

UNIVERSITÉ FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE EMSTU

UMR U930 Imagerie et Cerveau – Equipe 5

THÈSE présentée par :

Marouen STA

soutenue le : **29 Septembre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François – Rabelais de Tours**

Discipline/ Spécialité : **Science de la Vie et de la Santé**

**Comparaison tractographie IRM – tissu
cérébral et optimisation de la reconstruction
tractographique par algorithme génétique**

THÈSE dirigée par :

Pr DESTRIEUX Christophe

PU-PH, Université François – Rabelais de Tours

Co-dirigée par :

Pr VENTURINI Gilles

PU, Université François – Rabelais de Tours

RAPPORTEURS :

Pr. ZÖLLEI Lilla

Assistant Professor, Harvard Medical School/ MGH, Boston, USA

Pr. HAO Jin-Kao

PU, Université d'Angers et Institut universitaire de France

JURY :

Pr. DESTRIEUX Christophe

PU-PH, Université François – Rabelais de Tours

Pr VENTURINI Gilles

PU, Université François – Rabelais de Tours

Dr ZEMMOURA Ilyess

MCU-PH, Université François – Rabelais de Tours

Pr. ZÖLLEI Lilla

Assistant Professor, Harvard Medical School/ MGH, Boston, USA

Pr. HAO Jin-Kao

PU, Université d'Angers et Institut Universitaire de France

Dr. POUPON Cyril

Ingénieur-chercheur (HDR), Neurospin-CEA Saclay

Insérer ici éventuellement votre dédicace

Remerciement

Résumé

L'étude de l'anatomie des fibres blanches cérébrales et de ses modifications est essentielle pour le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives et psychiatriques, voire pour la planification neurochirurgicale. Jusqu'à présent, la tractographie par IRM de diffusion est la seule méthode qui permet une reconstruction non invasive *in vivo* des fibres. Néanmoins, cette technique, basée sur le suivi des trajectoires de diffusion des molécules d'eau au sein des tissus biologiques est indirecte. De plus, elle repose sur des modèles mathématiques et des algorithmes complexes qui nécessitent un ajustement de paramètres multiples pouvant conduire à des reconstructions variables pour un même faisceau.

La validation des algorithmes de tractographie et l'optimisation des paramètres choisis, en référence à une vérité terrain sont donc primordiales avant l'utilisation de ces méthodes en routine clinique.

Dans un travail préalable, notre laboratoire a développé une méthode de reconstruction des faisceaux de fibres blanches à partir d'acquisitions itératives d'une pièce anatomique en cours de dissection selon la méthode de Klingler. Ces acquisitions, formées de surfaces triangulées obtenues à l'aide d'un scanner laser sont utilisables comme vérité terrain anatomique.

Ce travail de thèse comporte deux parties :

- Mise au point de méthodes de comparaison et d'évaluation quantitative des reconstructions par tractographie de faisceaux de fibres en référence à une vérité terrain (fibres disséquées acquises par un scanner laser). Les méthodes développées pour la comparaison tractographie/vérité terrain ont dû prendre en compte l'hétérogénéité des données traitées : reconstructions des faisceaux depuis la tractographie déterministe (*streamlines*), la tractographie probabiliste (volumes) et la dissection (surfaces).

Deux approches de comparaison, surface/surface et volume/volume, ont été proposées sur un faisceau de fibres synthétique puis sur des données de cerveau humain *ex vivo*. La première approche consistait à transformer en surfaces les *streamlines* par triangulation *alpha shape* et les données probabilistes par reconstruction de l'isosurface des voxels. La deuxième approche consistait à transformer en volume de voxels les surfaces de la vérité terrain et les *streamlines*.

Nous avons ainsi évalué la qualité et la précision des méthodes de comparaison, notamment la cohérence entre les évaluations qualitatives et quantitatives, et discuté leurs apports relatifs.

- Définition d'une méthode d'optimisation par Algorithme Génétique (AG) des paramètres de tractographie pour un algorithme et un faisceau donnés. Compte tenu des résultats de la partie 1, le coefficient de DICE de la comparaison volume/volume a été utilisé comme fonction objectif à maximiser par l'AG. Les mêmes données d'objet test et anatomiques ont été utilisées pour optimiser les paramètres d'un algorithme de tractographie déterministe.

La convergence et la reproductibilité de l'AG ont été évaluées par des fonctions tests sur des vérités terrains artificielles construites par la tractographie elle-même en fixant des paramètres cibles que l'AG était censé trouver. L'AG a bien convergé vers les solutions attendues en retrouvant les paramètres fixés montrant ainsi sa fiabilité.

L'optimisation par AG des paramètres a rapproché les résultats de tractographie de ceux de la vérité terrain anatomique (amélioration par rapport aux résultats d'un ajustement manuel des paramètres).

Mots clés : IRM de diffusion, tractographie, validation, scanner laser, vérité terrain, dissection, optimisation, algorithme génétique.

Résumé en anglais

Studying white matter (WM) anatomy and its modifications is essential for early detection of neurodegenerative, neurodevelopmental and psychiatric diseases, or for surgical planning. Until now, *in vivo* imaging of WM tracts is only possible by diffusion tractography. Nevertheless, since it is based on tracking the displacement of water molecules within biological tissues, it remains an indirect method. Moreover, it relies on complex mathematical algorithms that require adjustment of several parameters. Thus, different tractography results may be yielded using the same reconstructed tract.

Tractography validation and optimization of tracking parameters using a comparison to a ground truth are then mandatory before extensive clinical use. In a previous work, our team developed a reconstruction method of surfaces of WM fibers by iterative acquisitions of an anatomical specimen during Klingler's dissection. These acquisitions, composed of surface meshes made by a laser scanner, are useable as anatomical ground truths.

This thesis is divided in two parts:

- Definition of quantitative comparison methods between WM tracts reconstructed from tractography and dissection. The developed methods for comparing and evaluating tractography reconstructions included heterogeneous data: tracts reconstructed from deterministic tractography (*streamlines*), probabilistic tractography (volumes) and dissection (meshes).

We proposed two comparison approaches, surface-to-surface and volume-to-volume, using a synthetic fiber tract and an *ex vivo* human brain specimen. In the surface-to-surface approach, *streamlines* were transformed to surface meshes using the alpha shape triangulation and the volume data by reconstructing their isosurface. The second approach consisted of transforming laser-scanned meshes and tractography *streamlines* into volumes. We thus evaluated the quality and precision of the comparison methods, especially the consistency between qualitative and quantitative evaluations, and discussed their benefits.

- Definition of an optimization method of tractography parameters applied on a deterministic algorithm and a given tract using a genetic algorithm (GA). Given the results of the first part, the Dice coefficient of the volume-to-volume comparison was used by the GA as objective function to be maximized. The same phantom and anatomical data were used to optimize parameters of a deterministic tractography algorithm.

The GA convergence and reproducibility were evaluated by test functions on artificial ground truths made by fixing target tractography parameters that the GA was supposed to find. The GA convergence was then quite good and it found successfully the fixed parameters.

The GA optimization improved the tractography reconstructions as compared with those made by a manual adjustment of the parameters and thus yielded a similar result to the ground truth one.

Key words: Diffusion MRI, tractography, validation, laser scanner, ground truth, dissection, optimization, genetic algorithm.

Abréviations

A

ADC.....Apparent Diffusion Coefficient

AF..... Arcuate Fasciculus

AG.....Algorithme génétique

ANR.....Agence Nationale de la Recherche

C

CD..... Closest Distances

CSD.....Constrained Spherical Deconvolution

CST..... Cortico-Spinal Tract

D

DT.....Delaunay Triangulation

DTI..... Diffusion Tensor Imaging

F

FA.....Fractional Anisotropy

FACT..... Fiber Assignment by Continuous Tracking

fODF..... fiber Orientation Distribution Function, fiber Orientation Distribution Function

FRT.....Funk Radon Transform

H

HARDI.....High Angular Resolution Diffusion Imaging

Hd..... Hausdorff Distance

I

IFOF..... Inferior Fronto-Occipital Fasciculus

ILF.....Inferior Longitudinal Fasciculus

IRM.....Imagerie par Résonance Magnétique

IRMd.....IRM pondérée en diffusion

L

LCS..... Liquide Cérébro-Spinal

M

MD..... Mean Diffusivity

O

OCT..... Optical Coherence Tomography

P

PDF..... Probability Distribution Function

PGSE..... Pulsed Gradient Spin Echo

PLI..... Polarized light imaging

Q

QA..... Quantitative Anisotropy

R

RF..... Radio Fréquence

RMN..... Résonance Magnétique Nucléaire

RMSD..... Root Mean Square Distance

RSB..... Rapport Signal sur Bruit

S

SB..... Substance Blanche

SD..... Spherical Deconvolution

SDF..... Spin Distribution Function

SEP..... Sclérose En Plaque

SLF..... Longitudinal Superior Fasciculus

SNC..... Système Nerveux Central

T

TOF..... Time Of Flight

TS..... Tenseur de Structure

U

UF..... Uncinate Fasciculus

Table des matières

Remerciement.....	3
Résumé.....	5
Résumé en anglais.....	7
Abréviations.....	9
Table des matières.....	12
Liste des Tableaux.....	17
Liste des figures.....	19
Liste des annexes.....	25
Introduction générale.....	27
Partie I. Etat de l'art : Fibres blanches cérébrales et validation de la tractographie.....	33
Chapitre 1. Fibres blanches cérébrales et méthodes d'acquisition.....	37
1.1 Anatomie générale du système nerveux central	38
1.2 Faisceaux de substance blanche	41
1.2.1 Architecture des faisceaux.....	41
1.2.2 Pathologies et rôle des fibres blanches.....	45
1.3 Techniques d'acquisition des fibres blanches	46
1.3.1 Dissection.....	46
1.3.2 Traçage neuronal.....	48
1.3.3 Imagerie en lumière polarisée (PLI).....	49
1.3.4 Tomographie de cohérence optique.....	50
Chapitre 2. Tractographie et IRM de diffusion.....	55
2.1 Diffusion moléculaire	56
2.1.1 Mouvement Brownien.....	56
2.1.2 Notions d'isotropie et d'anisotropie.....	57
2.2 Diffusion dans le cerveau	57
2.3 Imagerie par Résonance magnétique.....	58
2.4 Pondération en diffusion.....	61

2.5	Modèles et méthodes de reconstruction.....	63
2.5.1	Imagerie du tenseur de diffusion	63
2.5.1.1	Propagateur de diffusion.....	64
2.5.1.2	Indices dérivés du tenseur	64
2.5.1.3	Applications cliniques	66
2.5.1.4	Limites du DTI	66
2.5.2	Approches HARDI basées sur des modèles	67
2.5.2.1	Modèle multi-tensoriel	67
2.5.2.2	Modèle « ball and sticks »	68
2.5.3	Approches HARDI non-paramétriques (sans modèle).....	69
2.5.3.1	Déconvolution sphérique.....	69
2.5.3.2	Imagerie Q-ball.....	70
2.6	Algorithmes de tractographie.....	71
2.6.1	Algorithmes déterministes.....	72
2.6.2	Algorithmes probabilistes.....	73
2.6.3	La stratégie de sélection des fibres :.....	75
2.7	Limites de la tractographie IRM.....	77
Chapitre 3.	Validation de la tractographie	81
3.1	Validation par objets tests	82
3.1.1	Objets tests numériques	82
3.1.2	Objets tests physiques	82
3.2	Validation chez l'animal	84
3.2.1	Autoradiographie.....	84
3.2.2	Traçage au manganèse.....	85
3.3	Validation chez l'Homme	86
3.3.1	Comparaison avec l'histologie	86
3.3.2	Comparaison avec la dissection.....	87
3.4	Nécessité d'optimiser les paramètres de tractographie.....	91
Chapitre 4.	Optimisation par algorithme génétique	95
4.1	Les problèmes d'optimisations.....	96
4.2	Les algorithmes métaheuristiques.....	96
4.2.1	Algorithmes s'inspirant de l'évolution.....	97
4.3	Application des algorithmes génétiques en tractographie	99
Partie II.	Méthodes et contributions	103
Chapitre 5.	Evaluation de la tractographie en référence à la dissection selon Klingler	107
5.1	Format des données.....	109

5.2	Comparaison volume/volume	111
5.2.1	Transformation en volume	111
5.2.1.1	Données de tractographie déterministe	111
5.2.1.2	Données de tractographie probabiliste	112
5.2.1.3	Données de la vérité terrain (triangulations)	113
5.2.2	Métriques de comparaison de volumes	114
5.3	Comparaison surface/surface	115
5.3.1	Transformation en surfaces	115
5.3.1.1	Données de tractographie déterministe	115
5.3.1.2	Données de tractographie probabiliste	117
5.3.2	Métriques de comparaison de surfaces	118
5.4	Application à l'objet test 3D	120
5.4.1	Géométrie du faisceau	120
5.4.2	Acquisitions IRM	120
5.4.3	Tractographie de l'objet test	121
5.4.3.1	Correction des courants de Foucault	121
5.4.3.2	Reconstruction DTI	121
5.4.3.3	Reconstruction BEDPOSTX (Ball-and-sticks)	122
5.4.3.4	Algorithmes de tractographie	122
5.4.3.5	Optimisation manuelle de deux paramètres de tractographie	123
5.4.3.1	Placement des ROIs	124
5.4.4	Acquisition scanner laser	124
5.4.5	Recalage	124
5.4.6	Comparaison des données	126
5.5	Application au cerveau post mortem	127
5.5.1	Acquisitions IRMd 7T	127
5.5.2	Tractographie des données anatomiques	128
5.5.2.1	Reconstruction Qball	128
5.5.2.2	Reconstruction CSD	128
5.5.2.3	Reconstruction BEDPOSTX	129
5.5.2.4	Algorithmes de tractographie	129
5.5.2.5	Optimisation manuelle de deux paramètres de tractographie	129
5.5.2.6	Faisceaux reconstruits – positionnement des ROIs	129
5.5.3	Acquisition anatomique IRM 3T	130
5.5.3.1	Préparation et fixation dans les platines	130
5.5.3.2	Acquisition IRM T1 3T	131
5.5.4	Dissection et acquisitions scanner laser	131
5.5.5	Recalage	132
5.5.5.1	Recalage Tractographie (IRM 7T) – IRM T1 3T	132

5.5.5.2	Recalage surfaces du scanner laser – IRM T1 3T	132
5.5.5.3	Sélection des <i>troncs</i> des faisceaux.....	133
5.5.6	Comparaison des données	133
Chapitre 6.	Résultats d'évaluation	137
6.1	Evaluation de la qualité du recalage.....	138
6.1.1	Faisceau U1	138
6.1.2	Données anatomiques.....	138
6.2	Optimisation manuelle des paramètres.....	141
6.2.1	Algorithme EuDX	141
6.2.2	Algorithme Streamline	143
6.3	Evaluation de la tractographie.....	145
6.3.1	Evaluation quantitative de la tractographie	145
6.4	Evaluation qualitative de la tractographie.....	147
6.5	Discussion.....	151
6.5.1	La dissection Klingler comme vérité terrain	151
6.5.2	Les méthodes de comparaisons proposées	154
6.5.3	Application aux données	156
6.5.1	Effet de l'optimisation manuelle des paramètres de la tractographie.....	157
6.6	Conclusion.....	159
Chapitre 7.	Optimisation de la tractographie par algorithme génétique.....	163
7.1	Reconstruction par DTI.....	164
7.2	Les paramètres à optimiser	164
7.3	Structure de l'AG utilisé.....	166
7.3.1	Espace de recherche	166
7.3.1.1	Intervalles des paramètres FA et PA	166
7.3.1.2	Intervalles des paramètres AC et LM.....	166
7.3.1.3	Intervalle du paramètre NF.....	166
7.3.2	Initialisation.....	167
7.3.3	Progression et critères d'arrêt.....	167
7.4	Vérité terrain et fonction objectif	168
7.5	Opérateurs génétiques	168
7.5.1	Sélection des individus à croiser	168
7.5.2	Croisement.....	168
7.5.2.1	Appariement	169
7.5.2.2	Opérateur de croisement.....	172
7.5.3	Mutation	173
7.6	Ajustement des paramètres de l'AG.....	174

7.7	Etude de convergence et de reproductibilité.....	175
7.8	Application de l'optimisation par AG aux données	177
7.8.1	Implémentation et parallélisation de l'AG	177
7.8.1.1	Implémentation.....	177
7.8.1.1	Parallélisation	177
Chapitre 8.	Résultats d'optimisation	181
8.1	Ajustement des paramètres de l'AG.....	182
8.2	Tests de convergence et de reproductibilité	184
8.3	Optimisation des paramètres de l'algorithme Streamline.....	185
8.3.1	Résultats quantitatifs	185
8.3.2	Evaluation qualitative de l'optimisation.....	188
8.4	Discussion.....	191
8.4.1	Algorithme génétique	191
8.4.2	Optimisation des paramètres de tractographie.....	193
8.4.3	Limites du DTI.....	194
8.5	Conclusion.....	196
Conclusion générale		197
Bibliographie.....		201
Production scientifique.....		213

Liste des Tableaux

Tableau 2.1 Exemples de valeurs de MD et de FA calculée dans différentes régions du cerveau chez des sujets sains. (Chabert and Scifo, 2007).....	65
Tableau 5.1. Matrice de confusion.	114
Tableau 6.1. Ajustement manuel de deux paramètres de tractographie (pas et nombre de germes par voxel) de l’algorithme EuDX basé sur le DTI appliqué au faisceau U1 de l’objet test (en haut), EuDX basé sur la reconstruction CSD appliquée au faisceau AF (au milieu) et EuDX basé sur la reconstruction CSD appliquée au faisceau UF. Le jeu de paramètres produisant la meilleure valeur de Dice est indiqué en gras et a été retenu dans les étapes suivantes.	142
Tableau 6.2. Ajustement des paramètres de tractographie (pas et nombre de <i>streamlines</i>) de l’algorithme Streamline de DSI Studio basé sur le DTI appliqué au faisceau U1 de l’objet test (en haut), au faisceau AF (au milieu) et au faisceau UF (en bas). Le jeu de paramètres produisant la meilleure valeur de Dice est indiquée en gras et a été utilisé dans les étapes suivantes.....	144
Tableau 6.3. Évaluation quantitative des algorithmes de tractographie: une valeur de 100% pour les métriques utilisées pour la comparaison des volumes correspond à un chevauchement parfait; une distance égale à 0 mm des métriques de surfaces correspond au chevauchement parfait.....	146
Tableau 7.1. Bornes des intervalles de recherche de l’AG utilisant le faisceau U1 de l’objet test et les faisceaux anatomiques AF et UF.....	167
Tableau 7.2. Exemple de génération initiale et tri par l’AG d’une population de 12 individus ayant 5 paramètres (FA, AC, PA, LM, NF). Les 6 derniers individus laisseront leur place à des nouveaux issus de croisement des 6 premiers.....	171
Tableau 7.3. Croisement des individus de l’exemple présenté dans le Tableau 7.2. Ce tableau montre un couple sélectionné pour croisement (père en vert et mère en rouge) donnant naissance à deux nouveaux individus (descendants). Le point de croisement (marqué par deux flèches) correspondant au paramètre PA a été légèrement changé chez les descendants par extrapolation.	173
Tableau 7.4. Mutation des paramètres (jaune) avec un taux de 20%, du même exemple de population donnée dans les tableaux précédents.	174
Tableau 7.5. Les différentes valeurs de taille de la population et des taux de mutations testés	175
Tableau 8.1. Faisceau U1 de l’objet test: Ajustement des principaux paramètres de l’AG en testant différentes configurations entre la taille de la population et le taux de mutation. Chaque valeur du tableau est la moyenne de la configuration répétée 10 fois avec [std] étant l’écart type. <i>Indiv</i> est le nombre total moyen d’individus générés jusqu’à la convergence.	182
Tableau 8.2. Faisceau AF : Ajustement des principaux paramètres de l’AG en testant différentes configurations entre la taille de la population et le taux de mutation. Chaque valeur du tableau est la moyenne de la configuration répétée 10 fois avec [std] étant l’écart type. <i>Indiv</i> est le nombre total moyen d’individus générés jusqu’à la convergence.....	183

Tableau 8.3. Première expérimentation Vérité terrain 1. Test de convergence répété 16 fois.	184
Tableau 8.4. Deuxième expérimentation Vérité terrain 2. Test de convergence répété 16 fois.	184
Tableau 8.5. Faisceau U1 de l'objet test : Moyenne et écart type des jeux optimaux des paramètres de tractographie trouvé par l'AG (calcul répété 10 fois) avec la configuration suivante : Population = 24 et Mutation = 20%.....	185
Tableau 8.6. Faisceau AF : Moyenne et écart type des jeux optimaux des paramètres de tractographie trouvé par l'AG (calcul répété 10 fois) avec la configuration suivante : Population = 24 et Mutation = 30%.....	185
Tableau 8.7. Faisceau UF : Moyenne et écart type des jeux optimaux des paramètres de tractographie trouvé par l'AG (calcul répété 10 fois) avec la configuration suivante : Population = 24 et Mutation = 30%.....	185

Liste des figures

Figure 1.1 Vues supérieure (a) et latérale gauche de l'encéphale (b). http://www.e-cancer.fr	39
Figure 1.2 Illustration d'un neurone avec ses principaux constituants. http://slideplayer.fr	40
Figure 1.3 Illustration des différentes catégories de fibres blanches cérébrales sur une coupe coronale. http://slideplayer.fr/	41
Figure 1.4 Exemple de tractographie IRM <i>in vivo</i> du corps calleux recalée dans l'espace de l'IRM pondérée en T1. Les couleurs indiquent la direction des fibres. Du fait des limitations de la tractographie par DTI, seule une partie des fibres calleuses est visualisée, médialement au croisement avec la corona radiata.	42
Figure 1.5 Illustration de faisceaux d'association sur une représentation latérale du cerveau. (Gray and Lewis, 1918).....	42
Figure 1.6 Exemple de tractographie IRM <i>in vivo</i> du faisceau longitudinal supérieur gauche recalé dans l'espace de l'IRM pondérée en T1.....	43
Figure 1.7. Exemple de tractographie IRM <i>in vivo</i> du faisceau Unciné droit recalé dans l'espace de l'IRM pondérée en T1.	44
Figure 1.8 Exemple de tractographie IRM d'un faisceau cortico-spinal recalé dans l'espace de l'IRM pondérée en T1.....	44
Figure 1.9 Dissection selon la méthode de Klingler des fibres blanches cérébrales d'un hémisphère droit. (a) : cortex cérébral en place ; (b) : visualisation du faisceau arqué (flèches) ; (c) : segment de faisceau arqué isolé montrant qu'il est possible de détacher les fibres. Laboratoire d'anatomie, Université François-Rabelais de Tours.	47
Figure 1.10 Illustration des processus de transport axonale rétrograde et antérograde.	48
Figure 1.11 Illustration d'une coupe fine des fibres blanches cérébrales (en haut à gauche) organisées de manière parallèle. L'épaisseur des flèches (en haut à droite) est proportionnelle aux indices de réfraction selon chaque direction. (Larsen et al., 2007).	50
Figure 1.12 Reconstruction des fibres sur 4 coupes sagittales (images colorées en haut de la figure) d'un cerveau de rat en utilisant l'OCT et leurs images équivalentes (en bas de la figure) prises par microscope. (Wang et al., 2011).....	51
Figure 1.13 Principe de l'OCT montrant l'onde émise ainsi que son absorption, dispersion et réflexion par le tissu. http://www.cardiolefrog.fr/	52
Figure 2.1 Mouvement Brownien de la particule rouge qui entre en collision avec d'autres particules présentes dans le milieu. http://dreamstime.com	56
Figure 2.2. Illustration de deux types de diffusion des molécules d'eau dans les tissus biologiques : restreinte isotrope (rouge) en milieu intracellulaire et restreinte anisotrope en milieu extracellulaire (bleu). D'après (Poupon and Bloch, 1999).....	58
Figure 2.3. Illustration de la précession du spin à la vitesse angulaire de Larmor ω_0 . https://fr.wikipedia.org/wiki/Précession_de_Larmor	59

