploratory voxelbased analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging." *Magn. Reson. Imaging* **25**. 154-167.

Assaf, Y., R. Z. Freidlin, G. K. Rohde, et P. J. Basser (2004). "New Modeling and Experimental Framework to Characterize Hindered and Restricted Water Diffusion in Brain White Matter." *Magnetic Resonance in Medicine* **52**, 965-978.

Assaf, Y. et P. J. Basser, (2005). "Composite hindered and restricted model of diffusion (charmed) mr imaging of the human brain." *NeuroImage*, **27**:48-58.

Assemlal, H. (2010). "Traitement et analyse d'images IRM de diffusion pour l'estimation de l'architecture locale des tissus." Thèse de doctorat. Université de CAEN/BASSE-NORMANDIE.

Ackerman, M. (1998). "The visible human project." *Proceedings of the IEEE*, 86(3): 504-511.

Aralasmak, A., J.L. Ulmer, M. Kocak, C. V. Salvan, A.E. Hillis et D.M. Yousem. (2006). "Association, Commissural, and Projection Pathways and Their Deficit Reported in literature." *Comput Assit Tomogr*, **30**, 695-715.

Arsigny, V. (2006). "Processing Data in Lie Groups : An Algebraic Approach. Application to Non-Linear Registration and Diffusion Tensor MRI." Thèse de doctorat, École polytechnique.

Aravamuthan, B.R., K.A. Muthusamy, J.F. Stein, T.Z. Aziz, H. Johansen-Berg (2007). "Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculo-pontine and subthalamic nuclei." *Neuroimage* **37**: 694-705.

Bao, L., Y. Zhu, W. Liu, P. Croisille, Z. Pu, M. Robini et I. Magnin. (2009). "Denoising of human cardiac diffusion tensor magnetic resonance images using sparse representation combined with segmentation." *Phys Med Biol* **54**:1435-1456.

Bammer R, Auer M, Keeling SL, et al (2002). "Diffusion tensor imaging using single-shot SENSE-EPI." *Magn Reson Med* **48**(1): 128-136.

Basser, P., S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, and A. Aldroubi (2000). "In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data." *Magn Reson Med* **44**, 625-632.

Basser, P., J. Mattiello, et D. Le Bihan (1992). "Diagonal and offdiagonal components of the self-diffusion tensor: their relation to and estimation from the nmr spin-echo signal." 11th Society of Magnetic Resonance in Medicine. 1222.

Basser, P., J. Mattiello, D. Le Bihan. (1994) "Estimation of the effective self-Diffusion tensor from the NMR spin echo." *Journal of Magnetic Resonance* **103**, 247-254.

Beaulieu., C. (2002). "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review." 11th Society of Magnetic Resonance in Medicine. *NMR in Biomedicine*, **15**:435-455.

Behrens, T., M. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. Nunes, S. Clare, P. Matthews, J. Brady, and S. Smith (2003). "Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging." *Magn Reson Med* **50**, 1077-1088.

Behrens, T. E. J., H. Johansen-Berg, S. Jbabdi, M. F. S. Rushworth, and M. W. Woolrich (2007). "Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations. What can we gain? " *NeuroImage* **34**(1), 144-155.

Bergmann, Ø., G. Kindlmann, S. Peled, and C.F. Westin(2007). "TWO-TENSOR FIBER TRACTOGRAPHY." In proceeding of the 4th International Symposium on Biomedical Imaging. Arlington, Virginia, USA, pp. 796-799.

- Bird, C.M, P. Malhotra, A. Parton, E. Coulthard, M.F. Rushworth, M. Husain (2006). "Visual neglect after right posterior cerebral artery infarction." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; **77**: 1008-12.
- Blyth, R., P. Cook, et D. Alexander (2003). "Tractography with Multiple Fibre Directions." In: *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*. Toronto, Canada, p. 240.
- Bloch, F., W., Hansen, et M., Packard (1946). "Nuclear induction." *Physical Review* **70** (7-8):460-474.
- Brown, R. (1827). "A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August, 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies." *Phil. Mag* **4**:161-173.
- Carr, H. et E. Purcell (1954). "Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments." *Physical Review*, **94**(3):630-638.
- Callaghan., P. T. (1991) "Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy." Oxford science publications.
- Callaghan, P. T., A. Coy, D. Maggown, K. Packer, et F. Zelaya (1991). "Diffraction-like effects in nmr diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature* **351**(6326):467-469.
- Campbell, J. S. W., P. Savadjiev, K. Siddiqi, et B. G. Pike (2006). "Validation and Regularization in Diffusion MRI Tractography." In: *Third IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI): from Nano to Macro*. Arlington, Virginia, USA, pp. 351-354.
- Cassol, E. (2004). "Evaluation de l'imagerie par résonance magnétique de diffusion dans la sclérose en plaques." Thèse de Doctorat. Université Toulouse III, Paul Sabatier. Toulouse.
- Catani, M. (2006) "Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders." *Curr Opin Neurol* **19**: 599-606.
- Cavanna, A. E., et M. R. Trimble (2006). "The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates". *Brain* **129**:564-583.
- Cercignani, M. , M. Inglese , E. Pagani , G. Comi et M. Filippi (2001). "Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis." *AJNR Am J Neuroradiol* **22**(5): 952-8.
- Chao, Y.P., C. Y. Yang, K. H. Cho, C.H. Yeh, K.H. Chou, J.H. Chen, and C.P. Lin (2007a). "Probabilistic Anatomical Connection Derived from QBI with MFACT Approach". In: *International Conference on Functional Biomedical Imaging*. Hangzhou, China.
- Chefd'Hotel, C., D., Tschumperlé, R., Deriche, et O.,Faugeras. (2004). "Regularizing flows for constrained matrix-valued images." *J. Math. Imaging Vis* **20**(1-2):147-162.
- Chen, Y., W. Guo, Q. Zeng, G. He, B. Vemuri, et Y. Liu (2004a). "Recovery of Intra-Voxel Structure From HARD DWI". In: *ISBI*. 1028. 1031, IEEE.

