

**IRM DE DIFFUSION PAR ENCODAGE TENSEUR-B :
DÉCONVOLUTION SPHÉRIQUE CONTRAINTE ET
DÉCOMPOSITION DE LA VARIANCE
DIFFUSIONNELLE**

par

Philippe Karan

Mémoire présenté au Département d'informatique
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, 19 mai 2021

Le 19 mai 2021

Le jury a accepté le mémoire de Philippe Karan dans sa version finale

Membres du jury

Professeur Maxime Descoteaux
Directeur
Département d'informatique

Professeur Pascal Tétreault
Membre interne
Département d'anesthésiologie

Christine Tardif
Professeure
Membre externe
Département de neurologie et neurochirurgie
Université McGill

Professeur Pierre-Marc Jodoin
Président-rapporteur
Département d'informatique

Sommaire

Le cerveau humain est composé de plusieurs milliards de neurones qui forment une multitude de connexions, se regroupant en fibres de matière blanche (WM) sur plus de 160 000 kilomètres au total. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion (IRMd) tire profit de l'atténuation du signal de résonance magnétique causée par la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau pour étudier ces structures sous-jacentes de manière non invasive. Le modèle d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) permet d'accéder à différentes mesures procurant de l'information sur la mésostructure du cerveau à partir de données d'IRMd, en manquant cependant de spécificité face à la nature microscopique du signal. Le modèle de déconvolution sphérique contrainte (CSD) permet de reconstruire une carte des fonctions de distribution d'orientations de fibres (fODF) de WM dans le cerveau de façon précise à partir de l'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI), ce qui peut être utilisé par un algorithme de tractographie pour cartographier le connectome structurel humain.

Afin de surmonter le manque de spécificité présent en DTI, l'IRM de diffusion par encodage tenseur-b a vu le jour dans les années 2000. Cette technique utilise différents encodages de gradients de diffusion (p. ex., encodages linéaire, planaire et sphérique) pour donner accès à des mesures plus fines de la structure microscopique des tissus cérébraux, sous la forme de mesures de microstructure novatrices. Cependant, les données d'IRMd par encodage tenseur-b sont complexes et ne s'appliquent pas directement au modèle de CSD, sans compter que l'impact de ces données sur la reconstruction des fODFs est inconnu.

Le présent mémoire vise donc à élaborer les fondations mathématiques et techniques d'une CSD adaptée aux données d'IRMd par encodage tenseur-b. Une évaluation des performances de reconstruction des fODFs par ce modèle est ensuite ef-

SOMMAIRE

fectuée sur des données simulées, en parallèle avec des mesures d'efficacité du calcul des mesures de microstructure. L'étude révèle que l'ajout d'un encodage planaire ou sphérique à un encodage linéaire réduit de seulement quelques degrés la résolution angulaire des fODFs reconstruites. De plus, la combinaison d'encodages linéaire et sphérique mène à un calcul précis des mesures de microstructure.

Les résultats de ces travaux, incluant la proposition d'un protocole d'IRMd par encodage tenseur-b d'une durée de 10 minutes et 30 secondes, ouvrent la porte à la reconstruction des fODFs jumelée au calcul des précieuses mesures de microstructure.

Mots-clés: Imagerie par résonance magnétique, imagerie par résonance magnétique de diffusion, encodage tenseur-b, matière blanche, déconvolution sphérique contrainte, décomposition de la variance diffusionnelle.

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier sincèrement mon directeur de recherche, Maxime Descoteaux, de m'avoir accueilli chaleureusement dans son équipe et de m'avoir fait découvrir un domaine de recherche stimulant. J'apprécie énormément ton humanité, ton optimisme ainsi que ta vision de la recherche, et c'est pourquoi j'ai bien hâte de continuer à travailler en collaboration avec toi.

Merci également à tous mes collègues du SCIL de leur accueil et des moments passés ensemble. Merci particulièrement à François, Philippe, Guillaume, Alex, Charles, Étienne, Arnaud et Jean-Christophe pour leur aide au niveau de l'imagerie et de l'informatique. Un grand merci à Gabrielle, partenaire de maîtrise, pour ton grand soutien tout au long de ce parcours.

Un merci spécial à François, sur qui j'ai pu compter pour répondre à mes nombreux questionnements au cours de ma maîtrise et de qui j'ai grandement appris au niveau de l'imagerie, de la programmation et de l'IRM de diffusion. Un merci tout aussi spécial à Alexis, qui a été mon tuteur à mes débuts et qui continue de m'éclaircir sans cesse sur la physique de l'IRM et sur l'encodage tenseur-b. Ces deux personnes m'ont aussi gentiment donné accès à certaines de leurs figures pour mon mémoire.

Finalement, merci à Olivia qui a su me soutenir moralement tout au long de ce parcours, en particulier dans le dernier droit de rédaction. Je te remercie également d'avoir révisé ce mémoire.

-Philippe

Abréviations

AD Diffusivité axiale (*Axial diffusivity*)

CSD Déconvolution sphérique contrainte (*Constrained spherical deconvolution*)

CSF Liquide cébrospinal (*Cerebrospinal fluid*)

DDC Distribution de coefficients de diffusion apparents (*Distribution of apparent diffusion coefficients*)

DIPY Imagerie de diffusion en Python (*Diffusion imaging in Python*)

DIVIDE Décomposition de la variance diffusionnelle (*Diffusional variance decomposition*)

DKI Imagerie du kurtosis de diffusion (*Diffusional kurtosis imaging*)

DTD Distribution de tenseur de diffusion (*Diffusion tensor distribution*)

DTI Imagerie par tenseur de diffusion (*Diffusion tensor imaging*)

DW Pondéré en diffusion (*Diffusion-weighted*)

FA Anisotropie fractionnelle (*Fractional anisotropy*)

fODF Fonction de distribution d'orientations de fibres (*Fiber orientation distribution function*)

FRF Fonction de réponse de fibre (*Fiber response function*)

GM Matière grise (*Grey matter*)

GT Vérité terrain (*Ground truth*)

HARDI Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (*High angular resolution diffusion imaging*)

HCP Projet de connectome humain (*Human connectome project*)

ABRÉVIATIONS

- IRM** Imagerie par résonance magnétique
- IRMd** Imagerie par résonance magnétique de diffusion
- IRMf** Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
- LTE** Encodage de tenseur linéaire (*Linear tensor encoding*)
- MD** Diffusivité moyenne (*Mean diffusivity*)
- memsmt-CSD** Déconvolution sphérique contrainte *multi-encoding multi-shell multi-tissue*
- msmt-CSD** Déconvolution sphérique contrainte *multi-shell multi-tissue*
- NuFO** Nombre d'orientations de fibres (*Number of fiber orientations*)
- ODF** Fonction de distribution d'orientations (*Orientation distribution function*)
- OP** Paramètre d'ordre (*Order parameter*)
- PTE** Encodage de tenseur planaire (*Planar tensor encoding*)
- QP** Optimisation quadratique (*Quadratic programming*)
- RD** Diffusivité radiale (*Radial diffusivity*)
- RF** Radiofréquence
- SCIL** Laboratoire d'imagerie de la connectivité de Sherbrooke (*Sherbrooke connectivity imaging laboratory*)
- SH** Harmoniques sphériques (*Spherical harmonics*)
- SNR** Ratio signal sur bruit (*Signal to noise ratio*)
- ssst-CSD** Déconvolution sphérique contrainte *single-shell single-tissue*
- STD** Écart type (*Standard deviation*)
- STE** Encodage de tenseur sphérique (*Spherical tensor encoding*)
- VF** Fractions de volume (*Volume fractions*)
- WM** Matière blanche (*White matter*)
- μFA** Anisotropie fractionnelle microscopique (*Microscopic fractional anisotropy*)

Table des matières

Sommaire	ii
Remerciements	iv
Abréviations	v
Table des matières	vii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xi
Introduction	1
1 Imagerie par résonance magnétique de diffusion	5
1.1 Imagerie par résonance magnétique	5
1.2 IRM de diffusion	8
1.2.1 Principes physiques	8
1.2.2 Fondations mathématiques	10
1.3 Imagerie par tenseur de diffusion	11
1.4 Fonction de distribution des orientations	15
1.4.1 Fondations mathématiques	16
1.4.2 Harmoniques sphériques	18
1.4.3 Déconvolution sphérique contrainte	20
1.5 Tractographie	24

TABLE DES MATIÈRES

2	IRMd par encodage tenseur-b	25
2.1	Encodage tenseur-b	25
2.2	Analyse de la variance diffusionnelle	27
3	Article	33
3.1	Introduction	36
3.2	Theory	38
3.2.1	Diffusional variance from the DTD	38
3.2.2	Tensor-valued constrained spherical deconvolution	40
3.3	Methods	44
3.3.1	Implementation of tensor-valued constrained spherical deconvolution	44
3.3.2	Measures computation	46
3.3.3	Simulating tensor-valued diffusion data	46
3.3.4	Simulated anatomy	48
3.3.5	Simulated datasets	49
3.3.6	<i>In vivo</i> acquisitions	51
3.3.7	Processing	53
3.4	Results	54
3.4.1	Simulated data	54
3.4.2	<i>In vivo</i> data	60
3.5	Discussion	63
3.5.1	Choices of b-values and number of directions per shell	63
3.5.2	Effects of protocol choice on the computation of μ FA	65
3.5.3	Effects of protocol choice on the angular resolution of a WM fiber crossing	66
3.5.4	Combined memsmt-CSD and DIVIDE performances	67
3.5.5	Recommendations and future work	68
3.6	Conclusion	69
3.7	Acknowledgements	70
3.8	Supplementary materials	71
	Conclusion	73

Liste des figures

1	Schéma d'un neurone	1
2	Schéma du cerveau humain	2
1.1	Spins et magnétisation sous l'effet de champs magnétiques	6
1.2	Exemples de contrastes T1 et T2	8
1.3	Encodage linéaire du gradient de diffusion	10
1.4	Exemples de tissus isotropes et anisotropes pour le DTI	12
1.5	Tenseur de diffusion et ses valeurs propres	13
1.6	Exemple de FA et de MD	14
1.7	Contenu typique de voxels et tenseur de diffusion associé	15
1.8	Croisement de fibres avec le DTI	16
1.9	Description de l'angle entre le tenseur de diffusion et le vecteur-q	17
1.10	Schéma de la convolution sphérique	18
1.11	Exemple de carte des fractions de volume	22
1.12	Comparaison entre ssst-CSD et msmt-CSD	23
1.13	Exemple de carte de tractographie	24
2.1	Encodage non trivial du gradient de diffusion	25
2.2	Forme du tenseur-b selon son anisotropie	27
2.3	Comparaison de la FA et μ FA selon le contenu d'un voxel	29
2.4	Explication de la FA selon la μ FA et le OP	31
2.5	Mesures d'un cerveau atteint d'une tumeur	31
2.6	Mesures normalisées d'un cerveau atteint d'une tumeur	32
3.1	Visualisation of fiber response functions	42

LISTE DES FIGURES

3.2	Summary of the computational steps used in the study	45
3.3	Demonstration of memsmt-CSD, DTI fit and DIVIDE methods	54
3.4	Crossing fibers at infinite SNR	55
3.5	Crossing fibers at SNR 30	56
3.6	Crossing fibers at SNR 15	57
3.7	Plot of the angular dependency of the NuFO for different protocols	58
3.8	Plot of the μ FA for different protocols	59
3.9	VF and fODFs of a brain slice at 2.5 mm isotropic from memsmt-CSD	61
3.10	FA and μ FA of a brain slice at 2.5 mm isotropic	61
3.11	VF and fODFs of a brain slice at 2.0 mm isotropic from memsmt-CSD	62
3.12	FA and μ FA of a brain slice at 2.0 mm isotropic	62
3.13	VF and fODFs of a brain slice at 2.0 mm isotropic from msmt-CSD	63
3.14	Examples of the raw data used in the study	71
3.15	Visualization of the gradient directions	72

Liste des tableaux

3.1	Parameters configuration of the four tissue compartments	48
3.2	Simulated voxels composition	49
3.3	Gradient tables chosen for the study	50
3.4	Protocols tested in the study	51
3.5	Acquisition times of the protocols	52

Introduction

Le cerveau est l'organe le plus complexe et possiblement le plus important chez l'être humain. Il agit sur les muscles et les glandes du corps entier, en plus d'être le siège de la cognition. Le tissu cérébral est composé de cellules neuronales et de cellules gliales. Les neurones sont formés d'un corps cellulaire, contenant le noyau et étant affublé de dendrites, ainsi que d'un axone et de plusieurs terminaisons axonales, comme le montre la figure 1. Les axones composent la matière blanche (WM), tel qu'illustré par la figure 2, et occupent une grande partie du cerveau. Ils se regroupent généralement en faisceaux de fibres de matière blanche sur une longueur totale de plus de 160 000 kilomètres. Ces fibres assurent la connexion entre les différents secteurs de calcul du cortex, situé à la surface du cerveau et composé des corps cellulaires des neurones et de leurs terminaisons axonales (voir figure 2). Ce tissu est qualifié de matière grise (GM). Le liquide cébrospinal (CSF), dans lequel baigne le cerveau, occupe les ventricules et est principalement composé d'eau.

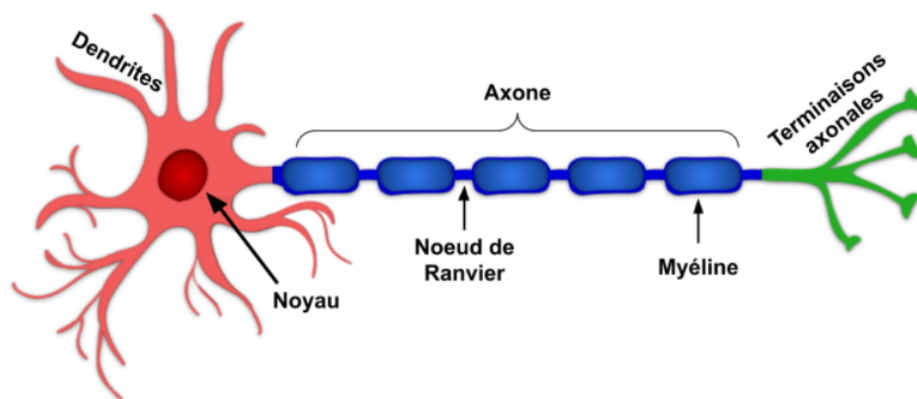


Figure 1 – Schéma des principales parties d'un neurone. [Rheault, 2020]

INTRODUCTION

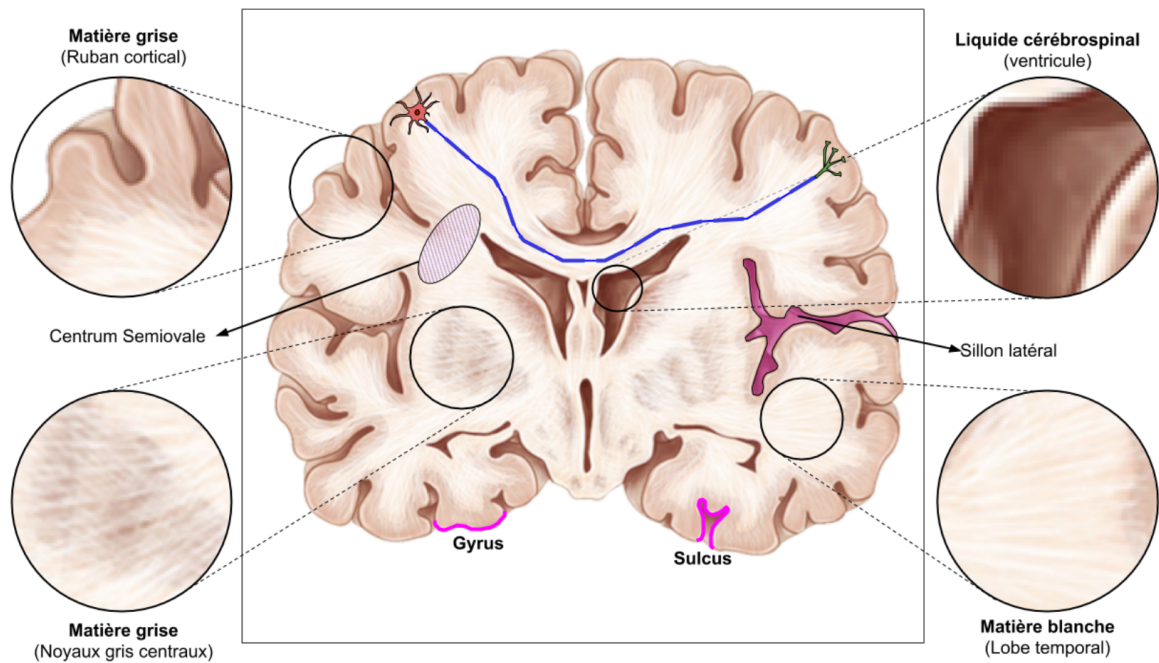


Figure 2 – Schéma du cerveau humain décrivant les différents tissus et la disposition typique des neurones. [Rheault, 2020]

Le cerveau et les neurosciences ont toujours su attirer l'attention des philosophes et des scientifiques. D'un côté, la complexité phénoménale du système nerveux pose de grands défis pour plusieurs branches de la science. De l'autre, le lien entre la cognition, la conscience, et le cerveau engendre bien des questionnements philosophiques. Pour ces raisons, l'étude du fonctionnement et de la structure du système nerveux central possède une riche histoire, loin d'être terminée [Fan et Markram, 2019].

Pendant bien des années, les neurosciences se sont limitées aux réflexions des philosophes de l'Antiquité. Afin d'éclaircir les connaissances, les neurosciences ont pris un tournant plutôt expérimental, avec l'essor des dissections aux XVIe et XVIIe siècles. Cette phase s'est poursuivie avec les développements scientifiques du XXe siècle, alors que de nouvelles technologies, telles que la microscopie, permirent aux chercheurs d'approfondir leur connaissance du cerveau. Un point tournant de l'histoire de l'étude du cerveau fut l'arrivée de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [McRobbie et al., 2017; Young, 1987] dans les années 1970, inspirée d'une technique utilisée en physique qui tire profit du phénomène de résonance magnétique nucléaire.

INTRODUCTION

Ses inventeurs, Paul Lauterbur et Peter Mansfield, ont d'ailleurs mérité le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2003 [Leach, 2004] pour cette avancée importante qui permet, entre autres, de cartographier le cerveau *in vivo* de façon non intrusive.

Depuis son invention, l'IRM est devenue l'outil de choix pour l'étude de la structure et des fonctions du cerveau [Duyn, 2012]. D'un côté, l'IRM fonctionnelle (IRMf) [Buxton, 2009] s'attarde aux fonctions du cerveau selon ses différentes structures, menant à l'élaboration du connectome fonctionnel [Biswal et al., 2010]. D'un autre côté, l'IRM structurelle permet plutôt de cartographier les connexions neuronales du cerveau, qui constituent le connectome structurel [Hagmann et al., 2008; Sporns et al., 2005], en utilisant par exemple des images de pondération T1 ou T2. Aujourd'hui, l'IRM structurelle s'appuie également sur l'IRM de diffusion (IRMd) [Le Bihan et Breton, 1985], qui, depuis son introduction en 1985, permet aux scientifiques de suivre le mouvement des molécules d'eau dans les tissus vivants. Contrairement aux images de pondération T1 et T2, les images d'IRM de diffusion doivent être reconstruites à partir du signal de diffusion pour obtenir des mesures facilement interprétables. Ainsi, de cette technique sont nées plusieurs modèles, tels que l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) [Basser et al., 1994], donnant accès à des mesures mésoscopiques au niveau du voxel (pixel en trois dimensions), et l'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI) [Tuch et al., 2002], permettant d'obtenir une fonction de distribution d'orientations des fibres de matière blanche dans un voxel par le biais de la déconvolution sphérique contrainte (CSD) [Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2007]. Les orientations de fibres de WM dans chaque voxel du cerveau sont ensuite utilisées par un algorithme de tractographie [Catani et al., 2002; Mori et al., 1999; Poupon et al., 2000] afin de cartographier le connectome structurel humain. Pour ce qui est des mesures tirées du DTI, elles sont calculées à partir de la moyenne des structures microscopiques et mésoscopiques d'un voxel et ignorent ainsi le détail des composantes microscopiques qui s'y trouvent, d'où l'appellation de mesures mésoscopiques.

Bien qu'il soit largement utilisé, le DTI peut bien souvent mener à certaines ambiguïtés de par sa nature mésoscopique [Jones et Cercignani, 2010; Tuch et al., 2002; Wheeler-Kingshott et Cercignani, 2009], en particulier dans les voxels constitués de plusieurs fibres de WM formant un croisement. Néanmoins, une technique récente

INTRODUCTION

d'IRMd, nommée l'IRMd par encodage tenseur-b (*tensor-valued diffusion MRI* ou *b-tensor encoding*) [Eriksson et al., 2013, 2015; Westin et al., 2016], permet de calculer de nouvelles mesures portant sur la microstructure des voxels [Lasič et al., 2014; Szczepankiewicz, 2016]. Celles-ci donnent plus d'information sur le contenu des voxels et lèvent les ambiguïtés présentes avec le DTI, permettant par exemple de mieux différencier les types de cancers présents dans le cerveau [Szczepankiewicz et al., 2015]. Cependant, les effets de l'IRMd par encodage tenseur-b sur le processus d'obtention des orientations de fibre de WM par CSD ne sont pas bien connus. En effet, le modèle de CSD typiquement utilisé en HARDI n'est pas adapté au type de données introduites par la récente technique d'IRMd.

Ce mémoire a donc pour but d'établir un modèle de CSD adapté à l'IRMd par encodage tenseur-b, permettant ainsi la reconstruction des orientations de fibres de WM tout en ajoutant la possibilité de calculer les mesures de microstructure offertes par l'encodage tenseur-b. Une attention particulière est portée à la reconstruction des orientations de fibres de WM composant un croisement. L'élaboration d'un protocole d'IRMd par encodage tenseur-b optimal dans ce contexte est aussi explorée.

Le premier chapitre de ce mémoire procure les informations nécessaires à la compréhension du rôle de l'IRM de diffusion dans la cartographie structurale, en particulier à travers le DTI et la CSD.

Le second chapitre présente la variante relativement récente de l'IRMd typiquement utilisée, l'IRMd par encodage tenseur-b, et ses implications mathématiques et techniques. De plus, les différents attraits de cette technique dans le cadre de la structure microscopique du cerveau sont discutés.

Le troisième chapitre, constituant la contribution principale de ce mémoire, décrit le développement d'une méthode rendant possible la cartographie structurale avec l'utilisation de l'IRMd par encodage tenseur-b, permettant ainsi d'avoir accès aux nouvelles mesures de microstructure tout en conservant la possibilité de cartographier le connectome.

Finalement, ce mémoire se conclut par la discussion des résultats et les considérations futures qu'ils impliquent.

Chapitre 1

Imagerie par résonance magnétique de diffusion

1.1 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique permet de sonder les tissus vivants de façon non invasive, sans radiation ou rayonnement hautement énergétique. Il s'agit donc d'une technique particulièrement utile pour imager le cerveau humain, organe vital et sujet à très peu de mouvement. Pour ce faire, l'IRM tire profit d'une propriété quantique intrinsèque des atomes d'hydrogène présents dans les molécules d'eau, qui composent environ 70% des tissus cérébraux [Mitchell et al., 1945].

En effet, l'IRM s'appuie sur les principes physiques de la résonance magnétique nucléaire. Le noyau de l'isotope ^1H , représentant presque tous les atomes d'hydrogène présents dans l'eau, possède un moment magnétique de spin non nul de $\frac{1}{2}$. Lorsque ce noyau, un proton, est soumis à un champ magnétique \mathbf{B}_0 , son spin tend à s'aligner selon la direction du champ et il se retrouve avec deux états stationnaires de spin possibles : le spin *up* (aligné avec le champ magnétique) et le spin *down* (anti-aligné avec le champ magnétique). Ces deux états de spin ne possèdent pas la même énergie, le spin *up* ayant une énergie inférieure à son confrère. Pour cette raison, le nombre de spins *up* sera toujours égal ou plus élevé que le nombre de spins *down*, selon un ratio qui dépend de la température, du ratio gyromagnétique γ de la particule et de

1.1. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

l'amplitude de \mathbf{B}_0 . Considérant les conditions typiques d'un cerveau humain et les champs magnétiques communément utilisés en IRM, seulement un spin sur un million contribue donc au signal de résonance magnétique [Reymbaut et Descoteaux, 2019]. Cependant, la quantité astronomique de molécules d'eau dans le cerveau, combinée avec la grande précision des mesures en mécanique quantique, rendent possibles les mesures d'IRM.

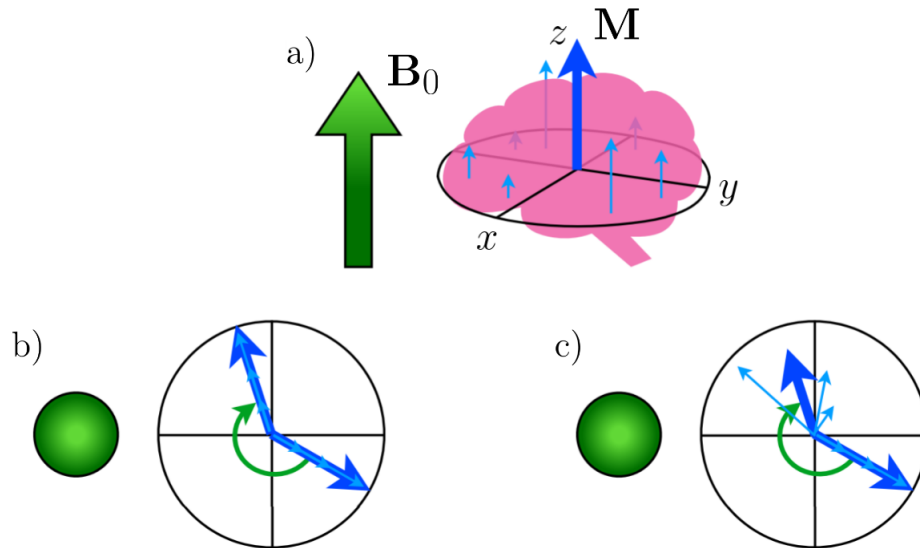


Figure 1.1 – a) Lorsqu'un champ magnétique est appliqué selon z (flèche verte), les spins des différentes régions du cerveau s'alignent avec celui-ci pour former des spins moyens (flèches bleu pâle). Ces moments magnétiques de spin s'additionnent pour former une magnétisation de l'ensemble du cerveau (flèche bleue foncée). b) Vue du dessus suite au pulse RF 90° dans le cas d'un environnement parfaitement homogène, où les spins précessent tous à la même fréquence et maintiennent ainsi la magnétisation en x - y . c) Vue du dessus suite au pulse RF 90° dans le cas d'un environnement hétérogène, où les spins précessent à différentes fréquences dues à des environnements locaux différents, résultant en une magnétisation plus faible au fur et à mesure que le temps avance et que les spins accumulent un déphasage. Figure adaptée de Reymbaut et Descoteaux [2019].

Ainsi, lorsqu'une personne se retrouve dans un appareil d'IRM, un champ magnétique \mathbf{B}_0 est appliqué selon la direction z et il en résulte un alignement moyen des spins pointant vers la direction z , tel qu'illustré à la figure 1.1a. Cela se traduit en un spin moyen $\langle \mathbf{S} \rangle$ qui génère une magnétisation proportionnelle au nombre de

1.1. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

spins N , suivant $\mathbf{M} = N\gamma\langle\mathbf{S}\rangle$. Soumis au champ magnétique \mathbf{B}_0 , tous les spins entament un mouvement de précession autour de l'axe de \mathbf{B}_0 à une fréquence angulaire ω_0 proportionnelle à B_0 , la magnitude de \mathbf{B}_0 . Cette nouvelle fréquence naturelle du système, appelée fréquence de Larmor, joue un rôle clé dans la résonance magnétique nucléaire. Lorsqu'un pulse de champ magnétique $\mathbf{B}_1(\omega)$ est appliqué dans le plan $x-y$ sur un temps τ_1 à la fréquence ω_0 , le système entre en résonance et la magnétisation bascule d'un angle θ_1 par rapport à l'axe z , selon $\theta_1 = \gamma B_1 \tau_1$. Un tel pulse de champ magnétique est appelé pulse RF, puisque ω_0 se trouve dans la gamme des radiofréquences (RF). Le répandu pulse RF 90° est défini par la bonne combinaison de temps τ_1 et de champ B_1 afin que la magnétisation subisse une rotation de 90 degrés, se retrouvant dans le plan perpendiculaire à \mathbf{B}_0 . Cette magnétisation commence alors un mouvement de précession dans le plan $x-y$, sous l'influence du champ magnétique \mathbf{B}_0 . Puisque la magnétisation effectue un mouvement de rotation, elle génère un champ magnétique qui varie dans le temps. Cet effet peut être mesuré à l'aide d'antennes constituées de bobines de fil conducteur, selon le principe d'induction magnétique provoquée par le champ magnétique variable qui induit un courant électrique dans les bobines.

L'IRM utilise cette technique de résonance magnétique en tirant profit des phénomènes de relaxation du spin moyen. Sans entrer dans les détails, une relaxation de type T1 tend à ramener le système dans son état de plus faible énergie, soit l'état stationnaire de spin suivant l'axe z (relaxation longitudinale). Une relaxation de type T2 provient plutôt de variabilités locales dans le champ magnétique stationnaire, ce qui résulte en différentes fréquences de précession des spins, réduisant ainsi la magnétisation dans le plan $x-y$ (relaxation transverse), tel qu'illustré à la figure 1.1. T1 et T2 sont en fait des temps typiques de relaxation et ils dépendent entre autres du tissu dans lequel les spins se trouvent. Le signal de résonance magnétique ainsi mesuré dépend donc du tissu observé, ce qui permet l'acquisition d'images pondérées par une relaxation, telles que présentées à la figure 1.2.