Figure 2.4. Les deux courbes représentent la relaxation longitudinale régie par le temps T1 (gauche) et la relaxation transversale régie par le temps T2 (droite). https://irmanevrisme.wordpress.com/category/lirm/	60
Figure 2.5 Principe de la séquence pondérée en diffusion, spin écho à gradient de champ magnétique pulsé (PGSE) : Les spins immobiles (flèches noires) sont déphasés par le premier gradient et marqués selon leur position. Après l'impulsion à 180° le second gradient rephase parfaitement ces spins immobiles, tandis que les spins qui ont diffusé (flèches grises) ne sont pas bien rephasés impliquant un écho de plus petite amplitude (écho représenté par un trait discontinu). D'après (Chabert and Scifo, 2007).....	62
Figure 2.6 Exemple d'images IRMd avec des valeurs b différentes de 0 à 3000 s/mm ² . http://mriquestions.com/what-is-the-b-value.html	63
Figure 2.7. Représentation du déplacement d'une molécule d'eau (schéma de gauche) entravé par les fibres et du tenseur sous forme d'ellipsoïde (Schéma de droite) indiquant la direction principale (ϵ_1) de déplacement. ϵ_1 étant le vecteur propre associé.....	64
Figure 2.8. Exemple d'une carte FA où l'intensité du niveau de gris indique le degré d'anisotropie (les voxels sombres reflètent une diffusion isotrope de forme sphérique et les voxels clairs reflètent une diffusion anisotrope de forme allongée. http://neuroimaging.tau.ac.il/ya/research1.html	65
Figure 2.9. Reconstruction du corps calleux avec un modèle tensoriel simple (à gauche) et avec un modèle double-tensoriel (à droite). D'après (Malcolm et al., 2010) . La tractographie obtenue depuis le modèle tensoriel simple « perd » les radiations calleuses latérales en raison de son incapacité à résoudre les croisements de fibres.	67
Figure 2.10. A partir de la représentation graphique du signal mesuré, exemples de reconstruction DTI (cercle rouge), où l'on ne distingue aucune direction privilégiée et d'une reconstruction Ball and sticks avec une distinction de deux directions différentes. https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/fdt2.pdf	68
Figure 2.11. Illustration de différentes configurations de fibres qui représentent des cas fréquents au sein du voxel (première colonne). La deuxième colonne montre le motif de dispersion correspondant à chaque configuration, la troisième et quatrième colonne représentent respectivement le tenseur et sa direction principale qui en résulterait : ces directions sont identiques pour les 4 premières configurations et il existe une perte d'anisotropie pour les croisements. La cinquième colonne montre les fODF et la dernière, la variation directionnelle du signal pondéré en diffusion avec une pondération en diffusion fixe. Johansen-Berg and Behrens, 2009.....	70
Figure 2.12. Illustration de la FRT de l'atténuation du signal S ($b=1000$ s/mm ²) d'une seule direction de fibre (gauche) et de deux directions de fibres orthogonales (droite). Les directions réelles des fibres sont représentées par les lignes et les tubes représentent les maximums détectés.....	71
Figure 2.13. (a) : Interpolation (lisse) des orientations dans les voxels : les fibres ont une trajectoire qui est la résultante des directions principales des voxels voisins. (b) : interpolation par plus proche voisin telles que celle utilisée par FACT : les fibres ont une trajectoire (vert et rouge) qui suit tout au long du voxel la direction principale (traits noirs) sans dépendre de celle des voxels voisins. D'après (Johansen-Berg and Behrens, 2009).....	72
Figure 2.14. Deux types de critères d'arrêts : une FA très faible (gris foncé : A) et une courbure importante (B). Les flèches bleues représentent les orientations des fibres dans chaque pixel (Mori, 2007).....	73

Figure 2.15. Exemple de tractographie probabiliste représentée en couleur (rouge : forte probabilité et jaune : faible probabilité). La région germe est située au niveau de la croix verte. https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide	74
Figure 2.16. Illustration des reconstructions de tractographie déterministe et probabiliste des mêmes données. (a) La tractographie déterministe génère une seule ligne (en jaune) entre le point de départ (A) et le point d'arrivée (Z) alors que la tractographie probabiliste (b) en génère trois à partir des PDF. En (c) il est montré un cas de figure où la tractographie déterministe s'arrête à un point où la courbure est haute (ligne jaune) alors que la tractographie probabiliste a réussi à continuer. Les chiffres correspondent à la probabilité de chaque voxel d'être connecté aux régions d'intérêt. D'après (Garyfallidis, 2012).....	74
Figure 2.17. Trois exemples de sélection des <i>streamlines</i> par ROI d'inclusion (en haut), d'exclusion (en bas) ainsi que par opération « OU » logique (à droite). Dans le premier cas, les fibres sélectionnées sont les fibres traversant les ROI #1 et ROI #2. Les fibres sélectionnées dans le 2 ^{ème} cas sont celles traversant la ROI #1 seulement, les fibres rouges sont rejetées. Dans le cas de l'opération logique « OU » toutes les fibres traversant soit la ROI #1 ou bien la ROI #2 sont sélectionnées. D'après (Mori and Crain, 2005)	75
Figure 3.1. Objet test synthétique FiberCup (a) placement des points germes indiqués par les numéros sur l'acquisition IRMd avec la résolution de 3×3×3 mm ³ . (b) : les mêmes points germes sur une acquisition IRMd de résolution 6×6×6 mm ³ . (c) et (d) : Vérités terrain des fibres pour les deux acquisitions. D'après (Fillard et al., 2011).....	83
Figure 3.2. Représentation d'une section coronale de l'hémisphère d'un singe rhésus montrant des fibres marquées (régions lumineuses). Ces fibres ont été identifiées avec autoradiographie suite à l'injection d'acides aminés marqués par des isotopes dans le gyrus parahippocampique. (Ligne blanche = 5 mm). D'après (Schmahmann et al., 2007).	85
Figure 3.3. Coupes axiales montrant les variations des régions marquées par le manganèse (isosurfaces en bleu) en fonction du seuil appliqué. Superposition des cartes <i>t-maps</i> sur l'IRM anatomique. D'après (Knösche et al., 2015).....	86
Figure 3.4. (ii) Tractographie du faisceau IFOF issue de l'atlas (moyenne sur des reconstructions par DTI). (iii) Dissection du faisceau IFOF. Les lettres indiquent la similarité entre les deux images (Lawes et al., 2008).	88
Figure 3.5. Méthode de reconstruction des fibres du faisceau UF disséquées. Sa surface (rouge) est visible sur l'image IRM. (Kier et al., 2004a).	88
Figure 3.6. Reconstruction par FIBRASCAN de l'AF dans le référentiel de l'IRM <i>ex vivo</i> . (A) Un hémisphère humain est préparé pour dissection et fixé dans une boîte incluant quatre points repères (points rouges). (B) L'hémisphère est d'abord acquis par IRM sur laquelle les points repères apparaissent en hypersignal. (C) A chaque étape de dissection : acquisition itératives des surfaces et des textures, projection des textures sur les surfaces, puis segmentation du faisceau AF. (D). Recalage dans l'espace de l'IRM en utilisant les points repères. (d'après Zemmoura et al., 2014).	90
Figure 4.1. Représentation du processus d'optimisation où $f(x)$ est la fonction à maximiser/minimiser et (x_1, x_2, \dots, x_n) , sont les variables d'entrée à optimiser.	96
Figure 4.2. Illustration de l'optimisation par une métaheuristique M avec un échantillonnage probabiliste qui tente de trouver le minima global G sans se trouver bloqué dans un minima local L. C'est un problème	

d'optimisation difficile ayant une discontinuité D.	
https://fr.wikipedia.org/wiki/Métaheuristique#/media/File:Optimisation_difficile.svg	96
Figure 4.3. Diagramme classifiant les méthodes les plus connues des métaheuristiques. Une méthode présentée à cheval sur plusieurs catégories signifie qu'elle peut appartenir à l'une ou l'autre catégorie.	97
Figure 4.4. Diagramme d'un algorithme génétique.	99
Figure 4.5. (a) Une vérité terrain utilisé pour comparer les reconstructions tractographiques des méthodes de GeneTrack (b) et celle de Friman (c). La couleur magenta indique les fibres initialisées par la ROI de gauche et le cyan indique les fibres initialisées par la ROI de droite. D'après (Wu et al., 2009).	100
Figure 5.1. Exemple des trois types de données à comparer : (a) la vérité terrain sous forme de surface triangulée acquise par le scanner laser. (b) Un résultat de tractographie déterministe sous forme de <i>streamlines</i> colorées selon leur direction. (c) Un résultat de tractographie probabiliste sous forme de volume où chaque voxel est associé à sa probabilité de connexion avec la région d'intérêt (bleu : connexion peu probable ; rouge : connexion très probable).	110
Figure 5.2. Illustration de la transformation des <i>streamlines</i> (lignes en rouge) en voxels (carrés gris) avec une résolution spatiale de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ (a), et avec une résolution spatiale de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ sans interpolation des points (b), puis après interpolation (points noirs, (c). Sans interpolation, il existe des trous dans l'objet voxelisé qui disparaissent après interpolation.	112
Figure 5.3. Illustration de l'interpolation des points originaux (noirs) de la <i>streamline</i> (bleue) avec un même nombre de points et un pas P variable, P étant inférieur ou égal à 1 mm. Les points rouges sont ajoutés.	112
Figure 5.4. Illustration de la transformation en voxels (Carrés gris) des triangles sans interpolation des points (a) et puis après interpolation (b) (points blanc).	113
Figure 5.5. Représentation des volumes estimés par la tractographie (jaune) et celui de la vérité terrain (bleu) et des métriques mesurant leur similarité.	114
Figure 5.6 Exemple de deux triangulations différentes. (a) une triangulation qui n'est pas de Delaunay: il existe des points à l'intérieur des triangles (points rouges) ; (b) une triangulation de Delaunay.	116
Figure 5.7. Exemple en 2 dimensions de la reconstruction de la surface d'un nuage de points S par α shape. (a) : construction de la DT ; (b) simplification de la DT en supprimant les deux triangles dont le rayon du cercle circonscrit est supérieur à α ; (c) détermination des bords du complexe α en supprimant l'élément (rouge) du triangle ayant un cercle circonscrit non vide.	117
Figure 5.8. Six exemples d'alpha shape de points générés aléatoirement sur la surface de deux anneaux. De haut en bas et de gauche à droite, le seuil α diminue. La figure en haut à gauche est celle d'un α très grand (enveloppe convexe). http://people.mpi-inf.mpg.de/~jgiesen/tch/sem06/Celikik.pdf	117
Figure 5.9. Illustration des plus proches (min) distances entre la surface de référence P (courbe rouge) et la surface Q (courbe noire). La plus grande de ces distances correspond à H_d	118
Figure 5.10. Objet test incluant les différentes configurations de faisceaux de fibres synthétiques et montrant le faisceau U_1 utilisé dans ce travail (flèche rouge)	120
Figure 5.11. Installation de l'objet test dans l'antenne 32 canaux de l'IRM.	121
Figure 5.12. Diagramme montrant le calcul de QA à partir d'une SDF (valeur max). Le contour extérieur rouge représente la SDF, le cercle au centre représente la composante isotrope estimée par la valeur minimale de la SDF. (Garyfallidis, 2012)	123

Figure 5.13. Exemple d'acquisition surfacique au scanner laser d'un faisceau de l'objet test.....	124
Figure 5.14. Schéma récapitulant les processus d'acquisition, de transformation et de recalage du faisceau U1 de l'objet test utilisant la tractographie IRM (en haut) et le scanner laser (en bas).....	126
Figure 5.15. Hémisphères fixés dans les platines en pvc en utilisant de la paraffine. Les points rouges correspondent à des dépressions pouvant être localisées par le scanner laser à chaque étape de dissection (repères).....	131
Figure 5.16. (a) Représentation des étapes de reconstructions de l'UF droit par tractographie (en haut) et par scanner laser (en bas, dissection itérative Klingler). (b) Etapes de reconstructions de l'AF gauche par tractographie (en haut) et par scanner laser (en bas, dissection itérative Klingler).	134
Figure 6.1. Superposition des deux volumes issus de l'acquisition scanner laser (surfaces transformées apparaissant en rouge) et de l'IRM pondérée en T1 (jaune) du faisceau U1 de l'objet test.	138
Figure 6.2. Evaluation qualitative du résultat de recalage des points repères acquis dans l'espace du scanner laser (croix vertes) et des centres de gravité des billes extraites à partir des images IRM T1 (cercles noir). La surface acquise avant dissection par le scanner laser (noir) apparaît bien superposée sur la surface du volume IRM (rouge). La partie en rouge restante correspond à la partie fixée dans la paraffine non accessible par le scanner laser. La ligne de 7 mm correspond au diamètre des billes.	139
Figure 6.3. Superposition des deux volumes recalés des deux hémisphères. Le volume de diffusion (IRM 7T) est visible en rouge et celui de référence (IRM 3T) en niveaux de gris.	140
Figure 6.4. Données du faisceau U1 de l'objet test.....	148
Figure 6.5. Données du faisceau AF de l'hémisphère gauche.....	149
Figure 6.6. Données du faisceau UF de l'hémisphère droit.	150
Figure 6.7.	152
Figure 6.8. Résultats de tractographie d'un patient ayant une tumeur. La figure montre des vues antérieures 3D du faisceau corticospinal reconstruit par huit équipes de recherche utilisant des méthodes de tractographie différentes. Chaque vue présente les faisceaux (jaune: côté de la tumeur, orange: côté controlatéral) superposées sur une image IRM axiale et coronale pondérée en T2, ainsi que des modèles de surface 3D de la tumeur (jaune clair), de la nécrose (rose), de l'œdème (bleu clair) et des ventricules latéraux (bleu foncé). Les équipes sont identifiées par un nombre, de 1 à 8, dans le coin supérieur gauche de chaque vue. (Pujol et al., 2015).	153
Figure 7.1. Raccordement des lignes qui constituent la fibre, à l'échelle du voxel, par évaluation de la consistance géométrique (angle de courbure δ), qui est l'angle de croisement entre les deux vecteurs propres des voxels adjacents. (Chung et al., 2011).....	165
Figure 7.2. Exemple de la technique de sélection des individus – ici 6 - à croiser « roulette wheel » avec pondération des indices de qualité allant de 1 à 6. Les nombres dans les secteurs correspondent à l'indice de qualité de l'individu (pourcentage), l'aire assignée à chaque individus est proportionnelle à son indice de qualité. Un couple d'individus (père et mère) est sélectionné en faisant tourner la roue deux fois.	170
Figure 7.3. Exemple d'une sélection aléatoire avec pondération des rangs. Les nombres sur les secteurs correspondent à la probabilité C_i	172
Figure 7.4. Les deux ensembles de paramètres de la tractographie utilisées pour construire les vérités terrain artificielles pour l'évaluation de la convergence et la reproductibilité de l'AG. (a) : résultat de	

tractographie (<i>streamlines</i>) produite par les ensembles de paramètres. (b) : transformation en volumes de ces <i>streamlines</i> pour calculer la fonction objectif à maximiser par l'AG (Dice).....	176
Figure 8.1. Faisceau U1 : Optimisation par AG des paramètres de tractographie (algorithme Streamline) avec une valeur de Dice maximale = 74,32%.....	186
Figure 8.2. Faisceau AF : Optimisation par AG des paramètres de tractographie (algorithme Streamline) avec une valeur de Dice maximale = 59,70%.....	187
Figure 8.3. Faisceau UF : Optimisation par AG des paramètres de tractographie (algorithme Streamline) avec une valeur de Dice maximale = 70,92%.....	188
Figure 8.4. (a) : résultats de la tractographie déterministe de l'algorithme Streamline de DSI Studio basé sur le DTI utilisant les paramètres par défaut du logiciel adaptés automatiquement aux données. (b) : résultats de la tractographie utilisant les paramètres optimisés manuellement en variant le pas et le nombre de <i>streamlines</i> . (c) : résultats de la tractographie utilisant les paramètres optimisés automatiquement par l'AG.....	189

Liste des annexes

- Annexe A : Optimisation manuelle des paramètres 217
- Annexe B : Dissection du cerveau post mortem 220
- Annexe C : Reconstruction HARDI..... 222
- Annexe D : Algorithme génétique..... 223
- Annexe E : Interface graphique « TractoRecon » (PyQT5)..... 225

Introduction générale

L'exploration structurelle du cerveau humain et de ses connexions suscite un grand intérêt dans la communauté scientifique. Les fibres blanches cérébrales sont organisées en faisceaux liant différentes aires corticales et sous corticales et leur reconstruction pourrait être d'un grand intérêt tant en clinique qu'en recherche.

La tractographie par Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) est l'unique méthode qui permet de décrire l'organisation des faisceaux de fibres de la substance blanche du cerveau *in vivo*. Cette technique est basée sur l'IRM de diffusion (Le Bihan et al., 1986) et sur des modèles de reconstruction qui déterminent, dans chaque voxel de l'image une ou plusieurs directions principales de diffusion, censées représenter celle des fibres. L'algorithme de tractographie suit ensuite pas à pas ces directions principales et reconstruit en 3D les faisceaux de fibres sous-jacents. Il existe principalement deux types d'algorithmes, déterministes et probabilistes dont les résultats peuvent être représentés sous deux formes différentes :

- Les algorithmes déterministes produisent des résultats sous forme de lignes constituées de suites de points,
- Les algorithmes probabilistes représentent les résultats sous forme de volumes dans lesquels chaque voxel est associé à sa probabilité d'être connecté à une région donnée.

Problématiques

Bien que la tractographie soit l'unique méthode capable de reconstruire les fibres blanches cérébrales *in vivo* et de manière non invasive, elle repose sur la modélisation de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus cérébraux. Ceci l'expose à des contraintes, liées d'une part à l'acquisition IRM (bruit, résolution spatiale, artefacts, etc.), et d'autre part à l'architecture complexe des fibres (croisements). De plus, les méthodes tractographiques reconstruisent indirectement les directions de fibres en utilisant des modèles et méthodes mathématiques variées. Ils incluent plusieurs paramètres qui nécessitent un ajustement préalable, ce qui peut produire des résultats eux aussi différents. Il apparaît donc nécessaire de les valider par comparaison à une vérité terrain, avant utilisation en routine clinique.

Objectifs

L'objectif de ce travail de thèse est la définition d'une approche de comparaison quantitative de la tractographie par IRM de diffusion avec une vérité terrain, représentant l'anatomie effective des faisceaux de fibres. Afin de reconstruire une telle vérité terrain, notre laboratoire a développé une méthode, FIBRASCAN (Zemmoura et al., 2014), permettant l'acquisition des faisceaux de fibres blanches à partir de la dissection selon Klingler (Ludwig and Klingler, 1956). Pour un individu donné, les faisceaux issus de tractographie pourront ainsi être comparés avec leur reconstruction à partir de dissection.

L'outil utilisé pour acquérir les fibres disséquées selon FIBRASCAN est un scanner laser surfacique qui produit des surfaces triangulées représentant la surface de la pièce en cours de dissection. Par ailleurs, la tractographie IRM reconstruit les faisceaux de fibres sous forme de lignes, constituées de suites de points, ou

de volumes contenant des probabilités de connectivité de certaines régions du cerveau à d'autres. Par conséquent, afin de pouvoir comparer quantitativement un résultat de tractographie IRM à son équivalent provenant de dissection (sa vérité terrain), il est nécessaire de les transformer en une même représentation. Une fois les données représentées sous une forme unique et recalées sur un même référentiel, il convient de définir des métriques permettant leur comparaison quantitative.

Il s'agit donc de développer, dans un premier temps, une méthode permettant la transformation puis la comparaison quantitative entre tractographie et dissection. Dans un deuxième temps, cette méthode sera combinée à un algorithme d'optimisation génétique afin de déterminer le jeu de paramètres produisant une reconstruction tractographique optimale.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre du projet Fibratlas, financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Ce projet multidisciplinaire, qui vise à valider la tractographie IRM *in vivo* et *ex vivo* chez l'homme, en la comparant à la dissection, fait intervenir des experts issus de plusieurs domaines : médecine, imagerie, informatique, anatomie, neuropsychologie etc. Plusieurs organismes académiques y collaborent (INSERM U930, laboratoire d'informatique de l'université de Tours, CHRU de Tours, laboratoire d'anatomie université de Tours, Neurospin, Martinos Center for Biomedical Imaging).

Organisation du manuscrit

Le manuscrit est composé de deux grandes parties

Partie I

La première partie est constituée de quatre chapitres introduisant l'anatomie cérébrale et l'état de l'art des méthodes d'acquisition des fibres blanches ainsi que les méthodes de validation et d'optimisation de la tractographie :

- Chapitre 1 : *fibres blanches cérébrales et méthodes d'acquisition*

Dans ce chapitre nous commençons par décrire brièvement l'anatomie du cerveau à l'échelle macroscopique puis microscopique. Les faisceaux de fibres de substance blanche sont ensuite décrits. Leur rôle, ainsi que les pathologies les affectant, sont également abordés. Les techniques d'acquisitions destructives permettant d'étudier la substance blanche sont ensuite présentées.

- Chapitre 2 : *tractographie et IRM de diffusion*

Ce chapitre détaille le principe de fonctionnement de l'IRM de diffusion ; la séquence qui est nécessaire à l'obtention des reconstructions des trajectoires de fibres par tractographie. Les méthodes de reconstructions en tractographie ainsi que les différents types d'algorithme de tractographie (déterministes, probabilistes) y sont détaillés. Nous exposons, en fin de ce chapitre, les limites de la

tractographie par IRM ce qui a motivé les études de validations en utilisant différents types de vérités terrain.

- Chapitre 3 : *validation de la tractographie*

Les méthodes de validation de la tractographie y sont organisées par type de donnée utilisé comme vérité terrain : les objets test physiques et numériques, les modèles animaux et enfin la validation chez l'homme.