- Chen, Y., W. Guo, Q. Zeng, X. Yan, F. Huang, H. Zhang, G. He, B. Vemuri, et Y. Liu. (2004b). "Estimation, Smoothing, and Characterization of Apparent Diffusion Coefficient Profiles From High Angular Resolution DWI." In: *Computer Vision and Pattern Recognition*, Vol. 1. pp. 588-593.
- Chao, Y.P., C.H. Yeh, K.-H. Cho, J.H. Chen, et C.P. Lin (2007b). "Multiple Streamline Tractography Approach with High Angular Resolution Diffusion Imaging Data". In: *proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*. Berlin, Germany, p. 1550.
- Cho, S.H., S.H. Kim, B.Y. Choi, et al. (2007a). "Motor outcome according to diffusion tensor tractography findings in the early stage of intracerebral hemorrhage". *Neurosci Lett* 421: 142-46.
- Cho, S.H., D.G. Kim, D.S. Kim, Y.H. Kim, C.H. Lee, S.H. Jang (2007b). "Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct". *Neurosci Lett*; **426**: 123-27
- Ciccarelli, O., M., Catani, H. Johansen-Berg, C. Clark, A. Thompson (2008). "Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments". *Neurology* 7: 715-727
- Ciccarelli O, Parker GJ, Toosy AT, et al (2003). "From diffusion tractography to quantitative white matter tract measures: a reproducibility study." *NeuroImage* **18**(2): 348-359
- Ciccarelli, O., T.E. Behrens, D.R. Altmann, et al (2006). "Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis." *Brain* **129**: 1859-71.
- Clarisse, P. (2008). "Tractographie cérébrale par IRM de tenseur de diffusion : Influence des paramètres d'acquisition et de la méthode de tractographie sur la reproductibilité et la plausibilité anatomique des résultats dans la perspective d'une application en routine clinique." Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier. Toulouse.
- Conturo, T. E., N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, et al (1999). "Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain." *Proc Natl Acad Sci USA* **96**:10422-10427.
- Cohen, Y. et Y. Assaf. (2002). "High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRS and MRI in neuronal tissues - a technical review." *NMR in Biomedicine* **15**: 516-542.
- Cory, D. et A. Garroway (1990). "Measurement of translational displacement probabilities by nmr : an indicator of compartmentation." *Magnetic Resonance in Medicine* **14**(3):435-444.
- Danielian, L.E., N.K. Iwata, D. M. Thomasson, M. K. Floeter (2009). "Reliability of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging for longitudinal study." *Neuroimage* **49**(2):1572-80



Dell'Acqua, F., G. Rizzo, P. Scifo, R. Clarke, G. Scotti, et F. Fazio (2007). "A Model-Based Deconvolution Approach to Solve Fiber Crossing in Diffusion-Weighted MR Imaging." *Transactions in Biomedical Engineering* **54**(3): 462-472.

Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S. et Deriche, R. (2007). "Regularized, fast and robust analytical q-ball imaging." *Magnetic Resonance in Medicine*, **58**:497-510.

Descoteaux, M., N. Wiest-Daessle, S. Prima, C. Barillot, et Deriche, R.(2008). "Impact of rician adapted non-local means filtering on hardi." *MICCAI*.

Descoteaux, M., R. Deriche, D. Le Bihan, J. Mangin, et C. Poupon (2009). "Diffusion propagator imaging : Using laplace's equation and multiple shell acquisitions to reconstruct the diffusion propagator." *IPMI*.1-13.

Descoteaux, M. (2008). "High Angular Resolution Diffusion MRI: from Local Estimation to Segmentation and Tractography." Thèse de doctorat, University of Nice-Sophia Antipolis.

Descoteaux, M., R. Deriche, T. Knösche, A. Anwander (2009). "Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distribution". *TMI* **28**(2) : 269-286.

Douek, P., R., Turner, J., Pekar, N., Patronas, et D. Le Bihan, (1991). "MR color mapping of myelin fiber orientation." *J Comput Assist Tomogr*, **15**(6) : 923-929.

Frank, L. (2002). "Characterization of Anisotropy in High Angular Resolution Diffusion-Weighted MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* **47**(6): 1083-1099.

Einstein., A. "Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen." (1905). *Annalen der Physik* **17** : 549-560.

Englund, E., M. Sjöbeck, S. Brockstedt, J. Latt, E.M. Larsson (2004). "Diffusion tensor MRI post mortem demonstrated cerebral white matter pathology." *J Neurol* **251**: 350-52.

Farrell J.A, B.A. Landman, C.K. Jones, et al. (2007) "Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 T." *J. Magn. Reson. Imaging*. **26** : 756-767.

Fernández-Miranda, C., A.L. Rhoton, J. Álvarez-Linera, Y. Kakizawa, C. Choi, E.P. de Oliveira. (2008). "THREE-DIMENSIONAL MICROSURGICAL AND TRACTOGRAPHIC ANATOMY OF THE WHITE MATTER OF THE HUMAN BRAIN." *NEUROSURGERY*, **62**, 6, 989-1028

Fick., A. "Über diffusion." *Annalen der Physik und Chemie* 1855 : 59-86.

Fillard, P., J. Gilmore, W. Lin, J. Piven et G. Gerig, (2003). Quantitative analysis of white matter fiber properties along geodesic paths. In *Proc of MICCAI'03, Part I*, volume 2879 of LNCS, pages 16-23. Springer.

- Fillard, P., X. Pennec, V. Arsigny et N. Ayache, (2007). "Clinical dt-mri estimation, smoothing, and fiber tracking with log-euclidean metrics." *IEEE Trans. Med. Imaging*, **26**(11):1472–1482.
- Fillard, P., C. Poupon, et J.-F. Mangin (2009). "A novel global tractography framework based on an adaptive spin glass model." In *Proc. 12th MICCAI*.
- Fillard, P., M. Descoteaux, A. Goh, S. Gouttard, B. Jeurissen, J. Malcolm, A. Ramirez, M. Reisert, K. Sakaie, F. Tensaouti, T. Yo, J.F. Mangin, C. Poupon. (2011). "Quantitative Evaluation of 10 Tractography Algorithms on a Realistic Diffusion MR Phantom" *NeuroImage*.
- Frank LR. "Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI." *Magn Reson Med*. 2001; **45**(6):935-939.
- Friman, O., G. Farneback, et C.-F. Westin (2006). "A Bayesian Approach for Stochastic White Matter Tractography." *TMI* **25**(8):965-978.
- Gerlach, W. et O. Stern (1922). "Der experimentelle Nachweis des magnetischen Moments des Silberatoms." *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei* **8**(1):110-111
- Gigandet, X. (2009). "Global Brain Connectivity Analysis by Diffusion MR Tractography: Algorithms, Validation and Applications." Thèse de doctorat. École Polytechnique Fédérale de Lausanne. Suisse.
- Goh, A., C. Lenglet, P. M. Thompson, et R. Vidal (2009). "Estimating orientation distribution functions with probability density constraints and spatial regularity." In *Proc. of MICCAI*, volume 12, pages 877-885.
- Graulières, E., J.A Lotterie, E. Cassol, A. Gerdelat, M. Clanet, I. Berry. (2009). "Relevance of the skewness index in DTI exploration of multiple sclerosis " *Magn Reson Mater Phy* **22**:89-100 .
- Gray, H. (1918). "Gray's anatomy of the Human Body." Lea & Febiger, 20th edition.
- Green, G. (1828). "An essay on the application of mathematical analysis to the theories of electricity and magnetism." Printed for the author, by T. Wheelhouse.
- Guo, W., Q. Zeng, Y. Chen, and Y. Liu (2006). "Using Multiple Tensor Deflection to Reconstruct White Matter Fiber Traces with Branching." In: *Third IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro*. Arlington, Virginia, USA, pp. 69-72.
- Hagmann, P., L. Jonasson, P. Maeder, J.-P. Thiran, V. J. Wedeen, et R. Meuli (2006). "Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-Weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond." *RadioGraphics* **26**, S205-S223.
- Hagmann, P., J.-P. Thiran, L. Jonasson, P. Vandergheynst, S. Clarke, et al (2003). "DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection." *NeuroImage* **19**(3):545-554.