Il est important de préciser que l'IRM ne mesure typiquement pas le signal du cerveau au complet en un seul coup. Le cerveau est en effet capturé tranche par tranche, d'une épaisseur pouvant varier de 1 mm à 3 mm en moyenne. Cela est rendu possible par l'application d'un gradient de champ magnétique selon l'axe z , en plus du

1.2. IRM DE DIFFUSION

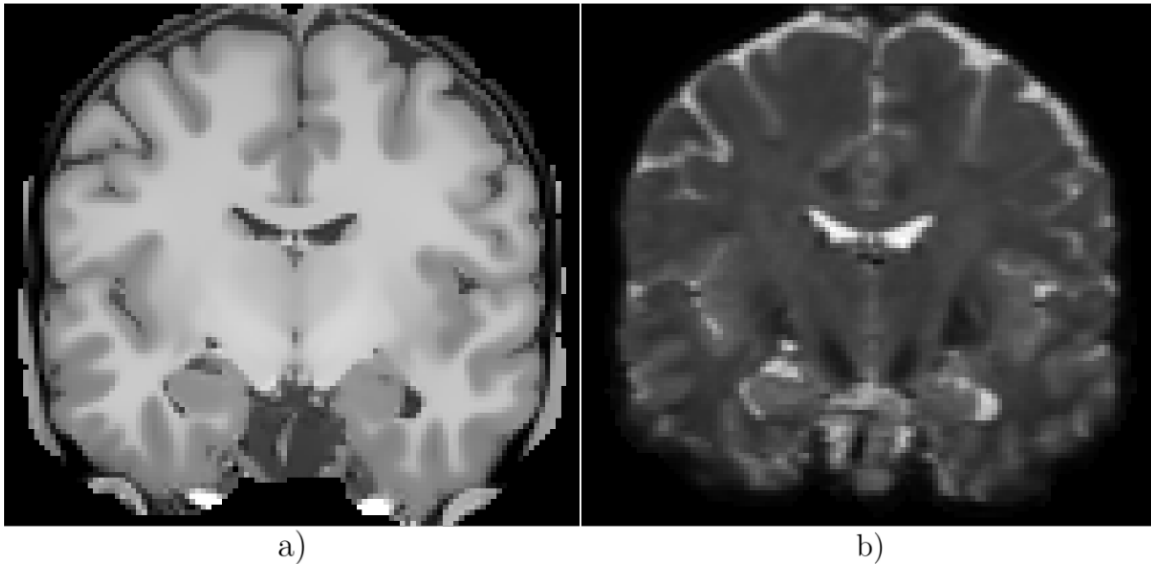


Figure 1.2 – a) Image de pondération T1. b) Image de pondération T2.

champ constant \mathbf{B}_0 . Ainsi, le champ magnétique total dépend de la position selon z , de sorte que chaque tranche possède une fréquence de Larmor légèrement différente. En faisant varier la fréquence du pulse de champ magnétique \mathbf{B}_1 en conséquence, seuls les spins d'une certaine tranche selon l'axe z entrent en résonance, et il est donc possible d'acquérir le signal du cerveau tranche par tranche.

1.2 IRM de diffusion

1.2.1 Principes physiques

Les images de contraste T1 et T2 sont loin d'être les seules images que l'IRM permet d'acquérir. En effet, en plus d'utiliser la relaxation T1 et T2, l'IRM peut tirer profit d'un autre phénomène physique impliquant les molécules d'eau dans le cerveau : la diffusion. Ce processus par lequel des particules suivent un déplacement aléatoire par le biais de collisions entre elles a d'abord été observé par [Brown \[1828\]](#), puis formalisé théoriquement par [Einstein \[1905\]](#). Ainsi, une molécule d'eau située dans un bassin d'eau infiniment grand, donc sans contraintes ou limites, va se déplacer en suivant un mouvement aléatoire alors qu'elle entre en collision avec d'autres molécules

1.2. IRM DE DIFFUSION

d'eau. Dans un tel milieu en trois dimensions, le déplacement au carré moyen $\langle r^2 \rangle$ suit la relation $\langle r^2 \rangle = 6D\tau$, où τ est le temps de diffusion et D est le coefficient de diffusion, aussi appelé diffusivité.

Dans le cas d'un milieu contraint par des barrières physiques, telles qu'un tube par exemple, le déplacement au carré moyen d'une molécule d'eau ne suit plus la relation linéaire en temps et finit par saturer à un certain plateau. Le coefficient de diffusion devient donc dépendant du temps, en réponse à la restriction du mouvement imposée par les nouvelles frontières. Ainsi, un milieu plus contraint va nécessiter un temps de diffusion τ plus court afin d'atteindre la saturation de $\langle r^2 \rangle$. Toute mesure effectuée après ce temps critique verra un coefficient de diffusion apparent, différent du coefficient de diffusion de l'eau libre. Ces principes impliquent que la diffusivité apparente de l'eau dans les tissus cérébraux change selon le type de contraintes imposées par le tissu. En conséquence, une mesure de la diffusivité apparente des différentes régions du cerveau permet d'obtenir de précieuses informations sur la structure locale des tissus. Dans le cadre de l'IRM, on parle de diffusion isotrope lorsqu'il n'y a pas de restrictions ou que celles-ci sont pareilles dans toutes les directions, et de diffusion anisotrope lorsque le milieu privilégie une certaine direction.

Afin d'obtenir de telles informations, il faut pouvoir sonder la diffusion de l'eau dans le cerveau. Pour ce faire, l'IRM de diffusion utilise typiquement deux gradients linéaires de champ magnétique de direction opposée, appliqués l'un après l'autre. Le premier gradient de champ magnétique agit de façon comparable à la relaxation T2 en induisant des variations de la fréquence de Larmor le long de la direction du gradient, causant un déphasage des spins. Le deuxième gradient vient alors contrebalancer cet effet, ramenant le déphasage à zéro. Ceci est vrai seulement pour les spins des molécules d'eau stationnaires ou diffusant très peu dans la direction du gradient de champ magnétique. Cependant, les spins qui diffusent le long du gradient voient un champ magnétique changeant et accumulent une phase, se soldant en une diminution de la magnétisation transverse, et, par le fait même, du signal de résonance magnétique.

1.2. IRM DE DIFFUSION

1.2.2 Fondations mathématiques

Soit un ensemble de gradients de diffusion orientés selon différentes directions, permettant de cartographier la diffusivité de l'eau dans le cerveau sous plusieurs angles. Chaque gradient de diffusion $\mathbf{G}_i(t)$ définit un vecteur-q (*q-vector*) $\mathbf{q}_i(t)$ lié au déphasage des spins :

$$\mathbf{q}_i(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}_i(t') dt' = q_i(t) \mathbf{n}_i. \quad (1.1)$$

Ce type d'acquisition est dite encodée linéairement, puisqu'il s'agit d'un vecteur-q dont la norme q_i dépend du temps, mais dont l'orientation \mathbf{n}_i reste fixée à travers le temps. On parle donc ici d'une trajectoire-q (*q-trajectory*) linéaire, qui pointe toujours dans la même direction (voir figure 1.3). L'utilisation de trajectoires-q plus complexes sera le sujet principal du chapitre 2.

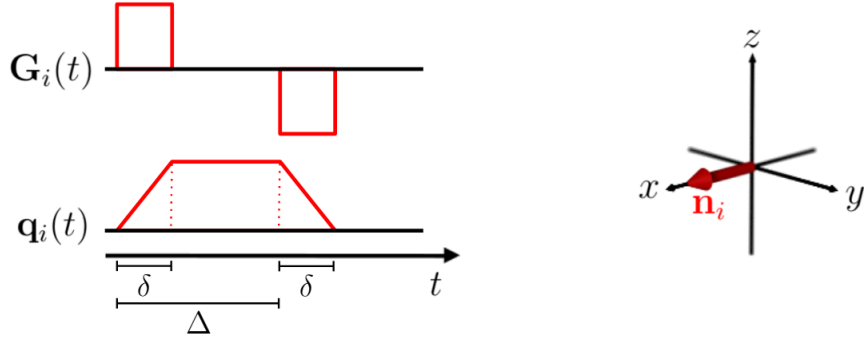


Figure 1.3 – À gauche, description temporelle du gradient et du vecteur-q associé dans le cas d'un encodage linéaire typique, où deux gradients sont appliqués sur une durée δ chacun, séparés d'un temps $\Delta - \delta$. À droite, trajectoire-q linéaire suivie par le vecteur-q. Figure adaptée de [Topgaard \[2017\]](#).

La norme du vecteur-q permet de calculer un élément central à l'IRMd, la valeur-b (*b-value*), selon l'équation suivante :

$$b_i = \int_0^\tau q_i^2(t) dt, \quad (1.2)$$

où τ est le temps de l'acquisition i , égal à $\Delta + \delta$ dans l'exemple de la figure 1.3.

Soit le signal S_0 mesuré sans la présence de gradients de diffusion. Le signal de

1.3. IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION

diffusion S_i mesuré lors de l'application d'un gradient de champ magnétique $\mathbf{G}_i(t)$ est alors décrit par

$$S_i = S_0 e^{-b_i D}, \quad (1.3)$$

où D est, tel que présenté précédemment, la diffusivité apparente de la région d'où provient le signal, selon la direction de $\mathbf{G}_i(t)$. La valeur- b dépend directement de l'amplitude du gradient de diffusion utilisé, ainsi que du temps τ de l'acquisition. Une valeur élevée de b_i implique une plus grande atténuation du signal, et est obtenue en augmentant ces deux dernières variables. Cependant, le temps τ joue aussi un rôle dans l'évolution du coefficient de diffusion, et n'a donc pas le même impact que l'amplitude du gradient.

1.3 Imagerie par tenseur de diffusion

Les tissus cérébraux peuvent souvent former des structures anisotropes, ce qui résulte en une diffusion anisotrope. Cela signifie que la diffusivité n'a pas la même valeur dépendamment de la direction observée. Il est donc très simpliste d'utiliser une seule valeur de diffusivité D afin de décrire la diffusion dans un voxel. L'imagerie par tenseur de diffusion introduit le tenseur de diffusion et permet de tenir compte de cette anisotropie en encodant la diffusion intravoxel dans un objet bidimensionnel :

$$\langle \mathbf{D} \rangle = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}, \quad (1.4)$$

où les éléments diagonaux (D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}) représentent les diffusivités selon les axes du laboratoire ($\mathbf{u}_x, \mathbf{u}_y, \mathbf{u}_z$), alignés avec le champ magnétique principal, tandis que les éléments hors diagonaux représentent la corrélation entre ces directions. Ce tenseur de diffusion s'avère être une moyenne des diffusivités de toutes les structures présentes dans le voxel, d'où les symboles de moyenne autour du tenseur \mathbf{D} communément utilisé dans la littérature pour décrire le tenseur de diffusion. L'utilité d'une telle nomenclature deviendra évidente sous peu. De plus, puisqu'il est aussi probable pour

1.3. IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION

une molécule d'eau de diffuser dans une direction ou dans celle opposée, le tenseur de diffusion est symétrique ($D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$, $D_{yz} = D_{zy}$) et donc composé de six éléments différents. Par ailleurs, la diffusivité ne peut pas être négative, impliquant que chaque terme du tenseur de diffusion est positif et défini.

Un voxel peut être constitué de tissus isotropes (voir figure 1.4a), ce qui résulte en un tenseur de diffusion isotrope avec ses éléments hors-diagonaux nuls et ses éléments diagonaux tous égaux ($D_{xx} = D_{yy} = D_{zz}$). Cependant, les tissus du voxel peuvent être anisotropes (voir figure 1.4b), menant à un tenseur de diffusion plus complexe à six termes différents.

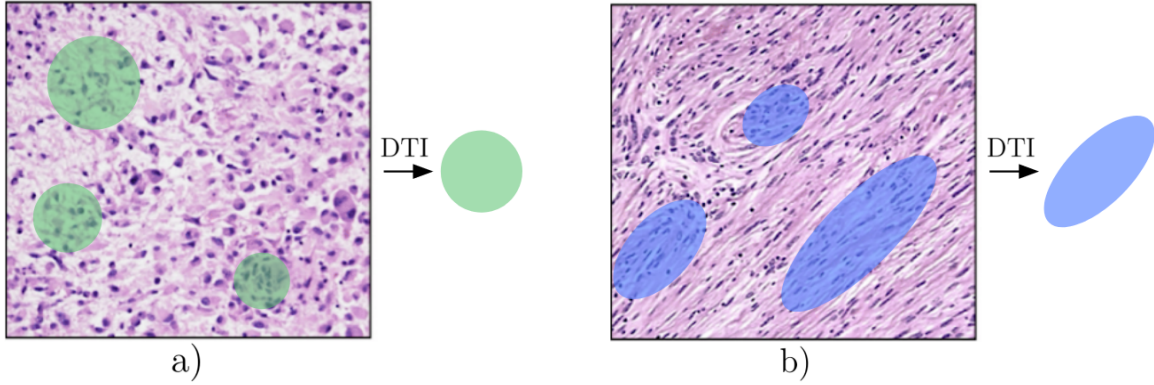


Figure 1.4 – Microphotos de tissus excisés de gliome (a) et de méningiome (b). En a), la structure typique d'un gliome, où l'eau diffuse de façon isotrope à l'échelle du micromètre, est représentée par des tenseurs de diffusion isotropes (glyphes verts). En b), la structure typique d'un méningiome, où l'eau diffuse de façon anisotrope à l'échelle du micromètre, est représentée par des tenseurs anisotropes (glyphes bleus). Pour chaque voxel, le tenseur de diffusion résultant du modèle DTI est la moyenne de ces tenseurs. Figure adaptée de [Szczepankiewicz et al. \[2016\]](#).

Afin de simplifier le tenseur de diffusion, celui-ci peut être diagonalisé comme suit :

$$\langle \mathbf{D} \rangle = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}_{\{\mathbf{u}_x, \mathbf{u}_y, \mathbf{u}_z\}} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}_{\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}}, \quad (1.5)$$

où le tenseur est maintenant défini par trois valeurs propres $\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$ et trois vecteurs propres $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$, représentant les axes principaux du tenseur de diffusion.

1.3. IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION

Tel qu'illustré par la figure 1.5, les valeurs propres indiquent la taille du tenseur selon les axes principaux. Ces valeurs sont utilisées pour calculer des mesures telles que la diffusivité moyenne (MD)

$$\text{MD} = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \frac{\text{Tr}(\langle \mathbf{D} \rangle)}{3} \quad (1.6)$$

et l'anisotropie fractionnelle (FA)

$$\text{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \in [0, 1]. \quad (1.7)$$

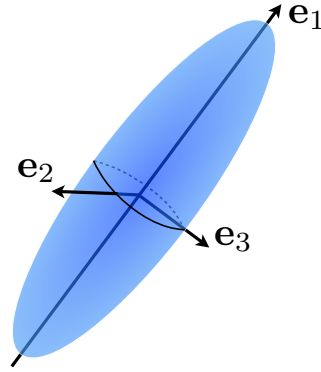


Figure 1.5 – Tenseur de diffusion décrit par ses vecteurs propres, dans le cas où $\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$. [Reymbaut et Descoteaux, 2019]

La figure 1.6 montre un exemple de FA et de MD pour la même tranche de cerveau présentée à la figure 1.2. Les valeurs propres du tenseur de diffusion sont aussi directement liées aux diffusivités axiale (AD) et radiale (RD), parfois représentées par les symboles D_{\parallel} et D_{\perp} , respectivement, et définies comme :

$$\text{AD} = \lambda_1, \quad \text{RD} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad \text{pour } \lambda_1 \geq \lambda_2, \lambda_3. \quad (1.8)$$

Maintenant que la simple diffusivité D a été remplacée par le tenseur de diffusion, l'équation 1.3 décrivant le signal de diffusion devient :

$$S_{\text{DTI},i} = S_0 e^{-b_i \mathbf{n}_i^T \cdot \langle \mathbf{D} \rangle \cdot \mathbf{n}_i}, \quad (1.9)$$

1.3. IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION

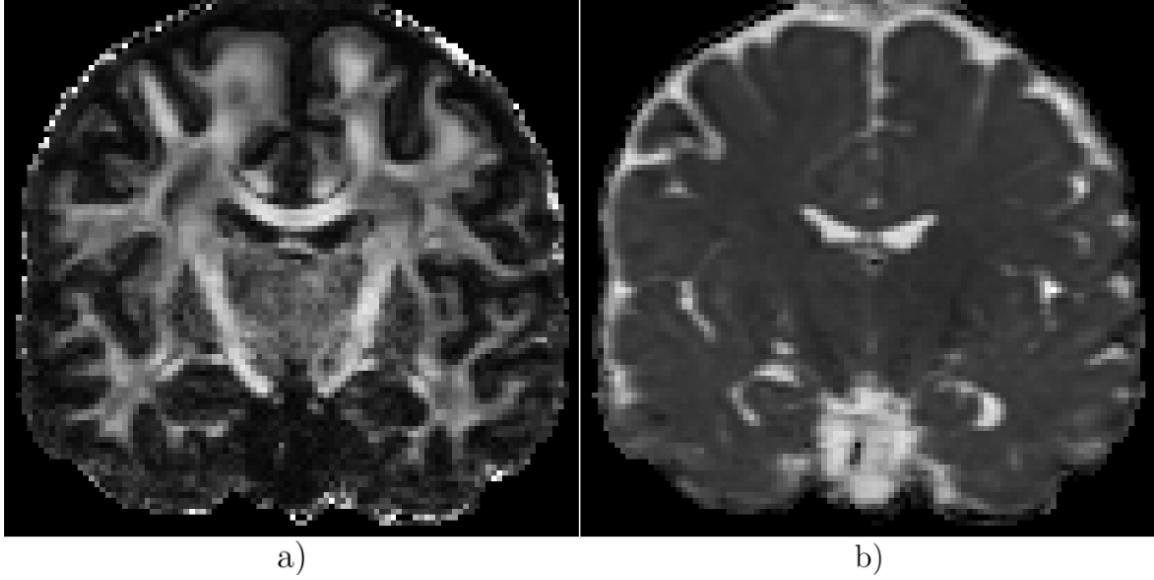


Figure 1.6 – a) Image de FA, où la valeur maximale (1) correspond à un voxel blanc, alors que la valeur minimale (0) correspond à un voxel noir. b) Image de MD, où les valeurs se mesurent en mm^2/s et sont typiquement de l'ordre de $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dans les ventricules et de $0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dans la matière blanche et grise.

où $\mathbf{n}_i = \mathbf{q}_i / \|\mathbf{q}_i\|$ est le vecteur unité donnant la direction du vecteur- \mathbf{q} de l'acquisition i . Cela signifie que la valeur- b est en fait multipliée par une diffusivité effective moyenne le long du vecteur- \mathbf{q} . En utilisant plusieurs directions de gradient, il est ainsi possible d'établir un profil de la diffusion à l'intérieur d'un voxel. Par contre, le fait que le DTI utilise un tenseur de diffusion moyen $\langle \mathbf{D} \rangle$, et non une distribution de tenseur de diffusion $P(\mathbf{D})$ (DTD), représente une limitation majeure du modèle. En effet, la plupart des voxels étudiés sont hétérogènes, c'est-à-dire qu'ils contiennent plusieurs types de tissus avec différents profils de diffusivité. Ainsi, le signal de diffusion provient plutôt de la somme des effets de différents environnements à l'échelle microscopique dans le voxel et prend alors la forme suivante :

$$S_i = S_0 \int_{\mathbf{D}} P(\mathbf{D}) e^{-b_i \mathbf{n}_i^T \cdot \mathbf{D} \cdot \mathbf{n}_i} d\mathbf{D}, \quad (1.10)$$

qui est en fait la transformée de Laplace de la distribution de tenseurs de diffusion [Reymbaut et Descoteaux, 2019]. Extraire cette distribution $P(\mathbf{D})$ d'un signal d'IRMd typique est très difficile, voire presque impossible, considérant la multitude

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

de solutions possibles menant au même résultat. La figure 1.7 montre que le DTI, qui prend la moyenne du profil de diffusion du voxel au lieu de considérer la distribution, manque grandement de spécificité dans certains cas. Effectivement, la simplicité du modèle DTI peut mener deux voxels fondamentalement différents (par exemple, un croisement de fibres versus des fibres avec démyélinisation) à être décrits par le même tenseur de diffusion, et ainsi avoir les mêmes valeurs de FA et de MD. Ceci est une limitation majeure du DTI, puisque le cerveau serait composé de 60 à 90% de croisements de fibre de matière blanche [Descoteaux, 2008; Jeurissen et al., 2013; Volz et al., 2018].

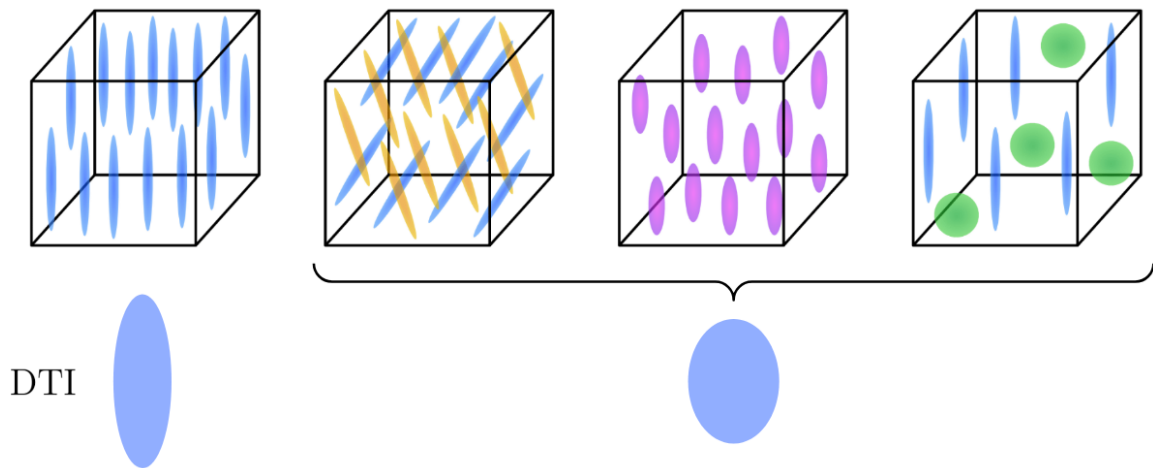


Figure 1.7 – Contenu typique de voxels présents dans le cerveau humain. De gauche à droite : fibres de matière blanche, croisement de fibres de matière blanche, fibres de matière blanche avec démyélinisation, fibres de matière blanche avec inflammation. Les trois derniers voxels sont décrits par le même tenseur de diffusion moyen, menant à la même valeur de FA et de MD. Seul le premier voxel diffère des autres. Figure adaptée de Reymbaut et Descoteaux [2019].

1.4 Fonction de distribution des orientations

Le manque de spécificité du modèle DTI, en particulier dans les croisements de fibres, n'atteint pas seulement les mesures DTI, mais aussi l'orientation du tenseur de diffusion, comme l'illustre la figure 1.8. Pour faire face à ce problème et obtenir une

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

fonction de distribution des orientations (ODF) plus précise pour chaque voxel du cerveau, la méthode de déconvolution sphérique contrainte est introduite par [Descoteaux et al. \[2009\]](#); [Tournier et al. \[2007\]](#).

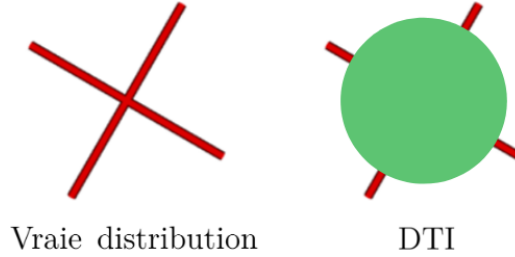


Figure 1.8 – À gauche, vraie distribution de fibres de matière blanche. À droite, reconstruction des orientations de fibres par DTI. Dans le cas d’un croisement de fibres à 90 degrés, le DTI moyenne le contenu du voxel pour en faire une sphère, complètement à l’opposé du vrai contenu. Figure adaptée de [Descoteaux \[2008\]](#).

1.4.1 Fondations mathématiques

Soit un voxel composé d’une seule fibre de matière blanche axisymétrique, étant représentée par un tenseur de diffusion \mathbf{D}_k aux valeurs propres $\lambda_1 \equiv D_{\parallel}$ et $\lambda_2 = \lambda_3 \equiv D_{\perp}$. L’orientation de la fibre et du principal vecteur propre de \mathbf{D}_k est donnée par $\mathbf{u}_k \equiv (\theta_k, \phi_k)$. L’équation 1.10 devient alors :

$$S_{ik} = S_0 e^{-b_i(D_{\parallel} \cos^2 \beta_{ik} + D_{\perp} \sin^2 \beta_{ik})}, \quad (1.11)$$

puisque dans ce cas, la distribution de tenseurs de diffusion $P(\mathbf{D})$ est simplement un pic de Dirac centré sur \mathbf{D}_k .

L’angle β_{ik} , séparant le vecteur-q et la direction principale de \mathbf{D}_k (voir figure 1.9), est obtenu grâce à la loi sphérique des cosinus :

$$\cos \beta_{ik} = \cos \Theta_i \cos \theta_k + \sin \Theta_i \sin \theta_k \cos(\Phi_i - \phi_k), \quad (1.12)$$

où Θ_i et Φ_i décrivent l’orientation \mathbf{n}_i du vecteur-q, tel que $\mathbf{n}_i \equiv (\Theta_i, \Phi_i)$.

Le signal de diffusion décrit par l’équation 1.11 est en fait la fonction de réponse $K_{\text{linéaire}}$ d’une fibre de matière blanche telle que décrite précédemment, s’écrivant :

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

$$K_{\text{linéaire}}(b_i; \mathbf{n}_i, \mathbf{u}_k) = S_0 e^{-b_i(D_{\parallel} \cos^2 \beta_{ik} + D_{\perp} \sin^2 \beta_{ik})}. \quad (1.13)$$

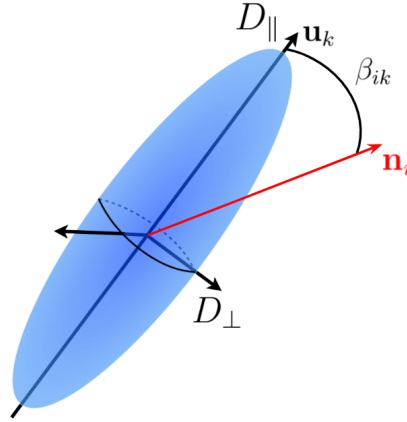


Figure 1.9 – Représentation de l’angle β_{ik} séparant le tenseur de diffusion \mathbf{D}_k (glyphe bleu) et le vecteur-q (flèche rouge). Figure adaptée de [Reymbaut et Descoteaux \[2019\]](#).

Ainsi, le signal de diffusion dans le cas d’une multitude de fibres de matière blanche axisymétriques identiques peut s’écrire comme la somme des fonctions de réponse, pondérée par une fonction de poids $f(\mathbf{u}_k)$ qui détermine l’importance de chaque orientation de fibre dans le signal :

$$S_i = \sum_k K_{\text{linéaire}}(b_i; \mathbf{n}_i, \mathbf{u}_k) f(\mathbf{u}_k). \quad (1.14)$$

Cette équation est en fait la convolution discrète du noyau de convolution $K_{\text{linéaire}}$ et de la fonction de poids. Dans le cas continu, l’équation devient la convolution d’une fonction de distribution d’orientations de fibres $f(\mathbf{u})$ (fODF), donnant un poids aux différentes orientations de fibres, et d’une fonction de réponse $K_{\text{linéaire}}(b_i; \mathbf{n}_i, \mathbf{u})$, correspondant au signal de diffusion d’une seule fibre d’orientation \mathbf{u} (voir figure 1.10). La somme discrète est ainsi remplacée par l’intégrale sur la sphère \mathbb{S}^2 :

$$S_i = \int_{\mathbb{S}^2} K_{\text{linéaire}}(b_i; \mathbf{n}_i, \mathbf{u}) f(\mathbf{u}) d^2\mathbf{u}. \quad (1.15)$$

La fODF contient l’information sur l’orientation des fibres de matière blanche d’un voxel, en plus de donner le poids de chacune des fibres. Ainsi, en utilisant un

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

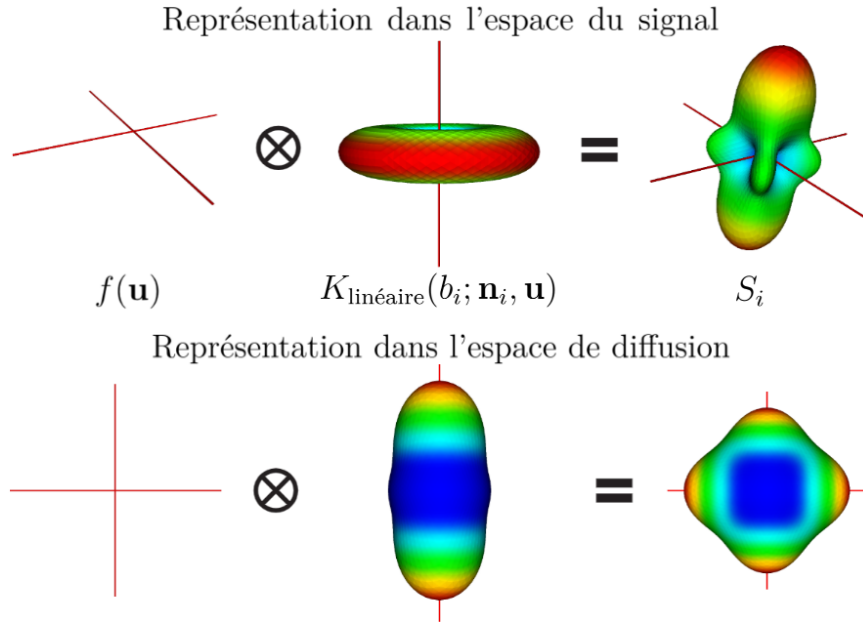


Figure 1.10 – Schéma de la convolution sphérique entre la fonction de réponse d’une fibre de matière blanche et la fODF, donnant le signal de diffusion mesuré. Dans la rangée du haut, la convolution est représentée dans l’espace du signal, l’espace- q . Dans la rangée du bas, la convolution est représentée dans l’espace réel de diffusion afin d’aider le lecteur à conceptualiser l’opération de convolution sphérique. La fonction de réponse est ainsi remplacée par l’ODF de diffusion d’une seule fibre, et le signal mesuré est remplacé par l’ODF de diffusion estimée du signal, le tout effectué par l’utilisation de la transformation de Funk-Radon [Descoteaux et al., 2007; Tuch, 2004]. Figure adaptée de Descoteaux et Poupon [2014].

protocole d’acquisitions IRM comprenant un grand nombre de directions de gradients (méthode HARDI [Tuch et al., 2002]), il est possible de reconstruire des fODF avec une très bonne résolution angulaire.