- Chapitre 4 : *optimisation par algorithme génétique*

Nous introduisons dans ce chapitre les méthodes d'optimisations basées sur une inspiration naturelle notamment les algorithmes génétiques. Des exemples d'application de ces algorithmes en tractographie sont ensuite donnés.

Partie II

La seconde partie est consacrée aux contributions de ce travail de thèse, elle est constituée de quatre chapitres ; deux exposent la méthode développée de comparaison de différentes représentations de la tractographie ainsi que ses résultats et discussion. Les deux derniers chapitres présentent et discutent la méthode d'optimisation par algorithme génétique (AG) des paramètres de tractographie :

- Chapitre 5 : *Evaluation de la tractographie en référence à la dissection selon Klingler*

Ce chapitre présente la méthode de comparaison développée dans ce travail qui permet de transformer puis de comparer quantitativement et qualitativement des reconstructions de tractographie avec la vérité terrain reconstruite par le scanner laser surfacique.

- Chapitre 6 : *Résultats d'évaluations*

Ce chapitre présente et discute les résultats des comparaisons de différentes méthodes de tractographie appliquées aux données issues d'un objet test et de faisceaux reconstruits à partir de la dissection de pièces anatomiques.

- Chapitre 7 : *Optimisation de la tractographie par algorithme génétique*

L'objectif de ce chapitre est la description de l'algorithme génétique mis en œuvre afin d'optimiser les paramètres de tractographie qui y sont détaillés. L'application de cet AG aux faisceaux reconstruits pour l'optimisation des paramètres d'un algorithme de tractographie déterministe est ensuite présentée. L'ajustement des paramètres de l'AG, son implémentation et sa parallélisation y sont également abordés.

- Chapitre 8 : *Résultats d'optimisation*

Ce chapitre présente et discute les résultats d'optimisations ; les paramètres optimaux de la tractographie y sont présentés pour chaque faisceau étudié. Les temps de convergence de l'AG sont aussi présentés.

Partie I. Etat de l'art : Fibres blanches cérébrales et validation de la tractographie

Chapitre 1

Chapitre 1. Fibres blanches cérébrales et méthodes d'acquisition.....	37
Introduction	37
1.1 Anatomie générale du système nerveux central	38
1.2 Faisceaux de substance blanche	41
1.2.1 Architecture des faisceaux.....	41
1.2.2 Pathologies et rôle des fibres blanches	45
1.3 Techniques d'acquisition des fibres blanches	46
1.3.1 Dissection	46
1.3.2 Traçage neuronal	48
1.3.3 Imagerie en lumière polarisée (PLI).....	49
1.3.4 Tomographie de cohérence optique.....	50

Chapitre 1. Fibres blanches cérébrales et méthodes d'acquisition

Introduction

L'étude des fibres blanches cérébrales par tractographie IRM ou par dissection anatomique demande des notions sur l'anatomie cérébrale, notamment celle des fibres. Celles-ci étant organisées en faisceaux connectant des régions différentes du cerveau. Chaque faisceau est impliqué dans une tâche précise telle que la motricité ou le langage...

Dans cette partie, nous introduisons l'anatomie cérébrale à l'échelle macroscopique et microscopique et décrivons, ensuite, l'organisation et l'architecture des fibres de la substance blanche cérébrale. Nous évoquons par ailleurs l'importance d'étudier l'anatomie des fibres et des exemples de pathologies les affectant. Nous présentons ensuite des méthodes d'acquisition des fibres.

1.1 Anatomie générale du système nerveux central

Le système nerveux central est composé de l'encéphale et de la moelle épinière baignés dans le liquide cérébro-spinal (LCS). L'encéphale est subdivisé en 3 parties, suivant une direction rostro-caudale (cf. Figure 1.1) :

- *Le cerveau*, formé du télencéphale et du diencephale. Le télencéphale correspond aux deux hémisphères cérébraux reliés par des commissures. Il représente la plus grande partie du cerveau. Le diencephale, pair et médian, est formé principalement par un ensemble de structures grises (hypothalamus, thalamus, épithalamus)
- *Le tronc cérébral*, lui-même constitué de trois étages (mésencéphale, métencéphale ou pont, myélocéphale ou moelle allongée),
- *Le cervelet*, rattaché au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux et situé en arrière de celui-ci, en dessous du cerveau.

La moelle épinière prolonge caudalement le tronc cérébral et est située dans le canal rachidien.

Le système nerveux central (SNC) est baigné par le LCS, liquide transparent constitué de 99% d'eau, qui le protège et le « nourrit ». Le LCS est situé dans deux zones anatomiques distinctes :

- le système interne, constitué par les quatre ventricules cérébraux : les ventricules latéraux droit et gauche, situés dans les hémisphères cérébraux, le troisième ventricule au niveau du diencephale et le quatrième ventricule, entre le tronc cérébral et le cervelet. Le LCS est sécrété par les plexus choroïdes situés dans les ventricules et circule de ventricule en ventricule via des communications : foramens interventriculaires entre ventricules latéraux et 3^{ème} ventricule, aqueduc cérébral entre 3^{ème} et 4^{ème} ventricule. Le LCS quitte alors le système ventriculaire via l'ouverture médiane du 4^{ème} ventricule, située entre cervelet et tronc cérébral pour gagner le système externe.
- le système externe, correspondant à l'espace sous arachnoïdien, est situé entre les deux couches de méninges molles, la pie-mère et l'arachnoïde. Cet espace reçoit le LCS quittant le système ventriculaire et comporte des expansions de l'arachnoïde, les villosités arachnoïdiennes qui permettent sa résorption dans le système veineux.

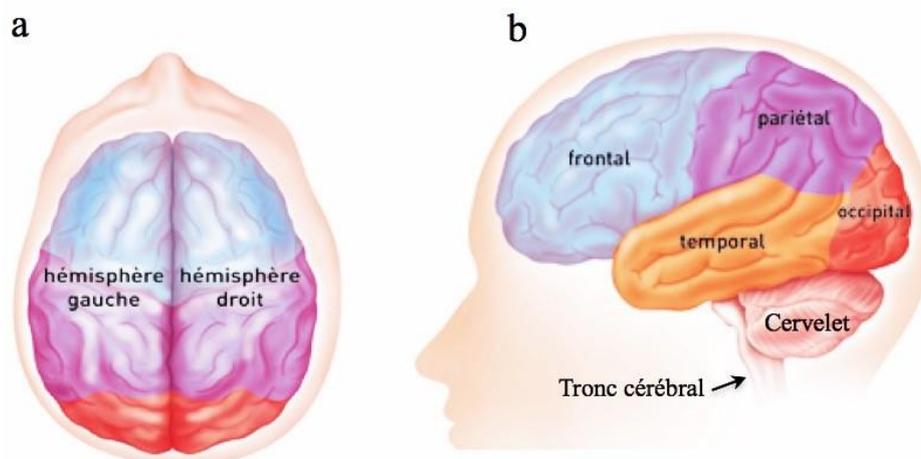


Figure 1.1 Vues supérieure (a) et latérale gauche de l'encéphale (b). <http://www.e-cancer.fr>

Les hémisphères cérébraux sont subdivisés en lobes, chacun étant préférentiellement impliqué dans certaines tâches :

- Le lobe frontal, responsable des tâches motrices (initiation et coordination), des tâches cognitives de haut niveau telles que la pensée et la résolution de problème ;
- Le lobe temporal, impliqué dans l'interprétation du langage et d'informations auditives, dans la mémorisation (hippocampe) ;
- Le lobe pariétal, traitant les informations sensorielles, le langage et l'attention. Il gère l'orientation et la perception spatiale ;
- Le lobe occipital, qui gère les informations visuelles ;
- L'insula, enfouie en profondeur, au fond de la fissure latérale du cerveau limitant les lobes frontal et temporal, impliquée dans les phénomènes émotionnels et végétatifs ;
- Le lobe limbique, situé à la face médiale de l'hémisphère, important pour les émotions, la mémorisation...

A l'échelle microscopique, le système nerveux est constitué notamment de deux types de cellules, les neurones (cellules nerveuses cf. Figure 1.2) et les cellules gliales. Les neurones assurent la réception, le traitement et la transmission des informations codées sous forme d'influx nerveux. Ils sont constitués d'un corps cellulaire, appelé aussi soma, de dendrites et d'un axone, ces derniers formant des prolongements à partir du corps cellulaire. Les axones sont parfois entourés par une gaine de myéline qui assure leur isolement électrique et augmente la vitesse de transmission de l'influx nerveux.

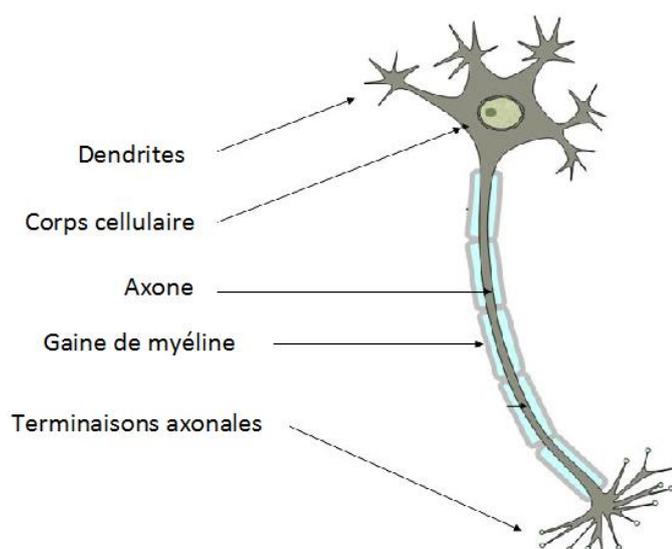


Figure 1.2 Illustration d'un neurone avec ses principaux constituants. <http://slideplayer.fr>

L'encéphale est constitué de substance grise, accumulation de corps cellulaires, et de substance blanche, correspondant à la juxtaposition des axones.

La substance grise est répartie à la surface des hémisphères cérébraux et du cervelet (cortex) et en profondeur (noyaux gris). Le cortex cérébral de l'homme contient environ 80% des corps cellulaires de tout le système nerveux. D'un point de vue topologique, il forme une couche continue située à la surface du cerveau et du cervelet. Cette couche, d'une épaisseur de 1 à 4,5 mm (Brodmann and Garey, 2006; Von Economo, 1927), est plicaturée, et comporte des sulci (sillons) limitant des gyri (circonvolutions) plus ou moins variable selon les individus. Les noyaux gris sont des regroupements de substance grise, situés à l'intérieur de l'encéphale. Ils comportent notamment le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus, le thalamus, le noyau subthalamique, la substance noire...

La substance blanche (SB) est comprise entre le cortex, les noyaux gris centraux et les ventricules. Composée d'axones qui établissent les connexions entre les corps cellulaires du cortex et d'autres parties du cerveau, elle est responsable de la transmission de l'influx nerveux et forme la majeure partie du volume cérébral. Les axones formant la substance blanche sont organisés en faisceaux dont l'anatomie et les moyens d'étude vont être envisagés.

1.2 Faisceaux de substance blanche

1.2.1 Architecture des faisceaux

Les fibres blanches cérébrales (axones) sont organisées en faisceaux classifiés en différentes catégories (Meynert, 1888): les faisceaux commissuraux, d'association et de projection (cf. Figure 1.3). Nous détaillons ces catégories en donnant un ou quelques exemples du principal faisceau de chaque catégorie.

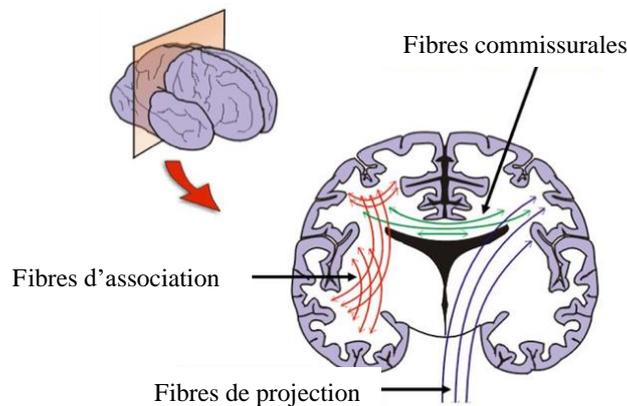


Figure 1.3 Illustration des différentes catégories de fibres blanches cérébrales sur une coupe coronale. <http://slideplayer.fr/>

- Faisceaux commissuraux :

Les faisceaux commissuraux relient les deux hémisphères (Figure 1.4). Le plus volumineux d'entre eux, le corps calleux (CC), est constitué de plusieurs centaines de millions de fibres (Aboitiz et al., 1992) qui relient des régions homotopiques (c'est à dire identiques dans les deux hémisphères) ou hétérotopiques des deux hémisphères (Innocenti, 1986). Il est composé de plusieurs parties, d'arrière en avant : le splénium, l'isthme, le corps, le genou et le rostre (appelé aussi bec).

Le CC permet le partage d'informations et la synchronisation inter hémisphériques.

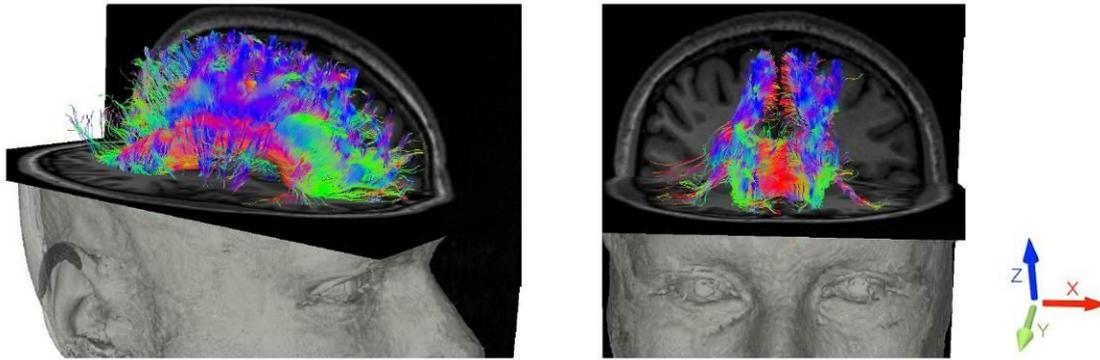


Figure 1.4 Exemple de tractographie IRM *in vivo* du corps calleux recalée dans l'espace de l'IRM pondérée en T1. Les couleurs indiquent la direction des fibres. Du fait des limitations de la tractographie par DTI, seule une partie des fibres calleuses est visualisée, médialement au croisement avec la corona radiata.

- Faisceaux d'association :

Les faisceaux d'association assurent la communication entre des aires corticales au sein d'un même hémisphère. Ils sont généralement classés en deux catégories, les faisceaux courts (fibres en U) et les faisceaux longs. Une illustration schématique des faisceaux d'association longs et courts est montrée sur la Figure 1.5.

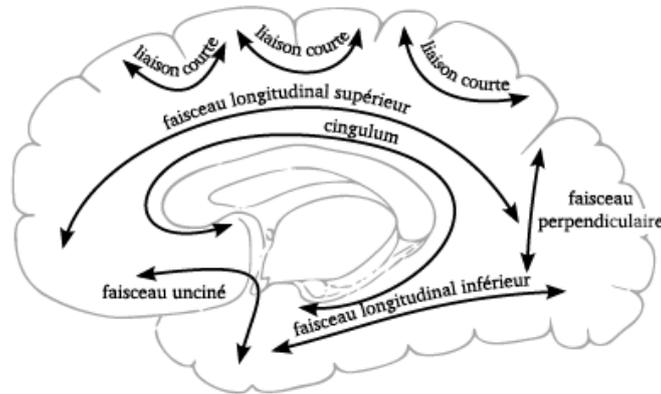


Figure 1.5 Illustration de faisceaux d'association sur une représentation latérale du cerveau. (Gray and Lewis, 1918).

Par exemple, le Faisceau Longitudinal Supérieur (SLF) (Figure 1.6) associe les lobes frontal, pariétal, et temporal. Sa description est variable selon les espèces et selon les auteurs.

Ainsi, il est constitué de 4 parties distinctes chez le singe (Schmahmann and Pandya, 2006): le SLF I, le SLF II, le SLF III et le SLF IV ou faisceau arqué (AF).

- le SLF I est la composante dorsale, qui provient du cortex pariétal médian supérieur et se termine dans le cortex dorso-médian du lobe frontal (Brodmann 6, 8; 9) et dans l'aire motrice supplémentaire ;

- le SLF II est la partie majeure du SLF et provient du cortex pariétal caudal-inférieur et se termine dans le cortex préfrontal dorso-latéral (aires 6, 8 et 46 de Brodmann) ;
- le SLF III est la composante ventrale qui provient du gyrus supramarginal appartenant au lobule pariétal inférieur et se termine dans le cortex ventral prémoteur et le cortex préfrontal (aires 6, 44 et 46 de Brodmann) ;
- le SLF IV ou AF provient du gyrus temporal supérieur (T1) et du sillon temporal supérieur et se termine dans le cortex préfrontal dorsal (aires 8 et 46 de Brodmann).

Une telle systématisation a été retrouvée en tractographie chez l'homme pour certains auteurs (Makris et al., 2005) alors qu'une organisation plus simple, en seulement 3 composantes est aussi décrite (Catani et al., 2005; Martino et al., 2013). Le SLF est alors subdivisé en :

- composante antérieure horizontale, reliant la région subcentrale à la région pariétale inférieure ;
- en composante postérieure, verticale entre régions pariétale inférieure et temporale postérieure ;
- et en composante profonde, médiale aux précédentes reliant la région frontale ventrale postérieure et temporale postérieure.

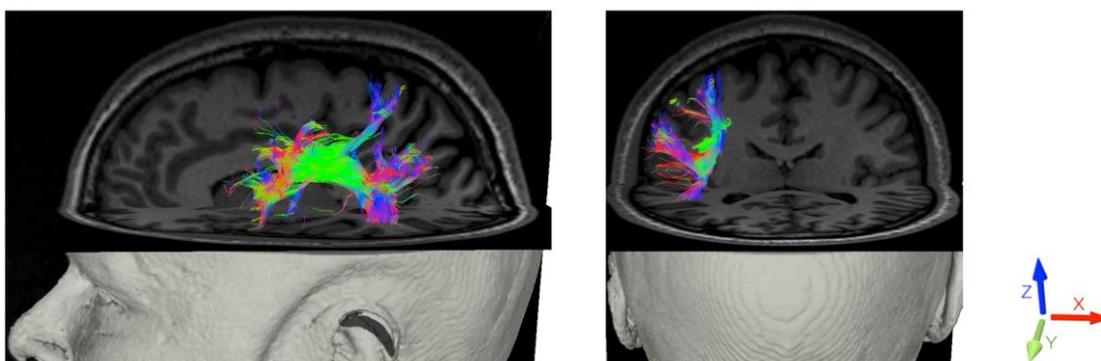


Figure 1.6 Exemple de tractographie IRM *in vivo* du faisceau longitudinal supérieur gauche recalé dans l'espace de l'IRM pondérée en T1.

Faisceau Unciné (UF)

Le faisceau unciné (Figure 1.7), relie le lobe temporal antérieur au cortex orbito-frontal médian et latéral (Catani et al., 2002; Schmahmann et al., 2007). Ce faisceau présente une asymétrie et il est plus grand dans l'hémisphère droit, ce qui indique une plus grande connectivité fronto-temporale droite (Highley et al., 2002). Il est considéré comme participant au système limbique, et comme étant une structure impliquée dans l'émotion et la mémoire (Gaffan and Wilson, 2008). Il possède un rôle dans la formation et la récupération de souvenirs épisodiques (Levine et al., 1998; Nestor et al., 2004) et est endommagé par la maladie d'Alzheimer (Yasmin et al., 2008).

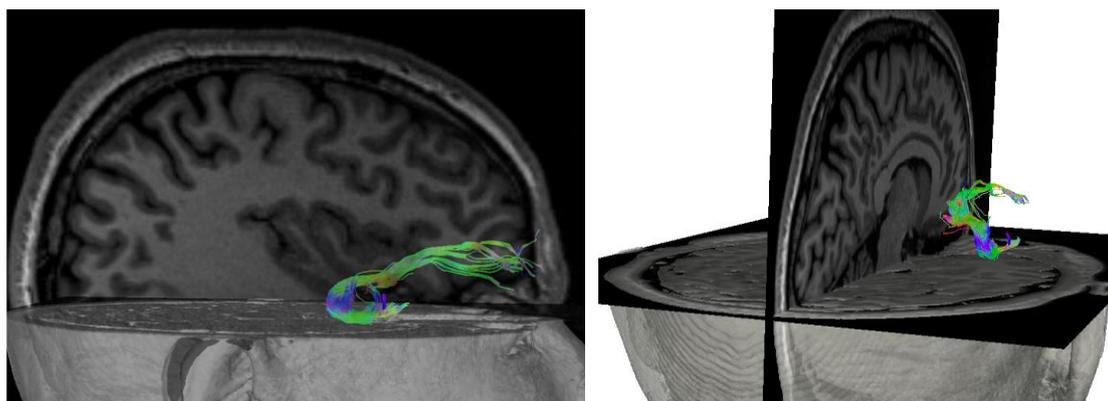


Figure 1.7. Exemple de tractographie IRM *in vivo* du faisceau Unciné droit recalé dans l'espace de l'IRM pondérée en T1.

- Faisceaux de projection :

Les faisceaux de projection relient le cortex cérébral avec les structures sous-corticales ou spinales et peuvent être ascendants ou descendants. Les principales fibres descendantes proviennent des cellules motrices, notamment les cellules pyramidales du cortex cérébral. Faisant partie de la couronne rayonnante (corona radiata), elles traversent le bras postérieur de la capsule interne. Ces fibres permettent la transmission des commandes motrices provenant du cortex moteur.

Les faisceaux ascendants permettent le transport de l'information somesthésique vers le cortex.

Les fibres du faisceau cortico-spinal (CST) (Figure 1.8) font partie de la corona radiata. Ces fibres continuent de descendre vers la moelle épinière, croisent la ligne médiane pour leur vaste majorité (décussation pyramidale) et forment le faisceau cortico-spinal latéral cheminant dans le faisceau latéral de la moelle épinière. Ce faisceau contrôle la motricité volontaire fine périphérique, notamment de la main. Les 20 % de fibres qui restent homolatérales forment la voie cortico-spinale ventrale, qui contrôle la motricité automatique des muscles cervicaux (tonus de posture axial).