Hagmann, P., T. G. Reese, W.-Y. I. Tseng, R. Meuli, J.-P. Thiran, and V. J. Wedeen (2004). "Diffusion Spectrum Imaging Tractography in Complex Cerebral White Matter: an Investigation of the Centrum Semiovale." In: Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine. p. 623.

Hasan, K.M., P.A, Narayana (2006)."Retrospective measurement of the diffusion tensor eigenvalues from diffusion anisotropy and mean diffusivity in DTI." *Mag Reson Med* **56**:130-137.

Haselgrove, J.C, J.R. Moore (1996) "Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient." *Magn Reson Med* **36**(6): 960-964.

Haroon, H. A. et G. J. Parker (2007). "Using the Wild Bootstrap to Quantify Uncertainty in Fibre Orientations from Q-Ball Analysis". In: Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Berlin, Germany, p. 903.

Heiervang E, Behrens T, Mackay C, Robson M, Johansen-Berg H(2006). "Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures." *NeuroImage* **33** (3): 867-877.

Hervé, P.Y., F. Crivello, G. Perchey, B. Mazoyer, N. Tzourio-Mazoyer (2006). Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *NeuroImage* **29**: 1066-1079.

Hess, C., P. Mukherjee, E. Han, D. Xu, et D. Vigneron (2006)."Q-Ball Reconstruction of Multimodal Fiber Orientations Using The Spherical Harmonic Basis." *Magnetic Resonance in Medicine* **56**: 104-117.

Hirsch, J. G., S. M. Schwenk, C. Rossmann, M. G. Hennerici, et A. Gass (2003). "Deviations from the diffusion tensor model as revealed by contour plot visualization using high angular resolution diffusion-weighted imaging (HARDI)." *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* **16**(2): 93-102.

Hlatky, R., E.F. Jackson, J.S. Weinberg, I.E.( 2005). McCutcheon. "Intraoperative neuronavigation using diffusion tensor MR tractography for the resection of a deep tumor adjacent to the corticospinal tract." *Stereotact Funct Neurosurg* **83**: 228–32.

Hosey, T., G.Williams, et R. Ansoerge. (2005). "Inference of Multiple Fiber Orientation in High Angular Resolution Diffusion Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine*. **54**:1480-1489.

Horsfield, M. A. et D. K., Jones (2002). "Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review." *NMR Biomed* 15(7-8): 570-77.

Jansons, K. M. et D. C. Alexander (2003). "Persistent angular structure: new insights from diffusion magnetic resonance imaging data." *Inverse Problems* **19** : 1031-1046.

Jbabdi, S. (2006). "Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance des gliomes de bas grade : apport de l'IRM de diffusion. " Thèse de doctorat. Ecole Centrale de Paris.

Jbabdi, S., P. Bellec, G. Marrelec, V. Perlberg, et H. Benali (2004). "A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI." In: International Symposium on Biomedical Imaging. Washinton DC, USA, pp. 1024-1027.

Jbabdi, S., P. Bellec, R. Toro, J. Daunizeau, M. Pelegrini-Issac, et H. Benali (2007a). "Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography." *International Journal of Biomedical Imaging*. 320195, 12 pages

Jbabdi, S., M. Woolrich, J. Andersson, et T. Behrens (2007b). "A Bayesian framework for global tractography." *NeuroImage* **37**: 116-129.

Jian J, et B. C. Vemuri. (2007a). "Multi-Fiber Reconstruction from Diffusion MRI Using Mixture of Wisharts and Sparse Deconvolution." In: International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI).

Jian, B. et B. C. Vemuri. (2007b). "A Unified Computational Framework for Deconvolution to Reconstruct Multiple Fibers from Diffusion Weighted MRI." *IEEE Transactions on Medical Imaging* **26**(11), 1464-1471.

Johansen-Berg, H. (2007). "Structural plasticity: rewiring the brain." *Curr Biol* **17**: R141-44.

Jones D.K., M.A. Horsfield, A. Simmons (1999). Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* **42**(3): 515-525.

Jones, D., A. Simmons, S. Williams, et M. Horifields (1999b). "Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* **42**(1): 37-41.

Jones, D. K. and C. Pierpaoli.(2005). "Confidence Mapping in Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Tractography Using a Bootstrap Approach". *Magn Reson Med* **53**: 1143-1149.

Jeurissen, B., A. Leemans, J.-D. Tournier, et J. Sijbers (2008). "Bootstrap methods for estimating uncertainty in constrained spherical deconvolution fiber orientations. In International Society for Magnetic Resonance in Medicine.

Kaden, E., T. R. Knosche, et A. Anwander (2007). "Parametric spherical deconvolution: Inferring anatomical connectivity using diffusion MR imaging." *NeuroImage* **37** : 474-488.

Kahle, W. (2002). *Atlas de poche d'Anatomie*. Vol.3. Flammarion, Paris.

Khachaturian, M. H., J. J. Wisco, et D. S. Tuch (2007). "Boosting the Sampling Efficiency of q-Ball Imaging Using Multiple Wavevector Fusion." *Magnetic Resonance in Medicine* **57**: 289-296.