1.4.2 Harmoniques sphériques

Les fODF peuvent être décrites comme étant la somme pondérée de N_k fonctions vivant sur la sphère \mathbb{S}^2 et formant une base, tel que

$$f(\mathbf{u}) = \sum_{j=1}^{N_k} w_j g_j(\mathbf{u}), \quad (1.16)$$

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

où w_j donne un poids à chaque fonction de base $g_j(\mathbf{u})$. Les harmoniques sphériques (SH) sont habituellement choisies comme base, représentant ainsi les fODF sous la forme d'une série d'harmoniques sphériques. La base des SH permet de décrire n'importe quelle fonction complexe sphérique ψ comme une combinaison linéaire de ses fonctions de base :

$$\psi(\theta, \phi) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^{m=l} c_l^m Y_l^m(\theta, \phi), \quad (1.17)$$

où c_l^m est un coefficient de SH et $Y_l^m(\theta, \phi)$ est la fonction SH d'ordre l et de degré m ($-l \leq m \leq l$), donnée par :

$$Y_l^m(\theta, \phi) = \sqrt{\frac{2l+1}{4\pi} \frac{(l-m)!}{(l+m)!}} P_l^m(\cos \theta) e^{im\phi}, \quad (1.18)$$

avec P_l^m le polynôme de Legendre associé.

Cependant, puisque l'IRMd suppose des signaux purement réels et symétriques, l'ensemble des fonctions SH n'est pas nécessaire. Il existe donc des bases de SH Y_j adaptées à l'IRMd, telles que la base implémentée dans la librairie Python Dipy [Garyfallidis et al., 2014] (adaptée de Descoteaux et al. [2007]) :

$$Y_j = \begin{cases} \sqrt{2} \operatorname{Re}[Y_l^{|m|}] & \text{si } m < 0 \\ Y_l^m & \text{si } m = 0, \\ \sqrt{2} \operatorname{Im}[Y_l^m] & \text{si } m > 0 \end{cases} \quad (1.19)$$

où $j(l, m) = (l^2 + l + 2)/2 + m$. Ainsi, l'équation 1.16 devient

$$f(\mathbf{u}) = \sum_{j=1}^{N_k} w_j Y_j(\mathbf{u}), \quad (1.20)$$

où $N_k = (1/2)(L+1)(L+2)$ est le nombre de fonctions SH utilisées et $L = \max(l)$. La série est donc tronquée à N_k termes, selon l'ordre maximum choisi pour l . Par exemple, un ordre maximum de $l = 8$ est typiquement choisi, ce qui se traduit par 45 coefficients de SH. Il faut donc un nombre minimal de N_k directions de gradients différentes pour pouvoir résoudre adéquatement le problème de l'équation 1.15.

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

1.4.3 Déconvolution sphérique contrainte

En joignant les équations 1.15 et 1.20, on obtient l'expression suivante :

$$S_i = \sum_{j=1}^{N_k} w_j \int_{\mathbb{S}^2} K_{\text{linéaire}}(b_i; \mathbf{n}_i, \mathbf{u}) Y_j(\mathbf{u}) d^2\mathbf{u}, \quad (1.21)$$

qu'il est possible d'écrire sous la forme d'un problème matriciel linéaire en introduisant les vecteurs \mathbf{S} et \mathbf{w} , ainsi que la matrice \mathbf{K} :

$$[\mathbf{S}]_i = S_i, \quad [\mathbf{K}]_{ij} = \int_{\mathbb{S}^2} K_{\text{linéaire}}(b_i; \mathbf{n}_i, \mathbf{u}) Y_j(\mathbf{u}) d^2\mathbf{u}, \quad [\mathbf{w}]_j = w_j. \quad (1.22)$$

Le problème matriciel linéaire s'écrit alors :

$$\mathbf{S} = \mathbf{K} \cdot \mathbf{w}, \quad (1.23)$$

où \mathbf{S} et \mathbf{K} sont connus, et \mathbf{w} contient les coefficients d'harmoniques sphériques, inconnus.

Une note importante quant à la dimensionnalité de ce problème concerne la valeur- b pour chaque acquisition i . Afin de pouvoir reconstruire une fODF avec une bonne résolution angulaire, il faut sonder plusieurs directions de diffusion, tout en gardant le même temps de diffusion et la même force de gradient. En d'autres mots, il faut évaluer la diffusion le long de différentes directions dans les mêmes conditions, et donc avec la même valeur- b . Cela mène à une fODF traduisant l'orientation du tissu étudié, décrit par le choix de diffusivité axiale et radiale pour la fonction de réponse. On constate donc qu'une valeur- b permet de calculer la fODF d'un tissu. Conceptuellement, l'équation 1.3 montre que différents tissus, possédant différentes diffusivités, produisent des signaux différents en fonction de la valeur- b . Typiquement, il faut donc autant de valeurs- b que de tissus que l'on souhaite sonder.

Dans le cas où les N acquisitions i sont toutes composées d'un vecteur- \mathbf{q} pointant dans une direction différente, mais d'une seule et même valeur- b différente de zéro, on parle d'un protocole *single-shell single-tissue*. En effet, l'unique valeur- b (*shell*) ne permet d'imager qu'un seul tissu. Dans cette situation, le problème linéaire de l'équa-

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

tion 1.23 peut être reformulé en un problème linéaire des moindres carrés contraints tel que

$$\hat{\mathbf{w}} = \arg \min_{\mathbf{w}} \left[\frac{1}{2} \|\mathbf{K} \cdot \mathbf{w} - \mathbf{S}\|_2^2 \right] \quad \text{respectant la condition} \quad \mathbf{A} \cdot \mathbf{w} \geq 0, \quad (1.24)$$

où la matrice \mathbf{A} transforme les coefficients \mathbf{w} en amplitudes de fODF, imposant ainsi une contrainte de positivité sur les amplitudes. Le processus visant à résoudre ce problème pour en extraire les coefficients \mathbf{w} se nomme la déconvolution sphérique contrainte de type *single-shell single-tissue* (ssst-CSD) [Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2007]. Ainsi, les signaux provenant des voxels sont tous déconvolués en utilisant une fonction de réponse représentant l'atténuation d'une fibre de matière blanche. Cela signifie que les voxels composés de matière grise, ou encore de CSF, des tissus plutôt isotropes, sont étudiés eux aussi en utilisant une fonction de réponse de fibre anisotrope. Il en résulte des fODF très bruitées et non fiables dans ces tissus, comme l'illustre la figure 1.12.

Afin de palier à ce problème, Jeurissen et al. [2014] proposent un modèle de CSD similaire, utilisant cependant plusieurs valeurs-b différentes. Cette méthode ainsi nommée *multi-shell multi-tissue* CSD (msmt-CSD) est basée sur une extension du problème de l'équation 1.23. D'abord, afin de pouvoir accueillir m valeurs-b, l'équation contient maintenant m fonctions de réponses \mathbf{K} différentes pour m vecteurs de signaux \mathbf{S} :

$$\hat{\mathbf{w}} = \arg \min_{\mathbf{w}} \left[\frac{1}{2} \left\| \begin{pmatrix} \mathbf{K}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{K}_m \end{pmatrix} \cdot \mathbf{w} - \begin{pmatrix} \mathbf{S}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{S}_m \end{pmatrix} \right\|_2^2 \right] \quad (1.25)$$

respectant la condition $\mathbf{A} \cdot \mathbf{w} \geq 0$.

Ensuite, une dimension supplémentaire est ajoutée pour tenir compte de n tissus différents, résultant en une fonction réponse par valeur-b et par tissu, en plus d'un vecteur de coefficients \mathbf{w} par tissu :

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

$$\begin{pmatrix} \hat{\mathbf{w}}_1 \\ \vdots \\ \hat{\mathbf{w}}_n \end{pmatrix} = \arg \min_{\begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix}} \left[\frac{1}{2} \left\| \begin{pmatrix} \mathbf{K}_{1,1} & \dots & \mathbf{K}_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{K}_{m,1} & \dots & \mathbf{K}_{m,n} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mathbf{S}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{S}_m \end{pmatrix} \right\|_2^2 \right] \quad (1.26)$$

$$\text{respectant la condition} \quad \begin{pmatrix} \mathbf{A}_1 & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \mathbf{A}_n \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix} \geq 0.$$

Ce faisant, le résultat final de la msmt-CSD est n vecteurs de coefficients SH \mathbf{w} , permettant de visualiser les fODF de chacun des tissus sondés. Typiquement, au moins trois valeurs- b sont utilisées afin d'obtenir les coefficients SH de trois tissus, soit la WM (\mathbf{w}_1), la GM (\mathbf{w}_2) et le CSF (\mathbf{w}_3). Cela permet aussi de calculer une carte des fractions de volume (VF) à partir des amplitudes des fODF (voir figure 1.11).

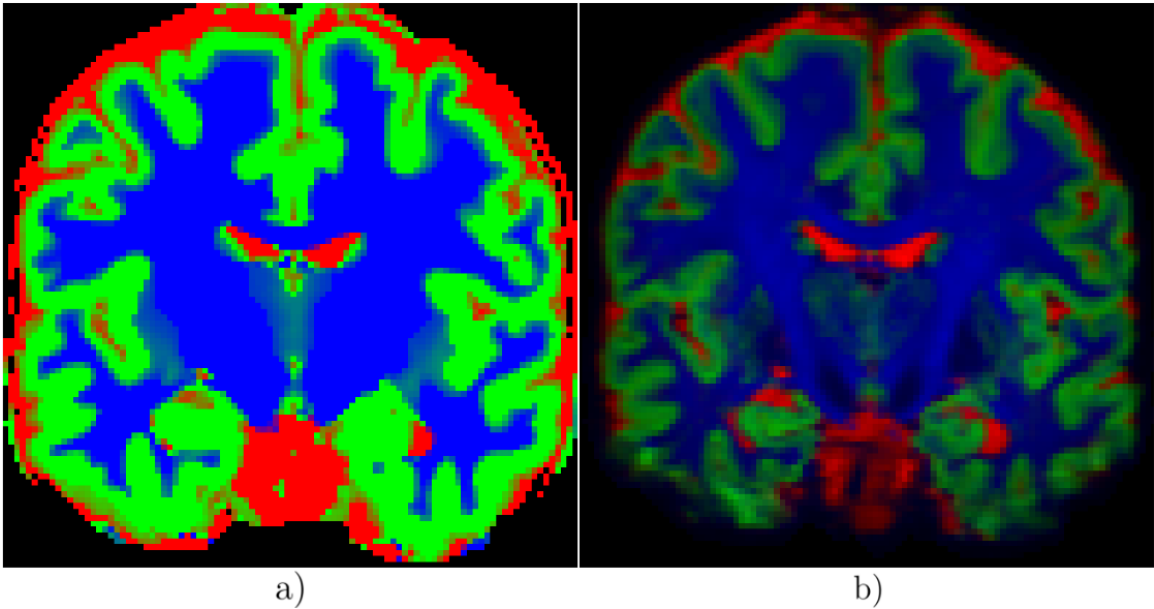


Figure 1.11 – a) Segmentation des tissus à partir de l'image T1 de la figure 1.2, à titre comparatif. b) Carte des fractions de volume obtenues à partir de la msmt-CSD (voir figure 1.12) (Bleu : WM; Vert : GM; Rouge : CSF).

1.4. FONCTION DE DISTRIBUTION DES ORIENTATIONS

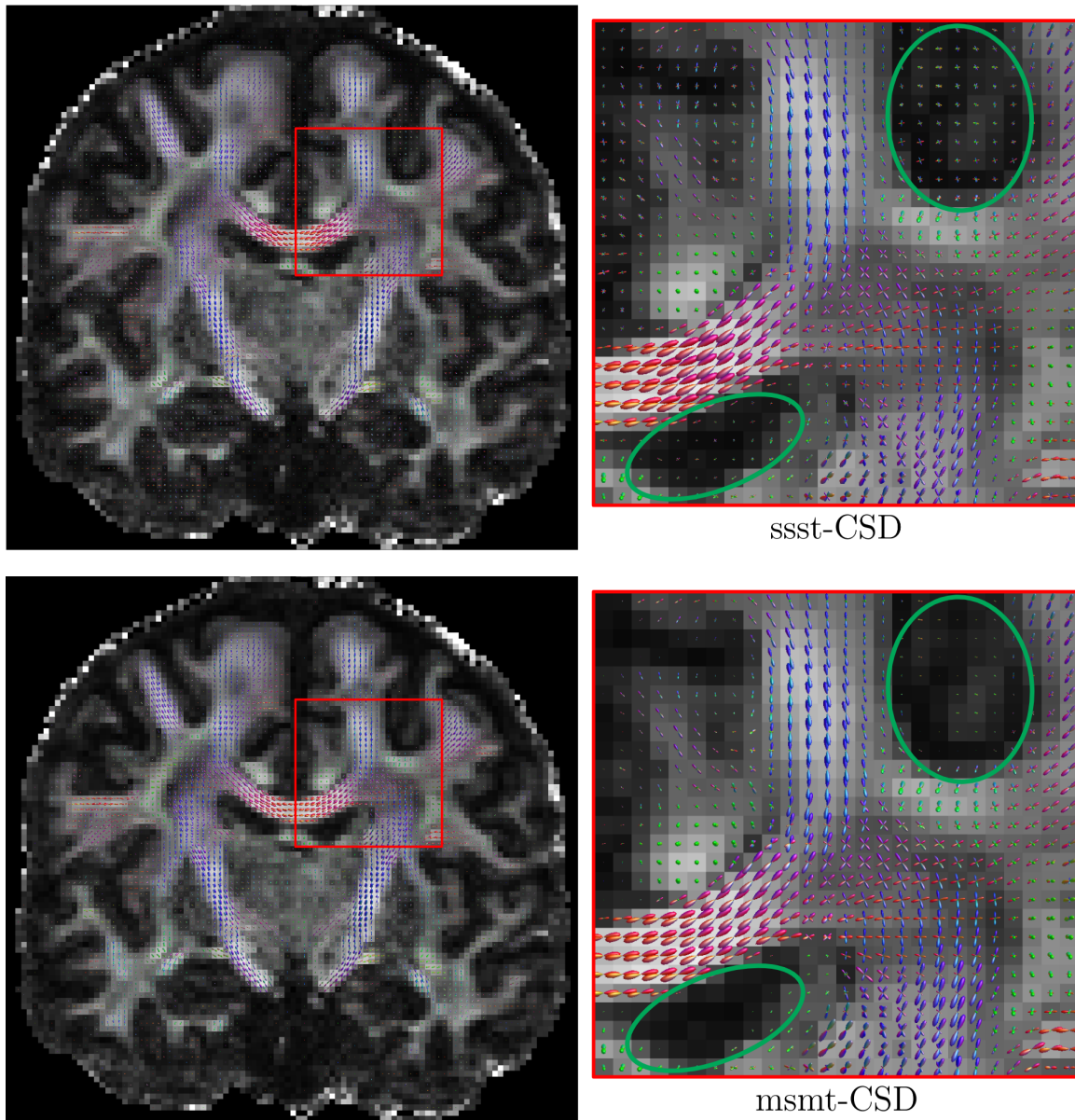


Figure 1.12 – Comparaison entre la ssst-CSD et la msmt-CSD, avec comme image de fond la FA affichée à la figure 1.6. Dans les voxels de CSF, en noir, la msmt-CSD permet de réduire de façon importante l’amplitude des fODFs par rapport à la ssst-CSD. De plus, les voxels de GM, à l’interface entre la WM et le CSF, deviennent significativement moins bruités.

Selon les auteurs, la msmt-CSD permet d’obtenir des VF de WM, GM et CSF fiables, en plus de réduire la présence de fausses orientations de fODF dans les voxels

1.5. TRACTOGRAPHIE

contenant de la GM ou du CSF, comme le montre la figure 1.12. Ils ajoutent aussi que ces effets améliorent les résultats de tractographie, en comparaison à la ssst-CSD.

1.5 Tractographie

Les fODF permettent de guider un algorithme de tractographie afin de suivre le tracé des faisceaux de fibre de matière blanche dans le cerveau [Catani et al., 2002; Mori et al., 1999; Poupon et al., 2000] et de cartographier ces derniers, tel que présenté à la figure 1.13. Ainsi, la tractographie permet d’obtenir des cartes du connectome structurel humain.

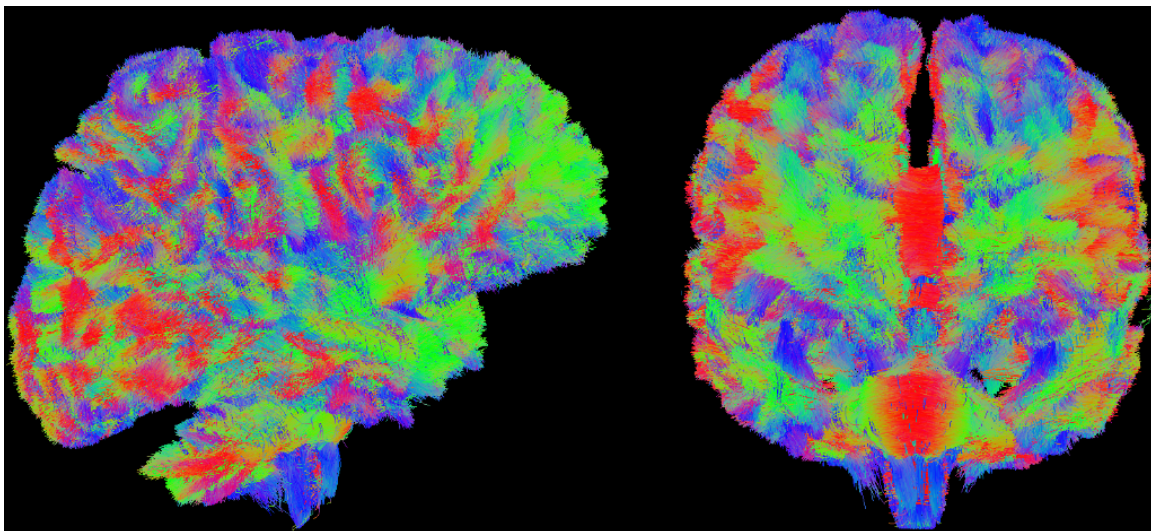


Figure 1.13 – Exemple de carte des faisceaux de fibre de matière blanche obtenue par un algorithme de tractographie utilisant les résultats de la ssst-CSD montrés à la figure 1.12. La direction de faisceaux est encodée à l’aide d’un code de couleur RGB, selon les axes x , y et z .

En plus de faire l’objet de plusieurs recherches dans le domaine de l’IRMd, le connectome humain et la tractographie percent jusqu’à la médecine appliquée. En effet, la tractographie peut servir à étudier certaines pathologies de la matière blanche, ou encore permettre de localiser les connexions neuronales par rapport à une tumeur cérébrale dans l’optique d’une résection [Vanderweyen et al., 2020].

Chapitre 2

IRMd par encodage tenseur-b

2.1 Encodage tenseur-b

L'IRMd permet d'extraire le tenseur de diffusion à l'aide du modèle DTI, donnant accès aux diffusivités moyennes dans chaque voxel. Cet outil, bien que très utilisé dans le monde de l'IRMd, manque cependant de spécificité lorsqu'il fait face à un voxel contenant une distribution de tenseurs de diffusion. Tel que mentionné au chapitre 1, l'équation 1.10 décrivant cette situation est un problème de transformée de Laplace inverse, qui est mal posé dans le cas d'un encodage linéaire de gradients.

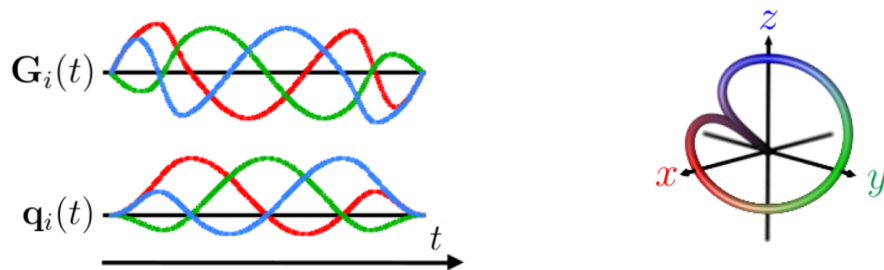


Figure 2.1 – À gauche, description temporelle du gradient et du vecteur- \mathbf{q} associé dans le cas d'un encodage tenseur-b non trivial. À droite, trajectoire- \mathbf{q} suivie par le vecteur- \mathbf{q} . Figure adaptée de [Topgaard \[2017\]](#).

Afin de permettre une résolution adéquate du problème, une nouvelle technique

2.1. ENCODAGE TENSEUR-B

d'IRMd a été introduite dans les années 2000 [Eriksson et al., 2013, 2015; Westin et al., 2016], inspirée de la technique d'encodage par tenseur-b du domaine de la résonance magnétique nucléaire (RMN) en chimie physique [Andrew et al., 1959; Schmidt-Rohr et Spiess, 1994]. L'IRMd par encodage tenseur-b (*b-tensor encoding*) utilise donc des trajectoires-q non triviales, tel que présenté à la figure 2.1. L'encodage linéaire traditionnel utilise une trajectoire linéaire (équation 1.1), d'orientation indépendante au temps, tandis que l'encodage tenseur-b repose sur des vecteurs-q dont l'orientation dépend du temps, produisant différentes trajectoires :

$$\mathbf{q}_i(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}_i(t') dt' = q_i(t) \mathbf{n}_i(t). \quad (2.1)$$

Cette dépendance temporelle du vecteur d'orientation $\mathbf{n}_i(t)$ entraîne aussi un changement majeur de l'équation 1.2, puisque la valeur-b devient un tenseur-b :

$$\mathbf{B}_i = \int_0^\tau q_i^2(t) \mathbf{n}_i(t) \cdot \mathbf{n}_i^T(t) dt. \quad (2.2)$$

Tout comme pour le tenseur de diffusion utilisé pour la déconvolution sphérique, ce mémoire se concentre uniquement sur les tenseurs-b axisymétriques. Dans son système d'axe principal (PAS), suite à une diagonalisation, un tenseur-b s'écrit sous la forme :

$$\mathbf{B}_{i,\text{PAS}} = \begin{pmatrix} b_{i,\parallel} & 0 & 0 \\ 0 & b_{i,\perp} & 0 \\ 0 & 0 & b_{i,\perp} \end{pmatrix}, \quad (2.3)$$

où $b_{i,\parallel}$ et $b_{i,\perp}$ sont les valeurs propres axiale et radiale du tenseur-b, respectivement. La typique valeur-b, qui réfère à la force du tenseur-b, est simplement donnée par $b_i = \text{Tr}(\mathbf{B}_i)$, la trace du tenseur-b. L'anisotropie du tenseur-b, définie par Eriksson et al. [2015] comme

$$b_{\Delta,i} = \frac{b_{i,\parallel} - b_{i,\perp}}{b_{i,\parallel} + 2b_{i,\perp}} \quad b_{\Delta,i} \in [-0.5, 1], \quad (2.4)$$

donne l'information sur la forme du tenseur-b et sur le type d'encodage de gradients (voir figure 2.2). Ainsi, l'encodage est linéaire pour $b_{\Delta,i} = 1$, planaire pour

2.2. ANALYSE DE LA VARIANCE DIFFUSIONNELLE

$b_{\Delta,i} = -0.5$ et sphérique pour $b_{\Delta,i} = 0$. Ces trois encodages seront utilisés pour la suite de ce mémoire. Tout comme pour le tenseur de diffusion, l'orientation du tenseur-b est donnée par son vecteur propre principal.

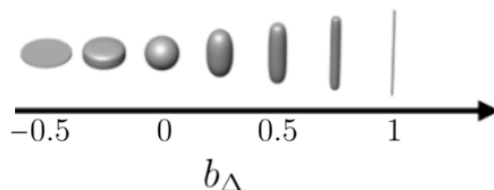


Figure 2.2 – Forme du tenseur-b selon son anisotropie b_{Δ} . Figure adaptée de [Topgaard \[2016\]](#).

Dans le contexte de l'IRMd par encodage tenseur-b, le signal de diffusion d'un voxel composé d'un contenu hétérogène représenté par une DTD $P(\mathbf{D})$, décrit précédemment par l'équation 1.10, devient :

$$S_i = S_0 \int_{\mathbf{D}} P(\mathbf{D}) e^{-\mathbf{B}_i : \mathbf{D}} d\mathbf{D}, \quad (2.5)$$

où $\mathbf{B}_i : \mathbf{D}$ est le produit interne de Frobenius :

$$\mathbf{B}_i : \mathbf{D} = \sum_{m,n} [\mathbf{B}_i]_{mn} [\mathbf{D}]_{mn}. \quad (2.6)$$

Cette formulation plus complexe de l'atténuation du signal implique que les mathématiques de la CSD appliquées à l'équation 1.10 ne sont plus valides. Ce problème est abordé au chapitre 3, principale contribution de ce mémoire.

2.2 Analyse de la variance diffusionnelle

Bien que l'introduction d'un tenseur-b à la place d'une simple valeur-b semble complexifier le problème, cela permet en fait d'ajouter des contraintes afin de pouvoir résoudre adéquatement un dérivé de la transformée de Laplace inverse discutée au chapitre 1. Ainsi, en combinant différents types d'encodages de gradients, [Lasič et al. \[2014\]](#) proposent une méthode donnant accès à de précieuses informations sur le contenu microscopique des voxels.

2.2. ANALYSE DE LA VARIANCE DIFFUSIONNELLE

D'abord, il est utile de définir le tenseur d'encodage normalisé \mathbf{N}_i suivant :

$$\mathbf{N}_i = \frac{\mathbf{B}_i}{\text{Tr}(\mathbf{B}_i)}, \quad (2.7)$$

qui contient l'orientation et l'anisotropie $b_{\Delta,i}$ du tenseur-b, mais pas sa force b_i . Cela permet de calculer les coefficients de diffusion apparents D :

$$D = \mathbf{N}_i : \mathbf{D}, \quad (2.8)$$

qui représentent les diffusivités apparentes le long de l'axe donné par \mathbf{N}_i , et ce pour chaque tenseur de diffusion \mathbf{D} de la DTD. Dans ce cas, la DTD est remplacée par une distribution de coefficients de diffusion apparents (DDC) $P(D)$, qui dépend de l'orientation et de l'anisotropie du tenseur-b. Pour se départir de cette dépendance en orientation, et ainsi obtenir des paramètres invariants sous la rotation, le signal peut subir un moyennage en poudre (*powder averaging*). Cela signifie que le signal est moyenné sur un certain nombre fini de directions d'encodage, pour finalement devenir invariant sous la rotation. La DDC d'un signal moyenné en poudre \bar{S} dépend alors uniquement de l'anisotropie de tenseur-b et s'écrit $\bar{P}(D|b_{\Delta,i})$. Dans le cas d'un moyennage en poudre, l'équation 2.5 se traduit comme suit :

$$\bar{S}(b_i, b_{\Delta,i}) = S_0 \int_{-\infty}^{\infty} \bar{P}(D|b_{\Delta,i}) e^{-b_i D} dD, \quad (2.9)$$

où le signal moyenné en poudre $\bar{S}(b_i, b_{\Delta,i})$ dépend de la valeur-b b_i et de l'anisotropie du tenseur-b $b_{\Delta,i}$ pour l'acquisition i . Dans cette situation, la variance de la DDC observée V_D dépend de $b_{\Delta,i}$ et est définie comme

$$V_D = V_I + b_{\Delta}^2 V_A, \quad (2.10)$$

où V_I et V_A correspondent à la variance isotrope et anisotrope, respectivement [Lasič et al., 2014]. Ces deux quantités sont la clé dans le calcul de mesures spécifiques à la microstructure des tissus. En effet, en calculant V_I et V_A , il est possible de démêler les composantes isotropes et anisotropes de la DDC. De plus, il apparaît intuitivement qu'en combinant deux encodages différents, soit deux valeurs de $b_{\Delta,i}$, on obtient un système de deux équations et deux inconnus solutionnable. La figure 2.3 montre les

2.2. ANALYSE DE LA VARIANCE DIFFUSIONNELLE

valeurs que prennent V_I et V_A pour différents contenus de voxel.