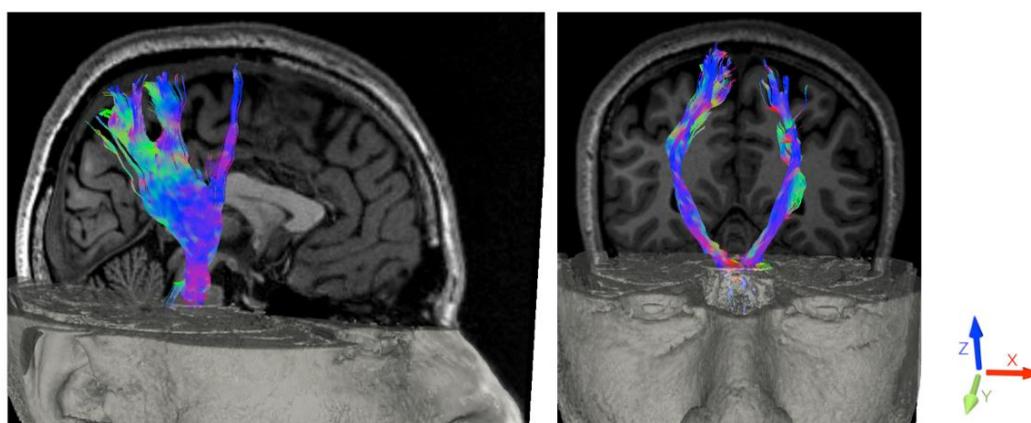


Figure 1.8 Exemple de tractographie IRM d'un faisceau cortico-spinal recalé dans l'espace de l'IRM pondérée en T1.

1.2.2 Pathologies et rôle des fibres blanches

Les fibres de la SB, qui connectent les différentes régions du cerveau, assurent le transport d'informations nécessaires à l'exécution des différentes tâches réalisées par le SNC. Par conséquent, lorsque ces liaisons sont perturbées à cause des ruptures ou de lésions des fibres, les conséquences peuvent être dramatiques. L'étude des fibres blanches peut donc avoir un double intérêt : physiologique, l'évaluation de leur organisation et de leur fonctionnement permettant de mieux comprendre le fonctionnement cérébral ; diagnostic, des études basées sur des indices quantitatifs permettant de détecter et/ou de suivre l'évolution de certaines maladies. Les pathologies impliquant les fibres blanches sont multiples, qu'il s'agisse de pathologies tumorales (Ius et al., 2011), psychiatriques (A. L. Alexander et al., 2007; Nestor et al., 2004), inflammatoires (Schmierer et al., 2007) ou dégénératives. Nous citons ici deux exemples de maladies touchant les fibres de la SB.

- La sclérose en plaque (SEP) : c'est une maladie inflammatoire, auto-immune, qui affecte le système nerveux central. Les premières représentations des lésions caractérisant la SEP ont été rapportées en 1835 par le professeur Jean Cruveilhier. Jean-Martin Charcot, un neurologue français l'avait décrit de manière claire et précise pour la première fois en 1868.
En présence de cette maladie, la synthèse des gaines de myéline entourant les axones est altérée (démýélinisation) par le système immunitaire. Des signes neurologiques divers selon la zone atteinte de la substance blanche, peuvent alors se développer par poussées récurrentes, caractéristiques de cette maladie.
- La maladie d'Alzheimer : Cette maladie est une forme de démence qui provoque des troubles mentaux, notamment la mémoire à court terme. C'est le neuropathologiste et psychiatre allemand Aloïs Alzheimer qui l'a identifié pour la première fois en 1907. La première zone du cerveau qui est affectée par cette maladie est l'hippocampe et ses neurones. La maladie d'Alzheimer évolue au fil du temps en aggravant les pertes de mémoires et les symptômes de démence.

1.3 Techniques d'acquisition des fibres blanches

Les fibres blanches cérébrales (les axones) ont un diamètre de l'ordre de quelques micromètres, ce qui rend impossible leur acquisition directe par imagerie en coupes tels que la tomodensitométrie (scanner X) ou l'IRM. Ces techniques utilisables *in vivo*, ont en effet une résolution spatiale insuffisante, de l'ordre du millimètre en pratique clinique.

Nous aborderons dans ce chapitre les méthodes *ex vivo* et destructives permettant la visualisation et/ou la reconstruction des fibres ou de paquets de fibres. Ces méthodes reposent sur la dissection des pièces anatomiques ou encore sur la réalisation de coupes sériées.

1.3.1 Dissection

Dans les années 30, Josef Klingler a développé (Klingler, 1935; Ludwig and Klingler, 1956), à l'université de Bâle, une nouvelle méthode de dissection basée sur une technique de congélation/décongélation du tissu cérébral fixé qui, en facilitant leur dissection, a permis de bien distinguer les faisceaux de la SB. Cette méthode a pu préciser la morphologie des principaux faisceaux de la SB tout en conservant leur géométrie tridimensionnelle. Klingler a travaillé avec des anatomistes, des chirurgiens et des scientifiques, et ses modèles et dissections des faisceaux de la SB ont été reconnus comme étant fiables et précis (Agrawal et al., 2011).

La méthode comprend plusieurs étapes :

1. Prélèvement du cerveau le plus rapidement possible après le décès afin d'éviter toute décomposition ;
2. Fixation dans du formol dilué dans de l'eau (5% Formol, 95% eau) pendant environ 3 mois ;
3. Congélation à -15°C durant 1 mois ;
4. Décongélation par immersion dans l'eau à température ambiante ;
5. Conservation dans du formol à 5%.

Le cortex cérébral (cf. Figure 1.9) puis les fibres en U, sous corticales, sont retirés avant de visualiser les fibres d'association longues, de projection et commissurales, plus profondes. Après plusieurs étapes de dissection ces fibres sont visibles et peuvent facilement se détacher (Figure 1.9-c) à l'aide d'instruments mousses (curette, spatule en bois) et de pinces fines. La dissection Klingler est une méthode destructrice qui, par conséquent, oblige à se focaliser sur certains faisceaux en détruisant les plus superficiels.

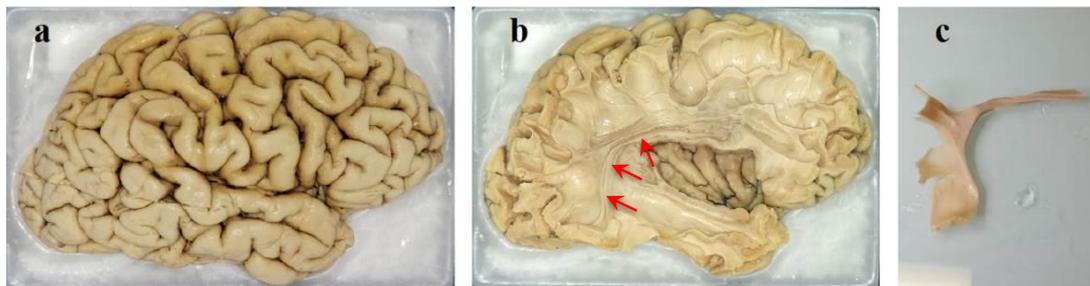


Figure 1.9 Dissection selon la méthode de Klingler des fibres blanches cérébrales d'un hémisphère droit. (a) : cortex cérébral en place ; (b) : visualisation du faisceau arqué (flèches) ; (c) : segment de faisceau arqué isolé montrant qu'il est possible de détacher les fibres. Laboratoire d'anatomie, Université François-Rabelais de Tours.

- La dissection peut aborder le cerveau par ses faces latérale, médiale ou basale en fonction des faisceaux d'intérêt. Un abord latéral (Ture et al., 2000) met par exemple en évidence les principaux faisceaux impliqués dans le langage du côté de l'hémisphère dominant (gauche chez la majorité des droitiers) :
 - Le faisceau longitudinal supérieur, SLF
 - Le faisceau Fronto-Occipital Inférieur, IFOF
 - Le faisceau longitudinal Inférieur, ILF
 - Le faisceau Unciné, UF

1.3.2 Traçage neuronal

Le traçage neuronal a pris une place importante dans le domaine de la neuroanatomie et a été révolutionné au début des années 1970 par l'apparition des méthodes de transport axonal des traceurs. A cette époque (Cowan et al., 1972) ont développé une méthode d'autoradiographie permettant une approche physiologique du traçage axonal. La méthode est basée sur l'injection d'un isotope radioactif incorporé dans une protéine transportée à travers l'axone. Il existe deux types de transports (cf. Figure 1.10) :

1. Le transport antérograde : suite à l'injection du traceur au niveau du corps cellulaire, le transport est assuré via l'axone vers les terminaisons axonales.
2. Le transport rétrograde : celui-ci se dirige vers le corps cellulaire suite à l'injection du traceur au niveau des terminaisons axonales.

Dans les deux cas, la substance utilisée pour tracer les projections neuronales doit être intégrée par les neurones puis transportée au niveau de l'axone.

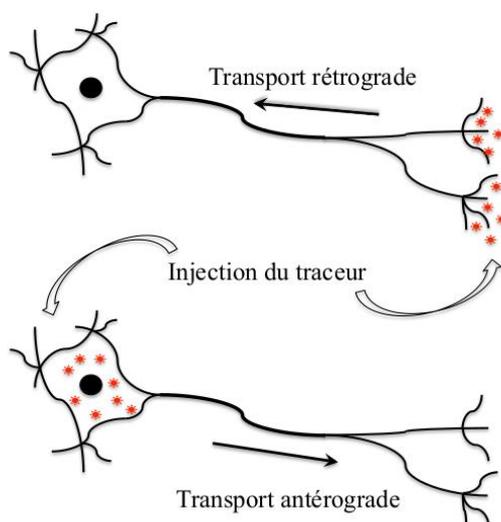


Figure 1.10 Illustration des processus de transport axonale rétrograde et antérograde.

Il existe une composante rapide et une composante lente dans le cas du transport antérograde (Ochs et al., 1969). La composante rapide atteint une vitesse d'environ 200 à 400 mm/jour et la composante lente d'environ 0,1 à 6 mm/jour. La vitesse de transport rétrograde est d'environ 100 à 200 mm/jour. Ce transport rapide est véhiculé le long des microtubules de l'axone.

L'animal est ensuite sacrifié, le cerveau extrait, fixé et découpé en coupes fines. La détection et visualisation des chemins neuronaux marqués dépendent de la substance injectée. Des acides aminés radiomarqués sont souvent utilisés pour le transport antérograde, et révélés par autoradiographie.

Certaines substances nécessitent des traitements immunocytochimique pour être visibles, d'autres ont des caractéristiques fluorescentes et peuvent donc être directement visibles sur des coupes histologiques en utilisant une source lumineuse de longueur d'onde appropriée.

Le travail de (Schmahmann and Pandya, 2009), étudiant les faisceaux d'association de 36 macaques rhésus adultes par technique antérograde autoradiographique, est considéré comme une référence pour l'étude de l'anatomie des fibres blanches cérébrales.

Limites de la technique

Trois limites majeures de cette technique peuvent être identifiées :

- Le fait qu'elle soit invasive, imposant l'injection intracérébrale du traceur puis le sacrifice de l'animal. Les résultats ne peuvent donc être obtenus directement chez l'Homme mais doivent être extrapolés depuis le cerveau animal. Une telle approche n'est pas pleinement satisfaisante, notamment pour les faisceaux impliqués dans fonctions spécifiques de l'espèce humaine. Par exemple, l'IFO est impliqué dans le traitement sémantique des processus langagiers et semble spécifique de l'espèce humaine (Almairac et al., 2015; Moritz-Gasser et al., 2013). Son anatomie ne peut donc être inférée depuis un modèle animal.
- La diffusion du traceur dans la région d'injection (Lin et al., 2003, 2001)). Ceci pourrait avoir un impact sur la précision d'identification des faisceaux d'associations, commissuraux et de projection connectées à cette région « germe ».
- La nécessité de réaliser des coupes, induisant une perte potentielle de la cohérence 3D des faisceaux étudiés.

1.3.3 Imagerie en lumière polarisée (PLI)

L'application de l'imagerie en lumière polarisée à la visualisation des fibres blanches est connue depuis environ un siècle (Schmitt and Bear, 1937). Cette technique est basée sur la transmission de lumière polarisée à travers de fines sections de cerveau détermine la direction des fibres avec une résolution spatiale de l'ordre du micromètre (Axer et al., 2001, 2011; Dammers et al., 2010; Palm et al., 2010). Elle repose sur la biréfringence de la myéline. La biréfringence d'un milieu est sa capacité à propager la lumière de manière anisotrope. Un milieu biréfringent est caractérisé par son indice de réfraction n (équation 1.1) et son axe optique.

$$n = \frac{c}{v} \quad (1.1)$$

Avec c étant la vitesse de l'onde lumineuse dans le vide = 3.10^8 m.s⁻¹ et v sa vitesse dans le milieu. L'indice de réfraction est donc propre au milieu dans lequel se propage l'onde lumineuse.

Un milieu peut avoir principalement deux types de biréfringence, uniaxiale ou biaxiale.

Dans le cas d'une biréfringence biaxiale, les indices de réfraction selon les trois directions sont différents tandis que dans le cas d'une biréfringence uniaxiale, deux parmi les trois indices de réfraction sont identiques (Larsen et al., 2007).

La biréfringence uniaxiale possède deux indices n_1 et n_2 le premier appelé ordinaire et le second extraordinaire. La biréfringence Δn est donc déterminée ainsi : $\Delta n = n_1 - n_2$. Elle est dite négative si $n_1 < n_2$.

Il a été démontré que la biréfringence des fibres blanches cérébrales est négative et de type uniaxiale (Fraher and MacConaill, 1970; Miklossy and Van der Loos, 1991; Wolman, 1970). Cette biréfringence négative est principalement due à la teneur en myéline des gaines entourant les axones.

Etant donnée la nature uniaxiale de la biréfringence dans les fibres blanches, un indice de réfraction des trois directions est différent, c'est celui reflétant la direction des fibres (Figure 1.11)

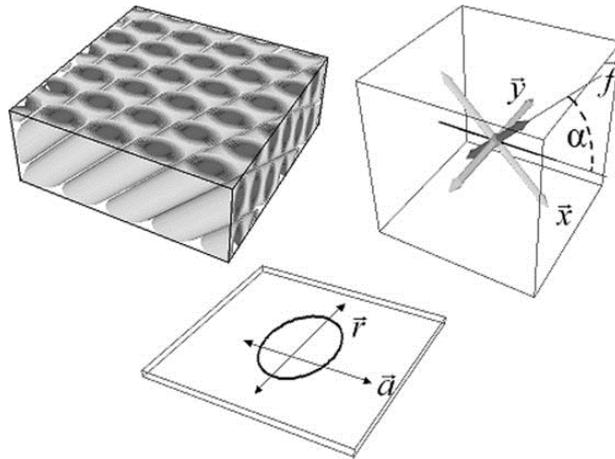


Figure 1.11 Illustration d'une coupe fine des fibres blanches cérébrales (en haut à gauche) organisées de manière parallèle. L'épaisseur des flèches (en haut à droite) est proportionnelle aux indices de réfraction selon chaque direction. (Larsen et al., 2007).

Limites de la technique

L'inconvénient de cette technique est qu'elle permet la reconstruction des fibres blanches cérébrales à partir de coupes, ce qui la rend donc soumise à des artefacts liés au processus de coupe. La PLI ne préserve pas totalement la cohérence 3D des fibres, celles-ci étant susceptibles d'être déformées à l'échelle macroscopique.

1.3.4 Tomographie de cohérence optique

La tomographie de cohérence optique OCT (Huang et al., 1991) est une technique d'imagerie qui repose sur les capacités de réflexion optique des tissus. Elle est similaire à l'imagerie ultrasonore et utilise une onde lumineuse analogue à l'onde ultrasonore. Elle permet de scanner des structures internes dans les tissus biologiques en mesurant leur réflexion optique (Liu and Chen, 2013). Le contraste dans ce type

d'image est obtenu grâce à l'inhomogénéité en termes d'indice de réfraction optique dans le tissu Figure 1.12. En effet, un signal optique de longueur d'onde avoisinant celle des infrarouges ~ 1300 nm, est envoyé par la source optique vers le tissu. Le faisceau lumineux qui est réfléchi et dispersé par le tissu biologique (cf. Figure 1.13) contient de l'information sur le temps de vol (TOF), temps que mets l'onde avant d'être réfléchi, ce qui permet de fournir des informations spatiales sur sa microstructure.

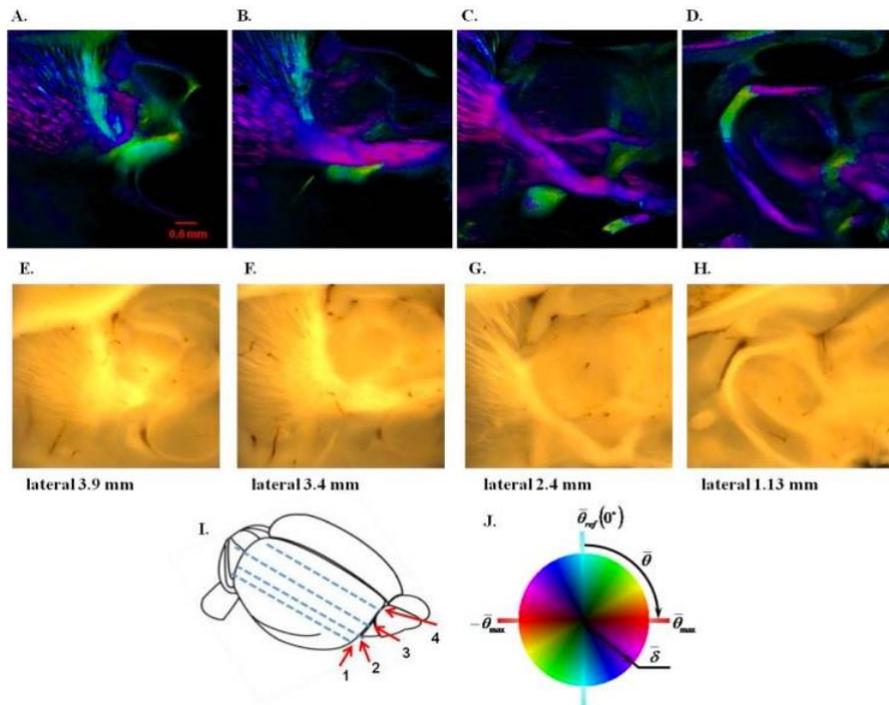


Figure 1.12 Reconstruction des fibres sur 4 coupes sagittales (images colorées en haut de la figure) d'un cerveau de rat en utilisant l'OCT et leurs images équivalentes (en bas de la figure) prises par microscope. (Wang et al., 2011)

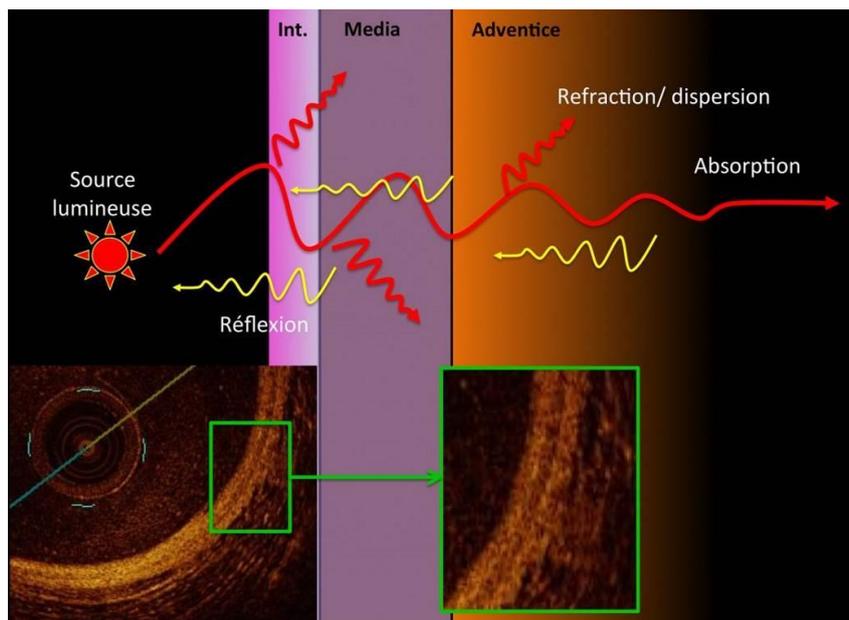


Figure 1.13 Principe de l'OCT montrant l'onde émise ainsi que son absorption, dispersion et réflexion par le tissu. <http://www.cardiolefrog.fr/>

Limites de la technique

Cette technique limite les difficultés rencontrées par la PLI en étudiant les orientations des fibres à la surface du bloc contenant le spécimen (Goergen et al., 2012; Magnain et al., 2014; Wang et al., 2011). L'érosion progressive de la surface du bloc permet d'étudier l'ensemble de l'échantillon tout en préservant son architecture 3D. L'absence de coupes évite donc les recalages, comme cela était le cas en PLI ou en marquage neuronal. Néanmoins, cette technique est très coûteuse en temps et n'est pas encore disponible pour un cerveau humain entier.

Chapitre 2

Chapitre 2. Tractographie et IRM de diffusion	55
Introduction	55
2.1 Diffusion moléculaire	56
2.1.1 Mouvement Brownien	56
2.1.2 Notions d'isotropie et d'anisotropie	57
2.2 Diffusion dans le cerveau	57
2.3 Imagerie par Résonance magnétique.....	58
2.4 Pondération en diffusion.....	61
2.5 Modèles et méthodes de reconstruction.....	63
2.5.1 Imagerie du tenseur de diffusion	63
2.5.1.1 Propagateur de diffusion.....	64
2.5.1.2 Indices dérivés du tenseur	64
2.5.1.3 Applications cliniques	66
2.5.1.4 Limites du DTI	66
2.5.2 Approches HARDI basées sur des modèles	67
2.5.2.1 Modèle multi-tensoriel	67
2.5.2.2 Modèle « ball and sticks »	68
2.5.3 Approches HARDI non-paramétriques (sans modèle).....	69
2.5.3.1 Déconvolution sphérique.....	69
2.5.3.2 Imagerie Q-ball.....	70
2.6 Algorithmes de tractographie.....	71
2.6.1 Algorithmes déterministes.....	72
2.6.2 Algorithmes probabilistes.....	73
2.6.3 La stratégie de sélection des fibres :	75
2.7 Limites de la tractographie IRM.....	77

Chapitre 2. Tractographie et IRM de diffusion

Introduction

La tractographie IRM est la seule technique non invasive capable de reconstruire l'architecture des fibres blanches cérébrales *in vivo*. Elle repose sur le fait que la diffusion des molécules d'eau se fait préférentiellement le long de la direction des fibres, l'organisation de celles-ci pouvant être indirectement déduite grâce à des modèles de diffusion et à des algorithmes de tractographie.

Nous abordons, tout d'abord, dans ce chapitre le phénomène de diffusion moléculaire, nous citons ensuite les types de diffusion retrouvés dans le cerveau. Dans les sections suivantes nous détaillons le principe de l'IRM, la pondération en diffusion, les méthodes et algorithmes de tractographie et enfin nous évoquons les limites de cette dernière.

2.1 Diffusion moléculaire

La diffusion des molécules dans un milieu est principalement causée par l'agitation thermique et le gradient de concentration. Autrement dit, le déplacement s'effectue d'un milieu de plus haute concentration vers un milieu de plus faible concentration.

Le phénomène de diffusion a été initialement décrit sous forme mathématique par Adolf Fick (Fick, 1855) selon l'équation (2.1):

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

Où J , le flux moléculaire, est linéairement dépendant du gradient de concentration du composé qui diffuse ∇C et du coefficient de diffusion D (m^2/s).