Kezele, I., M. Descoteaux, C. Poupon, P. Abrial, F. Poupon, J. et Mangin (2008). "Multiresolution decomposition of HARDI and ODF profiles using spherical wavelets." *Computational Diffusion MRI Workshop (CDMRI'08)*, New York.

- King, M. D., J. Houseman, D. G. Gadian, et A. Connelly (1997). "Localized q-space imaging of the mouse brain." *Magnetic Resonance in Medicine* **38**(6): 930-937.
- King, M. D., J. Houseman, S. A. Roussel, N. V. Bruggen, S. R. Williams, et D. G. Gadian (1994). "q-Space imaging of the brain". *Magnetic Resonance in Medicine* **32**(6): 707-713.
- Koch, M., D. Norris, et M. Hund-Georgiadis (2002). "An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging." *NeuroImage* **16** : 241-250.
- Konishi J, K. Yamada, O. Kizu, et al (2005). "MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts." *Neurology* **64**: 108-13.
- Kreher, B. W., J. F. Schneider, J. Mader, E. Martin, H. J, and K. Il'yasov (2005). "Multitensor Approach for Analysis and Tracking of Complex Fiber Configurations." *Magn Reson Med* **54**: 1216-1225.
- Kreher, B. W., I. Mader, et V. G. Kiselev (2008). "Gibbs tracking: "A novel approach for the reconstruction of neuronal pathways." *Magn Reson Med* **60**:953-963.
- Lauterbur., P. C. (1973). "Image formation by induced local interactions: Examples of employing nuclear magnetic resonance." *Nature* **242**:190-191,
- Lazar, M., D. Weinstein, J. Tsuruda, K. Hasan, K. Arfanakis, M. Meyerand, B. Badie, H. Rowley, V. Haughton, A. Field, et A. Alexander (2003). "White Matter Tractography Using Diffusion Tensor Deflection." In: *Human Brain Mapping* **18**: 306-321
- Lazar, M. et A. L. Alexander (2005). "Bootstrap white matter tractography (BOOTTRACT)." *NeuroImage* **24** : 524-532.
- Leemans, A. , J. Sijbers , M. Verhoye , A. Van der Linden et D. Van Dyck (2005). "Mathematical framework for simulating diffusion tensor MR neural fiber bundles." *Magn Reson Med* **53**(4): 944-53.
- Le Bihan. D: (2003) "looking into the functional architecture of the Brain with diffusion MRI." *Nature Reviews Neurosciences* **4**: 469-480.
- Le Bihan, D., J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, et al. (2001). "Diffusion tensor imaging: Concepts and applications." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **13**:534-546.
- Le Bihan, D. (2006). "Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI." *International Congress Series* 1290: 1-24.
- Le Bihan, D., R. Turner, C. T. Moonen et J. Pekar (1991). "Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance." *J Magn Reson Imaging* **1**(1): 7-28.
- Le Bihan., D. (1995). *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*. Raven Press, Ltd., New York,

- Le Bihan, D. et BRETON, E. (1985). "Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire." *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série 2, Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de l'univers, Sciences de la Terre*, **301**(15): 1109–1112.
- Lenglet, C. (2006). "Geometric and Variational Methods for Diffusion Tensor MRI Processing." Thèse de doctorat, University Nice Sophia-Antipolis.
- Liu, C., R. Bammer, B. Acar, et M. E. Moseley (2004). "Characterizing Non-Gaussian Diffusion by Using Generalized Diffusion Tensors." *Magnetic Resonance in Medicine* **51**, 924-937.
- Lin, C. P., W. Y. Tseng, H. C. Cheng et J. H. Chen (2001). "Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts." *Neuroimage* **14**(5): 1035-47.
- Lori, N. F., E. Akbudak, J. S. Shimony, T. S. Cull, A. Z. Snyder, et al (2002). "Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: acquisition methods, reliability analysis and biological results." *NMR Biomed*, **15**(7-8):494-515.
- Lo, C.Y., Y.P. Chao, K.H. Chou, W.Y. Guo, J.L. Su, C.P. Lin (2007). "DTI-based virtual reality system for neurosurgery." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **1**: 1326-29.
- Luo, J., Y. Zhu, et I. Magnin, (2009). "Denoising by averaging reconstructed images: Application to magnetic resonance images." *IEEE Trans Biomed Eng* **56**(3):666-674.
- Maier, S. E., S. Vajapeyam, H. Mamata, C.-F. Westin, F. A. Jolesz, et R. V. Mulkern. (2004). "Biexponential Diffusion Tensor Analysis of Human Brain Diffusion Data." *Magnetic Resonance in Medicine* **51**, 321-330.
- Malcolm, J. G., O. Michailovich, S. Bouix, C.-F. Westin, M. E. Shenton, et Y. Rathi (2010). "A filtered approach to neural tractography using the Watson directional function." *Medical Image Analysis* **14**:58-69.
- Mattiello, J., P. J. Basser et D. Le Bihan (1997). "The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging." *Magn Reson Med* **37**(2): 292-300.
- Mangin, J.F, C. Poupon, C. Clark, D. Le Bihan, I. Bloch (2002) "Distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging." *Med Image Anal* **6**(3): 191-198.
- McGraw, T., B. Vemuri, B. Yezierski, et T. Mareci (2006a). "Von Mises-Fisher Mixture Model of the Diffusion ODF." In: 3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI): Macro to Nano.
- McGraw, T., B. Vemuri, R. Yezierski, et T. Mareci (2006b). "Segmentation of High Angular Resolution Diffusion MRI Modeled as a Field of von Mises-Fisher Mixtures." In: European Conference on Computer Vision (ECCV), Vol. **3953**. 463-475.
- Merboldt, K., W., Hänicke, et J., FRAHM, (1985). "Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes." *Journal of magnetic resonance*, **64**(3):479-486.