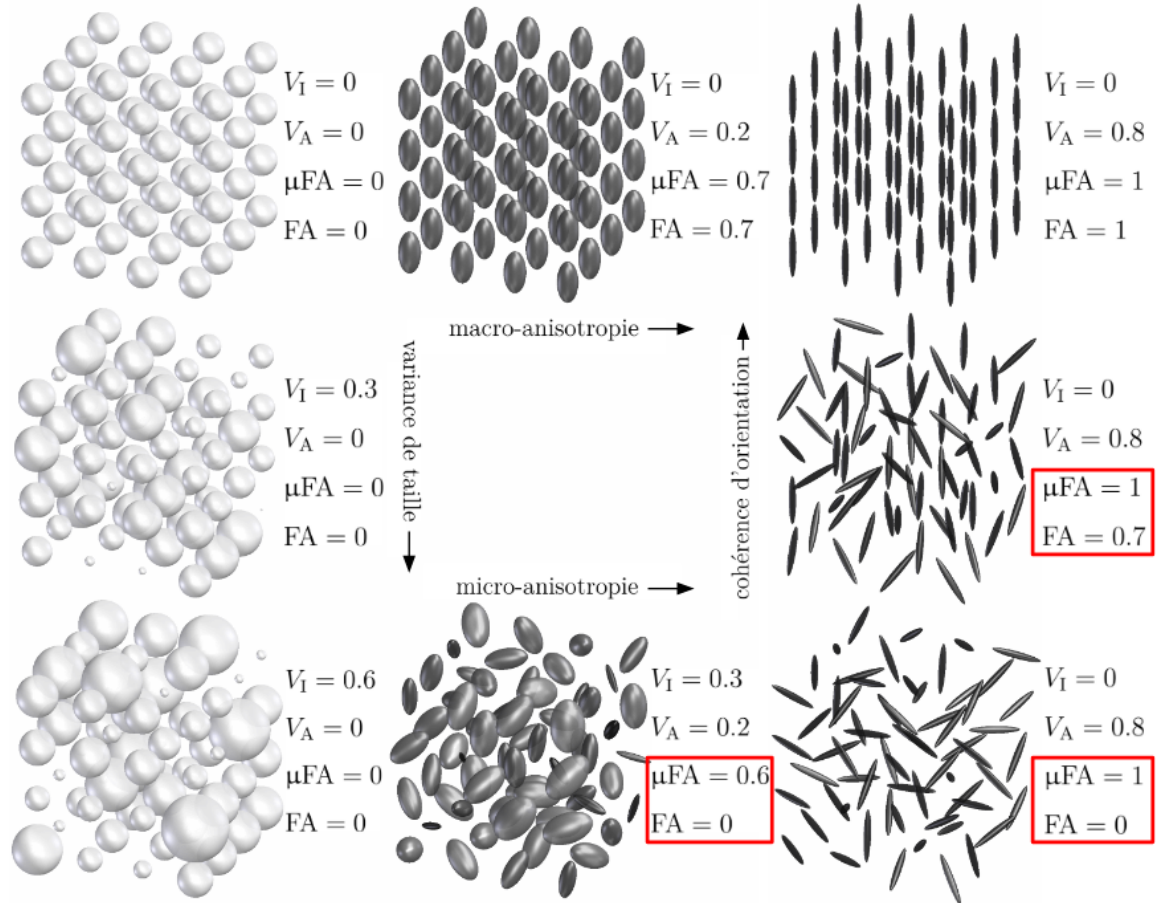


Figure 2.3 – Valeurs de V_I , V_A , μFA et FA pour différents contenus de voxels. Les encadrés rouges montrent les voxels où la μFA et la FA diffèrent. Figure adaptée de Szczepankiewicz [2016].

Considérant le fait que l'équation 2.9 est la transformée de Laplace de $\bar{P}(D|b_\Delta)$, Lasič et al. [2014] proposent de modéliser le signal $\bar{S}(b_i, b_{\Delta,i})$ à l'aide de la transformée de Laplace inverse d'une fonction de distribution gamma, menant à l'expression suivante :

$$\bar{S}(b_i, b_{\Delta,i}) = S_0 \left(1 + b_i \frac{V_I + b_{\Delta,i}^2 V_A}{MD} \right)^{-\frac{MD^2}{V_I + b_{\Delta,i}^2 V_A}}, \quad (2.11)$$

où MD est la diffusivité moyenne, définie à l'équation 3.3. Il s'agit donc d'un signal

2.2. ANALYSE DE LA VARIANCE DIFFUSIONNELLE

moyenné en poudre, fonction de deux variables indépendantes b_i et $b_{\Delta,i}$, qui repose sur quatre valeurs inconnues, S_0 , MD, V_I et V_A . En faisant l'acquisition d'une quantité suffisante de signaux moyennés en poudre, représentant différents points dans l'espace $(b_i, b_{\Delta,i})$, on peut extraire ces valeurs inconnues. Celles-ci, en particulier les variances isotropes et anisotropes, permettent de calculer de nouvelles mesures, plus spécifiques à la microstructure des tissus, comparativement aux mesures DTI présentées au chapitre 1. Parmi ces mesures de microstructure, on retrouve l'anisotropie fractionnelle microscopique (μ FA), définie comme :

$$\mu\text{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \left(1 + \frac{\text{MD}^2 + V_I}{\frac{5}{2}V_A} \right)^{-1/2}. \quad (2.12)$$

La μ FA diffère de la FA classique, puisque cette dernière est calculée à partir de l'anisotropie de diffusion observée à l'échelle du voxel, alors que la μ FA se calcule à partir de la variance anisotrope de la DDC, qui prend en compte l'ensemble des constituants du voxel. La figure 2.3 présente la variation de la μ FA et de la FA à travers différents voxels. On y remarque que les deux mesures suivent la même dépendance à la macro-anisotropie, c'est-à-dire l'anisotropie au niveau du voxel en entier, alors que la FA ne capture aucunement les changements de micro-anisotropie, soit l'anisotropie présente au niveau de la microstructure dans le voxel. De plus, ces deux mesures sont liées ensemble par le paramètre d'ordre (OP), qui se calcule à partir de la μ FA et de la FA comme suit :

$$\text{OP} = \sqrt{\frac{3\mu\text{FA}^{-2} - 2}{3\text{FA}^{-2} - 2}}. \quad (2.13)$$

Cette mesure contient de l'information sur l'ordre qui règne dans un voxel, c'est-à-dire à quel point les tissus sont alignés ensemble, soit le niveau de dispersion d'orientation. Ainsi, la FA classique est une combinaison de la variance anisotrope de diffusion et de la dispersion d'orientation, comme l'illustre la figure 2.4, ce qui explique pourquoi elle diffère de la μ FA dans plusieurs cas. D'autre part, la figure 2.5 permet de comparer ces mesures en présence de deux différents types de tumeurs. La capacité de la μ FA à différencier les deux tissus tumoraux est évidente.

2.2. ANALYSE DE LA VARIANCE DIFFUSIONNELLE

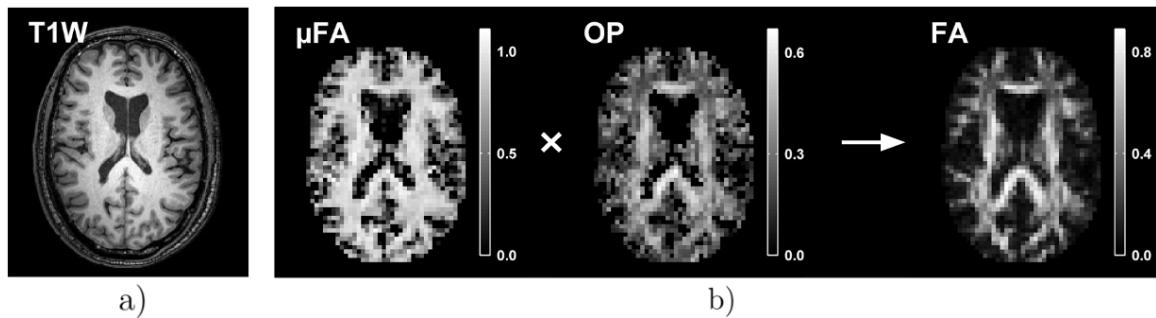


Figure 2.4 – En a), une image pondérée T1 (T1W) à titre de référence anatomique. En b), schématisation de la FA comme étant issue de la combinaison de la μ FA et du OP. Figure adaptée de [Szczepankiewicz et al. \[2015\]](#).

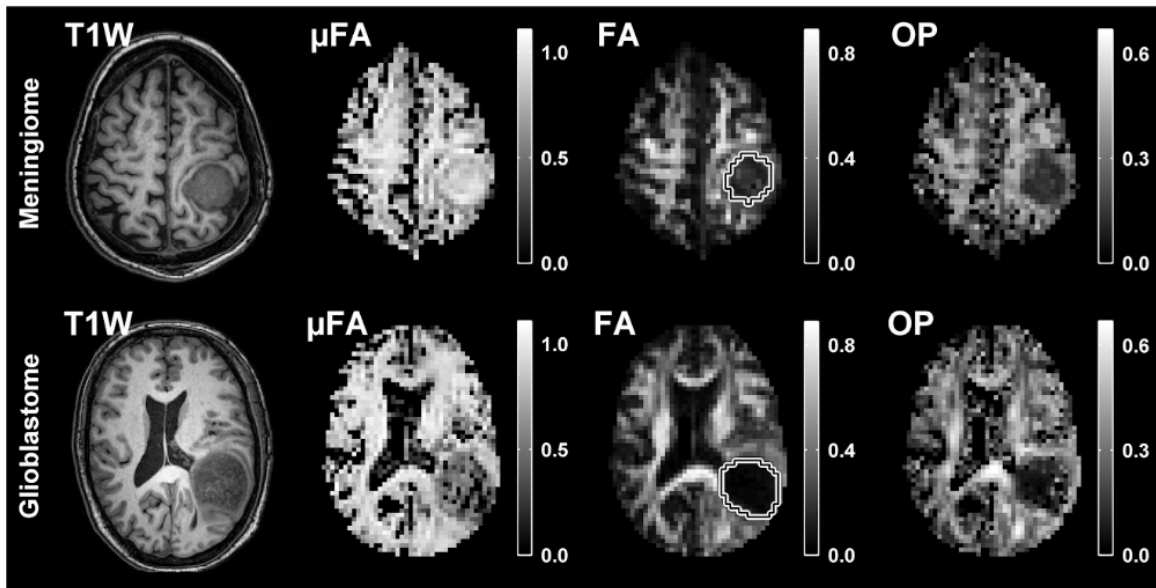


Figure 2.5 – Comparaison entre la T1 (T1W), la μ FA, la FA et le OP d'un cerveau atteint d'un méningiome et d'un cerveau atteint d'un glioblastome. Figure adaptée de [Szczepankiewicz et al. \[2015\]](#).

Il est aussi utile d'introduire des mesures directement proportionnelles aux variances isotropes et anisotropes, ainsi qu'à la variance totale V_T , décrite comme $V_T = V_I + V_A$ [[Lasič et al., 2014](#); [Szczepankiewicz et al., 2015](#)]. Cette variance totale est celle mesurée par l'imagerie du kurtosis de diffusion (DKI) [[Jensen et al., 2005](#)]. Ainsi, [Szczepankiewicz \[2016\]](#) reprend la nomenclature du DKI (qui introduit

2.2. ANALYSE DE LA VARIANCE DIFFUSIONNELLE

le kurtosis moyen MK) et normalise les variances diffusionnelles comme suit :

$$\text{MK}_T = 3 \cdot \frac{V_T}{\text{MD}^2}, \quad \text{MK}_I = 3 \cdot \frac{V_I}{\text{MD}^2}, \quad \text{MK}_A = 3 \cdot \frac{V_A}{\text{MD}^2}. \quad (2.14)$$

Ces mesures peuvent aussi apporter une information supplémentaire aux mesures DTI, en permettant d'avoir une meilleure idée de la composition isotrope et anisotrope d'un voxel. La figure 2.6 montre en effet qu'un tissu plutôt anisotrope, comme le méningiome, mène à un MK_A élevé et un MK_I presque nul, tandis que l'opposé survient dans un tissu isotrope comme le gliome.

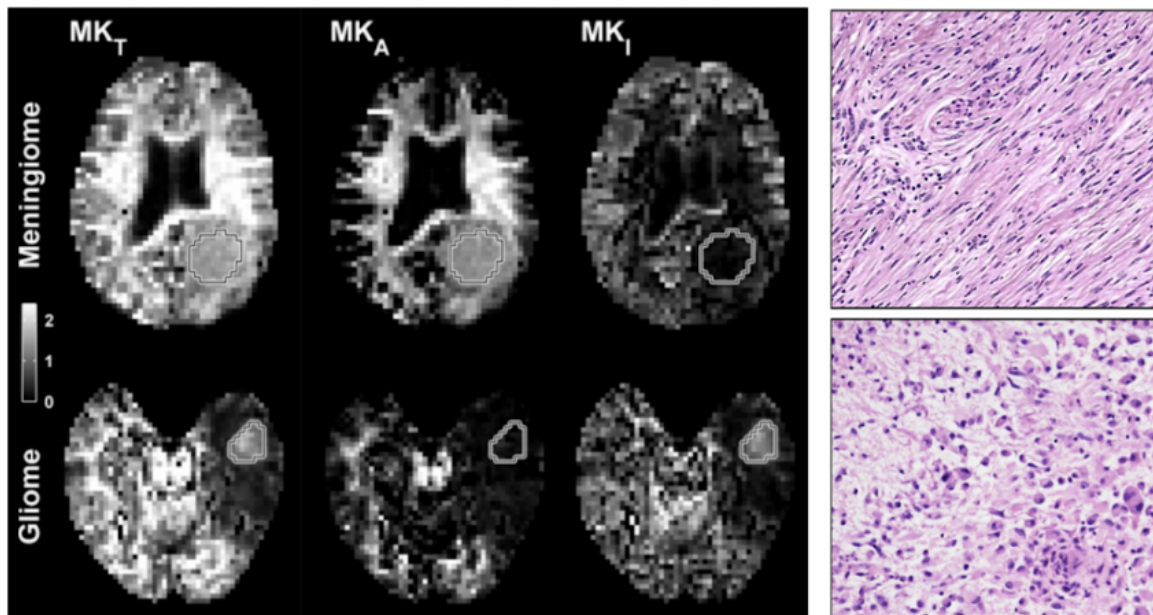


Figure 2.6 – Comparaison entre le MK_T , le MK_I et le MK_A d'un cerveau atteint d'un méningiome et d'un cerveau atteint d'un gliome. L'histologie, à droite, montre le type de tissu présent dans chaque tumeur. Figure adaptée de [Szczepankiewicz et al. \[2016\]](#).

Chapitre 3

Article

Résumé

Cet article établit tout d'abord les fondations mathématiques d'un modèle de déconvolution sphérique contrainte adapté aux données d'IRM de diffusion par encodage tenseur-b. Ainsi, en utilisant des fonctions de réponse différentes selon le type d'encodage, et en tirant habilement profit du modèle de msmt-CSD, l'obtention des fODFs par la combinaison de différents encodages est rendue possible, donnant naissance à la memsmt-CSD (*multi-encoding* msmt-CSD). Cependant, l'effet des types d'encodage de diffusion sur la reconstruction de croisements de fibres de matière blanche est encore inconnu. Cet article présente donc une analyse de la résolution angulaire de la memsmt-CSD à l'aide de données simulées, explorant les impacts des combinaisons d'encodages linéaire, planaire et sphérique, ainsi que du nombre de directions d'encodage de gradients utilisé par valeur-b. L'étude se penche aussi sur l'attrait majeur de l'IRMd par encodage tenseur-b, soit les mesures de microstructure, et plus particulièrement la μ FA. Ce faisant, plusieurs protocoles sont évalués selon leurs performances au niveau de la memsmt-CSD et du calcul de la μ FA, découlant ultimement à un choix de protocole d'IRMd par encodage tenseur-b optimal. L'étude démontre que la combinaison d'un encodage sphérique ou planaire avec un encodage linéaire classique réduit la résolution angulaire de la CSD par rapport à l'encodage linéaire seul de seulement quelques degrés, en plus de permettre le calcul de la μ FA. Ce calcul est cependant légèrement plus précis et exact pour la combinaison d'encodages linéaire

et sphérique. Cet article propose donc un protocole d'encodage linéaire et sphérique de 10 minutes et 30 secondes ouvrant la porte à la reconstruction des fODFs accompagnée de mesures de microstructure. Le protocole est aussi mis à l'épreuve avec une vraie acquisition *in vivo* à l'IRM.

Contributions

Les contributions principales de cet article sont les suivantes :

- Un modèle mathématique de CSD prenant en compte les données d'IRMd par encodage tenseur-b.
- Une implémentation de la CSD (memsmt-CSD) permettant l'utilisation de plusieurs encodages de gradients différents.
- Un portrait de l'effet des différents encodages sur la memsmt-CSD et la décomposition de la variance diffusionnelle.
- Un protocole d'IRMd par encodage tenseur-b optimal pour la reconstruction des fODFs et le calcul de la μ FA.

Commentaire

Cet article a été soumis à *BioRxiv* (<https://doi.org/10.1101/2021.04.07.438845>) et sera présenté au journal *NeuroImage* de Elsevier. En tant que premier auteur, j'ai implémenté le modèle de memsmt-CSD ainsi que le code nécessaire aux simulations et au calcul des mesures de microstructure, effectué l'ensemble des tests et analyses, et écrit la grande majorité de l'article. L'idée de fusionner la CSD et l'IRMd par encodage tenseur-b vient de mon directeur de recherche, le professeur Maxime Descoteaux. Les mathématiques de la memsmt-CSD ont d'abord été développées par Alexis Reymbaut.

Enabling constrained spherical deconvolution and diffusional variance decomposition with tensor-valued diffusion MRI

Philippe Karan^a, Alexis Reymbaut^a, Guillaume Gilbert^b, Maxime Descoteaux^a

^aSherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Université de Sherbrooke, Canada

^bMR Clinical Science, Philips Healthcare Canada, Markham, ON L6C 2S3, Canada

Abstract

Diffusion tensor imaging (DTI) is widely used to extract valuable tissue measurements and white matter (WM) fiber orientations, even though its lack of specificity is now well-known, especially for WM fiber crossings. Models such as constrained spherical deconvolution (CSD) take advantage of high angular resolution diffusion imaging (HARDI) data to compute fiber orientation distribution functions (fODF) and tackle the orientational part of the DTI limitations. Furthermore, the recent introduction of tensor-valued diffusion MRI allows for diffusional variance decomposition (DIVIDE), opening the door to the computation of measures more specific to microstructure than DTI measures, such as microscopic fractional anisotropy (μ FA). However, tensor-valued diffusion MRI data is not mathematically compatible with latest versions of CSD and the impacts of such atypical data on fODF reconstruction with CSD are yet to be studied. In this work, we lay down the mathematical and computational foundations of a tensor-valued CSD and use simulated data to explore the effects of various combinations of diffusion encodings on the angular resolution of extracted fODFs. We also compare the combinations with regards to their performance at producing accurate and precise μ FA with DIVIDE, and present an optimised protocol for both methods. We show that our proposed protocol enables the reconstruction of both fODFs and μ FA on *in vivo* data.

3.1. INTRODUCTION

Keywords

Diffusion MRI, Tensor-valued dMRI, White Matter Fiber Crossing, Constrained Spherical Deconvolution, Diffusional Variance Decomposition

3.1 Introduction

Diffusion MRI (dMRI) [Le Bihan et Breton, 1985] allows for non-invasive probing of the diffusion of water molecules in tissues such as the human brain. In particular, diffusion tensor imaging (DTI) [Basser et al., 1994] models the average voxel content with a diffusion tensor to get access to valuable information about the intra-voxel diffusion profile. Indeed, the diffusion tensor gives insight into the orientation of the white matter (WM) fibers and leads to the calculation of DTI measures, such as the well known mean diffusivity (MD), fractional anisotropy (FA) [Basser et Pierpaoli, 1996], axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD). While the orientation of the diffusion tensor and the computation of these measures are great tools for the study of WM in the brain and are widely used, important limitations were pointed out [Jones et Cercignani, 2010; Wheeler-Kingshott et Cercignani, 2009]. Furthermore, Tuch et al. [2002] showed that DTI cannot properly model a voxel containing multiple WM fiber orientations. This leads to the FA drop in WM fiber crossings and to a counter-intuitive FA increase in, e.g., Alzheimer lesions [Douaud et al., 2011; Teipel et al., 2014], resulting in a very ambiguous interpretation of this measure in what is estimated to represent 60 to 90% of voxels in a typical whole-brain scan [Descoteaux, 2008; Jeurissen et al., 2013; Volz et al., 2018]. To obtain a better WM fiber orientation profile, Tuch et al. [2002] proposed the high angular resolution diffusion imaging (HARDI) idea, which gave birth to many HARDI-based methods such as constrained spherical deconvolution (CSD) [Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2004, 2007], used to extract a fiber orientation distribution function (fODF) from HARDI data. These fODFs can then serve as guides for tractography algorithms [Catani et al., 2002; Mori et al., 1999; Poupon et al., 2000], allowing structural connectivity human brain mapping studies and applications.

An extension of DTI, diffusion kurtosis imaging (DKI) [Jensen et al., 2005], en-

3.1. INTRODUCTION

ables to estimate a first measure of tissue heterogeneity : the mean kurtosis. However, this mean kurtosis is not specific, as it originates from both microscopic anisotropy (probing pure cell elongation) and isotropic heterogeneity (variance of isotropic diffusivities or variance of cell densities). A new dMRI technique introduced in the mid-2010s, called tensor-valued dMRI [Eriksson et al., 2013, 2015; Westin et al., 2014, 2016] or b-tensor encoding, shows great promise in alleviating the lack of specificity of conventional dMRI techniques such as DTI or DKI. In particular, Lasič et al. [2014] proposed a way to disentangle the isotropic and anisotropic components of the diffusional variance, leading to new measures of microscopic anisotropy and isotropic heterogeneity. Recent papers [Naranjo et al., 2021; Nilsson et al., 2020] have even established clinically feasible tensor-valued dMRI scans providing sufficient data to compute these new measures with similar methods. Moreover, many studies have investigated the potential of tensor-valued diffusion encoding for microstructural characterizations of brain tumors and neurodegenerative diseases [Andersen et al., 2020; Kamiya et al., 2020; Nilsson et al., 2020; Szczepankiewicz et al., 2015, 2016].

Several studies have accounted for sub-voxel WM fascicle orientations while employing tensor-valued diffusion encoding to capture the aforementioned diffusion measures [Cottaar et al., 2020; de Almeida Martins et al., 2021; Reymbaut et al., 2020a,b, 2021]. However, much remains to be done in evaluating the effects of various diffusion encodings on fODF reconstruction with CSD. Indeed, the standard single-shell single-tissue CSD (ssst-CSD) [Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2007] does not allow for the use of tensor-valued dMRI data and the current state of the literature does not provide any CSD model that can use such data as input, except for one conference abstract [Jeurissen et Szczepankiewicz, June 2018]. Nevertheless, the work of Jeurissen et al. [2014] on extending the ssst-CSD model to a multi-shell multi-tissue CSD (msmt-CSD) model is a great example of the flexibility of CSD, allowing it to take multi-shell dMRI data as input and accurately differentiate brain tissues.

This paper establishes the foundations of a tensor-valued diffusion encoding CSD model, as a mathematical extension of msmt-CSD, enabling the reconstruction of fODFs using tensor-valued dMRI data. The impacts of different combinations of b-tensor shapes, namely linear, planar and spherical tensors, on the reconstruction of fODFs are explored using the adapted CSD model on simulated data. In parallel,

3.2. THEORY

these combinations are also challenged with a method for disentangling the diffusional variance, and performances on both methods are compared to lead to the overall best combination. It is important to propose a technique that can extract both accurate crossing fibers as well as advanced microstructural maps from tensor-valued dMRI. Thus, we propose a 10 minutes long tensor-valued dMRI protocol enabling an accurate reconstruction of the fODFs while also allowing the computation of the b-tensor encoding microstructure measures. The performances of this final protocol are shown on *in vivo* data as a demonstration of the new tensor-valued diffusion encoding CSD model’s potential.

3.2 Theory

Assuming a non diffusion-weighted (DW) signal S_0 , the DW signal S_i for an acquisition direction i is defined as

$$S_i = S_0 \int_{\mathbf{D}} P(\mathbf{D}) e^{-\mathbf{B}_i : \mathbf{D}} d\mathbf{D}, \quad (3.1)$$

where $P(\mathbf{D})$ is the intra-voxel diffusion tensor distribution (DTD) and $\mathbf{B}_i : \mathbf{D}$ denotes the Frobenius inner product between the so-called b-tensor \mathbf{B}_i and a diffusion tensor \mathbf{D} :

$$\mathbf{B}_i : \mathbf{D} = \sum_{m,n} [\mathbf{B}_i]_{mn} [\mathbf{D}]_{mn}. \quad (3.2)$$

Note that this definition of the signal assumes a heterogeneous intra-voxel content, described by the DTD [Basser et Pajevic, 2003; Jian et al., 2007; Reymbaut, 2020].

3.2.1 Diffusional variance from the DTD

Following the formalism of Szczepankiewicz [2016], different measures can be calculated from the DTD $P(\mathbf{D})$. For instance, the average (denoted by $\langle \cdot \rangle$) of the diffusion tensors across the DTD in a voxel gives a voxel-scale diffusion tensor $\langle \mathbf{D} \rangle$, the same one that is at the center of the DTI model. From this, it is well known that the mean diffusivity (MD) is obtained according to $\text{MD} = E_\lambda[\langle \mathbf{D} \rangle]$, where $E_\lambda[\cdot]$ is the average

3.2. THEORY

over tensor eigenvalues λ . However, the MD can also be calculated as the average of all isotropic diffusivities $E_\lambda[\mathbf{D}]$ in the DTD :

$$\text{MD} = \langle E_\lambda[\mathbf{D}] \rangle. \quad (3.3)$$

The DTD also contains information about the isotropic variance V_I , reflecting the isotropic heterogeneity of the voxel, and the anisotropic variance V_A , describing the microscopic anisotropy of the voxel. These diffusional variances are calculated as follow, with $V_\lambda[\cdot]$ being the population variance of tensor eigenvalues λ :

$$V_I = \langle E_\lambda[\mathbf{D}]^2 \rangle - E_\lambda[\langle \mathbf{D} \rangle]^2, \quad (3.4)$$

$$V_A = \frac{2}{5} \langle V_\lambda[\mathbf{D}] \rangle. \quad (3.5)$$

Diffusional variance decomposition (DIVIDE) can be used to extract MD, V_I and V_A from tensor-valued dMRI data with at least two different b-tensor encodings [Lasič et al. \[2014\]](#); [Szczepankiewicz et al. \[2015, 2016\]](#). This method estimates the isotropic and anisotropic variances of the DTD by fitting the following inverse Laplace transform of the gamma distribution function [[Röding et al., 2012](#)] to powder-averaged tensor-valued dMRI data \bar{S}_i :

$$\bar{S}_i = S_0 \left(1 + b_i \frac{V_D}{\text{MD}} \right)^{-\frac{\text{MD}^2}{V_D}}, \quad (3.6)$$

where $V_D = V_I + b_{\Delta,i}^2 V_A$ is the diffusional variance and $b_{\Delta,i}$ is a factor describing the encoding shape ($b_{\Delta,i} = 1$ for linear, $b_{\Delta,i} = -0.5$ for planar and $b_{\Delta,i} = 0$ for spherical). This disentanglement of the diffusional variances enables the definition of the microscopic fractional anisotropy μFA [[Lasič et al., 2014](#); [Reymbaut, 2020](#)] as :

$$\mu\text{FA} = \sqrt{\frac{3}{2} \cdot \frac{\langle V_\lambda[\mathbf{D}] \rangle}{\langle E_\lambda[\mathbf{D}]^2 \rangle + \langle V_\lambda[\mathbf{D}] \rangle}} = \sqrt{\frac{3}{2} \cdot \frac{\frac{5}{2} V_A}{V_I + \text{MD}^2 + \frac{5}{2} V_A}}. \quad (3.7)$$

This new measure is thus representative of the average anisotropy computed across all microscopic environments in a voxel, with values going from 0 (purely isotropic cellular structures) to 1 (purely stick-like cellular structures). In comparison, the

3.2. THEORY

typical FA computed from DTI gives information about the anisotropy observed at the voxel scale, consequently depending on the orientation coherence of the underlying cellular structures, which is quantified by the order parameter (OP) [Lasič et al., 2014]. The μ FA becomes equal to the FA in voxels where all microscopic environments are perfectly identical and ordered.

3.2.2 Tensor-valued constrained spherical deconvolution

In the case of a single homogeneous axisymmetric fiber with orientation $\mathbf{u}_k \equiv (\theta_k, \phi_k)$, the DTD from equation 3.1 becomes a Dirac distribution peaked at a single diffusion tensor \mathbf{D}_k of main eigenvector \mathbf{u}_k , axial and radial diffusivities D_{\parallel} and D_{\perp} . The Frobenius inner product from equation 3.2 then becomes

$$\mathbf{B}_i : \mathbf{D}_k = \frac{b_{i,S}}{3}(D_{\parallel} + 2D_{\perp}) + b_{i,L}(D_{\parallel} \cos^2 \beta_{ik} + D_{\perp} \sin^2 \beta_{ik}), \quad (3.8)$$

where the angle β_{ik} separating the orientation of the b-tensor $\mathbf{e}_i \equiv (\Theta_i, \Phi_i)$ and the fiber orientation \mathbf{u}_k is given by the spherical law of cosines

$$\cos \beta_{ik} = \cos \Theta_i \cos \theta_k + \sin \Theta_i \sin \theta_k \cos(\Phi_i - \phi_k). \quad (3.9)$$

The couple $(b_{i,S}, b_{i,L})$ determines the b-tensor's encoding type such as

$$\begin{cases} (b_{i,S}, b_{i,L}) = (0, b_i) & \text{for linear tensor encoding (LTE)} \\ (b_{i,S}, b_{i,L}) = (b_i, 0) & \text{for spherical tensor encoding (STE)} , \\ (b_{i,S}, b_{i,L}) = (3b_i/2, -b_i/2) & \text{for planar tensor encoding (PTE)} \end{cases} \quad (3.10)$$

where b_i is the typical b-value, given by $b_i = \text{Tr}(\mathbf{B}_i)$, the trace of the b-tensor.

With the DTD being a Dirac distribution peaked at a single diffusion tensor and substituting the Frobenius inner product from equation 3.8, equation 3.1 simplifies to

$$S_i = S_0 e^{-\frac{b_{i,S}}{3}(D_{\parallel} + 2D_{\perp}) - b_{i,L}(D_{\parallel} \cos^2 \beta_{ik} + D_{\perp} \sin^2 \beta_{ik})} \equiv K_{\epsilon_i}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}_k), \quad (3.11)$$

3.2. THEORY

where we introduce the single fiber response function (FRF) or convolution kernel K_{ϵ_i} , which changes according to the diffusion encoding of acquisition i , such that $\epsilon_i \in \{\text{linear, planar, spherical}\}$. If multiple identical homogeneous axisymmetric fibers are present, the equation becomes an integral over the unit sphere \mathbb{S}^2

$$S_i = \int_{\mathbb{S}^2} K_{\epsilon_i}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}) f(\mathbf{u}) d^2\mathbf{u}, \quad (3.12)$$

where the diffusion signal is modeled as the convolution of an fODF $f(\mathbf{u})$ with a fiber response function $K_{\epsilon_i}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u})$. The fODF weighs different unit orientations of fiber in the signal, while the response function corresponds to the DW signal of a single fiber with orientation \mathbf{u} .