2.1.1 Mouvement Brownien

Les molécules contenues dans un milieu fluide se déplacent de manière aléatoire, c'est ce qu'on appelle le mouvement Brownien, causé par le choc entre ces molécules et d'autres particules contenues dans le milieu (Figure 2.1).

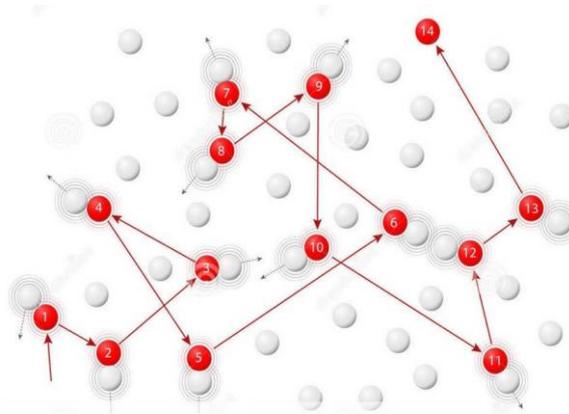


Figure 2.1 Mouvement Brownien de la particule rouge qui entre en collision avec d'autres particules présentes dans le milieu. <http://dreamstime.com>

Le mouvement Brownien a été découvert en 1827 par le botaniste Robert Brown en observant le déplacement de grains de pollen dans l'eau. Albert Einstein a montré en 1905 que le déplacement des grains de pollen était causé par les molécules d'eau (Einstein, 1905)

L'équation (2.2) décrit la relation liant le mouvement des molécules, représenté par la moyenne quadratique du déplacement $\langle r^2 \rangle$, avec le coefficient de diffusion D et la température t :

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (2.2)$$

En considérant l'hypothèse que la particule étudiée est de forme sphérique, le coefficient D de diffusion est décrit par l'équation (2.3) :

$$D = \frac{KT}{6\pi\rho\eta} \quad (2.3)$$

Avec K : constante de Boltzmann = $1,38 \cdot 10^{-23} \text{m}^2 \cdot \text{Kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$, T la température, ρ le rayon de la molécule et η la viscosité du milieu. K et π étant des constantes, le coefficient de diffusion ne dépend ainsi que du rayon de la molécule, de la température et de la viscosité du milieu.

2.1.2 Notions d'isotropie et d'anisotropie

Les propriétés physiques d'un milieu définissent s'il est isotrope ou anisotrope. On parle d'un milieu isotrope dans le cas où ses propriétés physiques sont identiques selon toutes les directions. On parle également de l'anisotropie ou de l'isotropie d'une grandeur physique selon qu'elle dépend ou non de la direction selon laquelle on la quantifie. La diffusion des molécules d'eau est isotrope lorsqu'elles diffusent de la même manière dans toutes les directions.

L'équation (2.1) est valide quand il s'agit d'une diffusion isotrope dans un milieu homogène. En revanche, dans le cas d'une diffusion anisotrope, le coefficient D dans l'équation (2.1) est remplacé par un tenseur de second ordre symétrique et défini positif. L'exploitation de ce tenseur pour la détermination de la direction principale de diffusion est détaillée dans le paragraphe 0.

2.2 Diffusion dans le cerveau

Dans les tissus biologiques les mouvements des molécules d'eau sont entravés par différents obstacles (macromolécules, membranes cellulaires, fibres, etc.). L'étude de leur diffusion reflète alors indirectement la microarchitecture sous-jacente, telle que la direction des fibres étudiée en tractographie (Chung et al., 2011; Mori and van Zijl, 2002).

Les molécules d'eau subissent principalement trois types de diffusion dans le cerveau: diffusion libre (milieu liquide), restreinte isotrope à l'intérieur des cellules ou restreinte anisotrope (entravée) à l'extérieur des cellules (Poupon and Bloch, 1999) (Figure 2.2).

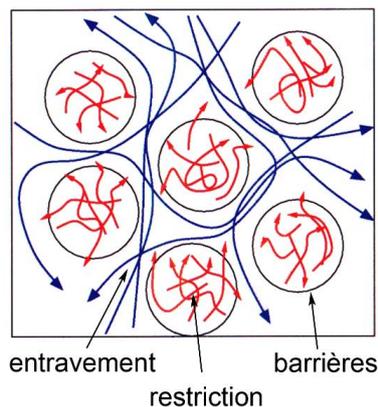


Figure 2.2. Illustration de deux types de diffusion des molécules d'eau dans les tissus biologiques : restreinte isotrope (rouge) en milieu intracellulaire et restreinte anisotrope en milieu extracellulaire (bleu). D'après (Poupon and Bloch, 1999).

Diffusion libre

Dans les milieux où il n'y a pas de barrières à la diffusion, les molécules d'eau diffusent librement dans toutes les directions de l'espace. On trouve ce type de diffusion dans les milieux liquides tels que le LCS.

Diffusion restreinte isotrope

La diffusion des molécules dans ce cas est limitée par des obstacles dans toutes les directions de l'espace. C'est par exemple ce qui se passe au niveau intracellulaire, la membrane cellulaire limitant la diffusion.

Diffusion restreinte anisotrope

Certains tissus structurés constituent des obstacles qui orientent les mouvements des molécules d'eau qui ont alors une tendance à se déplacer dans une ou plusieurs directions privilégiées. La diffusion n'est restreinte que dans certaines directions de l'espace ce qui renseigne sur la directionnalité du milieu. Les axones, qui sont entourés par des couches concentriques de myéline restreignant la diffusion transversalement, ont ainsi une organisation parallèle en faisceaux qui favorise la diffusion selon leur principale direction.

2.3 Imagerie par Résonance magnétique

L'IRM permet l'étude de l'anatomie de manière non invasive et *in vivo* avec une résolution spatiale de l'ordre du millimètre en pratique clinique. C'est une technique d'imagerie en coupe n'utilisant pas de source de rayonnement ionisant contrairement aux autres techniques d'imagerie tomographique tels que le scanner à rayons X ou encore la tomographie par émission de positon (TEP). Elle repose sur la perturbation, par des ondes électromagnétiques de radiofréquences (RF), de l'aimantation des noyaux d'hydrogène induite par un champ magnétique intense permanent \vec{B}_0 , homogène. Le temps nécessaire au retour à l'équilibre de l'aimantation dépend de la nature des tissus biologiques. Cette mesure, appelée temps de relaxation, est à l'origine du contraste en IRM anatomique.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La rotation de certains noyaux atomiques sur eux-mêmes crée un moment magnétique, le spin. Les seuls noyaux atomiques qui se composent d'un nombre impair de protons et/ou de neutrons ont un spin intrinsèque.

En absence du champ magnétique, les spins ont une orientation aléatoire et désordonnée. En exposant ces noyaux atomiques au fort champ magnétique \vec{B}_0 de l'IRM, les spins s'alignent dans la direction du champ principal, soit dans le même sens soit dans le sens opposé à \vec{B}_0 . Selon le type d'alignement de leur spin, les noyaux atomiques possèdent une énergie différente : haute pour l'alignement inverse à \vec{B}_0 et basse pour l'alignement dans le même sens que \vec{B}_0 .

La résonance est par définition l'échange d'énergie entre deux systèmes qui sera maximale lorsque les fréquences des deux systèmes seront accordées.

Précession des spins

A l'état d'équilibre et en présence du champ \vec{B}_0 , les spins gardent un mouvement de précession autour de l'axe de \vec{B}_0 (Figure 2.3), à la vitesse angulaire ω_0 décrite par l'équation de Larmor suivante :

$$\omega_0 = 2\pi \cdot f_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.4)$$

où γ est le rapport gyromagnétique ($\gamma = 42,57\text{MHz/T}$ pour le proton)

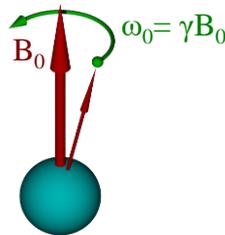


Figure 2.3. Illustration de la précession du spin à la vitesse angulaire de Larmor ω_0 . https://fr.wikipedia.org/wiki/Précession_de_Larmor

Excitation et relaxations

A ce stade, les spins de très faible intensité sont inobservables, car noyés par B_0 sur lequel ils sont alignés. A l'aide d'une antenne, une onde RF de fréquence égale à celle de Larmor ($\omega_1 = \omega_0$, condition de résonance) est envoyée dans un plan sans composante de B_0 (plan transversal) pour perturber les spins et les rendre observables. Les spins s'écartent alors de l'axe \vec{B}_0 d'autant plus que l'impulsion est longue.

Cet état instable est temporaire et, à l'arrêt de l'émission de la RF (fin de l'excitation), le système revient à son état fondamental, c'est le retour à l'équilibre du système excité, la relaxation.

Deux types de relaxation sont observés, selon que l'on s'intéresse à la composante de l'aimantation longitudinale suivant l'axe de \vec{B}_0 (M_z), ou dans le plan qui lui est transversal xOy (M_{xy}) :

- la croissance de la relaxation longitudinale de M_z est caractérisée par le temps T_1 (spin-réseau), nécessaire pour que l'aimantation longitudinale retourne à 63% de sa valeur initiale. Elle correspond à l'échange d'énergie entre le système et le milieu.
- la décroissance de la relaxation transversale de M_{xy} est caractérisée par le temps T_2 (spin-spin), temps nécessaire pour que l'aimantation n'ait plus que 37% de sa valeur initiale (cf. Figure 2.4). Elle traduit la perte de cohérence des spins entre eux (déphasage).

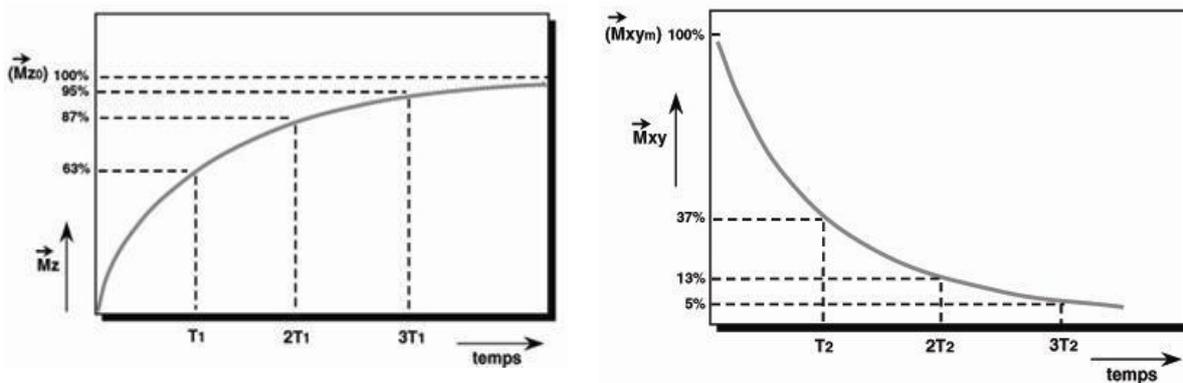


Figure 2.4. Les deux courbes représentent la relaxation longitudinale régie par le temps T_1 (gauche) et la relaxation transversale régie par le temps T_2 (droite). <https://irmanevrisme.wordpress.com/category/lirm/>

Les spins, en revenant à leur état d'équilibre, émettent un signal reçu par l'antenne réceptrice placée dans le plan transversal, le signal de précession libre (FID, Free Induction Decay). Ce signal est acquis dans le domaine temporel puis transformé en spectre dans le domaine fréquentiel par la transformation de Fourier.

Le codage spatial permet de localiser les voxels dont provient le signal, grâce à l'application successive de gradients (variations linéaires de champ magnétique) dans les trois directions de l'espace :

- Le gradient de sélection de coupe, qui modifie linéairement la valeur du champ magnétique principal \vec{B}_0 , induit de ce fait un gradient de la fréquence de résonance. Ceci autorise une possibilité de sélection, seuls les protons recevant une radiofréquence de longueur d'onde adaptée à leur position entrant en résonance. Ce gradient est appliqué en simultané avec l'impulsion radiofréquence sélective,
- Le gradient de codage de phase, dont l'effet est rémanent, permet la sélection par la phase des lignes de voxels. Il est appliqué autant de fois qu'il y a de lignes dans la matrice,

- Le gradient de codage de fréquence (ou gradient de lecture), permet l'extraction du contenu fréquentiel du signal par encodage des colonnes de la matrice de données (ou plan de Fourier) lors de la lecture du signal (ouverture du récepteur).

La répartition de l'information dans le plan de Fourier se fait de telle sorte que sa périphérie représente les hautes fréquences donnant des informations spatialement précises, alors que son centre, correspondant aux basses fréquences, contient des informations sur le contraste. Chaque ligne est ainsi porteuse d'une contribution de l'image entière, d'une partie de contraste et de détails.

2.4 Pondération en diffusion

L'IRM pondérée en diffusion (IRMd) (Le Bihan et al., 1986) joue un rôle important, notamment dans la détection précoce des accidents vasculaires cérébrale (AVC), particulièrement les ischémiques (Le Bihan, 2014). Son utilisation s'étend également à l'oncologie (Low and Gurney, 2007) et à l'étude de la connectivité cérébrale.

La diffusion des molécules d'eau dans la substance blanche cérébrale est, comme nous l'avons vu, anisotrope car les axones restreignent le déplacement qui leur est perpendiculaire tout en favorisant le déplacement qui leur est parallèle.

Le contraste obtenu en IRMd exploite la différence de mobilité des molécules d'eau dans différentes directions au sein d'un milieu. Pour obtenir une pondération en diffusion, deux gradients de champs intenses sont rajoutés à une séquence d'écho de spin conventionnelle, pour créer une séquence écho de spin à gradients pulsés (PGSE (Stejskal and Tanner, 1965)).

Le premier gradient g_{diff1} marque les spins à $t = 0$ selon leur position ; les spins subissent un champ magnétique qui n'est plus égal à B_0 mais est augmenté de la valeur apportée par g_{diff1} . Cette valeur varie le long de la direction d'application de g_{diff1} et induit une modification de la fréquence de précession des spins, responsable de leur déphasage. Considérons deux spins i et j , de positions respectives x_i et x_j selon la direction d'application des gradients, leurs phases respectives ϕ_i et ϕ_j sont décrites par l'équation (2.5).

$$\begin{aligned}\phi_i &= 2\pi f_i \delta = \delta\gamma(B_0 + g_{diff1}x_i) \\ \phi_j &= 2\pi f_j \delta = \delta\gamma(B_0 + g_{diff1}x_j)\end{aligned}\tag{2.5}$$

En ne prenant compte que les variations causées par le gradient l'équation (2.5) devient :

$$\begin{aligned}\phi_i &= \delta\gamma g_{diff1}x_i \\ \phi_j &= \delta\gamma g_{diff1}x_j\end{aligned}\tag{2.6}$$

Suite à une impulsion RF à 180°, le second gradient g_{diff2} ayant la même durée et la même amplitude que g_{diff1} mais une polarité inversée induit une modification de la fréquence de rotation des spins, elle aussi symétrique à celle induite par g_{diff1} (Figure 2.5). In fine, l'application de cette paire de gradients sur des spins restés immobiles s'annule et les spins se « rephasent ». En revanche si une diffusion survient, certains spins ayant changé de position suivant l'axe d'application des gradients ne sont qu'imparfaitement « rephasés ». Il en résulte une chute de signal, d'autant plus importante que la diffusion est elle aussi importante.

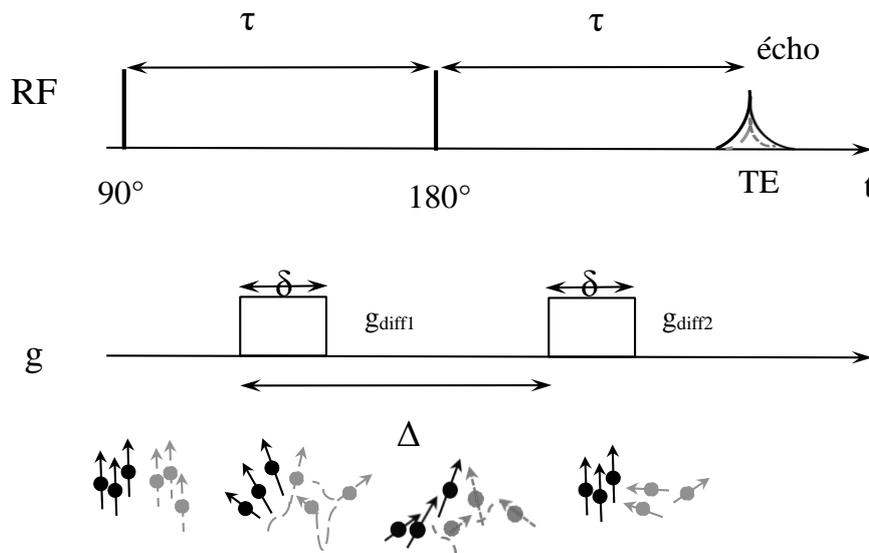


Figure 2.5 Principe de la séquence pondérée en diffusion, spin écho à gradient de champ magnétique pulsé (PGSE) : Les spins immobiles (flèches noires) sont déphasés par le premier gradient et marqués selon leur position. Après l'impulsion à 180° le second gradient rephase parfaitement ces spins immobiles, tandis que les spins qui ont diffusé (flèches grises) ne sont pas bien rephasés impliquant un écho de plus petite amplitude (écho représenté par un trait discontinu). D'après (Chabert and Scifo, 2007)

Le degré de pondération en diffusion est ajustable en modifiant certains paramètres tels que la durée d'application des gradients de diffusion δ , la durée qui les sépare Δ ou encore l'amplitude du gradient g_{diff1} , g_{diff2} . La variable qui quantifie cette sensibilisation à la diffusion est la valeur de b (b -value, équation (2.7)) exprimée en fonction de ces paramètres (Basser and Jones, 2002; Chabert and Scifo, 2007; Le Bihan et al., 1986). Plus la valeur de b est grande plus la pondération en diffusion est importante. Cependant, l'augmentation excessive de la valeur b induit une chute du rapport signal sur bruit (RSB) (cf. Figure 2.6).

$$b = (G\delta\gamma)^2\left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \quad (2.7)$$

Le signal S après application des gradients de diffusion est défini par l'équation (2.8) :

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (2.8)$$

Avec S_0 étant le signal obtenu par la séquence spin écho sans aucune pondération en diffusion. Ainsi, le terme e^{-bD} est analogue au terme de la pondération en T2 : $e^{-\frac{TE}{T_2}}$. De manière analogue à l'ajustement en fonction du TE pour une pondération en T2, l'ajustement de la valeur b permet de varier le degré de pondération en diffusion (Figure 2.6).

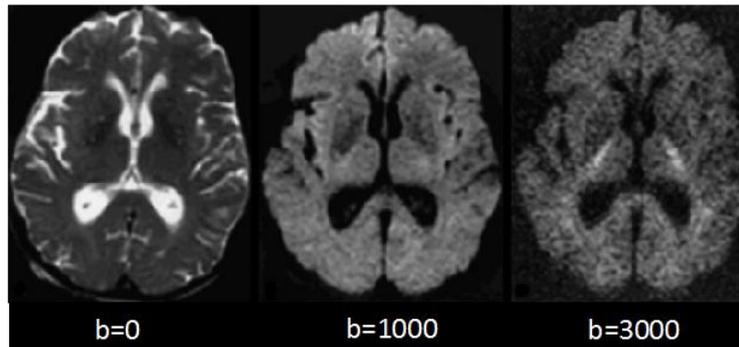


Figure 2.6 Exemple d'images IRMd avec des valeurs b différentes de 0 à 3000 s/mm². <http://mriquestions.com/what-is-the-b-value.html>

2.5 Modèles et méthodes de reconstruction

Les modèles et méthodes de reconstruction en tractographie IRM déterminent les directions préférentielles de diffusion des molécules d'eau dans chaque voxel de l'image. Ces directions, appelées aussi directions principales, reflètent les orientations des fibres dans le voxel. Ces informations d'orientation peuvent être visualisées sous forme d'ellipsoïdes ou encore de fonction de distribution d'orientation de diffusion (fODF). Les directions principales sont ensuite utilisées par les algorithmes de tractographie afin de reconstruire les trajectoires complètes des fibres.

2.5.1 Imagerie du tenseur de diffusion

L'imagerie du tenseur de diffusion DTI (Basser et al., 1994) est le modèle le plus simple à mettre en œuvre et le plus utilisé en routine clinique. Une acquisition d'au moins six images pondérées en diffusion et d'une image sans pondération en diffusion (b=0, T2) suffisent pour reconstruire le tenseur de diffusion dans chaque voxel de l'image. Il faut que les directions des gradients de diffusion propres à chaque image soient différentes (non colinéaires). Bien évidemment augmenter le nombre de directions revient à augmenter la résolution angulaire mais aussi le temps d'acquisition.

Le tenseur de second ordre est représenté par une matrice D (3×3), symétrique et définie positive calculée en chaque voxel. Etant donné que cette matrice est définie positive et symétrique, elle est mathématiquement diagonalisable après un changement de base. La diagonalisation de cette matrice (2.9) permet d'obtenir les valeurs propres λ_1, λ_2 et λ_3 et les vecteurs propres V_1, V_2 et V_3 . Ainsi, le vecteur

propre V_1 associé à la plus grande valeur propre λ_1 indique la direction selon laquelle la diffusion est la plus grande (Figure 2.7).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vdots & \vdots & \vdots \\ V_1 & V_2 & V_3 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \dots & V_1 & \dots \\ \dots & V_2 & \dots \\ \dots & V_3 & \dots \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

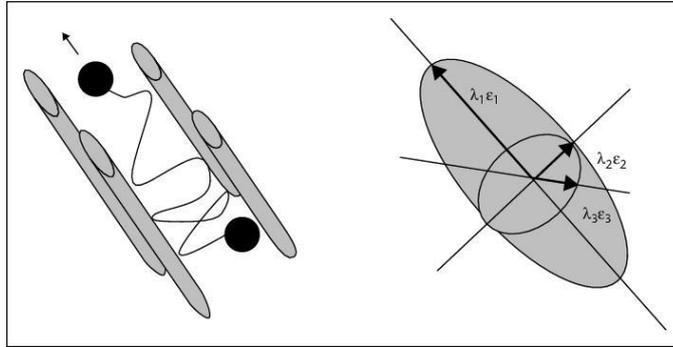


Figure 2.7. Représentation du déplacement d'une molécule d'eau (schéma de gauche) entravé par les fibres et du tenseur sous forme d'ellipsoïde (Schéma de droite) indiquant la direction principale (ϵ_1) de déplacement. ϵ_1 étant le vecteur propre associé la plus grande valeur propre λ_1 .

http://www.jle.com/fr/revues/epi/e-docs/lirm_de_diffusion_dans_les_epilepsies_partielles_277826/article.phtml?tab=images

2.5.1.1 Propagateur de diffusion

Le modèle du DTI considère la diffusion comme étant gaussienne et l'équation de diffusion, dans ce cas, a pour solution le propagateur moyen gaussien \mathbf{P} . Ce propagateur indique la probabilité de trouver à l'instant t une molécule d'eau à un endroit p_t , alors que cette molécule était initialement, à $t=0$, à un endroit p_0 .

$$\mathbf{P}(\mathbf{r}, \Delta) = \frac{\mathbf{1}}{\sqrt{|\mathbf{D}|(4\pi\Delta)^3}} e^{-\frac{\mathbf{r}^t \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}}{4\Delta}} \quad (2.10)$$

Avec $\mathbf{r} = p_t - p_0$ la distance parcourue, \mathbf{D} le tenseur de diffusion du second ordre et Δ , la durée séparant les deux gradients de diffusion.