- Michailovich, O., Y. Rathi, et M. Shenton (2008). "On approximation of orientation distributions by means of spherical ridgelets." In Int. Symp. On Biomedical Imaging: 939-942.
- Mori, S., B. Crain, V. Chacko, et P. V. Zijl (1999). "Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging." *Annals of Neurology* **45**(2), 265-269.
- Mori, S. and P. C. M. van Zijl (2002). "Fiber tracking: principles and strategies-a technical review." *NMR in Biomedicine* **15**, 468-480.
- Moseley, M. E. , Y. Cohen , J. Kucharczyk , J. Mintorovitch , H. S. Asgari , M. F. Wendland, J. Tsuruda et D. Norman (1990b). "Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system." *Radiology* **176**(2): 439-45.
- Moseley, M., Y. Cohen, J. Mintorovitch, L. Chileuit, H. Shimizu, J. Kucharczyk, M. Wendland, et P. Weinstein. (1990a). "Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion and t 2-weighted mri and spectroscopy." *Magnetic Resonance in Medicine* **14**(2):330-346.
- Mukherjee P, J.H. Miller, J.S. Shimony, T.E. Conturo, B.C. Lee, C.R. Alml, et al (2002): "Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging." *Radiology* **221**:349-358,
- Mukherjee, P., J.H. Mille, J.S. Shimony, J.V. Philip, D. Nehra, A.Z. Snyder, T.E. Conturo, J.J. Neil, R.C. McKinstry. (2002) "Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation." *Am J Neuroradiol.* 23:1445-1456.
- Muthusamy, K.A., B.R. Aravamuthan, M.L. Kringelbach, et al(2007). "Connectivity of the human pedunculo pontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting." *J Neurosurg* **107**: 814-20.
- Neji, R., N. Azzabou, N. Paragios, et G. FLEURY (2007). "A Convex Semi-definite Positive Framework for DTI Estimation and Regularization." *Lecture Notes in Computer Science* 4841:220.
- Neuman, C. H (1974). "Spin echo of spins diffusing in a bounded medium." *Journal of Chemical Physic* **60**(11), 4508-4511.
- Nilsson, C., B.K. Markenroth, S. Brockstedt, J. Latt, H. Widner, E.M.Larsson (2007) "Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders- a pilot study." *Neuroradiology* **49**: 111-119.
- Okada, T., N. Mikuni, Y . Miki, et al (2006). "Corticospinal tract localization: integration of diffusion tensor tractography at 3-T MR imaging with intraoperative white matter stimulation mapping-preliminary results." *Radiology* **240**: 849-57.
- Oldfield, R. C. (1971) "The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory." *Neuropsychologia*, **9**, 97-113.

Ozarslan, E. et T. Mareci (2003). "Generalized Diffusion Tensor Imaging and Analytical Relationships Between Diffusion Tensor Imaging and High Angular Resolution Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* **50**, 955-965.

Ozarslan, E., B. C. Vemuri, et T. Mareci (2004). Fiber Orientation Mapping Using Generalized Diffusion Tensor Imaging. In: ISBI. pp. 1036-1039.

Ozarslan, E., B. Vemuri, and T. Mareci (2005b). "Generalized Scalar Measures for Diffusion MRI Using Trace, Variance and Entropy." *Magnetic Resonance in Medicine* **53**(4): 866-876.

Ozarslan, E., T. Shepherd, B. Vemuri, S. Blackband, et T. Mareci. (2006). "Resolution of Complex Tissue Microarchitecture Using the Diffusion Orientation Transform (DOT)." *NeuroImage* **31**(3), 1086-1103.

Ozturk, A., A.D. Sasson, J.A. Farrell, B.A. Landman, A.C. da Motta, A. Aralasmak, D.M. Yousem (2008). Regional differences in diffusion tensor imaging measurements: assessment of intrarater and interrater variability. *AJNR Am. J. Neuroradiol* **29**: 1124-1127.

Pajevic, S. et C. Pierpaoli (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):526-540.

Parker, G. and D. Alexander (2003). "Probabilistic Monte Carlo Based Mapping of Cerebral Connections Utilising Whole-Brain Crossing Fibre Information." In: IPMI. pp. 684-695.

Parker, G. J. M. and D. C. Alexander (2005). "Probabilistic Anatomical Connectivity Derived from the Microscopic Persistent Angular Structure of Cerebral Tissue." *Philosophical Transactions of the Royal Society, Series B* **360** : 893-902.

Papadakis, N., D. Xing, G. Houston, J. Smith, M. Smith, M. James, A. Parsons, C. Huang, L. Hall, et T. Carpenter (1999). "A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy." *Magnetic resonance imaging*, **17**(6):881.

Peled, S., O. Friman, F. Jolesz, et C.-F. Westin (2006). "Geometrically constrained two-tensor model for crossing tracts in DWI." *Magnetic Resonance Imaging* **24**: 1263-1270.

Perrin, M., C. Poupon, Y. Cointepas, B. Rieul, N. Golestani, C. Pallier, D. Riviere, A. Constantinesco, D. L. Bihan, and J.F. Mangin (2005) "Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories". In: *Information Processing in Medical Imaging*. pp. 52-63.

Perrin, M., C. Poupon, B. Rieul, P. Leroux , A. Constantinesco , J. F. Mangin et D. Lebihan (2005). "Validation of q-ball imaging with a diffusion fibre-crossing phantom on a clinical scanner." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**(1457): 881-91.

Pickalov, V. et P. J. Basser (2006). "3d tomographic reconstruction of the average propagator from mri data." ISBI.

Pierpaoli, C. et P. J. Basser, (1996). "Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy." *Magn Reson Med* **36**(6):893-906.



- Pim, P., A. Roebroeck, R. Goebel. (2010). "Ground truth hardware phantoms for validation of diffusion-weighted MRI applications." *Journal of Magn Reson Med.* **32**(2). 482-488.
- Poupon, C (1999). "Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale." Thèse de doctorat. Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications.
- Poupon, C., C.A. Clark, V. Frouin, J. Régis, I. Bloch, D. Le Bihan, J.-F Mangin. (2000) Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. *Neuroimage* **12** (2) 184-195
- Poupon, C., B. Rieul, I. Kezele, M. Perrin, F. Poupon, et J.F. Mangin. (2008). "New diffusion phantoms dedicated to the study and validation of HARDI models." *Magnetic Resonance in Medicine* **60**:1276-1283.
- Poupon, C., P. Guevara, L. Larivière, G. Tournier, J. Bernard, P. Fillard, M. Descoteaux, et J. F. Mangin, (2010). "A human-like coronal tractography phantom." In : proceedings of the joint ISMRM/ESMRMB conference.
- Purcell, E., H., Torrey, et R., Pound (1946). "Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid." *Physical Review* **69**(1-2):37-38.
- Rabi, I., J., Zacharias, S., Millman, et P., Kusch, (1938). "A new method of measuring nuclear magnetic moment." *Physical Review* **53**(4):318-318.
- Rademacher, J., U. Bürgel, S. Geyer, T. Schormann, A. Schleicher, H.J. Freund, K Zilles. (2001). "Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study." *Brain*, **124**: 2232-2258.
- Radon, J. (1917) "Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten." *Ber. Verb. Saechs. Akad. Wiss., Leipzig, Math. Phys. Kl.*, **69**:262-277.
- Ramirez-Manzanares, A., M. Rivera, B. Vemuri, P. Carney, et T. Mareci (2007). "Diffusion Basis Functions Decomposition for Estimating White Matter Intra-Voxel Fiber Geometry." *IEEE Transactions on Medical Imaging* p. **26**(8):1091-102.
- Rathi, Y., O. Michailovich, M. Shenton, et S. Bouix (2009). Directional functions for orientation distribution estimation. *Medical image analysis*, **13**(3):432-444.
- Raichle M. E., et al (2001). "A default mode of brain function." *Proc Natl Acad Sci USA.* **98**: 676-682.
- Ramirez-Manzanares, A. and M. Rivera (2006). "Basis Tensor Decomposition for Restoring Intra-Voxel Structure and Stochastic Walks for Inferring Brain Connectivity in DT-MRI." *International Journal of Computer Vision* **69**(1): 77-92.
- Ramirez-Manzanares, A., M. Rivera, B. Vemuri, P. Carney, et T. Mareci (2007). "Diffusion basis functions decomposition for estimating white matter intravoxel fiber geometry." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **26**(8):1091-1102.