Using equation 3.10, the fiber response functions for linear, planar and spherical tensor encoding are

$$\begin{cases} K_{\text{linear}}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}_k) = S_0 \cdot \exp[-b_i(D_{\parallel} \cos^2 \beta_{ik} + D_{\perp} \sin^2 \beta_{ik})] \\ K_{\text{planar}}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}_k) = S_0 \cdot \exp[-\frac{b_i}{2}(D_{\parallel} \sin^2 \beta_{ik} + D_{\perp}[1 + \cos^2 \beta_{ik}])] \\ K_{\text{spherical}}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}_k) = S_0 \cdot \exp[-\frac{b_i}{3}(D_{\parallel} + 2D_{\perp})] \end{cases} \quad (3.13)$$

Figure 3.1 shows these encoding dependent theoretical FRFs for multiple b-values and tissues, namely white matter, grey matter (GM) and the cerebrospinal fluid (CSF), from diffusivity values taken from the literature and real data examples (see section 3.3.4).

The fODF is usually expressed as a linear combination of N_{SH} basis functions $Y_j(\mathbf{u})$, such as spherical harmonics (SH), leading to

$$f(\mathbf{u}) = \sum_{j=1}^{N_{\text{SH}}} w_j Y_j(\mathbf{u}), \quad (3.14)$$

where w_j are the SH coefficients in the case of an SH basis. Applying this to equation 3.12 then gives

$$S_i = \sum_{j=1}^{N_{\text{SH}}} w_j \int_{\mathbb{S}^2} K_{\epsilon_i}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}) Y_j(\mathbf{u}) d^2\mathbf{u}, \quad (3.15)$$

3.2. THEORY

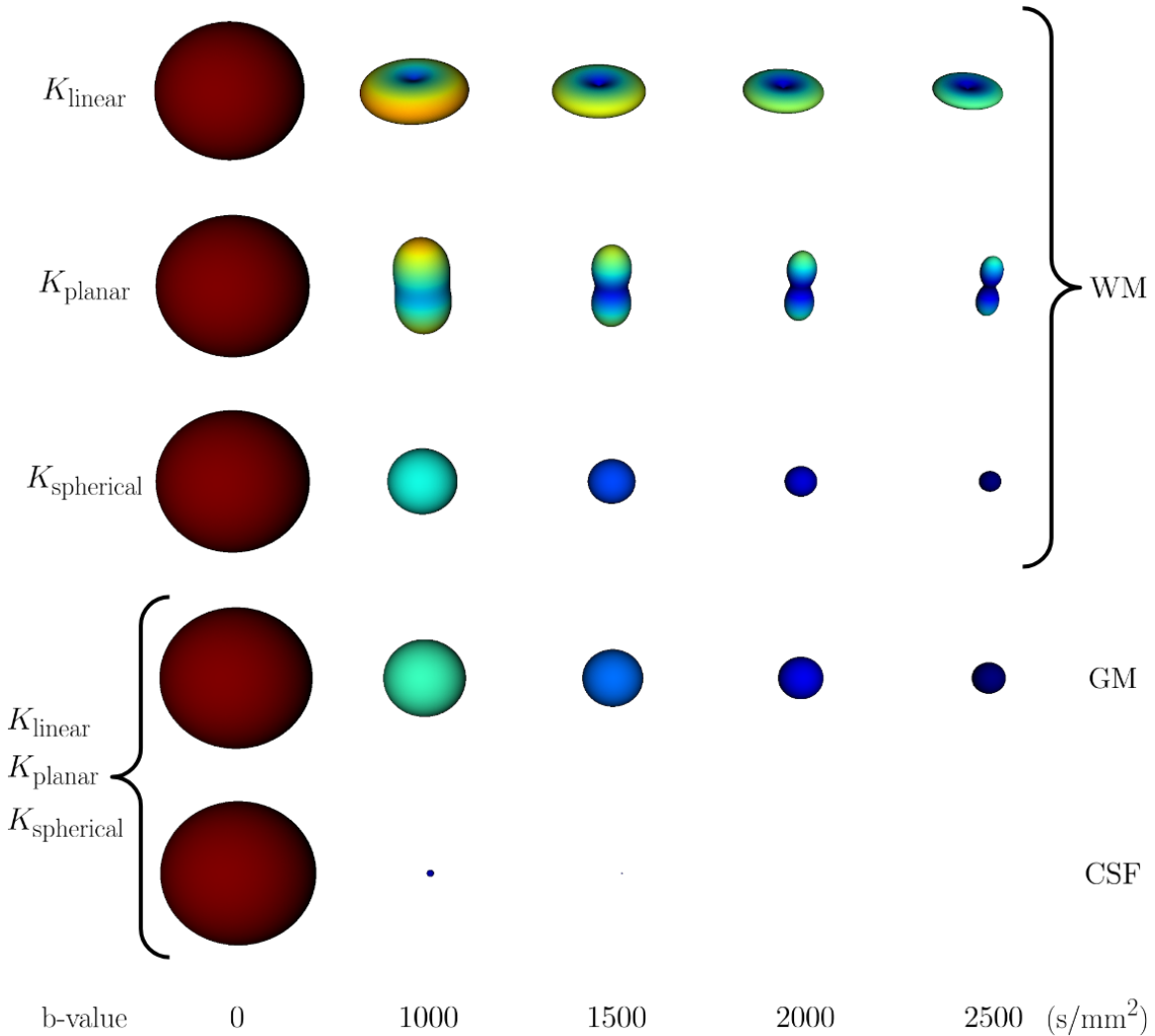


Figure 3.1 – Visualisation of fiber response functions (FRF) K_{ϵ_i} computed from equation 3.13 for different b-values and tissues. The WM tissue, defined by $D_{\parallel} = 1.7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ and $D_{\perp} = 0.3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, shows varying FRFs for LTE, PTE and STE. For GM ($D_{\parallel} = D_{\perp} = 0.6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) and CSF ($D_{\parallel} = D_{\perp} = 3.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), all tensor encodings produce the same FRF. Every fiber response function is calculated using $S_0 = 1$ and a diffusion tensor pointing in the z -axis. The FRFs for CSF are too small to be visible at $b \geq 2000 \text{ s/mm}^2$, because the diffusivities are high and lead to the amplitude of each $b > 1000 \text{ s/mm}^2$ losing a factor of approximately 4.5 from the amplitude of the previous shell.

3.2. THEORY

which can be written simply as a linear problem :

$$\mathbf{S} = \mathbf{K} \cdot \mathbf{w}, \quad (3.16)$$

where the following matrix \mathbf{K} and column vectors \mathbf{S} and \mathbf{w} read :

$$[\mathbf{S}]_i = S_i \quad [\mathbf{K}]_{ij} = \int_{\mathbb{S}^2} K_{\epsilon_i}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u}) Y_j(\mathbf{u}) d^2\mathbf{u} \quad [\mathbf{w}]_j = w_j. \quad (3.17)$$

Note that in the case of a linear encoding only acquisition, equation 3.15 falls back to the classic single-shell or multi-shell formulation, with a single linear fiber response function per b-value. The linearized problem of equation 3.16 can then be solved using the msmt-CSD model developed by [Jeurissen et al. \[2014\]](#). In this paper, the authors expand the ssst-CSD method from [Descoteaux et al. \[2009\]](#); [Tournier et al. \[2007\]](#) to allow m shells and n tissues, resulting in the following constrained linear least squares problem :

$$\begin{pmatrix} \hat{\mathbf{w}}_1 \\ \vdots \\ \hat{\mathbf{w}}_n \end{pmatrix} = \arg \min_{\begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix}} \left[\frac{1}{2} \left\| \begin{pmatrix} \mathbf{K}_{1,1} & \dots & \mathbf{K}_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{K}_{m,1} & \dots & \mathbf{K}_{m,n} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mathbf{S}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{S}_m \end{pmatrix} \right\|_2^2 \right] \quad (3.18)$$

$$\text{fulfilling the condition} \quad \begin{pmatrix} \mathbf{A}_1 & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \mathbf{A}_n \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix} \geq \mathbf{0},$$

where \mathbf{A}_j is the matrix relating the coefficients \mathbf{w}_j to the fODF amplitudes. Solving this equation leads to the unknown vectors of coefficients of the fODF, with one vector for each tissue. In the case of $m = n = 1$, this equation goes back to the ssst-CSD formalism.

3.3. METHODS

3.3 Methods

3.3.1 Implementation of tensor-valued constrained spherical deconvolution

In the case of tensor-valued dMRI data, the linearized problem of equation 3.16 can be solved using an extension of equation 3.18 that enables CSD with multiple tensor-valued encodings, a method we call multi-encoding msmt-CSD (memsmt-CSD). This allows for m_ϵ shells per encoding ϵ , and n tissues. The convolution kernels then become a concatenation of the different encoding kernels, such as the linear (\mathbf{K}^L with m_L shells), planar (\mathbf{K}^P with m_P shells) and spherical (\mathbf{K}^S with m_S shells) ones. The signals vector becomes a concatenation of the signal vectors from different encodings, such as the LTE (\mathbf{S}^L), the PTE (\mathbf{S}^P) and the STE (\mathbf{S}^S) ones, leading to the following constrained linear least squares problem :

$$\begin{pmatrix} \hat{\mathbf{w}}_1 \\ \vdots \\ \hat{\mathbf{w}}_n \end{pmatrix} = \arg \min_{\begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix}} \left[\frac{1}{2} \left\| \begin{pmatrix} \mathbf{K}_{1,1}^L & \cdots & \mathbf{K}_{1,n}^L \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{K}_{m_L,1}^L & \cdots & \mathbf{K}_{m_L,n}^L \\ \mathbf{K}_{1,1}^P & \cdots & \mathbf{K}_{1,n}^P \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{K}_{m_P,1}^P & \cdots & \mathbf{K}_{m_P,n}^P \\ \mathbf{K}_{1,1}^S & \cdots & \mathbf{K}_{1,n}^S \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{K}_{m_S,1}^S & \cdots & \mathbf{K}_{m_S,n}^S \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mathbf{S}_1^L \\ \vdots \\ \mathbf{S}_{m_L}^L \\ \mathbf{S}_1^P \\ \vdots \\ \mathbf{S}_{m_P}^P \\ \mathbf{S}_1^S \\ \vdots \\ \mathbf{S}_{m_S}^S \end{pmatrix} \right\|_2^2 \right] \quad (3.19)$$

fulfilling the condition $\begin{pmatrix} \mathbf{A}_1 & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \mathbf{A}_n \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{w}_n \end{pmatrix} \geq \mathbf{0}$,

where \mathbf{A}_j is the matrix relating the coefficients \mathbf{w}_j to the fODF amplitudes. Again,

3.3. METHODS

solving this equation leads to the unknown vector of fODFs coefficients for each tissue. From these, the volume fraction (VF) of each tissue can be calculated as the amplitude of their first coefficient, leading to a sort of tissue classification.

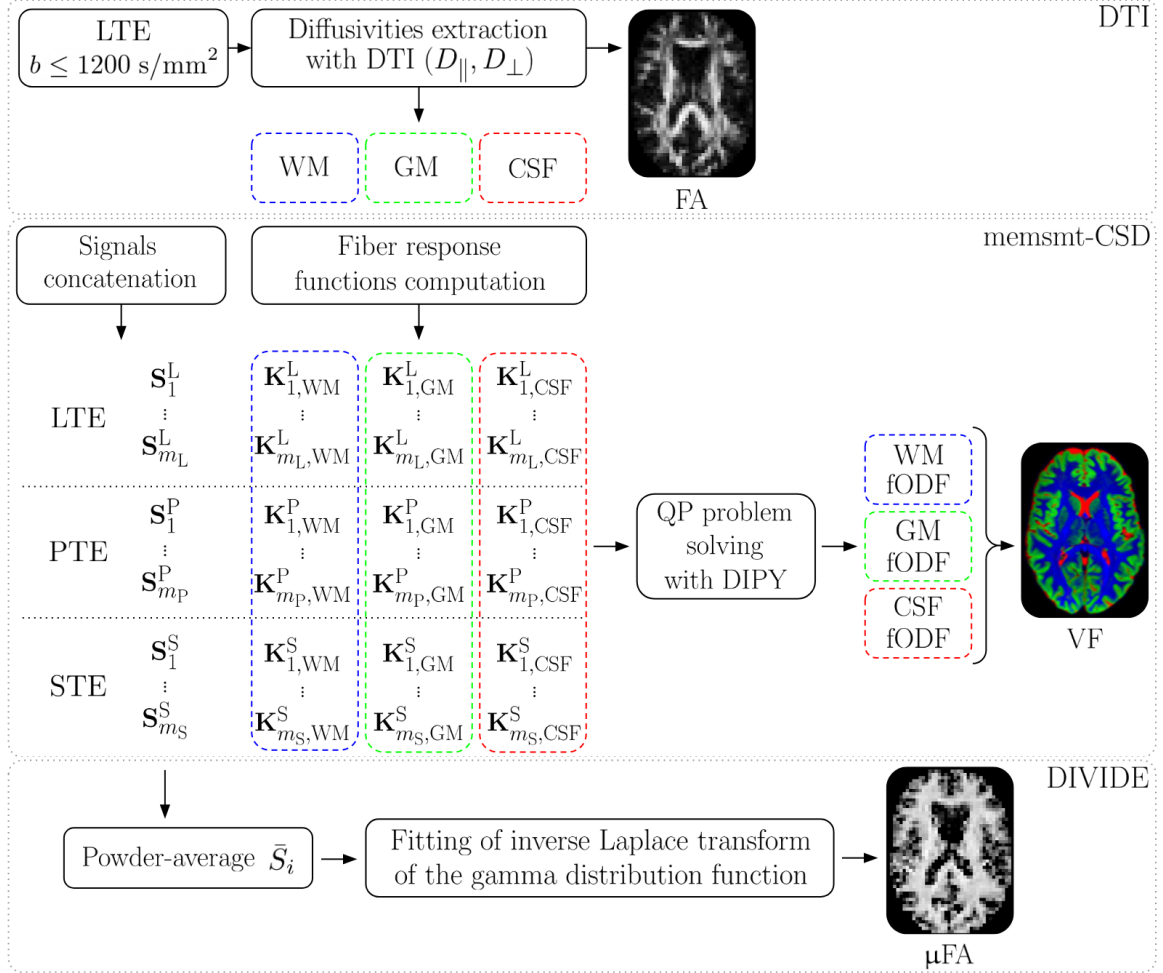


Figure 3.2 – Summary of the computational steps used in this study, comprising DTI, memsmt-CSD and DIVIDE, for linear, planar and spherical tensor encodings, and three tissues (WM, GM and CSF). FA and μFA images are adapted from [Szcze-pankiewicz et al. \[2015\]](#).

Both constrained linear least squares problems from equations 3.18 and 3.19 can be rewritten as a strictly convex quadratic programming (QP) problem, using the compact nomenclature of equation 3.16 such that :

3.3. METHODS

$$\hat{\mathbf{w}} = \arg \min_{\mathbf{w}} \frac{1}{2} \mathbf{w}^T \mathbf{P} \mathbf{w} + \mathbf{Q}^T \mathbf{w} \quad \text{subject to } \mathbf{A} \mathbf{w} \geq \mathbf{0}, \quad (3.20)$$

where $\mathbf{P} = \mathbf{K}^T \mathbf{K}$ and $\mathbf{Q} = -\mathbf{K}^T \mathbf{S}$. This QP problem is solved with DIPY [Garyfalidis et al., 2014], which uses a QP solver implemented in CVXPY [Agrawal et al., 2018; Diamond et Boyd, 2016], based on the OSQP solver [Stellato et al., 2020]. The fiber response functions $K_{\epsilon_i}(b_i; \mathbf{e}_i, \mathbf{u})$ for each encoding and b-value pair are calculated from equation 3.13 using diffusivities extracted from a DTI fit for each tissue. Figure 3.2 summarizes the computational steps of tensor-valued constrained spherical deconvolution.

3.3.2 Measures computation

The DTI measures such as FA and diffusivities (AD, MD, RD) are calculated using the eigenvalues of the diffusion tensor obtained from a DTI fit, as shown by Basser et Pierpaoli [1996]. The fit is performed only on the linear encoding data and with shells below $b = 1200 \text{ s/mm}^2$.

The measures enabled by the combination of at least two different b-tensor encodings are obtained using the DIVIDE method. The implementation of this method is strongly inspired by Nilsson et al. [2018]. Note that although DIVIDE relies on powder-averaged signals, it has suggested to be, to some extent, robust to not perfectly rotation invariant signals [Reymbaut et al., 2020c]. The present study focuses on the microscopic fractional anisotropy (μFA) introduced by Lasič et al. [2014] and calculated using equation 3.7, in comparison to the FA. Figure 3.2 summarizes the processing steps leading to the FA and μFA .

3.3.3 Simulating tensor-valued diffusion data

To study the impact of different combination of diffusion encoding shapes and number of directions per shells on the fODFs and the computation of the μFA , tensor-valued diffusion data is simulated using a discrete version of equation 3.1. The first step is to choose a set of N_k diffusion tensors \mathbf{D}_k that will describe the composition of the voxel, each of them being associated with a tissue compartment. These diffusion

3.3. METHODS

tensors are defined by their eigenvalues in their principal axis system (PAS), such that

$$\mathbf{D}_{k,\text{PAS}} = \begin{pmatrix} D_{k,\parallel} & 0 & 0 \\ 0 & D_{k,\perp} & 0 \\ 0 & 0 & D_{k,\perp} \end{pmatrix}, \quad (3.21)$$

where $D_{k,\parallel}$ and $D_{k,\perp}$ are the axial and radial diffusivities, respectively. For each of these diffusion tensors, $D_{k,\parallel}$ and $D_{k,\perp}$ are converted into the isotropic diffusivity $D_{k,\text{iso}}$ and the normalized anisotropy $D_{k,\Delta}$ [Conturo et al., 1996], describing the anisotropy of the diffusion tensor, following the relations $D_{k,\text{iso}} = (D_{k,\parallel} + 2D_{k,\perp})/3$ and $D_{k,\Delta} = (D_{k,\parallel} - D_{k,\perp})/(3D_{k,\text{iso}})$. Then, both $D_{k,\text{iso}}$ and $D_{k,\Delta}$ become the mean of discrete Gaussian distributions with a given relative standard deviation (STD) σ_k (relative to its mean) and N discrete elements. These two Gaussian distributions are weighted by the volume fraction and the non-DW signal S_{0_k} of the tissue compartment they represent. The distribution centered at $D_{k,\text{iso}}$ is also flipped to ensure a negative covariance between the two distributions. Then, the distributions of $D_{k,\text{iso}}$ and $D_{k,\Delta}$ are converted back to $D_{k,\parallel}$ and $D_{k,\perp}$ distributions, creating a distribution of diffusion tensors $P_{\mathbf{D}_k}$ described by the distributions of axial and radial diffusivities. Every diffusion tensor in the DTD is rotated by given angles θ_k and ϕ_k , corresponding to the orientation of their initial mean diffusion tensor \mathbf{D}_k . The angles θ_k and ϕ_k follow the physics convention for spherical coordinates, meaning that θ_k gives the angle with respect to the z axis, while ϕ_k gives the angle with respect to the x axis. Finally, the N_k weighted DTD are concatenated into a single DTD $P_{\mathbf{D}_t}$ representing the whole voxel's content with $N_t = N_k \cdot N$ diffusion tensors \mathbf{D}_t . This allows the computation, for any chosen b-tensor \mathbf{B}_i , of the diffusion signal in the voxel :

$$S_i = \sum_{t=1}^{N_t} P_{\mathbf{D}_t} e^{-\mathbf{B}_i:\mathbf{D}_t}. \quad (3.22)$$

The signal obtained from this process can also be subject to added noise, which is calculated with respect to a given S_0 and signal to noise ratio (SNR), relative the chosen S_0 :

3.3. METHODS

$$S = S_0 \sqrt{\left(\frac{S}{S_0} + \frac{1}{\text{SNR}} \cdot \sigma_{\text{rand}}\right)^2 + \left(\frac{1}{\text{SNR}} \cdot \sigma_{\text{rand}}\right)^2}, \quad (3.23)$$

where σ_{rand} is a random number going from 0 to 1.

From the DTD, the ground truth μFA is calculated using equations from section 3.2.1.

3.3.4 Simulated anatomy

The simulation method previously described is used to generate the DW signals of five typical voxels, representing the fictional anatomy of this study. These voxels are composed of various volume fractions of four different tissue compartments ($N_k = 4$), each compartment k being defined by the parameters $D_{k,\parallel}$, $D_{k,\perp}$, θ_k , ϕ_k , σ_k and $S_{0,k}$, with $N = 100$ for each of them. Table 3.1 shows the parameters configuration for each tissue compartment, comprising two identical WM compartments separated by a certain angle α , one grey matter (GM) compartment and one cerebrospinal fluid (CSF) compartment. Table 3.2 presents the composition of the five simulated voxels. The first voxel is a WM fiber crossing of equal proportions, described by the separation angle α . The second voxel is a single WM fiber, while the fourth and fifth voxels are 100% GM and CSF, respectively. The third voxel represents a partial volume between voxel 2 and voxel 4, composed of 50% WM fiber and 50% GM.

Compartments	$D_{k,\parallel} (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$	$D_{k,\perp} (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$	θ_k	$S_{0,k}$
WM1	1.7	0.3	90	1100
WM2	1.7	0.3	$90 - \alpha$	1100
GM	0.6	0.6	0	1500
CSF	3.0	3.0	0	3700

Table 3.1 – Parameters configuration of the four tissue compartments used to generate simulated data. The two WM compartments are built from the same diffusivities and only differ by the orientation of their diffusion tensor \mathbf{D}_k , separated by α degrees in the y - z plane. The angle θ_k for GM and CSF are both equal to 0 since their diffusion tensor is isotropic, thus not depending on orientation. For all compartments, $\phi_k = 0$ and $\sigma_k = 0.15$. A different non-DW signal $S_{0,k}$ is set for each tissue type.

3.3. METHODS

Compartments	Voxel 1	Voxel 2	Voxel 3	Voxel 4	Voxel 5
WM1	50	100	50	0	0
WM2	50	0	0	0	0
GM	0	0	50	100	0
CSF	0	0	0	0	100

Table 3.2 – Voxels composition, described by the volume fractions, in percentage, of each tissue compartment.

The choice of the axial and radial diffusivities is motivated by typical *in vivo* diffusivity values. WM and CSF diffusivities are inspired by [Alexander \[2008\]](#); [Alexander et al. \[2010\]](#); [Pierpaoli et Basser \[1996\]](#); [Zhang et al. \[2012\]](#), while GM diffusivity value comes from [Liu et al. \[2006\]](#); [Pierpaoli et Basser \[1996\]](#). Moreover, the non-DW signal $S_{0,k}$ set for WM, GM and CSF are approximated from data obtained from the MGH-USC Human Connectome Project database [[Glasser et al., 2013](#); [Sotiropoulos et al., 2013](#)].

Throughout the simulation experiments, only the angle α and the SNR vary, as does the set of b-tensors \mathbf{B}_i . The relative STD σ_k stays constant at 15%, providing some variance to the distribution of diffusion tensors composing the voxels. To test the limits of memsmt-CSD, the WM fiber crossing of voxel 1 is simulated many times using different values of α , from 90 to 50 degrees. The data is simulated without noise (SNR= ∞) and with SNR=30, SNR=20 and SNR=15, inspired from *in vivo* values of data discussed in later sections. These allow to study the effects of noise on the memsmt-CSD and the DIVIDE processes, as well as the effects of spatial resolution and echo time (TE). Indeed, higher spatial resolution or shorter TE can be mimicked by a higher SNR, for example by comparing SNR=20 to SNR=15.

3.3.5 Simulated datasets

The fictional anatomy set up is used to explore and test different acquisition protocols, each represented by a set of b-tensors \mathbf{B}_i . These schemes can also be described by a set of b-values, a number of diffusion encoding gradient directions and different choices of encoding shapes. This representation is favoured over the b-tensor itself, as

3.3. METHODS

it is easier to grasp and compare to conventional acquisition schemes. The chosen b-values and number of gradient directions per shell, adapted from Nilsson et al. [2020] to allow memsmt-CSD, are presented in table 3.3 as L, P₁, P₂, S₁ and S₂. A typical multi-shell multi-tissue acquisition [Theaud et al., 2020] is also added as L_{msmt} for comparison purposes, as it contains the same total amount of directions as L and S₂ combined.

b-value (s/mm ²)	Linear ₁ (L)	Linear ₂ (L _{msmt})	Planar ₁ (P ₁)	Planar ₂ (P ₂)	Spherical ₁ (S ₁)	Spherical ₂ (S ₂)
0	3	5	1	2	1	2
100	3	0	3	6	3	6
700	3	8	3	6	3	6
1200	12	30	6	10	6	10
1800	18	0	6	16	6	16
2400	24	60	0	0	0	0
Total	63	103	19	40	19	40

Table 3.3 – Six gradient tables chosen for this study. Each column shows the number of encoding directions in the corresponding shell. The last row shows the total number of directions, including $b = 0$ s/mm².

The encoding directions are distributed between shells and encodings using the electrostatic repulsion implementation of Caruyer et al. [2013] (with default inter-shell coupling weights). More precisely, the L and L_{msmt} directions are first both calculated separately from the other encodings. Then, the directions are recalculated when L is used in a protocol with planar encoding, to get the best directional coverage over the shells and the encodings. Directional considerations are different for spherical encoding, as the framework laid out in Section 3.2 presents spherical diffusion encoding as a perfectly isotropic measurement. In practice, anisotropy in the frequency content of spherically encoded gradient waveforms [Lundell et Lasič, 2020; Szczepankiewicz et al., 2020] and eddy currents [Szczepankiewicz et al., 2020] create situations wherein spherical b-tensors should preferably be rotated. This means that there is a set of directions for L when it is alone or with spherical encoding only, and different sets of directions when it is combined with P₁ or P₂, which we call L* and L**, respectively. The spherical encoding directions from S₂ are also separately calculated using

3.3. METHODS

the same method, and the directions of S_1 are subsampled from it. The subsampling of the encoding directions is done using a method that chooses the directions such as to minimize the electrostatic repulsion energy, based on the implementation from Caruyer et al. [2013]. All of these gradient directions distributions are shown and available at figure 3.15.

The gradient tables described in table 3.3 are combined in different ways to test the impact of diffusion encodings and number of encoding directions on both memsmt-CSD and DIVIDE, while varying the α angle and the SNR. The tested protocols are presented in table 3.4. Note that we add a separate protocol, L_{msmt} , corresponding to the gradient table L_{msmt} and only tested with memsmt-CSD.

L	LP ₁	LP ₂	LS ₁	LS ₂	LP ₁ S ₁	LP ₂ S ₁	LP ₂ S ₂
L	L*, P ₁	L**, P ₂	L, S ₁	L, S ₂	L*, P ₁ , S ₁	L**, P ₂ , S ₁	L**, P ₂ , S ₂

Table 3.4 – Eight protocols tested in the study (first row). These are combinations of gradient tables from table 3.3 (second row). Note that the set of directions for L changes depending on whether or not it is combined with either of the planar encoding gradient tables. These linear encoding directions sets are defined as L (without planar), L* (with P₁) and L** (with P₂).

Each of these protocols are simulated $N_{\text{rep}} = 1000$ times, to avoid outliers due to noise. All the outputs of memsmt-CSD, the DTI fit and DIVIDE are averaged over the N_{rep} repetitions. Their standard deviation allows to keep track of the variability of the process and compute the precision of it.

3.3.6 *In vivo* acquisitions

To confirm the conclusions drawn from the simulated data, protocol LS₂ was acquired *in vivo* on two healthy male volunteers. These *in vivo* data acquisitions were taken on a Philips Ingenia 3T system with a 32-channel head coil (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Tensor-valued dMRI was made possible by a prototype spin-echo single-shot EPI sequence that enables the use of arbitrary b-tensor shapes for diffusion encoding. Planar and spherical encoding were achieved using asymmetric gradient waveforms, optimized to minimize TE using a constrained optimization me-

3.3. METHODS

thod described in [Sjölund et al. \[2015\]](#), with the following settings : Euclidian norm, heat dissipation factor 0.7, amplitude limit of 45 mT/m and a slew rate limit of 90 T/m/s. Imaging was performed on the two volunteers at different spatial resolutions, with the following set of constant parameters : SENSE = 2, Multiband-SENSE = 2, and partial-Fourier = 0.65, and two sets of parameters depending on the resolution. The set at 2.5 mm isotropic (first volunteer) was : resolution = $2.5 \times 2.5 \times 2.5$ mm³, TE = 117 ms, TR = 5.6 s, FOV = 240×240 mm², slices = 48, while the set at 2.0 mm isotropic (second volunteer) was : resolution = $2 \times 2 \times 2$ mm³, TE = 119.5 ms, TR = 7.2 s, FOV = 224×224 mm², slices = 60. Given these sets of parameters, the acquisition times that would have each protocol from table 3.4 are presented in table 3.5. Note that the significant increase of time compared to the 3 minutes protocol of [Nilsson et al. \[2020\]](#) is due to the added number of directions for LTE, the different MRI scanner and the increased resolution for the set at 2 mm isotropic.

To get a comparative view of the performances of protocol LS₂, the typical multi-shell multi-tissue protocol L_{msmt} was also acquired on the second volunteer, at a spatial resolution of 2.0 mm isotropic. Since the encoding shape has a major impact on gradient waveforms optimization, leading to longer TE for STE then for LTE or PTE, this protocol was tested with two different echo times. Thus, the TE took values of 119.5 ms (same as LS₂) and 86 ms, while keeping the same TR = 7.2 and other parameters, meaning that protocol L_{msmt} has the same acquisition time as protocol LS₂. Furthermore, the spatial resolutions and echo times chosen for the *in vivo* acquisitions justify the SNR values described in section 3.3.4. Indeed, the difference in SNR between the 2.5 mm isotropic and 2.0 mm isotropic acquisitions should be given by a ratio of approximately 2, as $2.5^3/2^3 = 1.95$, meaning that simulations with SNR=30 and SNR=15 can be used to study the change in resolution. As for changes in TE, simulations with SNR=15 and SNR=20 are suited to compare TE=119.5 ms with TE=86 ms.