2.5.1.2 Indices dérivés du tenseur

Des indices scalaires dérivés de cette matrice tels que la fraction d'anisotropie (FA) ou la diffusivité moyenne (MD) sont largement utilisés pour des objectifs multiples (reconstruction des faisceaux de fibres, études longitudinales, maturation cérébrale, etc.).

Fraction d'anisotropie

La FA est exprimée en fonction des valeurs propres de la matrice \mathbf{D} (équation (2.11)) :

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_3 - \lambda_2)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (2.11)$$

La valeur de la FA (Figure 2.8) est comprise entre 0 (diffusion complètement isotrope : les trois valeurs propres sont égales) et 1 (diffusion complètement anisotrope). C'est l'indice le plus utilisé pratiquement. Les algorithmes de tractographie utilisent souvent ce paramètre comme seuil d'arrêt.

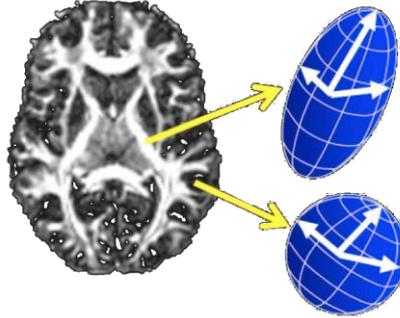


Figure 2.8. Exemple d'une carte FA où l'intensité du niveau de gris indique le degré d'anisotropie (les voxels sombres reflètent une diffusion isotrope de forme sphérique et les voxels clairs reflètent une diffusion anisotrope de forme allongée. <http://neuroimaging.tau.ac.il/ya/research1.html>.

Diffusivité moyenne

La MD est obtenue par le calcul de la moyenne des éléments de la diagonale de la matrice D (équation (2.12)) et caractérise le déplacement moyen des molécules d'eau dans le voxel.

$$MD = \frac{\text{trace}(D)}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.12)$$

Le Tableau 2.1 montre quelques exemples de la MD et de la FA obtenues chez des sujets sains.

	MD ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	FA
LCS (Pierpaoli and Basser, 1996)	$3,19 \pm 0,10$	$0,11 \pm 0,05$
Substance grise (lobe frontal) (Shimony et al., 1999)	$0,88 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,02$
Substance blanche (lobe occipital) (Shimony et al., 1999)	$0,78 \pm 0,06$	$0,33 \pm 0,01$
Corps calleux (Shimony et al., 1999)	$0,72 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,02$

Tableau 2.1 Exemples de valeurs de MD et de FA calculée dans différentes régions du cerveau chez des sujets sains. (Chabert and Scifo, 2007)

Coefficient de diffusion apparent (ADC)

Le coefficient de diffusion apparent (ADC) est calculé à partir de l'image pondérée en T2 et de celle pondérée en diffusion par mesure de décroissance du signal entre les deux images. Une forte décroissance (forte pente) indique une valeur élevée d'ADC. Il ne dépend ni de l'acquisition ni des pondérations T1 ou T2 mais uniquement du tissu. Il est exprimé en mm^2/s et peut être représenté sous forme de cartographie en couleur indiquant dans chaque voxel de l'image une forte décroissance (rouge, par exemple au niveau du LCS) ou faible décroissance (bleu, par exemple dans le cas d'un AVC aigu).

2.5.1.3 Applications cliniques

Ces indices sont utilisés en pratique clinique, notamment :

- Pour la détection précoce des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par exemple le coefficient de diffusivité moyenne MD calculé à partir du DTI délimite de manière précise les zones affectées par l'AVC (Andrew L. Alexander et al., 2007; van Gelderen et al., 1994) ;
- Pour les pathologies neurodégénératives : ce même coefficient de diffusivité MD est utile dans le cas des pathologies tel que la maladie de Parkinson (Kim et al., 2013) la sclérose en plaque (Cohen and Assaf, 2002) ou encore la maladie d'Alzheimer (Hanyu et al., 1997). En présence de ces maladies le coefficient MD est altéré ;
- Suivi de la maturation cérébrale utilisant la FA ou l'ADC, par exemple chez les enfant ou encore les nourrisson (Bonekamp et al., 2007; Hermoye et al., 2006).

2.5.1.4 Limites du DTI

Le DTI, qui modélise la diffusion au sein du voxel comme une distribution gaussienne, ne prend en compte qu'une seule direction par voxel. Or, du fait de la résolution spatiale limitée des acquisitions pondérées en diffusion, chaque voxel a un volume de plusieurs millimètres cubes et peut comporter plusieurs populations de fibres ayant des directions différentes. Le DTI induit donc une simplification abusive, ces directions différentes étant assimilées à une direction moyenne. Plus encore, des croisements de fibres dans de multiples plans de l'espace induisent une chute de la fraction d'anisotropie à l'échelle du voxel (perte de directionnalité), alors même qu'une anisotropie forte pourrait être trouvée si une résolution supérieure était considérée. Cette chute d'anisotropie peut à tort être considérée par les algorithmes de tractographie comme une interruption de la fibre reconstruite. Elle induit notamment un arrêt prématuré de la tractographie dans les zones de croisement (Mori, 2007) (cf. Figure 2.9). Pour la même raison ce modèle est incapable de distinguer correctement les fibres qui se croisent (X) ou se chevauchent (> <) dans un même voxel alors qu'il s'agit là d'un cas de figure fréquent.

Ces limites du DTI ont amené au développement de méthodes plus complexes nécessitant un plus grand nombre de mesures : les approches à haute résolution angulaire HARDI, qui peuvent reposer ou non sur des modèles.

2.5.2 Approches HARDI basées sur des modèles

Nous présentons ici deux exemples de modèles de reconstruction à haute résolution angulaire, le modèle multi-tensoriel et le modèle *ball and sticks*.

2.5.2.1 Modèle multi-tensoriel

Le modèle multi-tensoriel (Tuch et al., 2002) est une généralisation du DTI qui remplace le modèle gaussien par un ensemble de n distributions gaussiennes modélisant chacune une population de fibres au sein du voxel. Chaque population est donc modélisée par un tenseur du second ordre. Pour n populations, le signal de diffusion normalisé s'écrit selon l'équation suivante :

$$A(\mathbf{q}) = \sum_{i=1}^n \mathbf{a}_i e^{-t\mathbf{q}^T \mathbf{D}_i \mathbf{q}} \quad (2.13)$$

Où \mathbf{q} est appelé vecteur d'onde « *wavevector* », qui dépend de la longueur, la puissance et de l'orientation des gradients, t est le temps de diffusion et \mathbf{a}_i , les fractions de volume pour la $i^{\text{ème}}$ catégorie de fibres. Ce modèle considère que le nombre n de populations de fibres est connu et la plupart des études fixent n à 2 populations différentes (Blyth et al., 2003). Pourtant ce nombre peut être plus élevé, et surtout variable d'un voxel à l'autre. D'autres approches assignent chaque voxel à une catégorie contenant un certain nombre de populations de fibres (Alexander et al., 2002). La Figure 2.9 montre la différence entre reconstructions du corps calleux utilisant un simple modèle tensoriel (à gauche) et un modèle double-tensoriel (à droite). Le modèle tensoriel simple ne reconstruit pas les branches latérales du corps calleux en raison du croisement des fibres calleuses avec les faisceaux de projection (CST, radiations thalamiques...).

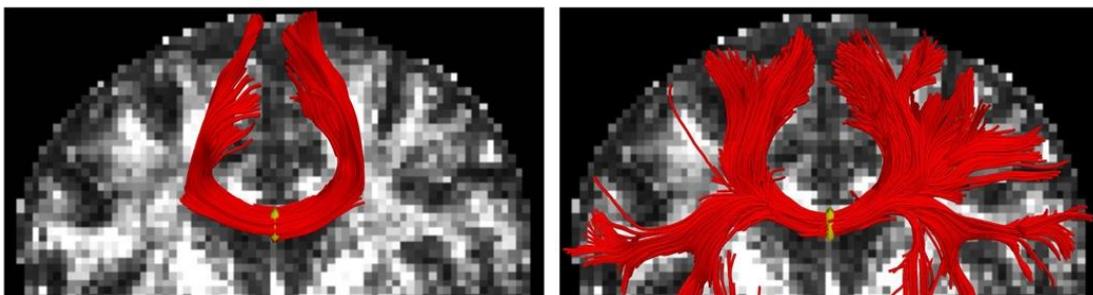


Figure 2.9. Reconstruction du corps calleux avec un modèle tensoriel simple (à gauche) et avec un modèle double-tensoriel (à droite). D'après (Malcolm et al., 2010) . La tractographie obtenue depuis le modèle tensoriel simple « perd » les radiations calleuses latérales en raison de son incapacité à résoudre les croisements de fibres.

2.5.2.2 Modèle « ball and sticks »

Ce modèle (Behrens et al., 2003; Hosey et al., 2005) repose sur le principe que les molécules d'eau font partie soit d'une population de diffusion libre P_f (isotrope, « ball ») qui n'interagit pas avec les fibres soit d'une population de diffusion restreinte P_r (tenseurs anisotropes, « stick »). La diffusion restreinte est basée sur une distribution gaussienne selon laquelle le tenseur possède une seule valeur propre non nulle indiquant la direction des fibres. Le signal de diffusion est la somme d'une composante liée à la diffusion isotrope (ball) et une composante liée à la diffusion restreinte (stick).

$$S_j = S_0 \left[(1 - \sum f_n e^{-b_j d}) + \sum f_n e^{-b_j d (x_j^T v_n)^2} \right] \quad (2.14)$$

Avec S_j le signal mesuré pour le gradient j , f_n fractions de volumes de la diffusion anisotrope, n le nombre de sticks défini par l'utilisateur, b_j valeur de b pour le gradient j , d la diffusivité, x le vecteur unité représentant la direction du gradient j et v la direction des fibres. Un exemple d'une reconstruction DTI et *Ball-and-sticks* de deux populations de fibres qui se croisent dans le voxel est illustré par la Figure 2.10.

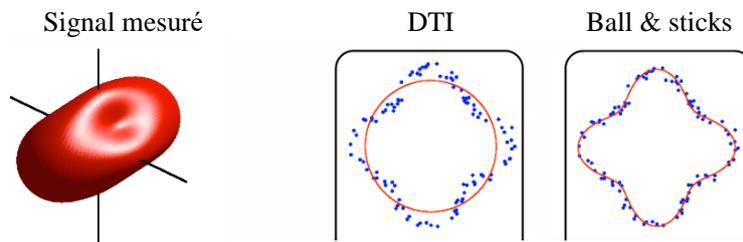


Figure 2.10. A partir de la représentation graphique du signal mesuré, exemples de reconstruction DTI (cercle rouge), où l'on ne distingue aucune direction privilégiée et d'une reconstruction Ball and sticks avec une distinction de deux directions différentes. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/fdt2.pdf>

Limites de ces modèles

L'inconvénient majeur de ces méthodes est le choix du nombre n de populations de fibres. En effet, dans les voxels ayant une seule orientation, le choix d'un $n=2$ provoque une perte de précision sur la direction. Le cas idéal est de pouvoir choisir $n=1$ dans les voxels ayant une seule population de fibres (parallèles) et $n=2$ dans les voxels ayant un croisement de deux populations, etc. En s'affranchissant d'un modèle préétabli, les méthodes non-paramétriques contournent cette limitation.

2.5.3 Approches HARDI non-paramétriques (sans modèle)

Les approches décrites dans la section précédente reconstruisent un nombre limité de populations dominantes de fibres. L'estimation de l'ODF ou fODF (*fiber Orientation Distribution Function*) par les méthodes non-paramétriques, directement à partir du signal de diffusion, offre une meilleure interprétation quant à la configuration sous-jacente des fibres. En effet une ODF permet de calculer la probabilité de diffusion pour toutes les directions échantillonnées, son isosurface apportant une information visuelle sur les directions de diffusions. Elle permet de d'étudier les croisements de fibres dans un même voxel (cf. Figure 2.11).

2.5.3.1 Déconvolution sphérique

La méthode de Déconvolution Sphérique (SD), initiée par (Anderson and Ding, 2002; Tournier et al., 2004) prend en considération une distribution de fibres et non pas un nombre fini de populations de fibres dans le voxel. Elle considère le signal $A(\mathbf{q})$ dans un échantillon contenant plusieurs populations de fibres comme étant la somme des fonctions réponses de chaque population pondérée par la fraction de volume des fibres. Autrement dit et mathématiquement parlant, le signal est considéré comme étant un produit de convolution entre la fonction réponse d'une seule population de fibres et la fonction fODF (2.15). Cette approche fait l'hypothèse que les caractéristiques de diffusion de toute population de fibres dans le cerveau sont identiques (densité, perméabilité, etc.).

$$A(\mathbf{q}) = \int f(\hat{\mathbf{x}})R(\mathbf{q}; \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \quad (2.15)$$

Avec f étant la distribution des fibres fODF, $R(\mathbf{q}; \hat{\mathbf{x}})$ la fonction réponse d'une seule population de fibres ayant la direction $\hat{\mathbf{x}}$.

Le but est de déterminer la fonction fODF par déconvolution du signal $A(\mathbf{q})$ par la fonction réponse $R(\mathbf{q}; \hat{\mathbf{x}})$. R , (2.16), est calculé en considérant que le mouvement des molécules d'eau s'établit seulement selon la direction des fibres.

$$R(\mathbf{q}; \hat{\mathbf{x}}) = e^{-td(q\hat{\mathbf{x}})^2} \quad (2.16)$$

Pratiquement, cette fonction réponse est estimée directement à partir des données de diffusion, en calculant le profil du signal pondéré en diffusion dans la région la plus anisotrope, considérée comme ne présentant qu'une seule population de fibres de même orientation (Tournier et al., 2004), souvent celle du corps calleux.

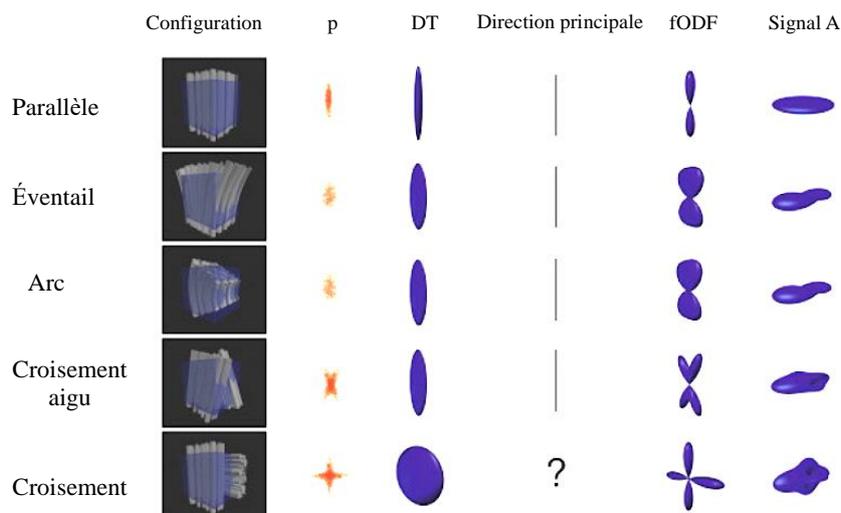


Figure 2.11. Illustration de différentes configurations de fibres qui représentent des cas fréquents au sein du voxel (première colonne). La deuxième colonne montre le motif de dispersion correspondant à chaque configuration, la troisième et quatrième colonne représentent respectivement le tenseur et sa direction principale qui en résulterait : ces directions sont identiques pour les 4 premières configurations et il existe une perte d'anisotropie pour les croisements. La cinquième colonne montre les fODF et la dernière, la variation directionnelle du signal pondéré en diffusion avec une pondération en diffusion fixe. Johansen-Berg and Behrens, 2009.

Limites de la DS

- La limite majeure de cette méthode de reconstruction est la nécessité de déterminer la fonction réponse de la population de fibres ; elle fait l'hypothèse que la fonction réponse \mathbf{R} est la même pour toutes les populations de fibres dans le cerveau. Or celles-ci ont une microstructure (densité, perméabilité, taille de cellules, etc) variable, pouvant induire des fonctions réponses elles-aussi différentes. (Johansen-Berg and Behrens, 2009);
- Le bruit, qui affecte la récupération des ODF par déconvolution. En effet, Le processus de déconvolution tend à introduire des régions négatives artéfactuelles dans les ODF qui sont physiquement impossible (Tournier et al., 2007). Il existe des méthodes de filtrage passe-bas permettant d'éliminer ce bruit mais qui provoquent une perte en résolution angulaire. D'autres méthodes DS plus récentes traitent mieux les problèmes de bruit et d'instabilité liées à la déconvolution (Dell'Acqua et al., 2007; Kaden et al., 2007; Tournier et al., 2008, 2007). Par exemple, la méthode de Déconvolution Sphérique Contrainte (CSD) (Tournier et al., 2007) améliore la robustesse au bruit par la contrainte de non négativité qui élimine les régions artéfactuelles. Des études ont montré la supériorité de cette méthode comparée au DTI dans le contexte de planification pré chirurgicale (Farquharson et al., 2013; Mormina et al., 2015).

2.5.3.2 Imagerie Q-ball

L'imagerie Q-ball, initiée par (Tuch et al., 2002) estime les ODF directement à partir du signal HARDI, sans *a priori* sur le type de diffusion (ex : Gaussienne ou multi-gaussienne). La reconstruction de l'ODF

est effectuée à partir du signal HARDI dans une sphère de l'espace q indépendamment d'un modèle, en utilisant la transformée de Funk Radon (FRT) (Tuch, 2004). Avec $q = \frac{\vec{q}}{|\vec{q}|}$, $\vec{q} = \frac{\gamma\delta\vec{G}}{2\pi}$, γ le rapport gyromagnétique, δ la durée d'application du gradient et \vec{G} le vecteur gradient. La FRT (équation 2.17) d'une fonction sphérique f en un point \hat{x} de la sphère est son intégrale sur le cercle ayant comme axe la droite perpendiculaire au plan du cercle passant par \hat{x} .

$$FRT(f; \hat{x}) = \int f(q) dq \quad (2.18)$$

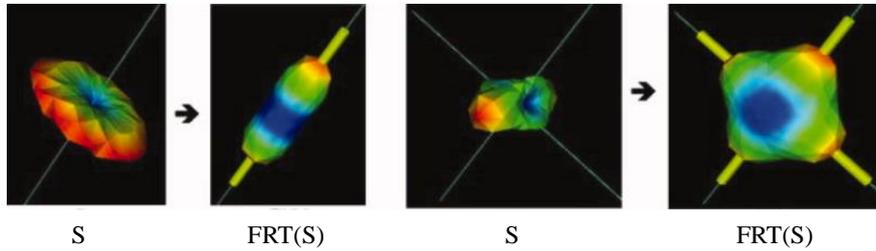


Figure 2.12. Illustration de la FRT de l'atténuation du signal S ($b=1000$ s/mm²) d'une seule direction de fibre (gauche) et de deux directions de fibres orthogonales (droite). Les directions réelles des fibres sont représentées par les lignes et les tubes représentent les maximums détectés.

Limites de l'imagerie Q-ball

Les ODF estimés par FRT sont généralement lissés et exigent une valeur de b élevée afin de bien résoudre les croisements de fibres. Cependant, l'augmentation de la valeur de b induit une augmentation du bruit, imposant de trouver un compromis.

Il existe, néanmoins, d'autres approches d'estimation des ODF basées sur des reconstructions analytiques utilisant les harmoniques sphériques (Anderson, 2005; Descoteaux et al., 2007). Ces approches offrent plus de rapidité et une meilleure robustesse au bruit.

2.6 Algorithmes de tractographie

Les algorithmes de tractographie reconstruisent les chemins (trajectoires) qui connectent différentes régions du cerveau en suivant les informations d'orientations dans le voxel calculées préalablement.

L'équation mathématique décrivant l'évolution des trajectoires est :

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = V_1(\mathbf{r}(s)) \quad (2.19)$$

Avec V_1 le vecteur propre calculé à la position $\mathbf{r}(s)$ sur la courbe.

Les algorithmes de tractographie sont multiples et de nature différente, utilisant des stratégies locales ou globales, ils peuvent être déterministes ou bien probabilistes.

2.6.1 Algorithmes déterministes

Les algorithmes déterministes reconstruisent les trajectoires de fibres sous forme de lignes « *streamlines* » représentées en 3D et constituées de séquences de points. Une *streamline* est par définition toute courbe ayant sa tangente parallèle à la direction principale. Trois étapes sont nécessaires à l'obtention des *streamlines*:

- 1 **L'initialisation (*seeding*)** : Le placement de points germes peut être aléatoire ou uniformément répartie, il peut concerner l'ensemble de la SB ou bien seulement des régions d'intérêt anatomiquement connues comme étant régions de passage obligatoires des fibres du faisceau étudié.
- 2 **L'évolution d'un point à l'autre (interpolation)** : L'équation (2.19) n'est valable que si sa partie de droite est définie dans un espace continu. Cependant, les orientations locales (flèches bleues sur la Figure 2.14) sont issues des données de diffusion acquises sur une grille de voxels, donc discontinues. Il est donc nécessaire d'interpoler ces mesures en un espace continu. Dans l'algorithme FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking) (Mori et al., 1999), la trajectoire est reconstruite dans chaque voxel tel que déterminé par la direction principale (les *streamlines* suivent les traits épais dans Figure 2.13-b). (Lazar et al., 2003) ont montré qu'une telle reconstruction accumule plus les erreurs qu'une interpolation plus lisse (Figure 2.13-a).

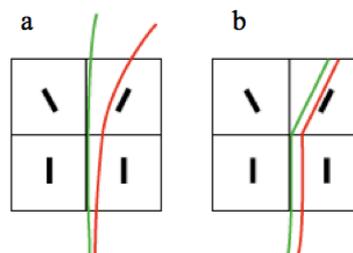


Figure 2.13. (a) : Interpolation (lisse) des orientations dans les voxels : les fibres ont une trajectoire qui est la résultante des directions principales des voxels voisins. (b) : interpolation par plus proche voisin telles que celle utilisée par FACT : les fibres ont une trajectoire (vert et rouge) qui suit tout au long du voxel la direction principale (traits noirs) sans dépendre de celle des voxels voisins. D'après (Johansen-Berg and Behrens, 2009).