- Regan, J., M. Concha, M. Roussigne, C. Russell, S. Wilson. (2009) An Fgf8-dependent bi-stable cell migratory event establishes CNS asymmetry. *Neuron* **61**: 27-34.
- Reisert, M., I. Mader, et V. Kiselev, (2009). "Global reconstruction of neuronal fibres." In Proc. of MICCAI Workshop on Diffusion Modeling and the Fiber Cup.
- Rosas, H.D., D.S. Tuch, N.D. Hevelone, A.K. Zaleta, M. Vangel, S.M. Hersch, D.H. Salat. (2006) "Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: selective white matter pathology and its relationship to clinical measures." *Mov. Disord.* **21**: 1317-132.
- Sakaie, K. (2009). "Accelerated persistent angular structure." In Proc. Of MICCAI Workshop on Diffusion Modeling and the Fiber Cup.
- Salat, D., D.S. Tuch, D.N. Greve, A.J.W. van der Kouwe, N.D. Hevelone, A.K. Zaleta, B.R. Rosen, B. Fischl, S. Corkin, D.H. Rosas, A.M. Dale. (2005) "Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging, *Neurobiol.*" *Aging* **26**: 1215-1227.
- Savadjiev, P., J. S.W. Campbell, M. Descoteaux, R. Deriche, G. B. Pike, et K. Siddiqi (2008). "Labeling of ambiguous sub-voxel fibre bundle configurations in high angular resolution diffusion MRI." *NeuroImage* **41**(1): 58-68.
- Schaechter, J.D., K.L. Perdue, R.M. Wang (2008). "Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients." *Neuroimage* **39**: 1370-82.
- Schimrigk, S.K., B. Bellenberg, M. Schluter, B. Stieltjes, R. Drescher, J. Rexilius, C. Lukas, H.K. Hahn, H. Przuntek, O. Koster (2007). "Diffusion tensor imaging-based fractional anisotropy quantification in the corticospinal tract of patients with amyotrophic lateral sclerosis using a probabilistic mixture model." *AJNR Am. J. Neuroradiol* **28**: 724-730.
- Schwartz, E.D., E.T. Cooper, Y. Fan, A.F. Jawad, C.L. Chin, J. Nissanov, D.B. Hackney. (2005) "MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry." *NeuroReport* **16**: 73-76.
- Schmahmann, J. D., D. N. Pandya, R. Wang, G. Dai, H. E. D'Arceuil, et al (2007). "Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography." *Brain*, **130**(3):630-653.
- Seunarine, K. K., P. A. Cook, K. Embleton, G. J. M. Parker, and D. C. Alexander (2006). "A General Framework for Multiple-Fibre PICO Tractography." In: Proc Medical Image Understanding and Analysis.
- Seunarine, K., P. Cook, M. Hall, K. Embleton, G. Parker, D. Alexander (2007). "Exploiting peak anisotropy for tracking through complex structures." In: *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis (MMBIA)*, pp. 1-8.
- Skare S, M, Hedehus, M.E. Moseley, T.Q. Li (2000) "Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with MRI." *J Magn Reson*, **147**(2): 340-352.

- Song, S.K., J. Yoshino, T.Q. Le, S.J. Lin, S.W. Sun, A.H. Cross, R.C. Armstrong. (2005). "Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain." *Neuroimage* **26**:132–140.
- Song, S.K., J., Yoshino, T.Q., Le, S.J., Lin, S.W., Sun, A.H., Cross, et al (2005) "Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain." *Neuroimage* **26**:132–140, 2005
- Smoluchowski, M (1916). "Drei vortrage uber diffusion, brownsche bewegung und koagulation von kolloidteilchen." *Physik. Zeit.*, 17.
- Staempi, P., T. Jaermann, G. R. Crelier, S. Kollias, A. Valavanis, et al (2006). "Resolving fiber crossing using advanced fast marching tractography based on diffusion tensor imaging." *Neuroimage* **30**:110-120.
- Stejskal, E. and J. Tanner (1965). "Spin diffusion measurements - spin echoes in presence of a time-dependent field gradient." *J. Chem. Phys* **42**(1):288-292.
- Taylor, D. et M. Bushell (1985). "The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique." *Physics in medicine and biology*, **30**:345–349.
- Taoka, T., S. Iwasaki, M. Sakamoto, et al (2006). "Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the “tract of interest” by diffusion tensor tractography." *AJNR Am J Neuroradiol* **27**: 1040-45.
- Tensaouti, F., J.A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry (2008 a). "Sisyphé-neuroimaging software toolbox." *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB)*. Valencia. Spain. (991).
- Tensaouti, F., J.A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry (2008 b). "Sisyphé –Software for Neuroimaging." *First international Workshops on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA08)*. IEEE. Sousse . Tunisie.
- Tensaouti, F., J. A. Lotterie, I. Berry (2009). "Fiber Tracking on the Phantom dataset by Using Sisyphé Software." *Proc of MICCAI Workshop on Diffusion modelling and Fibre cup*. London, GB.
- Tensaouti, F, J. A. Lotterie, P. Clarisse, I.Berry (2009). "Assessment of Asymmetry in Pyramidal Tract by Using Fiber Tracking." *Proc 9 th IEEE International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA)*. Pise. Italie.
- Tensaouti, F., I. Lahlou, P. Clarisse, J.A. Lotterie, I.Berry. "Reproducibility of tractography : Comparaison between algorithms used in clinical routine." *JMRI*, (Révisé 2010).
- Thirion J.P (1996). "Nonrigid matching using demons." In: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*: 245-251.
- Tournier, J. D., F. Calamante , D. G. Gadian et A. Connelly (2003). "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm." *Neuroimage* **20**(1): 276-88.