	L	LP ₁	LP ₂	LS ₁	LS ₂	LP ₁ S ₁	LP ₂ S ₁	LP ₂ S ₂
Set 2.5 mm iso	6 :22	8 :26	10 :29	8 :26	10 :29	10 :30	12 :33	14 :36
Set 2.0 mm iso	8 :11	10 :50	13 :29	10 :50	13 :29	13 :29	16 :08	18 :47

Table 3.5 – Real acquisition times of the protocols presented in table 3.4, in minutes.

3.3. METHODS

T₁-weighted images were also acquired at a resolution of $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$ to help identifying the tissue types for the computation of the response functions.

3.3.7 Processing

The *in vivo* DW data was preprocessed using an adapted version of the Tractoflow pipeline [Theaud et al., 2020]. More precisely, the pipeline performs the MP-PCA denoising technique (Mrtrix3) [Veraart et al., 2016], followed by susceptibility-induced distortion correction (FSL topup) [Andersson et al., 2003; Smith et al., 2004] and N4 bias field correction (ANTs) [Avants et al., 2009], on all DW images. Motion correction was not necessary on these less than 15 min long acquisitions.

The T₁-weighted images were also treated by the pipeline, starting with a brain extraction tool (BET) [Smith, 2002] from FSL and a non-local means denoising (DIPY) [Coupé et al., 2008]. Then, the structural images were segmented into three tissues, WM, GM and CSF, using the FAST tool [Zhang et al., 2001] from FSL and finally registered on the DW images with ANTs.

This tissue segmentation led to binary masks necessary to extract axial and radial diffusivities for each tissue using a DTI model fitted with a weighted least squares method. The memsmt-CSD method was computed with a maximal SH order of 8 and with the Descoteaux07 [Descoteaux et al., 2007] SH basis adapted by DIPY, and using the default parameters of OSQP. As for the fit of the inverse Laplace transform of the gamma distribution function, the set of parameters were, following the nomenclature of [Nilsson et al., 2018] : `do_weight=True`, `do_pa_weight=True`, `do_multiple_s0=True`, `fit_iters=1`, `guess_iters=50` and all other default parameters from the authors.

3.4. RESULTS

3.4 Results

3.4.1 Simulated data

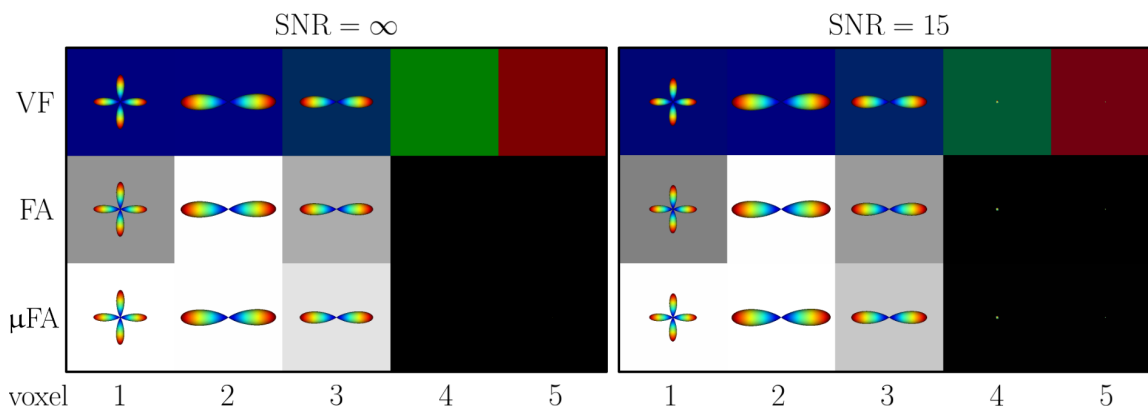


Figure 3.3 – Demonstration of memsmt-CSD, DTI fit and DIVIDE methods on the simulated anatomy described in section 3.3.4, with protocol LP_2S_2 and a separation angle of 90 degrees in voxel 1, for $SNR=\infty$ and 15. The first row is the memsmt-CSD output, namely the WM fODFs and the volume fractions, RGB coded. The second and third rows show the FA calculated from a DTI fit and the μ FA computed from DIVIDE, respectively. The fODFs are added on top of them to emphasize the contents of the voxels. FA and μ FA values go from 0 to 1 (black to white color gradient).

Figure 3.3 shows an example of the memsmt-CSD, DTI fit and DIVIDE outputs from the fictional anatomy described in section 3.3.4, using simulated protocol LP_2S_2 with a crossing of 90 degrees, without noise and with $SNR=15$. More precisely, it displays the fODFs obtained from memsmt-CSD on top of the derived volume fractions. The VF are represented with an RGB code, where red, green and blue are the CSF, GM and WM channels, respectively. For each voxel, the VF is normalized by the maximum value of all voxels, meaning that the VF keeps track of the absolute amplitude of each channel. A voxel containing partial volumes will therefore appear as a darker mix of the implicated channel, as seen in voxel 3 with the darker blue color (50% WM and 50% GM). Note that all VF voxels in this work are displayed with an opacity factor of 0.5 as well, with the purpose of increasing the fODFs visibility. Figure 3.3 also shows a comparison between the FA calculated from DTI and the μ FA extracted with the DIVIDE method, with values comprised between 0 (black) to 1

3.4. RESULTS

(white).

The crossing WM fibers separation performances of each protocol from table 3.4 and protocol L_{msmt} are shown on figures 3.4, 3.5 and 3.6 for $\text{SNR}=\infty$, $\text{SNR}=30$ and $\text{SNR}=15$, respectively. The WM fODFs are the mean of 1000 repetitions of the simulation for $\text{SNR}=15$ and $\text{SNR}=30$, and the variance of this fODFs distribution is visible as the white lobes around the fODFs, corresponding precisely to the fODFs times two standard deviations. Without noise, all protocols show a very similar performance, being able to separate the two fibers up to an angle of 55 degrees and failing for 50 degrees. The same outcome is visible at $\text{SNR}=30$.

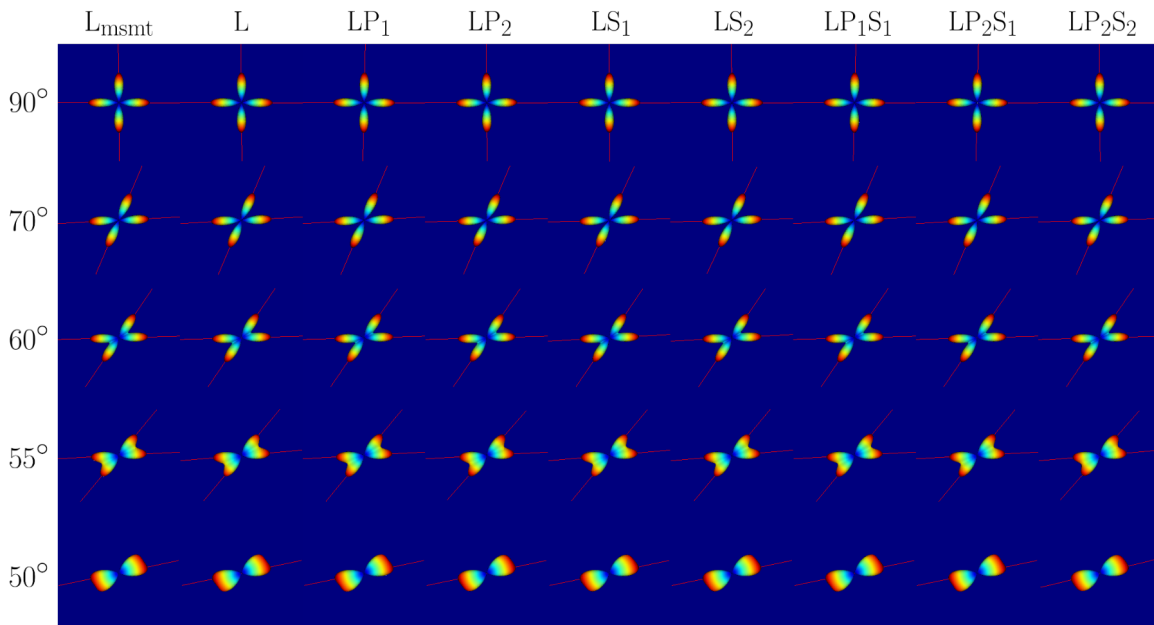


Figure 3.4 – Crossing fibers of voxel 1 reconstructed with memsmt-CSD from the protocols presented in table 3.4 and protocol L_{msmt} , at various separation angles and for $\text{SNR} = \infty$. In the background is the associated VF map, which is 100% WM and thus blue in this case. The red lines are the detected maxima of the fODFs.

3.4. RESULTS

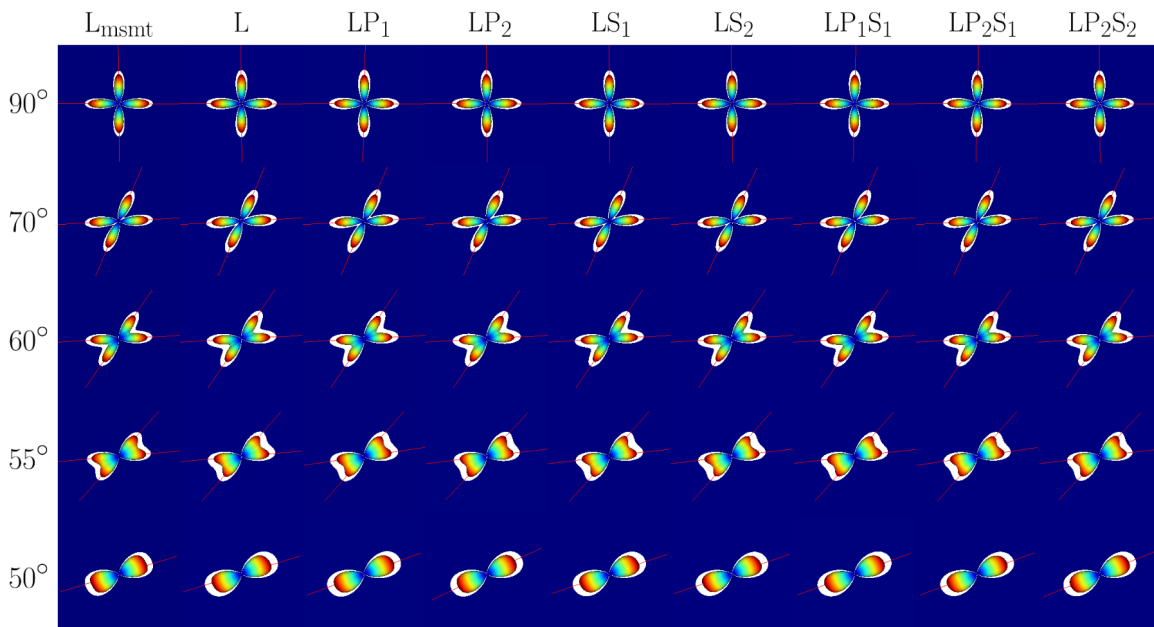


Figure 3.5 – Crossing fibers of voxel 1 reconstructed with memsmt-CSD from the protocols presented in table 3.4 and protocol L_{msmt} , at various separation angles and for $\text{SNR} = 30$. In the background is the associated VF map, which is 100% WM and thus blue in this case. The colored surfaces correspond to the mean fODF over 1000 simulations, whereas the white surfaces represent the mean plus two standard deviations. The red lines are the detected maxima of the fODFs.

As for $\text{SNR}=15$, each protocol is able to separate the two peaks up to an angle of 60 degrees, but protocols containing planar tensor encoding, P_1 or P_2 , fail for tighter angles. The linear tensor only protocol (L), the typical multi-shell multi-tissue protocol L_{msmt} and the combined linear and spherical tensor encodings protocols (LS_1 and LS_2) achieve peaks separation at 55 degrees. Furthermore, these protocols seem to produce tighter fODFs, especially L_{msmt} . Each protocol performs better with less noise in terms of angular resolution and precision, according to the diminishing variance of the fODFs.

3.4. RESULTS

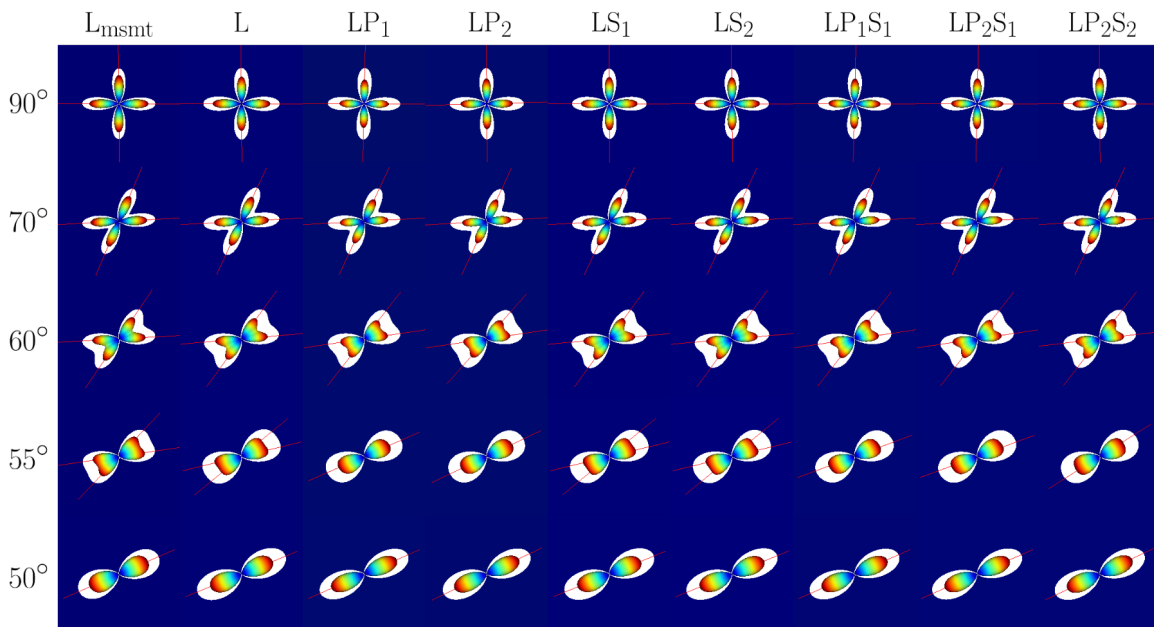


Figure 3.6 – Crossing fibers of voxel 1 reconstructed with memsmt-CSD from the protocols presented in table 3.4 and protocol L_{msmt} , at various separation angles and for $\text{SNR} = 15$. In the background is the associated VF map, which is 100% WM and thus blue in this case. The colored surfaces correspond to the mean fODF over 1000 simulations, whereas the white surfaces represent the mean plus two standard deviations. The red lines are the detected maxima of the fODFs.

Figure 3.7 shows a more precise representation of the angular resolution of the tested protocols at every studied SNR values, through a plot of the number of fiber orientations (NuFO) extracted with respect to the separation angle. This points out the exact angle at which the protocols fail to separate the two fibers, noticeable by the drops in the curves, allowing a better understanding of the behaviours presented on figures 3.4, 3.5 and 3.6.

Without noise, all protocols perform the same, losing the WM fiber crossing right before the 50 degrees mark, at 51 degrees, as the NuFO drops from 2 to 1. At $\text{SNR}=30$, protocols L, L_{msmt} , LS_2 and LS_1 start to separate themselves from protocols containing planar tensor encoding (P_1 or P_2), as they lose 1 degree from $\text{SNR}=\infty$, whereas all the other protocols lose 2 degrees. Protocol L_{msmt} remains the same at $\text{SNR}=20$, distancing itself from protocols L, LS_2 and LS_1 , which drop from 52 to 54 degrees of

3.4. RESULTS

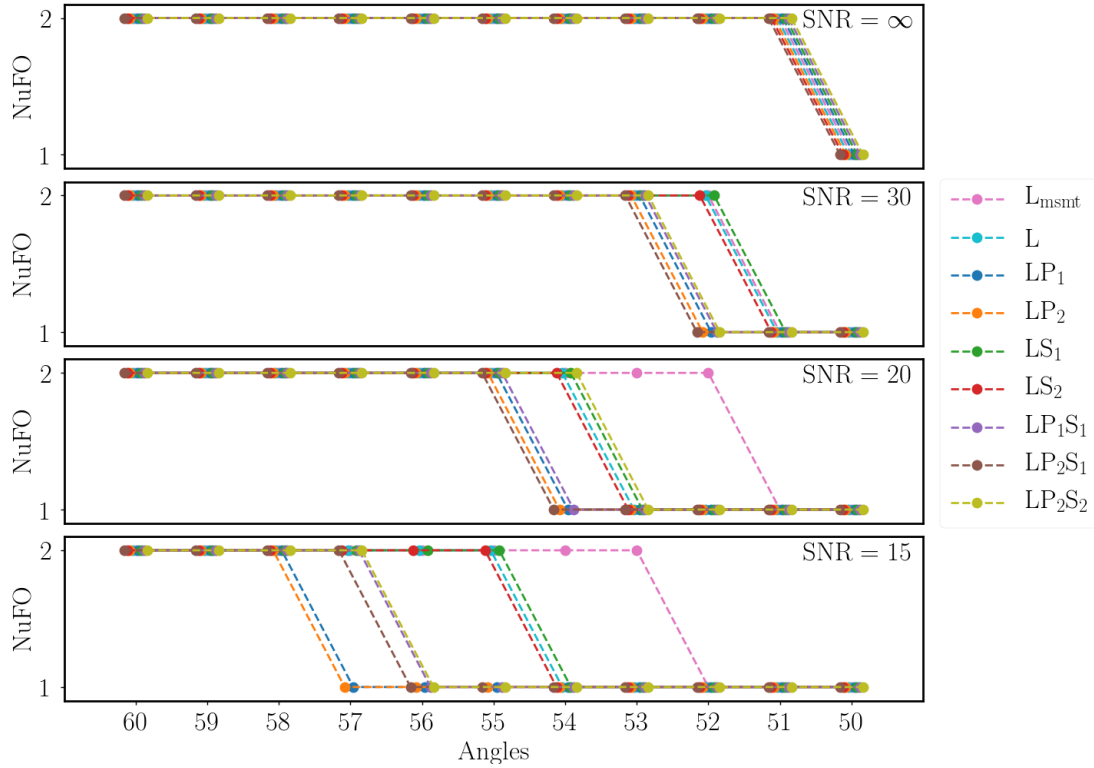


Figure 3.7 – Angular dependency of the number of fiber orientations extracted from the mean fODF over 1000 simulations with memsmt-CSD from the studied protocols in voxel 1, at various SNR. Note that for each angle, the dots are slightly shifted to better distinguish the protocols, but touching dots are truly at the same angle value.

angular resolution. At this SNR level, all protocols with PTE also drop by 2 degrees (55 degrees), except for LP_2S_2 , which has an angular resolution of 54 degrees. While figure 3.6 shows a seemingly big difference (5 degrees) between L , L_{msmt} , LS_2 and LS_1 and the rest of the protocols at SNR=15, figure 3.7 indicates that all protocols differ from a maximum of 3 degrees at this SNR, with the exception of L_{msmt} . Indeed, the combination of only linear and planar encodings (LP_2 and LP_1) has the lowest angular resolution at 58 degrees, followed closely by the protocols composed of all encoding types (LP_1S_1 , LP_2S_1 and LP_2S_2) with 57 degrees. The L , LS_2 and LS_1 protocols are able to distinguish tighter angles, dropping from 2 to 1 NuFO after 55 degrees. The L_{msmt} protocol has the highest angular resolution with 53 degrees. Note that protocol LP_2 was also tested using the L gradient table instead of the L^{**} gradient table to

3.4. RESULTS

make sure that the directions redistribution does not impact the angular resolution of memsmt-CSD. Since the results are exactly the same as the normal LP_2 , the points are not shown on figure 3.7.

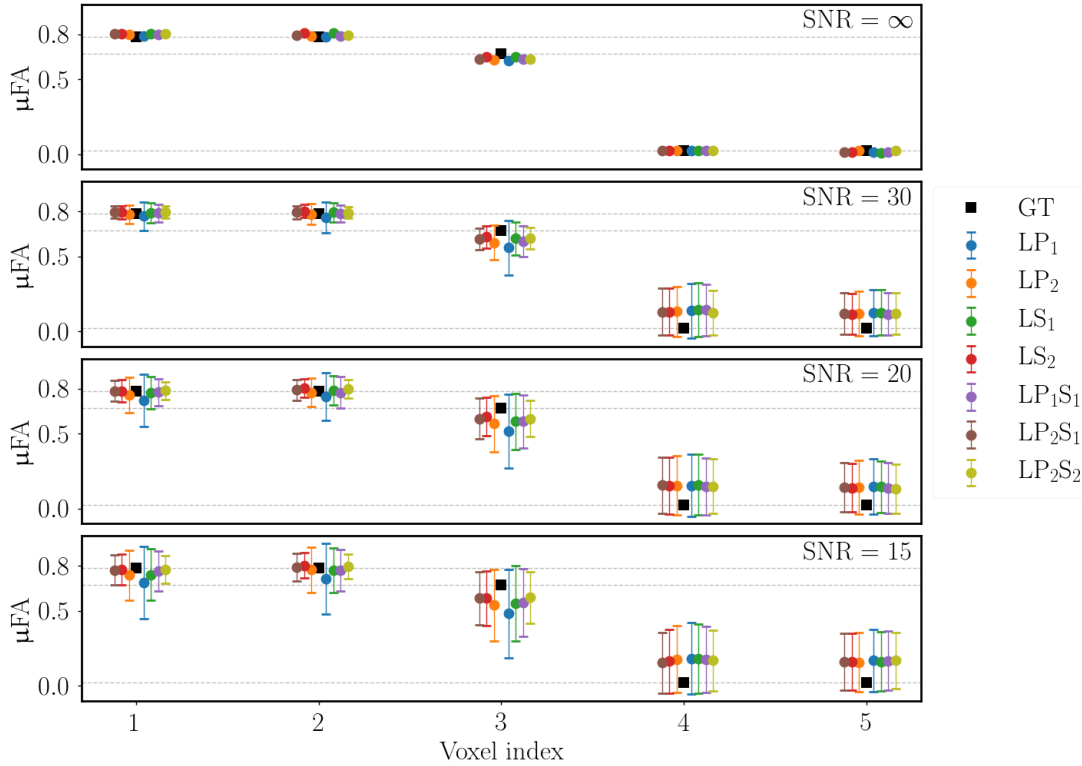


Figure 3.8 – Mean μFA over 1000 simulations for each voxel and each protocols, at various SNR. The error bars correspond to the standard deviation extracted from the 1000 repetitions of the simulations. The black squares and the horizontal dashed grey lines represent the ground truth μFA .

The precision and accuracy of the DIVIDE method at computing the μFA with different protocols is presented on figure 3.8, where the μFA from every protocol, as well as the ground truth μFA , are plotted for the five simulated voxels, for each SNR. Throughout each protocol, the μFA computed without noise is following the ground truth value, while the noisy data deviates from it. The error bars, computed from the variance over the 1000 repetitions, also show the precision of the protocols. It is worth noting that the μFA computed for every protocol at each voxel is always overlapping with the ground truth value when considering the error bars, for both

3.4. RESULTS

SNR=15, 20 and 30. For voxels 1 to 3 at these SNR values, results of protocols LS_2 , LP_2S_1 and LP_2S_2 are significantly different from those of other protocols (p-values < 0.01), while being mostly similar between themselves (p-values > 0.01), according to the p-values calculated from t-tests. These protocols are consistently more precise and also show better accuracy, being closer to the ground truth most of the time in voxels 1 to 3. As for voxels 4 and 5, all protocols with noisy data produce approximately the same overestimated μFA and are not statistically different (p-values > 0.01). Still for SNR=15, 20 and 30, protocols LP_2 , LS_1 and LP_1S_1 all perform similarly for each voxel (p-values > 0.01), while protocol LP_1 has by far the worst accuracy and precision, especially in voxels 1 to 3. However, it is important to notice that protocol LP_2 at SNR=20 is still statistically different than protocols LS_2 , LP_2S_1 and LP_2S_2 at SNR=15. Furthermore, its precision and accuracy at SNR=20 are also lower than protocols LS_2 , LP_2S_1 and LP_2S_2 at SNR=15, even though they are much closer.

3.4.2 *In vivo* data

Figures 3.9 and 3.11 show memsmt-CSD outputs with protocol LS_2 on *in vivo* data acquired with resolutions of $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$ and $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ respectively, following the preprocessing steps discussed in section 3.3.7 (see figure 3.14 for examples of raw data). Once again, the RGB coded volume fractions allow to distinguish between the three studied tissues, WM, GM and CSF. More precisely, these figures display a zoom of chosen brain slice that exhibit voxels similar to the fictional anatomy studied by simulation. Indeed, figures 3.9 and 3.11 contain pure single WM fiber and WM fiber crossing voxels, as well as CSF and GM voxels. In the top right of these figures, an image of the whole brain slice helps locating the zoomed image.

Figures 3.10 and 3.12 present the FA and μFA for the same brain slice as figures 3.9 and 3.11, respectively. The FA, calculated only from the LTE protocol (L), shows high intensity voxels where single WM fibers are present, and lower intensity where WM fibers are crossing (see figures 3.9 and 3.11 for comparison with fODFs). The μFA in the other hand, calculated from the combination of LTE and STE for protocol LS_2 , shows high intensity voxels for all of the WM voxels, regardless of the presence of crossings.

3.4. RESULTS

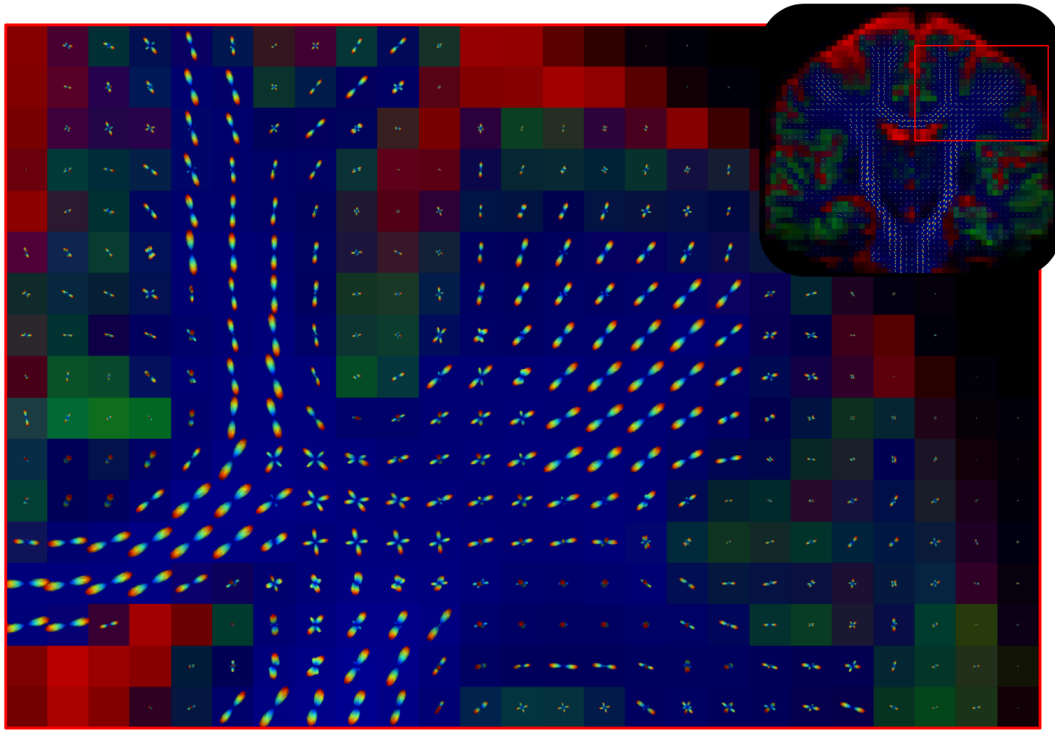


Figure 3.9 – Section of an *in vivo* human brain coronal slice at 2.5 mm isotropic showing the WM fODFs obtained from memsmt-CSD with protocol LS_2 , on top of the computed volume fractions map. The VF is RGB coded, with red being the CSF, green the GM and blue the WM.

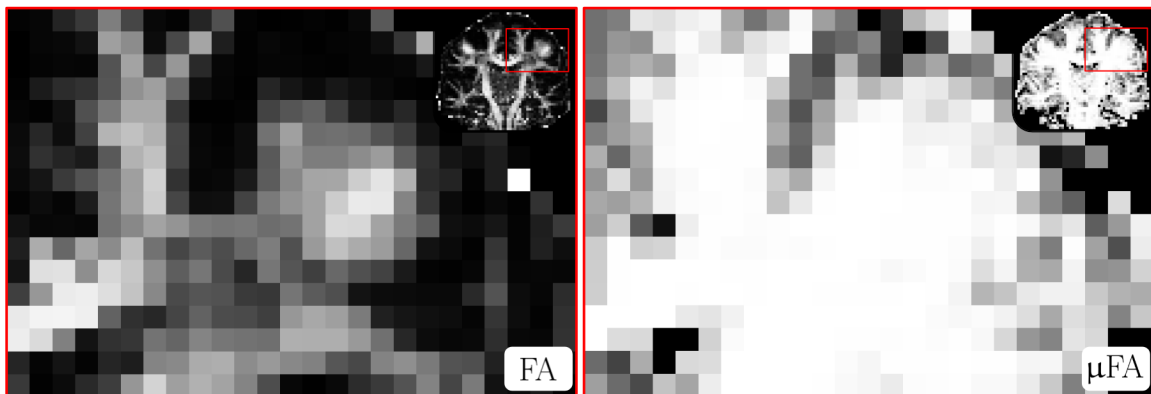


Figure 3.10 – Same brain coronal slice as figure 3.9, still at 2.5 mm isotropic, showing the FA computed from DTI with protocol L and the μ FA computed from DIVIDE with protocol LS_2 . Both measures have values going from 0 (black) to 1 (white).