- 3 **Les critères d'arrêt de la tractographie** : le processus de tractographie est exposé à des accumulations d'erreurs. Par exemple, les trajectoires des fibres peuvent suivre des boucles excessivement longues et anatomiquement incohérentes. Les trajectoires peuvent aussi évoluer

dans des régions différentes de la SB. Il est donc nécessaire d'avoir une stratégie permettant à l'algorithme de tractographie d'arrêter l'évolution d'une *streamline* lorsque celle-ci ne satisfait plus une condition. Parmi les seuils d'arrêt les plus communément utilisés on retrouve des seuils sur la valeur FA et sur l'angle de courbure des *streamlines* (Figure 2.14). Une chute de la valeur de la FA traduit en effet un milieu trop isotrope pour qu'une direction de diffusion préférentielle fiable y soit retenue. De la même façon, les *streamlines* doivent satisfaire des règles anatomiques, notamment ne pas prendre d'angulation trop aiguë, considérée comme anatomiquement non réaliste.

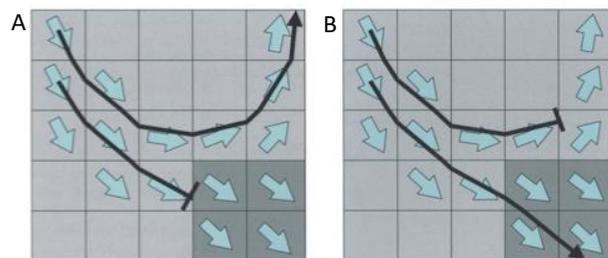


Figure 2.14. Deux types de critères d'arrêts : une FA très faible (gris foncé : A) et une courbure importante (B). Les flèches bleues représentent les orientations des fibres dans chaque pixel (Mori, 2007).

2.6.2 Algorithmes probabilistes

Les algorithmes probabilistes ont été proposés dès 2002 (Behrens et al., 2003; Koch et al., 2002; Lazar and Alexander, 2005; S. Jbabdi, 2004) dans le but de mieux gérer les problèmes de bruit, de volume partiel et de croisement de fibres au sein du voxel. Ils calculent, dans chaque voxel, l'incertitude liée à la direction principale, estimée par le tenseur, sous forme de fonction de densité de probabilité (PDF, *Probability Distribution Function*). La PDF est calculée en générant aléatoirement une perturbation à la direction principale. Plusieurs approches ont été proposées pour le calcul de la PDF. Par exemple dans l'approche Pico (Probabilistic Index of Connectivity) (Parker and Alexander, 2003) elle est construite en alignant la direction principale du tenseur avec la direction ayant la plus grande probabilité de connexion. Sa largeur est définie par rapport à la valeur de la FA ; plus la FA est faible plus la PDF est élargie.

À partir de cette PDF et de chaque point germe, l'algorithme génère plusieurs lignes ayant plus ou moins une forte probabilité d'être connecté à la région d'intérêt.

Les reconstructions tractographiques par algorithmes probabilistes sont représentées sous forme de volumes de connectivité, où chaque voxel contient sa probabilité d'être connecté avec une région de référence (cf. Figure 2.15).

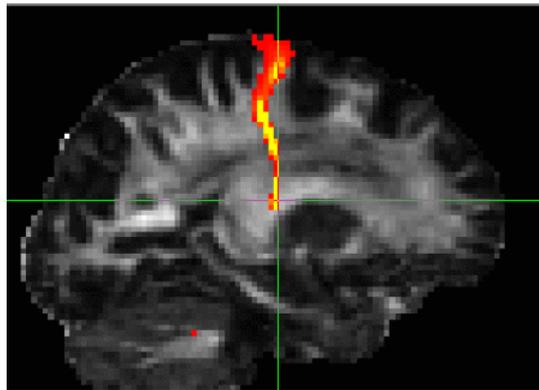


Figure 2.15. Exemple de tractographie probabiliste représentée en couleur (rouge : forte probabilité et jaune : faible probabilité). La région germe est située au niveau de la croix verte. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide>

La probabilité de chaque ligne générée est calculée en multipliant les probabilités affectée à chaque voxel traversé par cette ligne (Anwander et al., 2007; Behrens et al., 2003; Friman and Westin, 2005; Perrin et al., 2005a). L'exemple donné dans la Figure 2.16-c montre que la ligne en rouge foncé de l'algorithme probabiliste a une probabilité plus élevée ($0,9^7 \times 0,1$) que celle en rouge clair ($0,9^{10} \times 0,1$).

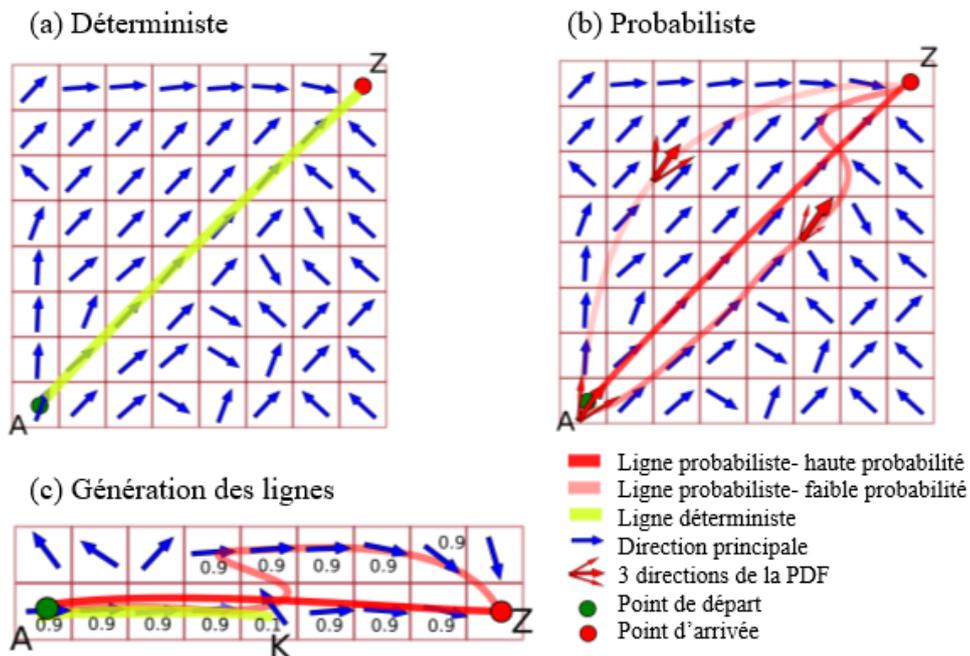


Figure 2.16. Illustration des reconstructions de tractographie déterministe et probabiliste des mêmes données. (a) La tractographie déterministe génère une seule ligne (en jaune) entre le point de départ (A) et le point d'arrivée (Z) alors que la tractographie probabiliste (b) en génère trois à partir des PDF. En (c) il est montré un cas de figure où la tractographie déterministe s'arrête à un point où la courbure est haute (ligne jaune) alors que la tractographie probabiliste a réussi à continuer. Les chiffres correspondent à la probabilité de chaque voxel d'être connecté aux régions d'intérêt. D'après (Garyfallidis, 2012).

2.6.3 La stratégie de sélection des fibres :

Une stratégie de sélection des fibres est nécessaire à la reconstruction d'un faisceau de fibres quelconque.

En général, les algorithmes déterministes produisent un tractogramme complexe formé d'un nombre de *streamlines* variable, dépendant notamment du nombre de points germes utilisés à l'étape d'initialisation. Si les germes ont été répartis dans l'ensemble de la SB, le tractogramme représente l'ensemble des fibres cérébrales. Dans ce cas il convient d'en extraire les fibres constitutives du faisceau étudié par des méthodes de sélection basées sur des ROIs ou sur des atlas de fibres.

Les algorithmes probabilistes nécessitent soit la définition d'une région germe à partir de laquelle la carte de connectivité est construite, soit de plusieurs régions ROIs entre lesquels la connectivité est calculée.

Une approche utilisant un atlas de fibres tel que la méthode TRACULA (Yendiki et al., 2011) est également possible sur les algorithmes probabilistes.

La méthode de sélection utilisant des ROIs permet de filtrer les *streamlines* en ne gardant que celles qui passent par les ROIs inclusives et d'éliminer celles traversant les ROI exclusives. En fonction de l'anatomie du faisceau étudié, les ROI inclusives et exclusives peuvent être combinées par des opérateurs logiques (ET, OU) (Figure 2.17). La limitation principale de cette méthode est que le positionnement manuel des ROI peut induire des variations importantes des faisceaux reconstruits d'un opérateur à l'autre.

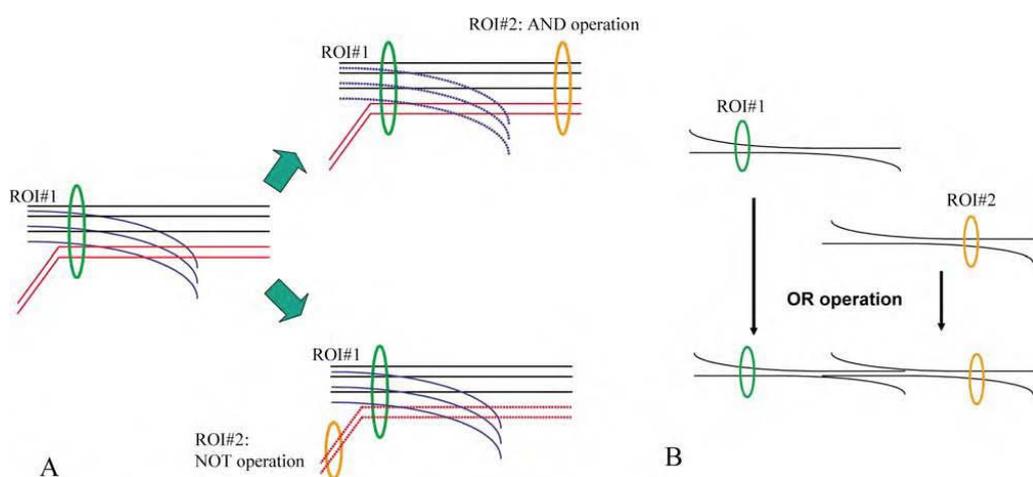


Figure 2.17. Trois exemples de sélection des *streamlines* par ROI d'inclusion (en haut), d'exclusion (en bas) ainsi que par opération « OU » logique (à droite). Dans le premier cas, les fibres sélectionnées sont les fibres traversant les ROI #1 et ROI #2. Les fibres sélectionnées dans le 2^{ème} cas sont celles traversant la ROI #1 seulement, les fibres rouges sont rejetées. Dans le cas de l'opération logique « OU » toutes les fibres traversant soit la ROI #1 ou bien la ROI #2 sont sélectionnées. D'après (Mori and Crain, 2005)

La méthode de sélection basée sur un atlas de fibres s'affranchi de cette variabilité inter opérateurs. Un atlas est préalablement constitué à partir de cerveaux pour lesquels les principaux faisceaux de fibres ont été reconstruits manuellement (Guevara et al., 2012; Yendiki et al., 2011). L'image du cerveau étudié est alors recalée dans l'atlas, puis les faisceaux sont extraits en se référant à ceux de l'atlas.

- Il existe une méthode de sélection des faisceaux basé sur des seuils de distances. En effet, les faisceaux de l'atlas sont décomposés en plusieurs clusters, dont les centroïd sont déterminés. Une *streamline* résultante de l'algorithme déterministe est retenue comme appartenant à un cluster (faisceau) si sa distance au centroïd de ce cluster est inférieure à un seuil de tolérance fixé (Guevara et al., 2012) ;
- Une autre approche de sélection basée sur un atlas peut être effectuée utilisant des aprioris anatomiques des faisceaux établis par l'atlas (Yendiki et al., 2011). En fait, l'atlas dans cette méthode est construit en utilisant la tractographie probabiliste des sujets de la base d'apprentissage. Des régions représentant les faisceaux sont ainsi déterminées par la tractographie et seront utilisé comme référence. La reconstruction tractographique par cette approche utilise la tractographie probabiliste qui est restreinte par les régions des faisceaux de l'atlas.

Ces méthodes ne nécessitent pas l'intervention de l'utilisateur pour le placement des ROIs ni la définition de seuils pour la tractographie.

En résumant, les algorithmes déterministes reconstruisent les trajectoires des fibres à partir de chaque point germe en générant une ligne suivant la direction principale. Le suivi de tractographie est effectué en prenant une série de décisions reposant sur des paramètres et seuils à chaque évolution d'un point à l'autre. Ils sont facile à utiliser, rapides et produisent des résultats facilement interprétables. Néanmoins, la limite principale de ce genre d'algorithmes est sa vulnérabilité face au bruit local très présent dans le cas de croisements de fibres et de faible anisotropie. Les algorithmes probabilistes ont été proposés dans le but de pallier ces difficultés et de mieux gérer le bruit en générant plusieurs lignes dans les points germes, en s'appuyant sur les PDF. Néanmoins, leur temps d'exécution relativement lent et la complexité d'interprétation de leurs résultats rendent difficile leur application et utilisation en clinique.

2.7 Limites de la tractographie IRM

La reconstruction des fibres blanches par tractographie IRM repose sur plusieurs étapes toutes exposées à des erreurs :

- L'acquisition du signal de diffusion, avec une résolution spatiale bien plus large que l'architecture des neurones investiguée. Par exemple la reconstruction de faisceaux fins (d'épaisseur inférieurs à la taille du voxel) contenant peu de fibres ou de géométrie variable dans le voxel, est impossible ;
- L'existence d'une multitude de méthodes de reconstruction rend leur choix difficile. Ces méthodes ont leurs avantages et inconvénients, par exemple une reconstruction plus ou moins correcte des croisements de fibres, un temps d'exécution plus ou moins long ou encore une gestion variable du bruit ;
- Le choix de la méthode de sélection des fibres reconstruites : Tenant compte de la variabilité anatomique interindividuelle et de la variabilité inter-experts, le placement des régions d'intérêt peut être difficile, entraînant des différences de sélections des fibres entre les utilisateurs. L'utilisation des atlas de fibres requière l'ajustement de seuil de distance permettant la sélection;
- Le choix de l'algorithme de tractographie : l'existence d'une multitude de méthodes et d'algorithmes de tractographie rend difficile le choix optimal d'une méthode d'autant plus que le résultat est remarquablement différent selon la méthode choisie (Pujol et al., 2015). Les algorithmes déterministes sont sensibles au bruit local notamment dans les régions de faible anisotropie. De plus, ils ne donnent pas d'informations sur la connectivité des différentes régions du cerveau contrairement aux algorithmes probabilistes. Ces derniers gèrent mieux le problème de bruit en calculant des mesures d'incertitudes sur les directions de propagation. Cependant ils nécessitent du temps de calcul plus important ;
- L'ajustement des paramètres de reconstructions ou d'algorithmes de tractographie plus ou moins différents selon l'acquisition IRM et l'architecture du faisceau étudié.

Toutes ces étapes sont susceptibles d'accumuler des erreurs qui risquent de se propager tout au long de la trajectoire des fibres et de produire des faux positifs et des faux négatifs. En outre, une étude de validation récente (Maier-Hein et al., 2016) (cf. section 3.1.1), a montré, avec la participation de 20 groupes de recherche, que la plupart des méthodes de tractographie ne sont pas assez spécifiques ; en moyenne, seulement une fibre vraie positive pour 4 fausses positives ont été trouvées.

Nous évoquons dans le chapitre suivant les méthodes mises en œuvre pour résoudre ces problèmes et limitations. Ces études de validation de la tractographie utilisent des reconstructions des fibres par d'autres techniques que la tractographie considérées comme vérité terrain.

Chapitre 3

Chapitre 3. Validation de la tractographie	81
Introduction	81
3.1 Validation par objets tests	82
3.1.1 Objets tests numériques	82
3.1.2 Objets tests physiques	82
3.2 Validation chez l'animal	84
3.2.1 Autoradiographie.....	84
3.2.2 Traçage au manganèse.....	85
3.3 Validation chez l'Homme	86
3.3.1 Comparaison avec l'histologie	86
3.3.2 Comparaison avec la dissection.....	87
3.4 Nécessité d'optimiser les paramètres de tractographie.....	91

Chapitre 3. Validation de la tractographie

Introduction

Comme évoqué dans le chapitre précédent, les nombreuses étapes nécessaires à l'obtention d'un résultat de tractographie IRM induisent une accumulation d'erreurs de reconstruction des trajectoires des fibres. Sa validation est donc nécessaire avant une utilisation en routine clinique. C'est une tâche qui préoccupe un grand nombre d'experts et a mené au développement d'une multitude d'approches (Johansen-Berg and Behrens, 2009). Néanmoins, l'absence de vérité terrain « *gold standard* » a rendu difficile une validation complète notamment sur le cerveau humain (Hubbard and Parker, 2009; Johansen-Berg and Behrens, 2009).

Les méthodes de validation proposées utilisent différents types de données tels que les objets tests, les données numériques simulées par ordinateur, les données animales ou encore les données humaines post mortem. Ces différentes vérités terrain ont évidemment chacune leurs avantages et leurs limites.

Nous détaillons dans ce chapitre ces techniques mises en œuvre pour la validation de la tractographie.

3.1 Validation par objets tests

Les objets test ont été réalisés pour la validation et l'évaluation quantitative de la tractographie IRM. Ils représentent un modèle simplifié et plus accessible de la SB cérébrale. Leur architecture et caractéristiques de diffusion ont été conçues pour imiter au mieux celles des fibres de la SB et leur principal intérêt est de pouvoir contrôler cette architecture. Nous distinguons les objets test numériques basés sur la simulation d'acquisitions IRM pondérées en diffusion et les objets tests physiques soumis à de vraies acquisitions IRM.

3.1.1 Objets tests numériques

Les objets test numériques représentent une première approche de validation simple et facile à mettre en œuvre (Close et al., 2009; Daducci et al., 2014; Maier-Hein et al., 2016; Neher et al., 2014; Perrone et al., 2016). En général, ils sont créés en concevant les orientations (trajectoires des fibres), en simulant un profil de diffusion et puis le signal pondéré en diffusion en y ajoutant du bruit.

Une approche similaire a été utilisée pour reconstruire, à partir des données de diffusion de haute résolution obtenues du scanner du Connectome, des faisceaux de fibres segmentés par des experts radiologistes (Maier-Hein et al., 2016). Les fibres extraites par les radiologistes ont été utilisées pour simuler une image pondérée en diffusion à partir de laquelle des reconstructions tractographiques ont été évaluées durant l'ISMRM 2015 « tractography challenge ».

Leur avantage par rapport aux objets tests physiques est leur flexibilité, permettant la modification des paramètres expérimentaux (diffusion, orientations). Toutefois, ces méthodes de simulations de données de diffusion se basent généralement sur l'hypothèse que le signal d'une population de fibres est de nature gaussienne. De plus, les effets présents dans une vraie acquisition IRM tels que l'inhomogénéité de champ, le bruit thermique, et d'autres artefacts ne sont pas parfaitement reproduits (Neher et al., 2014). Enfin de telles simulations ne permettent évidemment pas d'évaluer l'influence des conditions de mesure sur les résultats obtenus.

3.1.2 Objets tests physiques

Il existe deux types d'objets tests physiques, selon qu'ils sont constitués de fibres synthétiques ou de fibres biologiques.

Fibres synthétiques :

L'organisation géométrique et les directions de fibres (vérité terrain) de ce genre d'objet test, sont parfaitement connues (Bach et al., 2014; Fillard et al., 2011; Fritzsche et al., 2010; Moussavi-Biugui et

al., 2011; Perrin et al., 2005b; Poupon et al., 2008a; Pullens et al., 2010a) (cf. Figure 3.1). Le diamètre des fibres synthétiques est de l'ordre d'une dizaine de microns, comparable donc aux fibres blanches cérébrales. (Pullens et al., 2010) ont utilisé du polyester, (Laun et al., 2009), du polyamide, (Poupon et al., 2008b), de l'acrylique et (Fieremans et al., 2008; Filipiak et al., 2013) du dyneema®. En fonction des objets tests, des configurations multiples des fibres synthétiques sont censées se rapprocher de la géométrie des fibres de la SB.

Par exemple l'étude princeps utilisant l'objet test FiberCup (Fillard et al., 2011) inclut plusieurs configurations de fibres synthétiques pour comparer dix méthodes de reconstructions tractographiques. D'autres études utilisent FiberCup (Côté et al., 2013; Neher et al., 2014) ou une version modifiée de cet objet test pour le même objectif de validation. Ces études, qui comparent des reconstructions basées sur le simple tenseur, le multi tenseurs ou encore sur les ODF, montrent les avantages et inconvénients de ces différentes techniques. Par exemple, les algorithmes basés sur le modèle tensoriel ont souvent échoué à reconstruire correctement le croisement de fibres contrairement aux algorithmes basés sur les reconstructions d'ODFs.

L'avantage majeur des objets test composés de fibres synthétiques est l'invariabilité de leur géométrie dans le temps. Néanmoins, la différence en termes de perméabilité entre les fibres synthétiques et les cellules du cerveau limite la reproduction précise du phénomène de diffusion survenant dans les tissus biologiques. De plus, l'organisation très simple des objets tests comparée à celle de la SB limite la validation de la tractographie à ces objets tests.

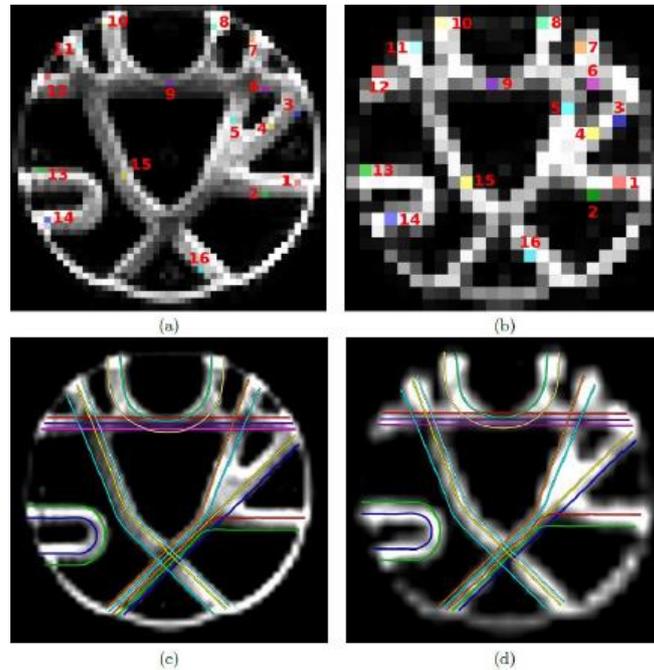


Figure 3.1. Objet test synthétique FiberCup (a) placement des points germes indiqués par les numéros sur l'acquisition IRM_d avec la résolution de 3×3×3 mm³. (b) : les mêmes points germes sur une acquisition IRM_d de résolution 6×6×6 mm³. (c) et (d) : Vérités terrain des fibres pour les deux acquisitions. D'après (Fillard et al., 2011).