Tournier, J.-D., F. Calamante, D. Gadian, et A. Connelly (2004). "Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution." *NeuroImage*, 23(3):1176-1185.

Tournier, J.-D., F. Calamante, et A. Connelly (2007). "Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained superresolved spherical deconvolution." *NeuroImage*, 35(4): 1459-1472.

Tournier, J., C.Yeh, F. Calamante, K. Cho, A. Connelly, et C. Lin (2008). "Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data." *Neuroimage*, 42(2):617-625.

Tschumperlé, D., R. Deriche: "Tensor Field Visualization with PDE's and Application to DT-MRI Fiber Visualization" (2003). INRIA Sophia-Antipolis, Odyssee Lab, France.

Tschumperlé, D. et R. Deriche (2003). "Variational Frameworks for DT-MRI Estimation, Regularization and Visualization." In Proceedings of the Ninth IEEE International Conference on Computer Vision-Volume 2. IEEE Computer Society Washington, DC, USA.

Tuch, D., J. Belliveau, T. Reese, et V. Wedeen (1999). "High Angular Resolution Imaging of the Human Brain." In: Proceedings of the International Society for the Magnetic Resonance in Medicine. Philadelphia, p. 321.

Tuch, D.S, T.G Reese, M.R. Wiegell, N. Makris, J.W. Belliveau, V.J.Wedeen (2002) "High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity." *Magn Reson Med*: 48(4): 577-582.

Tuch, D (2002). "Diffusion MRI of Complex Tissue Structure.". Ph.D. thesis, Harvard University and Massachusetts Institute of Technology.

Tuch, D (2004). "Q-Ball Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 52(6), 1358-1372.

Tuch, D. (2002). "Diffusion MRI of Complex Tissue Structure." Thèse de doctorat, Harvard University and Massachusetts Institute of Technology. USA.

Tuch, D. (2004). "Q-Ball Imaging." *Magn Reson Med* 52(6): 1358-1372.

Vincent J. L. et al. (2007). "Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain." *Nature*, 447:83-86.

Von dem Hagen, E. et R. Henkelman (2002). "Orientational Diffusion Reflects Fiber Structure Within a Voxel." *Magnetic Resonance in Medicine* 48: 454-459.

Wakana S, A. Caprihan, M.M. Panzenboeck, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007; 36(3): 630-644.

Wedeen, V. J., R. P. Wang, J. D. Schmahmann, T. Benner, W. Y. Tseng, et al (2008). "Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers." *Neuroimage*, 41:1267-1277.

- Wedeen, V. J., P. Hagmann, W.Y. Tseng, T. Reese, and R. Weissko (2005). "Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging." *Magn Res Med*, **54**:1377-1386.
- Wedeen, V., T. Reese, D. Tuch, M. Wiegel, J.-G. Dou, R. Weiskoff, et D. Chessler (2000). "Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier transform diffusion MRI." In: *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*. p. 82.
- Westerhausen, R., R.J. Huster, F. Kreuder, W. Wittling, E. Schweigerb (2007) "Corticospinal tract asymmetries at the level of the internal capsule: Is there an association with handedness?" *NeuroImage* 37: 379-386.
- Westin, C., S. Maier, H. Mamata, A. Nabavi, F. Jolesz, and R. Kikinis (2002). "Processing and Visualization for Diffusion Tensor MRI." *Medical Image Analysis* **6**(2): 93-108.
- Westin, C.F., S., Peled, H., Gudbjartsson, R., Kikinis, F.A., Jolesz, (1997) "Geometrical diffusion measures for MRI from tensor basis analysis." In *Proceedings of the 5th Annual Meeting of ISMRM, Vancouver, Canada*. p 1742.
- Weinstein, D.M., G.L. Kindlmann, E.C. Lundberg, (1999). "Tensorlines: Advection diffusion based propagation through diffusion tensor fields." In: *IEEE Vis 1999*, pp. 249-253
- Wiegell, M. R. , H. B. Larsson et V. J. Wedeen. (2000). "Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging." *Radiology* **217**(3): 897-903.
- Zhan, W., H. Gu, S. Xu, D. A. Silbersweig, E. Stern, et Y. Yang (2003). "Circular Spectrum Mapping for Intravoxel Fiber Structures Based on High Angular Resolution Apparent Diffusion Coefficients." *Magnetic Resonance in Medicine* **49**, 1077-1088
- Zhang, F., E.R. Hancock, C. Goodlett, G. Gerig (2009). "Probabilistic white matter fiber tracking using particle filtering and von Mises-Fisher sampling." *MedIA* **13**(1) : 5-18.
- Xie S, J.X. Xiao, Y.H. Wang, H.K. Wu, G.L. Gong, X.X. Jiang (2005). "Evaluation of bilateral cingulum with tractography in patients with Alzheimer's disease." *Neuroreport*; **16**: 1275-78.
- Xing D, N.G Papadakis, C.L Huang, V.M Lee, T.A Carpenter, L.D. Hall (1997) "Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain." *Magn Reson Imaging*, **15**(7): 771-784.

## Publications de l'auteur

### Journal international avec comité de relecture (2)

- [1] **F. Tensaouti**, I. Lahlou, P. Clarisse, J-A. Lotterie, I. Berry. Quantitative and reproducibility study of four tractography algorithms used in clinical routine. Journal of Magnetic Resonance Imaging (révisé octobre 2010).
- [2] P. Fillard, M.Descoteaux, A.Goh, S.Gouttard, B. Jeurissen, J. Malcolm, A. Ramirez, M. Reisert, K. Sakaie, **F. Tensaouti**, T.Yo, J-FMangin, C. Poupon ; Quantitative Evaluation of 10 Tractography Algorithms on a Realistic Diffusion MR Phantom (accepté 2010).