3.4. RESULTS

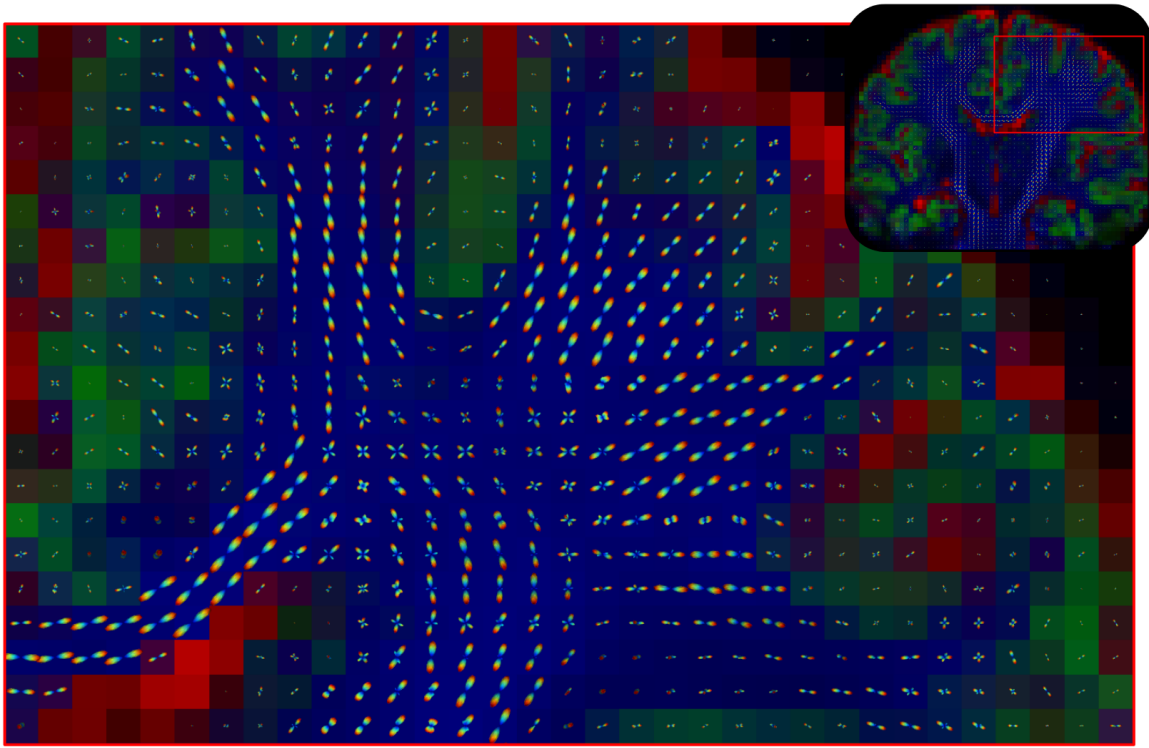


Figure 3.11 – Section of an *in vivo* human brain coronal slice at 2.0 mm isotropic showing the WM fODFs obtained from memsmt-CSD with protocol LS_2 , on top of the computed volume fractions map. The VF is RGB coded, with red being the CSF, green the GM and blue the WM.

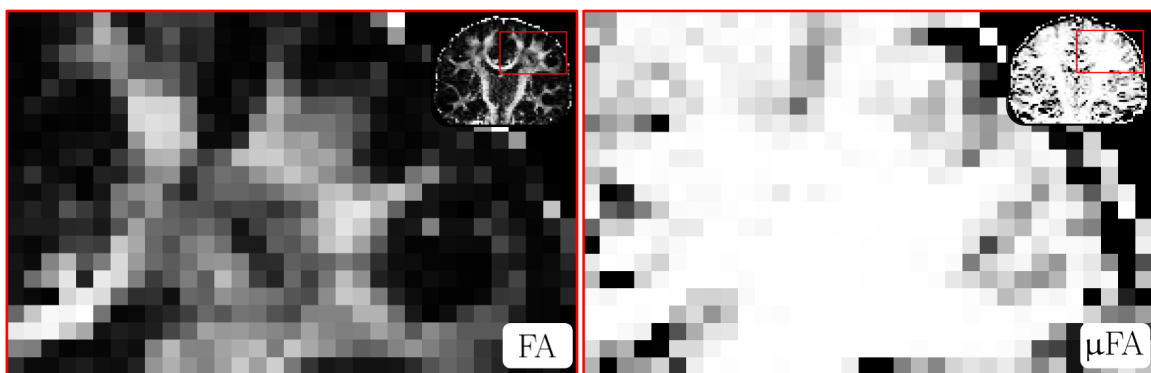


Figure 3.12 – Same brain coronal slice as figure 3.11, still at 2.0 mm isotropic, showing the FA computed from DTI with protocol L and the μ FA computed from DIVIDE with protocol LS_2 . Both measures have values going from 0 (black) to 1 (white).

3.5. DISCUSSION

Figure 3.13 presents msmt-CSD outputs obtained with the short echo time (86 ms) version of protocol L_{msmt} on *in vivo* data acquired with a resolution of $2 \times 2 \times 2$ mm³.

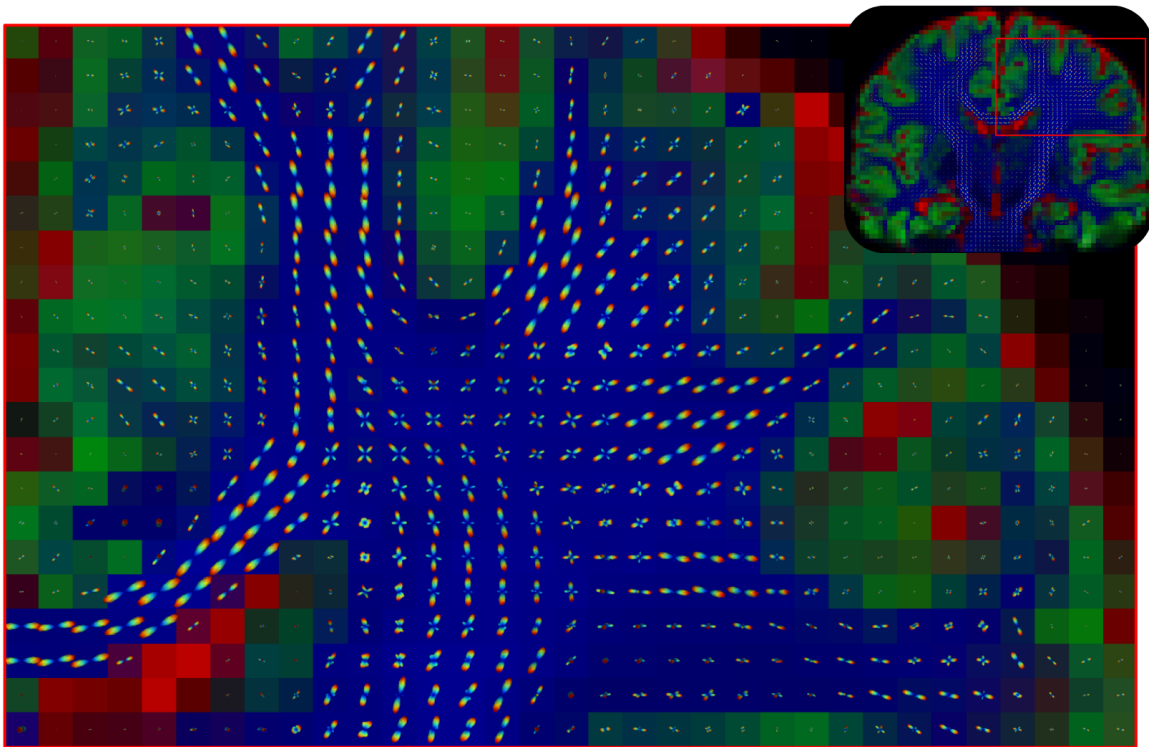


Figure 3.13 – Section of an *in vivo* human brain coronal slice at 2.0 mm isotropic showing the WM fODFs obtained from msmt-CSD with the short TE version of protocol L_{msmt} , on top of the computed volume fractions map. The VF is RGB coded, with red being the CSF, green the GM and blue the WM.

3.5 Discussion

3.5.1 Choices of b-values and number of directions per shell

The choices of b-values and number of gradient directions per shell, previously presented in table 3.3, were inspired by [Nilsson et al., 2020]. In this paper, the authors present a three-minute tensor-valued dMRI protocol enabling the calculation of the diffusional variances, and thus, the μFA , via a powder-averaged two-term cumulant

3.5. DISCUSSION

expansion approach. This approach is comparable to the DIVIDE method used in our study, according to [Reymbaut et al. \[2020c\]](#). The adaptations made from [Nilsson et al. \[2020\]](#) affect both the b-values and the number of directions per shells. Their protocol consisted on four b-values ($b = 100, 700, 1400,$ and 2000 s/mm²) acquired in 3, 3, 6, and 6 directions for the linear encoding, and 6, 6, 10, and 16 directions for the spherical encoding. We modified the b-values to get a $b = 1200$ s/mm² for the DTI fit [[Jones et Basser, 2004](#)], swapping it with the $b = 1400$ s/mm². We also diminished the $b = 2000$ s/mm² to a $b = 1800$ s/mm² to keep a smaller gap between the b-values to help fit equation 3.6, and we added a $b = 2400$ s/mm² shell for CSD purposes. As shown by figure 3.8, this distribution of b-values seems to provide sufficient coverage to get proper μ FA values.

The number of directions per shell taken from [Nilsson et al. \[2020\]](#) ensures a good enough directional coverage for the rotation invariant criteria. However, this number is too low to perform CSD, or even to get a well defined DTI fit. Based on the results from [Jones \[2004\]](#), we chose to take 12 directions for the $b = 1200$ s/mm² shell in linear encoding. Figure 3.3 indeed shows that the FA calculated from DTI with this configuration is in agreement with the literature [[Pierpaoli et Basser, 1996](#)], with high values in voxels of single WM fiber (voxel 2), lower values in WM fiber crossings (voxel 1) and near-zero values in voxels with only isotropic contents (voxel 4 and 5). This figure also justifies the choice of 12 directions by the fact that the FA does not change much from data without noise to data of SNR=15. Note that the DTI fit can also be achieved on planar and spherical encodings, allowing the calculation of FA and MD with planar encoding and MD with spherical encoding. However, we chose to use only the linear encoding for DTI measures computation, as fits from other encodings seemed to be heavily sensitive to noise. As for the two higher b-values, 18 and 24 directions were taken, respectively, for a total of 54 directions over $b = 1000$ s/mm² available for the standard msmt-CSD with linear encoding. The performances of protocol L for SNR=15, presented on figures 3.6 and 3.7, confirm that this amount of directions, combined with the lower shells, is enough to propel the angular resolution up to 55 degrees with msmt-CSD.

Since the proposed number of directions for the spherical encoded gradients S_2 mostly serves for SNR purposes and not for directional coverage, as a single spherical

3.5. DISCUSSION

encoded signal is already rotation invariant [Szczepankiewicz, 2016], we reduced the number of directions to 3, 3, 6 and 6, creating a spherical encoding gradient table S_1 with shorter acquisition time, at the price of lower SNR. Figure 3.8 show that for low SNR (15), the DIVIDE method is indeed affected by the decrease of STE directions, as LS_1 is significantly less precise than LS_2 . As for memsmt-CSD, it does not seem to be impacted by this effect, as demonstrated by figure 3.7, where both LS_1 and LS_2 perform as well as the LTE only protocol (L). Therefore, reducing the number of directions from S_2 to S_1 might not be good for μ FA computation, but it does not affect the fODFs computation.

In addition to linear and spherical encodings, two planar encoding gradient tables P_1 and P_2 were created with the same amount of directions that were tested for linear encoding by Nilsson et al. [2020]. The smaller one, P_1 , should be sufficient to get rotation invariant signals, since planar encoding requires less directions than linear encoding in that matter [Szczepankiewicz, 2016; Szczepankiewicz et al., 2019]. Considering this, the results from figure 3.8, that show that protocol LP_1 is the worst in terms of accuracy and precision when it comes to μ FA computation with noise, even when comparing at SNR=20 to take into account a possible lower TE due to the absence of STE, probably indicate that planar tensor encoding suffers more from noise than spherical tensor encoding in terms of DIVIDE. Indeed, even with more directions (LP_2) at SNR=20, PTE still does not produce results as good as protocol LS_2 at SNR=15, which has the same amount of directions.

3.5.2 Effects of protocol choice on the computation of μ FA

The choice of protocol has a big impact on the accuracy and the precision of the computed μ FA, as shown by figure 3.8. According to this figure, PTE alone with LTE (LP_1 and LP_2) is consistently underperforming other protocols in voxels containing WM (voxels 1 to 3) and when comparing at equal SNR. In these voxels, we demonstrate that STE and LTE combined can produce accurate and precise measures of μ FA, if a sufficient amount of directions is used, which is the case of LS_2 . This observation agrees with the conclusions of Nilsson et al. [2020] about their proposed protocol, very similar to LS_2 . Furthermore, the use of three tensor shapes with enough

3.5. DISCUSSION

directions can also provide good μ FA measures, as LP_2S_1 and LP_2S_2 display accuracy and precision very similar to LS_2 . However, the higher acquisition times needed for LP_2S_1 and LP_2S_2 do not procure significant advantage to the computation of the μ FA, leaving LS_2 with the best time to quality ratio. Moreover, when taking into account the fact that STE requires higher TE than LTE or PTE and thus suffers from lower SNR values, the use of a protocol such as LP_2 becomes interesting. Nevertheless, figure 3.8 demonstrates that even when comparing LP_2 at SNR=20 with LS_2 at SNR=15, which mimics the effect of various echo times similar to the ones used in the *in vivo* acquisitions, the LS_2 protocol is still producing slightly better results than LP_2 .

In voxels 4 and 5, composed of GM and CSF respectively, a constant overestimation of the μ FA is observed. This is due to the noise inducing apparent anisotropy at the microscopic scales, increasing the μ FA. Indeed, this is confirmed by the fact that this effect appears only when adding noise, since μ FA is accurately estimated at SNR= ∞ and starts to deviate more and more with added noise. In fact, this increase of anisotropy measures with noise is a well known phenomenon discussed in Jones et Basser [2004]; Pierpaoli et Basser [1996] and caused by eigenvalue repulsion [Mehta, 2004]. Ultimately, no protocol stands out as the better one for these two voxels.

3.5.3 Effects of protocol choice on the angular resolution of a WM fiber crossing

The choice of protocol has a smaller impact for the results of memsmt-CSD than it has for the DIVIDE method. Indeed, figures 3.4, 3.5 and 3.6 present the effects of adding planar and/or spherical tensor shapes to a LTE protocol. Instinctively, it would be surprising to see a complete breakdown when adding additional tensor-valued encodings at a constant SNR level. As a matter of fact, figure 3.7 shows that adding a STE gradient table (S_1 or S_2) to the linear (L) protocol does not diminish the minimal angle at which CSD is able to distinguish two WM fibers crossing. Nevertheless, the figure also shows that adding either of the two PTE gradient tables (P_1 or P_2) to the linear (L) protocol decreases the angular resolution of the CSD method by 3 degrees at SNR=15 and by 1 degree at SNR=20. This effect is indeed more visible at low SNR, meaning that PTE might not react well with noise when it comes to distinguishing

3.5. DISCUSSION

two WM fiber populations. Adding STE to LP_1 or LP_2 seems to lower this negative effect, as it allows memsmt-CSD to reach 1 more degree of separation at SNR=15. Once again, to provide with a fairer comparison, protocols containing STE should be compared at SNR=15 with other protocols at SNR=20, to emulate the effect of a shorter TE. When doing so, it appears that protocols LS_1 and LS_2 indeed have the same angular resolution as protocols LP_1 and LP_2 (55 degrees) and that these protocols all have 1 less degree of angular resolution than protocol L. Furthermore, it is worth noting that the typical multi-shell protocol with the same amount of gradient directions as protocols LS_2 or LP_2 has 3 degrees more of angular resolution at SNR=20. However, protocol L_{msmt} does not provide μFA measures with DIVIDE. If the acquisition time is brought to the discussion (see table 3.5), three tensor shapes protocols (LP_1S_1 , LP_2S_1 and LP_2S_2) are not worth the longer time, and protocols LS_1 , LS_2 , LP_1 and LP_2 all stand out as the better choices of multi-encoding protocols for computing WM fibers crossing with memsmt-CSD.

3.5.4 Combined memsmt-CSD and DIVIDE performances

While figure 3.3 serves as a proof of concept for the memsmt-CSD, DTI fit and DIVIDE methods, figures 3.7 and 3.8 bring to light the importance of the chosen protocol for fODFs angular resolution and μFA computation. Indeed, when combining the conclusions of section 3.5.2 and 3.5.3, protocol LS_2 arises as the best choice for computing both memsmt-CSD and DIVIDE. Even if the typical L_{msmt} protocol shows the better results for CSD, reorganising the gradient directions distribution to create LS_2 from the same amount of directions only leads to the lost of a few degrees of angular resolution, while enabling the DIVIDE process. Still, protocol LP_2 must not be forgotten, as it has proven to be comparable to LS_2 in terms of angular resolution with memsmt-CSD and to produce μFA measures that are only slightly less precise and accurate than protocol LS_2 .

Figures 3.9 and 3.10 provide an example of what protocol LS_2 can achieve in terms of WM fODF reconstruction and measures calculation at a typical resolution for tensor-valued dMRI data (2.5 mm isotropic). Figures 3.11 and 3.12 show that this resolution can be increased to 2.0 mm isotropic and still produce valuable WM fODF

3.5. DISCUSSION

reconstruction and measures calculation. Figures 3.9 and 3.11 show that memsmt-CSD, combined with protocol LS_2 , is able to produce clean WM fODFs in WM voxels, but most importantly in crossing fibers voxels. Furthermore, it is able to distinguish WM from GM and CSF, rendering a sort of tissue segmentation. Figures 3.10 and 3.12 show that the LTE part of protocol LS_2 can be used to produce a FA map that represent very well the WM voxel, when compared to the WM segmentation from memsmt-CSD, apart from the famous FA drop in crossing fibers voxels. Besides, figures 3.10 and 3.12 also show that the same protocol can be used to compute a μ FA map, which does not suffer like the FA in crossing fibers. However, the μ FA seems to be swelled a bit, especially in regions of WM and GM interface. This phenomena is probably attributable to the noise level of these *in vivo* acquisition, but perhaps a better calibration of the DIVIDE method could be done. Nevertheless, those figures prove that memsmt-CSD is viable and that fODFs, FA and μ FA can all be computed from protocol LS_2 .

Moreover, figure 3.13 allows to compare the performances of msmt-CSD and memsmt-CSD, using protocol L_{msmt} with a lower echo time. It appears that both methods produce similar fODFs and volume fractions map separating the different tissues. However, it is also clear that msmt-CSD and memsmt-CSD do not reconstruct the same results. Indeed, the GM parts of the VF map seem to be different and the fODFs in WM crossing also show differences.

3.5.5 Recommendations and future work

Considering all of the above, we recommend using our combination of LTE and STE gradient tables to create the LS_2 protocol in the scope of computing both fODFs and μ FA. Indeed, this protocol uses two different tensor encoding shapes for an accurate and precise computation of the μ FA with a DIVIDE method, while not losing too much angular resolution with memsmt-CSD in comparison to similar msmt-CSD. Furthermore, its acquisition time of approximately 10 minutes at a resolution of 2.5 mm isotropic makes it attractive for research purposes. If possible, we recommend spending 3 more minutes to push the resolution up to 2.0 mm isotropic and get less partial volume voxels. As structural connectivity, tractometry and connectomics is

3.6. CONCLUSION

becoming more and more present in research and disease applications, it is important to push for higher spatial resolution multi-dimensional acquisition in clinically feasible times.

While the *in vivo* results of memsmt-CSD are promising, the computed μ FA could benefit from more denoising or better DIVIDE tuning. Nevertheless, the proposed protocol is a starting point for future research, where fODFs and μ FA are both of interest. Further investigation of the impact of multiple b-tensor shapes on the VF values and fODF reconstruction in voxels of partial volume would be needed. Indeed, the interesting problem of the presence of an isotropic compartment inside a WM fiber crossing voxel could be better suited for a protocol containing STE, like LS₂. Moreover, the impact of planar tensor encoding on memsmt-CSD should be explored in more depth and is not to be forgotten. Further investigation of the pros and cons of memsmt-CSD, especially with STE, could provide a better understanding of the effects of this technique on microstructure estimation at the voxel level but also at the tractography and connectome level. More digging and a better comparison with msmt-CSD should be done, especially regarding the difference in the VF maps.

3.6 Conclusion

In this work, we first established the mathematical and computational foundations of a multi-encoding msmt-CSD model, able to compute fODFs and volume fraction maps from tensor-valued dMRI data. Using simulated data, we showed that the model can indeed produce multi-tissue volume fraction maps and white matter fODFs in single and crossing fibers voxels. Furthermore, these fODFs only suffer from the loss of a few degrees in terms of angular resolution when adding sufficient amount of spherical tensor encoding or planar tensor encoding acquisitions to a linear tensor encoding. Moreover, the performance of different combinations of linear, planar and spherical gradient tables were also evaluated with the DIVIDE method on the simulated data. We showed that while combining three b-tensor shapes provides great accuracy and precision in μ FA computation, combining only linear and spherical b-tensors also yields competing accuracy and precision values, while producing satisfying fODF reconstruction with memst-CSD.

3.7. ACKNOWLEDGEMENTS

We thus propose a 10 min protocol at 2.5 mm isotropic and a 13 min protocol at 2 mm isotropic combining linear and spherical b-tensor encodings to get both memsmt-CSD and diffusional variance decomposition methods. These protocols therefore kill two birds with one stone, allowing the reconstruction of accurate crossing fiber fODFs for tractography/connectivity while being able to extract the μ FA map precisely.

3.7 Acknowledgements

The authors wish to thank François Rheault and Guillaume Theaud for their help with the implementation of the memsmt-CSD method in DIPY, as well as Charles Poirier for his help with fODF visualization with variances. They are also grateful to the Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies (FRQNT) and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) programs for funding this research. The authors also thank Prof. Christine Tardif and Prof. Pascal Tétreault for their advice on this paper.

They also wish to thank the HCP project for the use of their data for estimating the non-DW signals per tissues. The HCP project (Principal Investigators : Bruce Rosen, M.D., Ph.D., Martinos Center at Massachusetts General Hospital; Arthur W. Toga, Ph.D., University of Southern California, Van J. Weeden, MD, Martinos Center at Massachusetts General Hospital) is supported by the National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR), the National Institute of Mental Health (NIMH) and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Collectively, the HCP is the result of efforts of co-investigators from the University of Southern California, Martinos Center for Biomedical Imaging at Massachusetts General Hospital (MGH), Washington University, and the University of Minnesota.

3.8. SUPPLEMENTARY MATERIALS

3.8 Supplementary materials

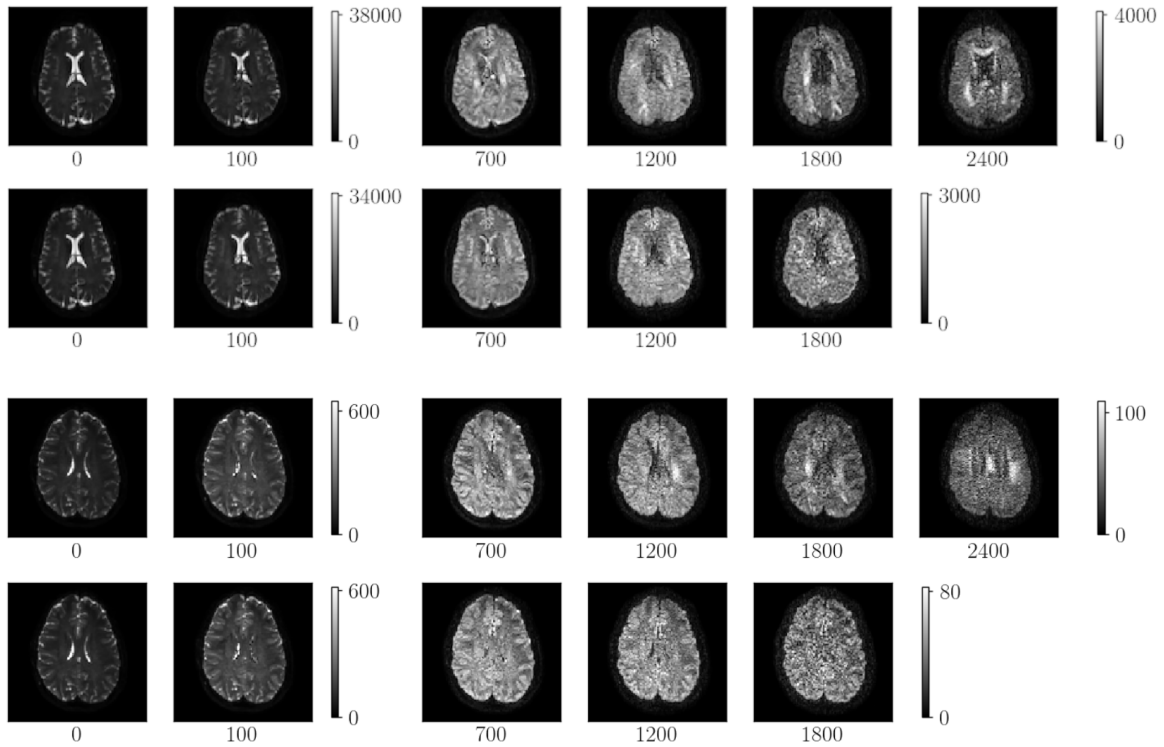


Figure 3.14 – Examples of the raw data used in this study. The two first rows are images from the 2.5 mm isotropic dataset, with the first of these row being the L gradient table and the second one being S₂. The two last rows are images from the 2.0 mm isotropic dataset, with the first of these row being the L gradient table and the second one being S₂. Under each image is the b-value, in s/mm².

3.8. SUPPLEMENTARY MATERIALS

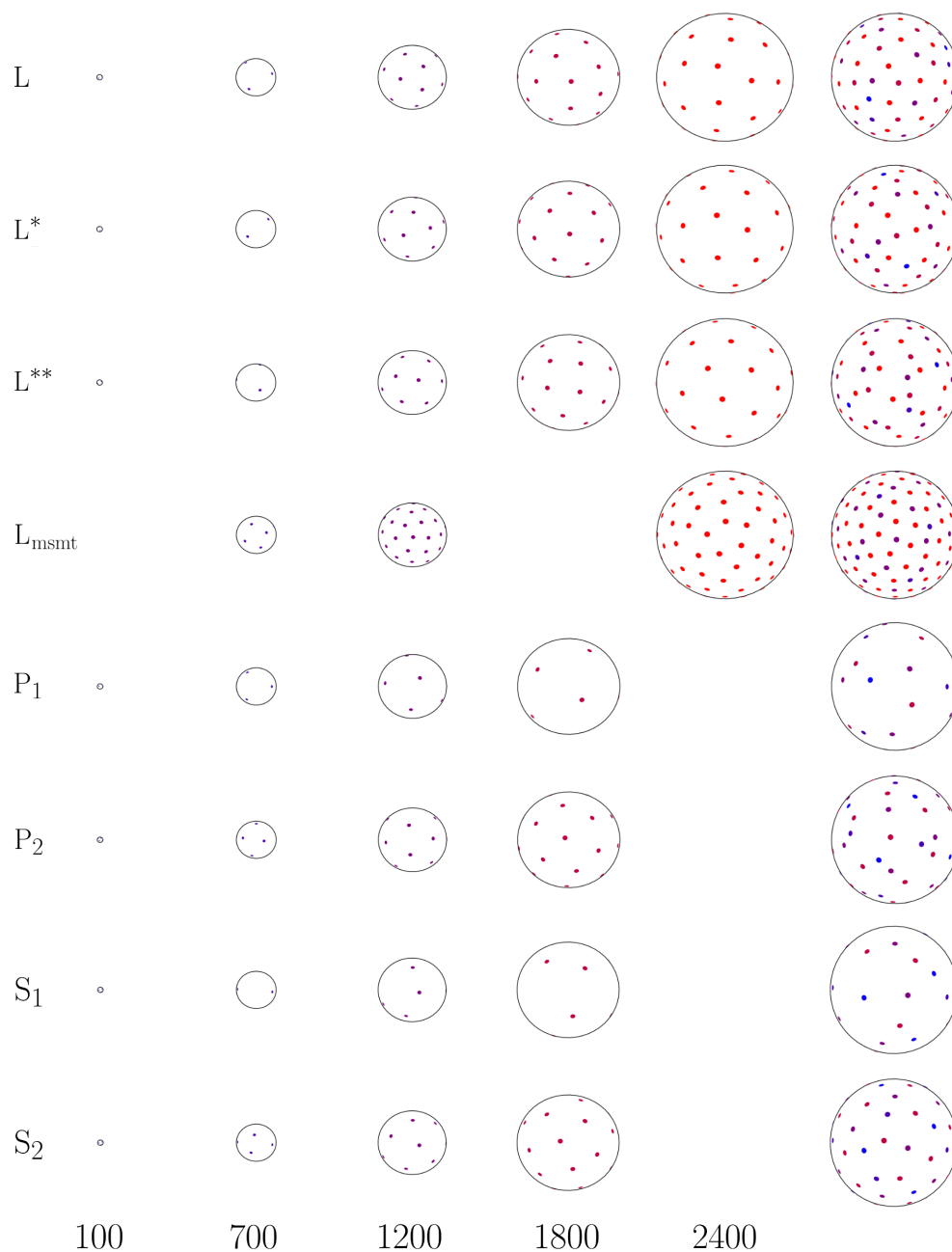


Figure 3.15 – Visualization of the gradient directions distribution for each protocols studied. The first five columns represent the distribution at b-values of 100, 700, 1200, 1800 and 2400 s/mm^2 . For these columns, the amplitudes of the spheres are proportional to the b-values. The last column is every shell combined on one sphere. The exact gradient tables are available at <https://doi.org/10.5281/zenodo.4628539>.