### Conférences internationales avec comité de lecture (9)

- [3] **F. Tensaouti**, I. Lahlou, J-A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Method for assessing reproducibility of tractography methods : Comparison between algorithms used in clinical routine. ISMRM-ESMRMB. Stockholm. Mai 2010.
- [4] **F. Tensaouti**, J-A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Assessment of Asymmetry in Pyramidal Tract by Using Fiber Tracking. 9 th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA). Pise. Italie. Novembre 2009.
- [5] **F. Tensaouti**, J-A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Study of asymmetry in pyramidal tract by using DTI tractography. European Society for Magnetic Resonance in Medecine and Biology (ESMRMB). Antalya. Turkey. October 2009.
- [6] **F. Tensaouti**, J. A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Asymmetries in the Pyramidal Tract and their Relationship to Handedness by Using Tractography. Workshop on Diffusion modelling and Fibre cup, tenu en conjonction avec la conférence MICCAI 2009. Londres, GB. Septembre 2009.
- [7] **F. Tensaouti**, J. A. Lotterie, I. Berry. Fiber Tracking on the Phantom dataset by Using Sisyph Software. Workshop on Diffusion modelling and Fibre cup, tenu en conjonction avec la conférence de 2009 MICCAI, Londres, GB. Septembre 2009.
- [8] **F. Tensaouti**, M. Delion, J-A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Reproducibility and reliability of the DTI fiber tracking algorithm integrated in the Sisyph software. First international Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA08). Sousse. Tunisie. November 2008
- [9] **F. Tensaouti**, J-A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Sisyph –Software for Neuroimaging. First international conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA08). IEEE. Sousse. Tunisie. November 2008.

[10] **F. Tensaouti**, J. A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. DTI fiber tracking for brain tumors. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB). Valencia. Spain. October 2008.

[11] **F. Tensaouti**, J. A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Sisyphe-neuroimaging software toolbox. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB). Valencia. Spain. 2-4 October 2008.

### **Conférences nationales avec comité de lecture (4)**

[12] **F.Tensaouti** , M. Delion, J.A Lotterie, I. Berry. Improvement of tractography reproducibility. France-Germany meeting on multiple sclerosis (ARSEP) Paris. Mars 2009.

[13] **F.Tensaouti** , M. Delion, J.A Lotterie, I. Berry. Evaluation de reproductibilité de deux algorithmes déterministes de tractographie. Journées de Recherche en Imagerie et Technologies de la Santé (RITS). Lille. Mars 2009.

[14] **F. Tensaouti**, J. A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. DTI Fiber tracking. Congrès de l'Association de recherche sur la Sclérose En Plaques (ARSEP) Paris. Mars 2008.

[15] **F. Tensaouti**, J. A. Lotterie, P. Clarisse, I. Berry. Tractographie cérébrale par imagerie de tenseur de diffusion. Congrès Groupe de Recherche sur les Applications du Magnétisme en Médecine (GRAMM). Lyon. Mars 2008.

**TITLE:** Diffusion Magnetic Resonance Imaging tractography: Algorithms, validation, reproducibility and application

**ABSTRACT english**

Tractography is gaining increasing importance in clinical studies because it is the only imaging modality able to characterize in vivo the architecture and integrity of white matter fibers. However, the increasing availability of diffusion models and tractography algorithms makes the choice of a fiber reconstruction method difficult. More important, the performance and reproducibility of each method can vary. This last observation underscores the difficulty of validating tractography methods since no ground truth is available.

In this work, we initially implemented and integrated four different Diffusion Tensor Imaging tractography algorithms in neuroimaging software. Three deterministic and one probabilistic. Next, we studied the validation of these algorithms on phantom data which simulates a given ground truth, offering various complex configurations of fibers. The reproducibility of the implemented algorithms has been studied on real data, in 12 healthy subjects by varying the angular resolution and taking as tractus test, the corticospinal tract. The results showed a better reproducibility of the probabilistic algorithm in conjunction with high angular resolution. Finally, in some diseases, the asymmetry between the tractus involved should be different from that of healthy subjects, we used the most reproducible algorithm to investigate in healthy subjects the levels of macro and microstructural asymmetries in the corticospinal tract.

**KEYS WORDS:** Diffusion MRI, tractography, deterministic, probabilistic, Neuroimaging software, reproducibility, asymmetry.



**AUTEUR** : Fatima TENSAOUTI

**TITRE** : Tractographie par IRM de diffusion : Algorithmes, validation, reproductibilité et application

**DIRECTEUR DE THESE** : Pr Isabelle BERRY

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Toulouse, 15 Décembre 2010

---

### **RESUME en français**

La tractographie gagne de plus en plus en importance dans les études cliniques car elle est l'unique modalité d'imagerie en mesure de caractériser in vivo l'architecture et l'intégrité des fibres de la substance blanche. Toutefois, la disponibilité croissante de modèles de diffusion et d'algorithmes de tractographie rend le choix d'une méthode de reconstruction de fibres difficile. Plus important encore, les performances et la reproductibilité de chaque méthode peuvent varier. Cette dernière considération souligne la difficulté de validation des méthodes de tractographie étant donné qu'aucune réalité terrain n'est disponible.

Dans ce travail de thèse, nous avons dans un premier temps implémenté et intégré quatre différents algorithmes de tractographie par Imagerie de Tenseur de Diffusion à un logiciel de neuroimagerie. Trois déterministes et un autre probabiliste. Ensuite, nous avons étudié la validation de ces algorithmes sur des données fantôme qui simule une réalité terrain, offrant différentes configurations complexes de fibres. La reproductibilité des algorithmes implémentés a été étudiée sur des données réelles, chez 12 sujets sains en variant la résolution angulaire et en prenant comme faisceau test, le faisceau corticospinal. Les résultats obtenus ont montré une meilleure reproductibilité de l'algorithme probabiliste en conjonction avec une haute résolution angulaire. Enfin, sachant que dans certaines maladies, l'asymétrie entre les faisceaux concernés devrait être différente de celle des sujets sains, nous avons utilisé l'algorithme le plus reproductible pour examiner chez des sujets sains les degrés d'asymétries macro et microstructurale du faisceau corticospinal.

---

**MOTS CLEFS**: IRM de diffusion, tractographie, déterministe, probabiliste, logiciel de neuroimagerie, reproductibilité, asymétrie.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Radiophysique et Imagerie Médicale

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE** : LERISM, Service Biophysique et Médecine Nucléaire. CHU Rangueil. TSA 50032, 31059. Toulouse Cedex 9.