Conclusion

L'utilisation de plusieurs types d'encodages tenseur-b lors d'acquisitions de données d'IRM de diffusion permet un meilleur aperçu de la composition microscopique de chaque voxel dans le cerveau, grâce à la méthode de décomposition de la variance diffusionnelle, séparant la variance isotrope de la variance anisotrope et menant au calcul d'une mesure d'anisotropie fractionnelle microscopique. Cependant, les encodages tenseur-b dits non linéaires, comme les encodages planaire et sphérique, complexifient les données d'IRMd et rendent les mathématiques de plusieurs modèles typiquement utilisés non valides. C'est en particulier le cas du modèle de déconvolution sphérique contrainte, fréquemment utilisé, qui ne tient compte que d'un encodage linéaire, et ce, même dans ses versions les plus récentes. Il importe donc de développer un modèle de CSD adapté aux données d'IRMd par encodage tenseur-b et d'analyser les implications d'un tel modèle.

Ainsi, ce mémoire a d'abord introduit les fondations mathématiques d'une CSD adaptée à l'utilisation de plusieurs encodages tenseur-b. En outre, les fonctions de réponse dépendantes du type d'encodage et de la valeur-b sont au coeur de ce nouveau modèle de memsmt-CSD, dont l'implémentation a ensuite été détaillée. Afin d'explorer les possibles pour et contre du modèle de memsmt-CSD, une multitude de protocoles d'acquisition d'IRMd par encodage tenseur-b ont été simulés à partir de distributions de tenseur de diffusion définies pour représenter différents tissus du cerveau. Cela a permis d'étudier l'impact de l'ajout d'encodages planaire ou sphérique sur certains cas de figure typiquement retrouvés dans le cerveau humain, comme l'important croisement de fibres de matière blanche. La présente étude a montré que l'ajout d'un encodage sphérique ou planaire ne nuit pratiquement pas à la résolution angulaire de la CSD lorsque la différence de temps d'écho est prise en compte, sans

CONCLUSION

toutefois être en mesure de démontrer un avantage par rapport à l’encodage linéaire seul. De plus, l’étude a comparé les protocoles de combinaisons d’encodages linéaire et sphérique ou planaire à un protocole d’encodage linéaire typiquement utilisé en msmt-CSD, et démontré seulement une faible diminution de la résolution angulaire pour la memsmt-CSD. Ce résultat motive donc davantage l’utilisation de protocoles combinant des encodages linéaire et sphérique ou linéaire et planaire, considérant qu’ils apportent la possibilité du calcul de la μ FA sans trop nuire à l’obtention d’une fODF de croisement de fibres de WM.

Parallèlement, la performance de ces mêmes protocoles simulés à effectuer une décomposition de la variance diffusionnelle exacte et précise a été étudiée à travers le calcul de la μ FA. Bien que la combinaison de trois encodages différents permet d’ajouter des contraintes au problème de la décomposition, l’étude a confirmé que la combinaison d’encodages linéaire et sphérique est suffisante pour obtenir des résultats exacts et précis, alors que la combinaison d’encodages linéaire et planaire produit des résultats légèrement moins exacts et précis. En combinant ces résultats à ceux de la memsmt-CSD, un protocole optimal composé d’encodages linéaire et sphérique a pu être proposé et testé sur de vraies données d’IRM à deux résolutions différentes. Ce protocole donne donc accès aux mesures de microstructure comme la μ FA, qui peuvent entre autres servir dans l’étude de pathologies [Andersen et al., 2020; Szczepankiewicz et al., 2015, 2016]. Cela vient au coût de quelques degrés de résolution angulaire au niveau des fODFs, en comparaison avec un protocole typique ne procurant pas ces nouvelles mesures.

Ce projet pourrait être amélioré ou complété de plusieurs façons par des ajouts ou ajustements. Premièrement, une différente technique de simulation de données pourrait être utilisée. Bien que simple et efficace, la technique utilisée dans cette étude est basée sur un modèle décrivant uniquement l’atténuation théorique d’un signal IRM dû au phénomène de diffusion, laissant de côté plusieurs autres phénomènes physiques. Une technique de simulation prenant en compte des paramètres plus représentatifs d’une acquisition réelle, tels que les temps caractéristiques de relaxation et d’acquisition, permettrait peut-être de mieux dépeindre le comportement des modèles étudiés lorsque soumis à différentes conditions. Par ailleurs, une telle technique de simulation a préalablement été utilisée dans ce projet, mais a été remplacée par la technique plus

CONCLUSION

simple décrite dans ce mémoire, afin de simplifier l’analyse et la présentation, ainsi que par souci de temps.

Deuxièmement, de nouveaux tests portant sur des situations où l’encodage tenseur-b pourrait se faire valoir seraient intéressants à effectuer. Par exemple, le comportement en résolution angulaire de la memsmt-CSD dans un voxel contenant à la fois un croisement de fibres de WM et un tissu isotrope, comme la GM ou le CSF, pourrait être étudié par simulation et potentiellement démontrer une utilité supplémentaire de l’encodage sphérique. De plus, les effets sur les fractions de volume calculées dans les voxels de volumes partiels, comme à la frontière entre la WM et la GM ou le CSF, devraient être davantage examinés en simulations, ainsi que sur des données réelles. Une comparaison de ces fractions de volume avec le modèle msmt-CSD pourrait mettre en lumière certains atouts ou défauts de l’encodage sphérique ou planaire.

Troisièmement, une amélioration qui permettrait au protocole proposé d’être plus attrayant d’un point de vue clinique serait l’ajout de techniques d’accélération des acquisitions d’IRM de diffusion afin de raccourcir le temps d’acquisition et d’augmenter la résolution de l’image. Bien que ceci soit au-delà de la portée de ce mémoire, il n’en demeure pas moins que de nombreuses techniques actuellement en développement pourraient permettre des temps d’acquisition plus intéressants [Gramfort et al., 2014; Paquette et al., 2015; Tobisch et al., 2018].

Pour conclure, ce mémoire démontre que le modèle de memsmt-CSD fonctionne et permet la reconstruction des fODFs dans le cadre de données d’IRMd par encodage tenseur-b. Ces travaux ouvrent la porte à davantage d’études combinant la reconstruction des fODFs et le calcul des mesures de microstructure permises par les encodages tenseur-b.

Contributions

Au cours de ma maîtrise au sein du laboratoire SCIL, j'ai apporté de nombreuses contributions à des bibliothèques Python spécialisées en IRM de diffusion. Tout d'abord, puisque le modèle memsmt-CSD développé durant ma maîtrise est basé en partie sur le modèle msmt-CSD, j'ai commencé la maîtrise avec la supposition que ce dernier modèle était bien implémenté et fonctionnel dans la bibliothèque libre d'accès Imagerie de diffusion en Python (DIPY) [Garyfallidis et al., 2014]. Cependant, ce n'était pas le cas et j'ai dû dévier de mon projet pour réparer le code présent dans DIPY pour la msmt-CSD. J'ai ainsi passé plusieurs mois à ajouter des méthodes de calcul des fonctions de réponse en *multi-shell multi-tissue*, à ajuster l'implémentation de la msmt-CSD et à effectuer une multitude de tests pour finalement obtenir un ensemble de classes et de méthodes fonctionnelles pour la msmt-CSD dans DIPY. Au final, ce sont un peu plus de 2000 lignes de code ajoutées à DIPY dans le cadre de la msmt-CSD.

Par la suite, j'ai ajouté plusieurs scripts et fonctions à la bibliothèque Python du laboratoire SCIL, SCILPY, en lien avec la msmt-CSD. Ainsi, ce sont encore un peu plus de 2000 lignes de code qui ont été ajoutées à SCILPY. Parmi ces travaux, on retrouve des scripts de calcul des fonctions de réponse *multi-shell multi-tissue* et de calcul des fODFs, le tout utilisant les nouvelles méthodes implémentées et corrigées dans DIPY. On retrouve aussi plusieurs méthodes permettant le calcul en parallèle des fODF et de certains dérivés comme les pics de maxima. Ces ajouts permettront aux utilisateurs de SCILPY de facilement effectuer une msmt-CSD sur leurs données, ce qui est un ajout important pour le laboratoire SCIL. Déjà, j'ai utilisé ces scripts pour le calcul des fODFs en msmt-CSD sur une base de données du Projet de connectome humain (HCP), accessible au SCIL. Ces résultats ont été utilisés par certains de mes collègues, et l'utilisation de ces scripts devrait augmenter rapidement.

Pour ce qui est de l'IRMd par encodage tenseur-b, j'ai aussi ajouté à DIPY quelques modifications permettant d'effectuer plus facilement une transition vers l'encodage tenseur-b, mais ma plus grande contribution se trouve dans SCILPY. En effet, j'ai ajouté à SCILPY mon implémentation de memsmt-CSD, en plus d'un script permettant le calcul des mesures de microstructure telles que la μ FA. Mes codes de simulation de données ne sont pas sur SCILPY, mais pourront potentiellement s'y

CONCLUSION

retrouver si le besoin s'en fait sentir.

Finalemment, j'ai été impliqué dans SCILPY par le biais de travaux de maintenance et en étant vérificateur sur certaines demandes de fusion de branches (*pull request*). De plus, j'ai participé à deux études impliquant plusieurs équipes de recherche et portant sur la dissection numérique de faisceaux de fibres de matière blanche.

Bibliographie

- A. Agrawal, R. Verschueren, S. Diamond, et S. Boyd, « A rewriting system for convex optimization problems, » *Journal of Control and Decision*, vol. 5, no. 1, pp. 42–60, 2018.
- D. C. Alexander, « A general framework for experiment design in diffusion MRI and its application in measuring direct tissue-microstructure features, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 60, no. 2, pp. 439–448, 2008.
- D. C. Alexander, P. L. Hubbard, M. G. Hall, E. A. Moore, M. Ptito, G. J. Parker, et T. B. Dyrby, « Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI, » *Neuroimage*, vol. 52, no. 4, pp. 1374–1389, 2010.
- K. W. Andersen, S. Lasič, H. Lundell, M. Nilsson, D. Topgaard, F. Sellebjerg, F. Szczepankiewicz, H. R. Siebner, M. Blinkenberg, et T. B. Dyrby, « Disentangling white-matter damage from physiological fibre orientation dispersion in multiple sclerosis, » *Brain communications*, vol. 2, no. 2, p. fcaa077, 2020.
- J. L. Andersson, S. Skare, et J. Ashburner, « How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images : application to diffusion tensor imaging, » *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003.
- E. Andrew, A. Bradbury, et R. Eades, « Removal of Dipolar Broadening of Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Solids by Specimen Rotation, » *Nature*, vol. 183, pp. 1802–1803, 1959.

BIBLIOGRAPHIE

- B. B. Avants, N. Tustison, et G. Song, « Advanced normalization tools (ANTs), » *Insight j*, vol. 2, no. 365, pp. 1–35, 2009.
- P. J. Basser et S. Pajevic, « A normal distribution for tensor-valued random variables : applications to diffusion tensor MRI, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 7, pp. 785–794, 2003.
- P. J. Basser et C. Pierpaoli, « Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI, » *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, vol. 111, no. 3, pp. 209–219, 1996.
- P. J. Basser, J. Mattiello, et D. LeBihan, « MR diffusion tensor spectroscopy and imaging, » *Biophysical journal*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, 1994.
- B. B. Biswal, M. Mennes, X.-N. Zuo, S. Gohel, C. Kelly, S. M. Smith, C. F. Beckmann, J. S. Adelstein, R. L. Buckner, S. Colcombe *et al.*, « Toward discovery science of human brain function, » *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 10, pp. 4734–4739, 2010.
- R. Brown, « XXVII. 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, » *The Philosophical Magazine*, vol. 4, no. 21, pp. 161–173, 1828.
- R. B. Buxton, *Introduction to functional magnetic resonance imaging : principles and techniques*. Cambridge university press, 2009.
- E. Caruyer, C. Lenglet, G. Sapiro, et R. Deriche, « Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI, » *Magnetic resonance in medicine*, vol. 69, no. 6, pp. 1534–1540, 2013.
- M. Catani, R. J. Howard, S. Pajevic, et D. K. Jones, « Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain, » *NeuroImage*, vol. 17, no. 1, pp. 77–94, 2002.
- T. E. Conturo, R. C. McKinstry, E. Akbudak, et B. H. Robinson, « Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients : a general mathematical diffusion

BIBLIOGRAPHIE

- formalism and experimental results, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 35, no. 3, pp. 399–412, 1996.
- M. Cottaar, F. Szczepankiewicz, M. Bastiani, M. Hernandez-Fernandez, S. N. Sotiropoulos, M. Nilsson, et S. Jbabdi, « Improved fibre dispersion estimation using b-tensor encoding, » *NeuroImage*, vol. 215, p. 116832, 2020.
- P. Coupé, P. Yger, S. Prima, P. Hellier, C. Kervrann, et C. Barillot, « An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 425–441, 2008.
- J. P. de Almeida Martins, C. M. Tax, A. Reymbaut, F. Szczepankiewicz, M. Chamberland, D. K. Jones, et D. Topgaard, « Computing and visualising intra-voxel orientation-specific relaxation–diffusion features in the human brain, » *Human brain mapping*, vol. 42, no. 2, pp. 310–328, 2021.
- M. Descoteaux et C. Poupon, « 3.06 - Diffusion-Weighted MRI, » dans *Comprehensive Biomedical Physics*, A. Brahme, éditeur. Oxford : Elsevier, 2014, pp. 81–97.
- M. Descoteaux, R. Deriche, T. R. Knosche, et A. Anwender, « Deterministic and Probabilistic Tractography Based on Complex Fibre Orientation Distributions, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 2, pp. 269–286, 2009.
- M. Descoteaux, « High angular resolution diffusion MRI : from local estimation to segmentation and tractography, » Thèse de doctorat, INRIA Sophia Antipolis, France, 2008.
- M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, et R. Deriche, « Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 58, no. 3, pp. 497–510, 2007.
- S. Diamond et S. Boyd, « CVXPY : A Python-embedded modeling language for convex optimization, » *Journal of Machine Learning Research*, vol. 17, no. 83, pp. 1–5, 2016.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Douaud, S. Jbabdi, T. E. Behrens, R. A. Menke, A. Gass, A. U. Monsch, A. Rao, B. Whitcher, G. Kindlmann, P. M. Matthews *et al.*, « DTI measures in crossing-fibre areas : increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer’s disease, » *Neuroimage*, vol. 55, no. 3, pp. 880–890, 2011.
- J. H. Duyn, « The future of ultra-high field MRI and fMRI for study of the human brain, » *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 1241–1248, 2012.
- A. Einstein, « Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen, » *Annalen der Physik*, vol. 322, no. 8, pp. 549–560, 1905.
- S. Eriksson, S. Lasič, et D. Topgaard, « Isotropic diffusion weighting in PGSE NMR by magic-angle spinning of the q-vector, » *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 226, pp. 13–18, 2013.
- S. Eriksson, S. Lasič, M. Nilsson, C.-F. Westin, et D. Topgaard, « NMR diffusion-encoding with axial symmetry and variable anisotropy : Distinguishing between prolate and oblate microscopic diffusion tensors with unknown orientation distribution, » *The Journal of chemical physics*, vol. 142, no. 10, p. 104201, 2015.
- X. Fan et H. Markram, « A Brief History of Simulation Neuroscience, » *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 13, p. 32, 2019.
- E. Garyfallidis, M. Brett, B. Amirbekian, A. Rokem, S. Van Der Walt, M. Descoteaux, et I. Nimmo-Smith, « Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data, » *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 8, p. 8, 2014.
- M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni *et al.*, « The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project, » *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, 2013.
- A. Gramfort, C. Poupon, et M. Descoteaux, « Denoising and fast diffusion imaging with physically constrained sparse dictionary learning, » *Medical image analysis*, vol. 18, no. 1, pp. 36–49, 2014.

BIBLIOGRAPHIE

- P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, V. J. Wedeen, et O. Sporns, « Mapping the structural core of human cerebral cortex, » *PLoS Biol*, vol. 6, no. 7, p. e159, 2008.
- J. H. Jensen, J. A. Helpert, A. Ramani, H. Lu, et K. Kaczynski, « Diffusional kurtosis imaging : the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 53, no. 6, pp. 1432–1440, 2005.
- B. Jeurissen et F. Szczepankiewicz, « Spherical deconvolution of diffusion MRI data with tensor-valued encodings, » dans *Proceedings of the joint annual meeting ISMRM-ESMRMB*, Paris, France, June 2018, p. 1559.
- B. Jeurissen, A. Leemans, J.-D. Tournier, D. K. Jones, et J. Sijbers, « Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging, » *Human Brain Mapping*, vol. 34, no. 11, pp. 2747–2766, 2013.
- B. Jeurissen, J.-D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, et J. Sijbers, « Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data, » *NeuroImage*, vol. 103, pp. 411–426, 2014.
- B. Jian, B. C. Vemuri, E. Özarslan, P. R. Carney, et T. H. Mareci, « A novel tensor distribution model for the diffusion-weighted MR signal, » *NeuroImage*, vol. 37, no. 1, pp. 164–176, 2007.
- D. K. Jones, « The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI : a Monte Carlo study, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 51, no. 4, pp. 807–815, 2004.
- D. K. Jones et P. J. Basser, « “Squashing peanuts and smashing pumpkins” : how noise distorts diffusion-weighted MR data, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, no. 5, pp. 979–993, 2004.

BIBLIOGRAPHIE

- D. K. Jones et M. Cercignani, « Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data, » *NMR in Biomedicine*, vol. 23, no. 7, pp. 803–820, 2010.
- K. Kamiya, K. Kamagata, K. Ogaki, T. Hatano, T. Ogawa, H. Takeshige-Amano, S. Murata, C. Andica, K. Murata, T. Feiweier *et al.*, « Brain White-Matter Degeneration Due to Aging and Parkinson Disease as Revealed by Double Diffusion Encoding, » *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, p. 1091, 2020.
- S. Lasič, F. Szczepankiewicz, S. Eriksson, M. Nilsson, et D. Topgaard, « Microanisotropy imaging : quantification of microscopic diffusion anisotropy and orientational order parameter by diffusion MRI with magic-angle spinning of the q-vector, » *Frontiers in Physics*, vol. 2, p. 11, 2014.
- D. Le Bihan et E. Breton, « 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*, vol. 301, no. 15, pp. 1109–1112, 1985.
- M. O. Leach, « Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003 awarded to Paul Lauterbur and Peter Mansfield for discoveries concerning magnetic resonance imaging, » *Physics in Medicine & Biology*, vol. 49, no. 3, 2004.
- T. Liu, G. Young, L. Huang, N.-K. Chen, et S. T. Wong, « 76-space analysis of grey matter diffusivity : methods and applications, » *NeuroImage*, vol. 31, no. 1, pp. 51–65, 2006.
- H. Lundell et S. Lasič, « Chapter 2 Diffusion Encoding with General Gradient Waveforms, » dans *Advanced Diffusion Encoding Methods in MRI*. The Royal Society of Chemistry, 2020, pp. 12–67.
- D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves, et M. R. Prince, *MRI from Picture to Proton*. Cambridge university press, 2017.
- M. L. Mehta, *Random matrices*. Elsevier, 2004.

BIBLIOGRAPHIE

- H. Mitchell, T. Hamilton, F. Steggerda, et H. Bean, « The chemical composition of the adult human body and its bearing on the biochemistry of growth, » *Journal of Biological Chemistry*, vol. 158, no. 3, pp. 625–637, 1945.
- S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko, et P. C. M. Van Zijl, « Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging, » *Annals of Neurology*, vol. 45, no. 2, pp. 265–269, 1999.
- I. D. Naranjo, A. Reymbaut, P. Brynolfsson, R. Lo Gullo, K. Bryskhe, D. Topgaard, D. D. Giri, J. S. Reiner, S. B. Thakur, et K. Pinker-Domenig, « Multidimensional Diffusion Magnetic Resonance Imaging for Characterization of Tissue Microstructure in Breast Cancer Patients : A Prospective Pilot Study, » *Cancers*, vol. 13, no. 7, 2021.
- M. Nilsson, F. Szczepankiewicz, B. Lampinen, A. Ahlgren, J. P. de Almeida Martins, S. Lasic, C.-F. Westin, et D. Topgaard, « An open-source framework for analysis of multidimensional diffusion MRI data implemented in MATLAB, » dans *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, vol. 26, 2018, p. 5355.
- M. Nilsson, F. Szczepankiewicz, J. Brabec, M. Taylor, C.-F. Westin, A. Golby, D. van Westen, et P. C. Sundgren, « Tensor-valued diffusion MRI in under 3 minutes : an initial survey of microscopic anisotropy and tissue heterogeneity in intracranial tumors, » *Magnetic resonance in medicine*, vol. 83, no. 2, pp. 608–620, 2020.
- M. Paquette, S. Merlet, G. Gilbert, R. Deriche, et M. Descoteaux, « Comparison of sampling strategies and sparsifying transforms to improve compressed sensing diffusion spectrum imaging, » *Magnetic resonance in medicine*, vol. 73, no. 1, pp. 401–416, 2015.
- C. Pierpaoli et P. J. Basser, « Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy, » *Magnetic resonance in Medicine*, vol. 36, no. 6, pp. 893–906, 1996.
- C. Poupon, C. Clark, V. Frouin, J. Régis, I. Bloch, D. Le Bihan, et J.-F. Mangin, « Regularization of Diffusion-Based Direction Maps for the Tracking of Brain White Matter Fascicles, » *NeuroImage*, vol. 12, no. 2, pp. 184–195, 2000.

BIBLIOGRAPHIE

- A. Reymbaut, A. V. Caron, G. Gilbert, F. Szczepankiewicz, M. Nilsson, S. Warfield, M. Descoteaux, et B. Scherrer, « Magic DIAMOND : Multi-Fascicle Diffusion Compartment Imaging with Tensor Distribution Modeling and Tensor-Valued Diffusion Encoding, » *arXiv preprint arXiv :2004.07340*, 2020.
- A. Reymbaut, J. Martins, C. Tax, F. Szczepankiewicz, D. Jones, et D. Topgaard, « Resolving orientation-specific diffusion-relaxation features via Monte-Carlo density-peak clustering in heterogeneous brain tissue, » *arXiv preprint arXiv :2004.08626*, 2020.
- A. Reymbaut, « Chapter 3 Diffusion Anisotropy and Tensor-valued Encoding, » dans *Advanced Diffusion Encoding Methods in MRI*. The Royal Society of Chemistry, 2020, pp. 68–102.
- A. Reymbaut et M. Descoteaux, « Advanced encoding methods in diffusion MRI, » 2019.
- A. Reymbaut, P. Mezzani, J. P. de Almeida Martins, et D. Topgaard, « Accuracy and precision of statistical descriptors obtained from multidimensional diffusion signal inversion algorithms, » *NMR in Biomedicine*, vol. 33, no. 12, p. e4267, 2020.
- A. Reymbaut, J. Critchley, G. Durighel, T. Sprenger, M. Sughrue, K. Bryskhe, et D. Topgaard, « Toward nonparametric diffusion-characterization of crossing fibers in the human brain, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 85, no. 5, pp. 2815–2827, 2021.
- F. Rheault, « Analyse et reconstruction de faisceaux de la matière blanche, » Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2020.
- M. Röding, D. Bernin, J. Jonasson, A. Särkkä, D. Topgaard, M. Rudemo, et M. Nydén, « The gamma distribution model for pulsed-field gradient NMR studies of molecular-weight distributions of polymers, » *Journal of magnetic resonance*, vol. 222, pp. 105–111, 2012.
- K. Schmidt-Rohr et H. Spiess, *Multidimensional Solide-State NMR and Polymers*. San Diego : Academic Press, 1994.

BIBLIOGRAPHIE

- J. Sjölund, F. Szczepankiewicz, M. Nilsson, D. Topgaard, C.-F. Westin, et H. Knutsson, « Constrained optimization of gradient waveforms for generalized diffusion encoding, » *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 261, pp. 157–168, 2015.
- S. M. Smith, « Fast robust automated brain extraction, » *Human brain mapping*, vol. 17, no. 3, pp. 143–155, 2002.
- S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney *et al.*, « Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL, » *Neuroimage*, vol. 23, pp. S208–S219, 2004.
- S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, J. Xu, J. L. Andersson, S. Moeller, E. J. Auerbach, M. F. Glasser, M. Hernandez, G. Sapiro, M. Jenkinson *et al.*, « Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project, » *Neuroimage*, vol. 80, pp. 125–143, 2013.
- O. Sporns, G. Tononi, et R. Kötter, « The human connectome : a structural description of the human brain, » *PLoS Comput Biol*, vol. 1, no. 4, p. e42, 2005.
- B. Stellato, G. Banjac, P. Goulart, A. Bemporad, et S. Boyd, « OSQP : an operator splitting solver for quadratic programs, » *Mathematical Programming Computation*, vol. 12, no. 4, pp. 637–672, 2020.
- F. Szczepankiewicz, « Imaging diffusional variance by MRI [public] : The role of tensor-valued diffusion encoding and tissue heterogeneity, » Thèse de doctorat, Lund University, 2016.
- F. Szczepankiewicz, S. Lasič, D. van Westen, P. C. Sundgren, E. Englund, C.-F. Westin, F. Ståhlberg, J. Lätt, D. Topgaard, et M. Nilsson, « Quantification of microscopic diffusion anisotropy disentangles effects of orientation dispersion from microstructure : applications in healthy volunteers and in brain tumors, » *NeuroImage*, vol. 104, pp. 241–252, 2015.
- F. Szczepankiewicz, D. van Westen, E. Englund, C.-F. Westin, F. Ståhlberg, J. Lätt, P. C. Sundgren, et M. Nilsson, « The link between diffusion MRI and tumor hete-

BIBLIOGRAPHIE

- rogeneity : Mapping cell eccentricity and density by diffusional variance decomposition (DIVIDE), » *Neuroimage*, vol. 142, pp. 522–532, 2016.
- F. Szczepankiewicz, J. Sjölund, F. Ståhlberg, J. Lätt, et M. Nilsson, « Tensor-valued diffusion encoding for diffusional variance decomposition (DIVIDE) : Technical feasibility in clinical MRI systems, » *PLoS One*, vol. 14, no. 3, p. e0214238, 2019.
- F. Szczepankiewicz, C.-F. Westin, et M. Nilsson, « Gradient waveform design for tensor-valued encoding in diffusion MRI, » *Journal of Neuroscience Methods*, p. 109007, 2020.
- S. J. Teipel, M. J. Grothe, M. Filippi, A. Fellgiebel, M. Dyrba, G. B. Frisoni, T. Meindl, A. L. Bokde, H. Hampel, S. Klöppel *et al.*, « Fractional anisotropy changes in Alzheimer’s disease depend on the underlying fiber tract architecture : a multiparametric DTI study using joint independent component analysis, » *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 41, no. 1, pp. 69–83, 2014.
- G. Theaud, J.-C. Houde, A. Boré, F. Rheault, F. Morency, et M. Descoteaux, « TractoFlow : A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity, » *NeuroImage*, vol. 218, p. 116889, 2020.
- A. Tobisch, R. Stirnberg, R. L. Harms, T. Schultz, A. Roebroek, M. Breteler, et T. Stöcker, « Compressed sensing diffusion spectrum imaging for accelerated diffusion microstructure MRI in long-term population imaging, » *Frontiers in neuroscience*, vol. 12, p. 650, 2018.
- D. Topgaard, « NMR methods for studying microscopic diffusion anisotropy, » *Diffusion NMR of Confined Systems*, pp. 226–259, 2016.
- D. Topgaard, « Multidimensional diffusion MRI, » *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 275, pp. 98–113, 2017.
- J.-D. Tournier, F. Calamante, D. G. Gadian, et A. Connelly, « Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution, » *Neuroimage*, vol. 23, no. 3, pp. 1176–1185, 2004.

BIBLIOGRAPHIE

- J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI : non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution, » *Neuroimage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, 2007.
- D. S. Tuch, « Q-ball imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, no. 6, pp. 1358–1372, 2004.
- D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, et V. J. Wedeen, « High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, no. 4, pp. 577–582, 2002.
- D. Vanderweyen, G. Theaud, J. Sidhu, F. Rheault, S. Sarubbo, M. Descoteaux, et D. Fortin, « The role of diffusion tractography in refining glial tumor resection, » *Brain Structure and Function*, vol. 225, p. 1413–1436, 2020.
- J. Veraart, E. Fieremans, et D. S. Novikov, « Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory, » *Magnetic resonance in medicine*, vol. 76, no. 5, pp. 1582–1593, 2016.
- L. J. Volz, M. Cieslak, et S. Grafton, « A probabilistic atlas of fiber crossings for variability reduction of anisotropy measures, » *Brain Structure and Function*, vol. 223, no. 2, pp. 635–651, 2018.
- C.-F. Westin, F. Szczepankiewicz, O. Pasternak, E. Özarslan, D. Topgaard, H. Knutsson, et M. Nilsson, « Measurement tensors in diffusion MRI : generalizing the concept of diffusion encoding, » dans *International conference on medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, 2014, pp. 209–216.
- C.-F. Westin, H. Knutsson, O. Pasternak, F. Szczepankiewicz, E. Özarslan, D. van Westen, C. Mattisson, M. Bogren, L. J. O’Donnell, M. Kubicki *et al.*, « Q-space trajectory imaging for multidimensional diffusion MRI of the human brain, » *Neuroimage*, vol. 135, pp. 345–362, 2016.

BIBLIOGRAPHIE

- C. A. Wheeler-Kingshott et M. Cercignani, « About “axial” and “radial” diffusivities, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 61, no. 5, pp. 1255–1260, 2009.
- S. W. Young, « Magnetic resonance imaging : basic principles, » 1987.
- H. Zhang, T. Schneider, C. A. Wheeler-Kingshott, et D. C. Alexander, « NODDI : practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain, » *Neuroimage*, vol. 61, no. 4, pp. 1000–1016, 2012.
- Y. Zhang, M. Brady, et S. Smith, « Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 45–57, 2001.