Fibres biologiques :

Les objets tests composés de fibres biologiques offrent des propriétés physiques plus proches de celles du tissu cérébral que les fibres synthétiques. Des études de validation ont utilisé du muscle (Damon et al., 2002; Heemskerk et al., 2005; Heemskerk and Damon, 2007), d'autres, de la moelle épinière de rat (Campbell et al., 2005; Savadjiev et al., 2006). Il y a eu également des études de validations utilisant des fibres végétales telle que l'asperge (Boujraf et al., 2001; Latt et al., 2007) ou encore le céleri (Özarslan et al., 2011).

Cependant, leur dégradation au cours du temps pose problème quant à leur stabilité géométrique. Par ailleurs leur géométrie n'est qu'imparfaitement connue, ne permettant pas une évaluation parfaite des algorithmes de validation. De plus, la modification sur la conception de la géométrie et de l'organisation des fibres et surtout leur reproduction exacte représentent une limitation majeure.

3.2 Validation chez l'animal

D'autres méthodes de validation utilisent le traçage neuronal ou la PLI sur des modèles animaux pour constituer une vérité terrain. Ces modèles ont une microstructure plus réaliste puisque issue directement du tissu cérébral. (Dauguet et al., 2007; Donahue et al., 2016; Knösche et al., 2015a; Seehaus et al., 2013; Tim B Dyrby, 2007)

3.2.1 Autoradiographie

En utilisant les modèles animaux, les résultats de tractographie IRM peuvent être validés à l'échelle microscopique par du traçage autoradiographique direct des voies axonales (Schmahmann et al., 2007; Schmahmann and Pandya, 2006).

L'autoradiographie est une méthode qui détecte l'émission radioactive d'un isotope couplé à une molécule. Le traceur (molécule + isotope), injecté au niveau d'une région de l'animal, évolue ensuite vers les régions à imager (par exemple les axones). L'acquisition, qui détecte les rayonnements émis par l'isotope, peut être réalisée sur des coupes fines du spécimen injecté. Elle visualise l'organisation des fibres sur chaque coupe. Un exemple d'utilisation de cette méthode chez le singe est présenté Figure 3.2.

Afin de comparer quantitativement les résultats de la tractographie avec ceux de l'autoradiographie, il est nécessaire de reconstruire un volume 3D à partir des coupes sériées obtenues. Ceci implique des processus complexes de réalignement de coupes qui, lorsqu'ils sont imparfaits, induisent une perte de cohérence de la géométrie 3D des données. A ce problème s'ajoutent des difficultés de calcul liées à la

résolution des méthodes utilisées et donc à la taille des images résultantes, pouvant « peser » plusieurs centaines de Go.

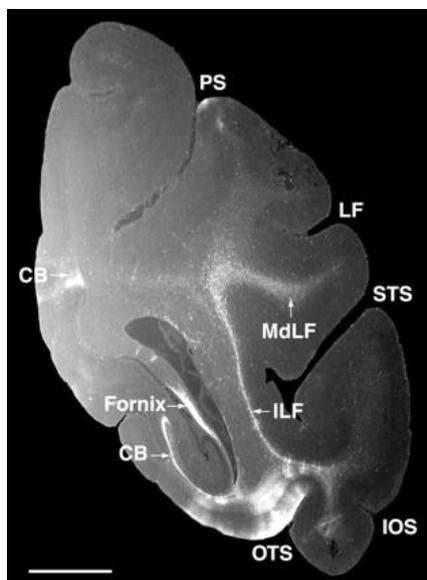


Figure 3.2. Représentation d'une section coronale de l'hémisphère d'un singe rhésus montrant des fibres marquées (régions lumineuses). Ces fibres ont été identifiées avec autoradiographie suite à l'injection d'acides aminés marqués par des isotopes dans le gyrus parahippocampique. (Ligne blanche = 5 mm). D'après (Schmahmann et al., 2007).

3.2.2 Traçage au manganèse

La validation par traçage axonal au manganèse a été utilisée par exemple chez le minipig (Knösche et al., 2015b; Tim B Dyrby, 2007) et évite la perte de la cohérence 3D causée par la réalisation de coupes pour marquage ou étude histologique. Le manganèse, est en effet injecté *in vivo* au niveau du cortex. Il suit les voies axonales, et apparaît en hypersignal sur des images IRM pondérées en T1 du fait de ses propriétés paramagnétiques. Ceci permet la reconstruction en 3D de la totalité du chemin tracé (vérité terrain) par la réalisation d'une IRM *in vivo* pondérée en T1, en évitant les difficultés liées aux coupes sériées. Néanmoins, cette méthode souffre du manque de précision lié à la large diffusion du manganèse dans le cortex (Lin et al., 2003, 2001). À cela se rajoute la difficulté de choisir un seuil permettant de distinguer les régions marquées par le manganèse de celles qui ne le sont pas (Figure 3.3) : Des cartes *t-maps* sont calculées en utilisant le test t de Student afin de différencier les zones de l'image marquées par le manganèse des zones non marquées (Tim B Dyrby, 2007). Il est donc nécessaire de trouver le seuil optimal de différenciation qui se situe bien au-dessus du seuil de significativité habituellement utilisé ($p < 0,05$) pour les tests statistiques (Knösche et al., 2015).

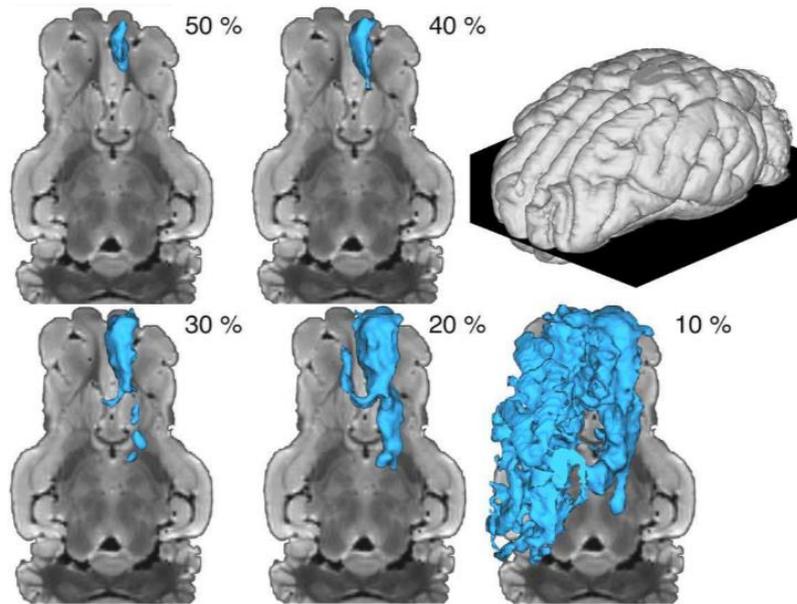


Figure 3.3. Coupes axiales montrant les variations des régions marquées par le manganèse (isosurfaces en bleu) en fonction du seuil appliqué. Superposition des cartes *t-maps* sur l'IRM anatomique. D'après (Knösche et al., 2015).

3.3 Validation chez l'Homme

Les méthodes présentées précédemment, qui nécessitent une injection intracérébrale *in vivo* voire le sacrifice de l'animal, ne sont évidemment pas utilisables chez l'Homme, chez qui seul des méthodes non invasives ou *post mortem* sont envisageables.

3.3.1 Comparaison avec l'histologie

Des comparaisons directes entre les résultats de tractographie IRM et l'histologie du tissu *post-mortem* ont été proposées (Seehaus et al., 2015, 2013). La reconstruction des directions de fibres à partir des coupes histologiques est souvent réalisée à l'aide de l'analyse du Tenseur de Structure (TS) (Bigun, 1987). En mathématiques, le TS, également appelé matrice de second moment, est une matrice obtenue à partir du gradient d'une fonction. Il permet de déterminer les directions prédominantes du gradient dans le voisinage déterminé d'un point.

Cette approche est utilisée en traitement d'image pour l'analyse directionnelle des fibres dans les sections histologiques imprégnées selon la coloration de Nissl (Nissl et al., 1894). Elle permet d'étudier, sur des sections d'un hémisphère entier, l'anatomie microstructurale de la substance blanche d'un cerveau humain adulte.

En effet, le calcul d'un TS à partir d'un voisinage local permet de déduire l'orientation locale ainsi que l'anisotropie dans chaque pixel de l'image. Des études ont montré une bonne corrélation avec des

mesures analogues de directions des fibres et d'indices quantitatifs issues du DTI (Budde and Frank, 2012).

L'analyse TS ne nécessite pas la présence de myéline et peut être réalisée sur des coupes immunohistochimiques, ce qui rend possible la validation histologique du DTI même sur le cerveau foetal humain (Mitter et al., 2015).

D'autres techniques histologiques, détaillées dans le Chapitre 1 section 1.3, telles que l'imagerie par lumière polarisée 3D (Axer et al., 2011; Larsen et al., 2007) ou l'imagerie de cohérence optique (Wang et al., 2014) sont capables de cartographier l'architecture tridimensionnelle des axones de la substance blanche humaine post mortem en se basant respectivement sur la biréfringence des gaines de myéline et sur l'indice de réfraction des tissus.

3.3.2 Comparaison avec la dissection

La dissection des cerveaux post mortem a permis de décrire directement l'architecture des faisceaux de fibres. Une comparaison des résultats de la tractographie avec la dissection semble donc être une bonne solution pour la validation de la tractographie. Cependant, les comparaisons avec la tractographie IRM n'ont souvent été possible que qualitativement et les études ont souvent été intersujets (Lawes et al., 2008). En effet, il est difficile de disposer des données de tractographie et de dissection dans le même référentiel. D'autre part, une telle comparaison quantitative nécessite d'être réalisée chez le même sujet en raison de la variabilité interindividuelle. Ceci implique une étude longitudinale comportant une étape *in vivo* (imagerie IRM) et *ex vivo* (dissection).

(Lawes et al., 2008) ont construit un atlas des fibres de la SB en localisant les terminaisons anatomiques des *streamlines* individuels reconstruits par DTI chez 15 volontaires. La correspondance entre les faisceaux de fibres issues de l'atlas et ceux disséqués chez des sujets post mortem a été analysée qualitativement (cf. Figure 3.4).

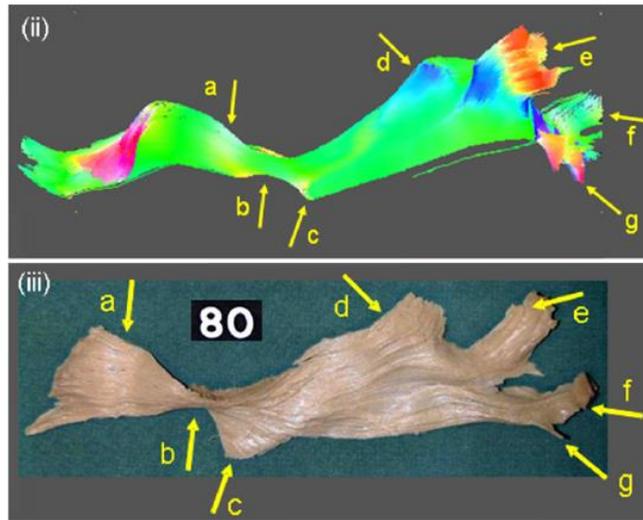


Figure 3.4. (ii) Tractographie du faisceau IFOF issue de l'atlas (moyenne sur des reconstructions par DTI). (iii) Dissection du faisceau IFOF. Les lettres indiquent la similarité entre les deux images (Lawes et al., 2008).

Une méthode de reconstruction basée sur des acquisitions IRM répétées au cours de la dissection a été développée (Kier et al., 2004a). Cette méthode permet une reconstruction du faisceau disséqué directement dans l'espace de l'IRM (Figure 3.5). Cependant cette reconstruction rencontre plusieurs difficultés liées notamment aux acquisitions IRM multiples nécessaires à chaque étape de dissection. Elle souffre également de la difficulté de recalage des volumes IRM acquis durant des stades plus ou moins avancés de dissection en raison de la destruction des tissus par la dissection. Par ailleurs, cette méthode ne permet pas une comparaison quantitative avec les résultats de tractographie mais seulement la localisation des faisceaux disséqués sur l'IRM.

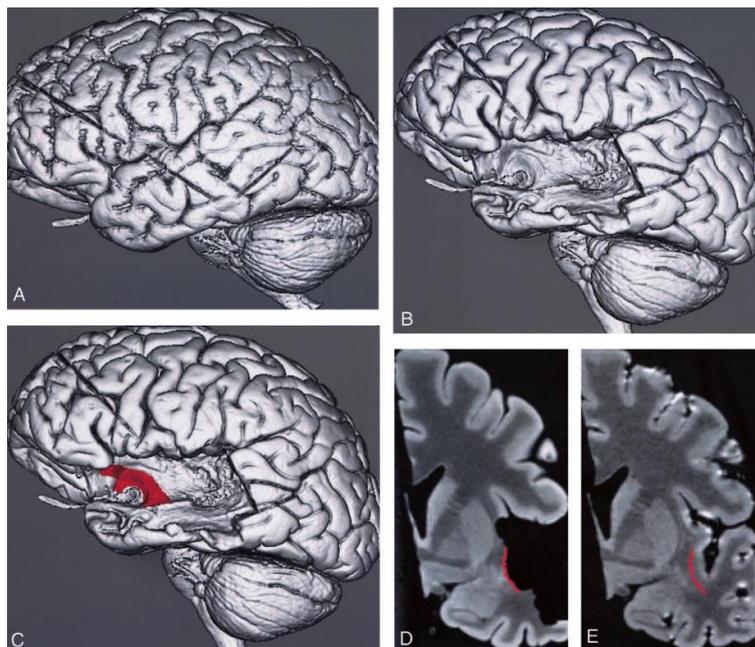


Figure 3.5. Méthode de reconstruction des fibres du faisceau UF disséquées. Sa surface (rouge) est visible sur l'image IRM. (Kier et al., 2004a).

Dans la même perspective de validation de la tractographie, une méthode a récemment été développée, au sein de notre laboratoire, FIBRASCAN (Zemmoura et al., 2014), permettant une reconstruction 3D surfacique des faisceaux de fibres disséqués dans l'espace de l'IRM *ex vivo* (Figure 3.6). C'est une méthode itérative qui consiste à acquérir à l'aide d'un scanner laser, la surface du spécimen durant chaque étape de dissection, dès l'apparition des fibres.

Une photo est également prise à chaque étape, permettant la projection de texture sur la surface acquise. L'expert anatomiste est ainsi capable de segmenter les parties de chaque faisceau étudié. La segmentation permet d'extraire à chaque étape une surface qui sera empilée sur la précédente. Le résultat final de la reconstruction d'un faisceau est représenté sous forme de surfaces empilées et triangulées. La distance entre chaque surface correspond à l'épaisseur de la couche de fibres enlevée, de l'ordre de 0.5 mm.

Une telle reconstruction est bien plus avantageuse que celles cités précédemment car elle permet la reconstruction directe des faisceaux de fibres dans l'espace de l'IRM.

Pour ce travail de thèse, cette méthode a été utilisée pour la reconstruction de deux faisceaux de fibres de la SB ayant une courbure similaire ; les faisceaux AF et UF.

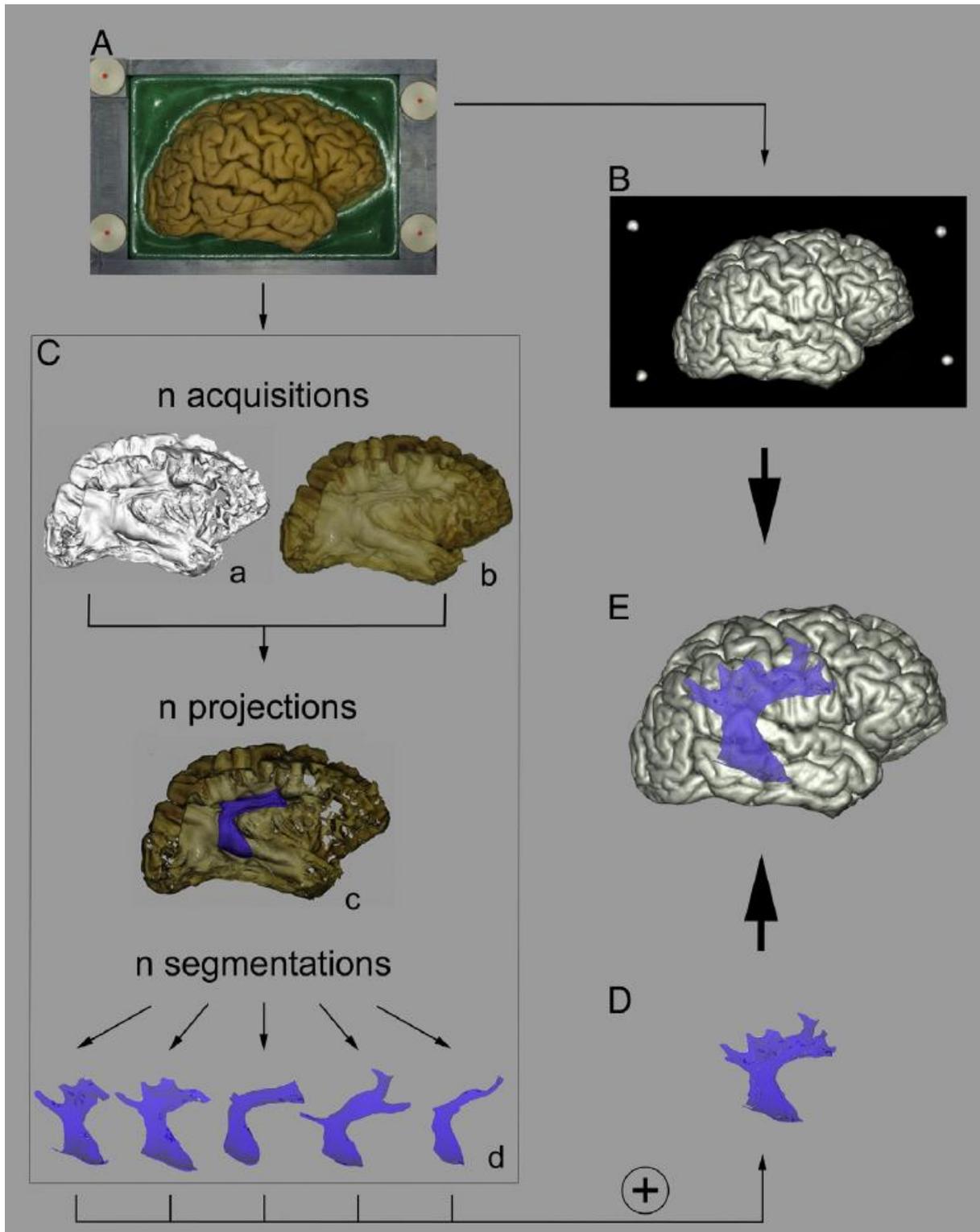


Figure 3.6. Reconstruction par FIBRASCAN de l'AF dans le référentiel de l'IRM *ex vivo*. (A) Un hémisphère humain est préparé pour dissection et fixé dans une boîte incluant quatre points repères (points rouges). (B) L'hémisphère est d'abord acquis par IRM sur laquelle les points repères apparaissent en hypersignal. (C) A chaque étape de dissection : acquisition itératives des surfaces et des textures, projection des textures sur les surfaces, puis segmentation du faisceau AF. (D). Recalage dans l'espace de l'IRM en utilisant les points repères. (d'après Zemmoura et al., 2014).

3.4 Nécessité d'optimiser les paramètres de tractographie

Les méthodes de validation de la tractographie sur des vérités terrain, décrites précédemment, ont évalué une multitude d'algorithmes de tractographie. Une importante variabilité dans la reconstruction des faisceaux de la SB par les algorithmes a ainsi été démontrée (Maier-Hein et al., 2016; Pujol et al., 2015). Cette variabilité implique la nécessité de valider les algorithmes et d'optimiser le choix de leurs paramètres. En effet, ces algorithmes utilisent plusieurs paramètres et seuils qui leur permettent de suivre pas à pas le chemin des directions préférentielles (principales) de diffusion. Les seuils, fixés préalablement, permettent d'arrêter le suivi en se basant sur des critères différents selon leur nature (longueur, courbure, etc.). Par exemple, comme nous l'avons vu, l'indice de FA est utilisé comme seuil d'arrêt, en classant le voxel déclencheur de l'arrêt comme étant du tissu autre que de la SB (faible anisotropie traduisant l'absence de direction préférentielle de diffusion). D'autres paramètres, détaillés dans la section 7.2, sont également utilisés en se basant sur la cohérence géométrique des fibres. Par conséquent, le jeu de paramètres et seuils permettant d'obtenir un résultat de tractographie doit être ajusté selon la séquence IRM utilisé mais aussi selon l'anatomie du faisceau de fibres étudié. A titre d'exemple, pour des données *ex vivo*, le seuil de FA doit être différent de celui utilisé *in vivo* car les propriétés de diffusion (ADC, FA, ...) sont altérées dans les tissus fixés dans le formol (Leprince et al., 2015).

Certaines études ont tenté d'ajuster ou d'optimiser manuellement ces paramètres afin d'améliorer les résultats de tractographie (Côté et al., 2013; Dauguet et al., 2007; Feigl et al., 2014; Knösche et al., 2015b; Seehaus et al., 2013; Tim B Dyrby, 2007). Cependant une telle optimisation est loin d'être triviale, d'autant plus que le jeu de paramètres à ajuster dépend de l'acquisition IRM de diffusion (par exemple : *in vivo* ou *ex vivo*) et aussi du faisceau de fibres étudié (par exemple : incluant ou non une forte courbure).

Une autre approche consiste à automatiser ce processus d'optimisation. Nous introduisons dans le chapitre suivant les méthodes d'optimisations automatiques basées sur les algorithmes d'inspiration naturelle et notamment les algorithmes génétiques.

Chapitre 4

Chapitre 4. Optimisation par algorithme génétique	95
Introduction	95
4.1 Les problèmes d'optimisations.....	96
4.2 Les algorithmes métaheuristiques.....	96
4.2.1 Algorithmes s'inspirant de l'évolution.....	97
4.3 Application des algorithmes génétiques en tractographie.....	99

Chapitre 4. Optimisation par algorithme génétique

Introduction

Les algorithmes génétiques sont capables d'optimiser plusieurs paramètres en se basant sur une fonction d'évaluation. Ils cherchent la meilleure configuration possible de l'ensemble des paramètres afin de satisfaire un objectif. Ce sont des algorithmes itératifs qui minimisent/maximisent une fonction appelée fonction-coût ou encore fonction objectif, avec un ensemble de variables (cf. Figure 4.1).

Nous décrivons dans ce chapitre les algorithmes génétiques, leur hiérarchisation parmi les métaheuristiques et les algorithmes s'inspirant de l'évolution.

Nous citons ensuite deux applications d'un algorithme génétique (AG) visant l'optimisation des reconstructions en tractographie.

4.1 Les problèmes d'optimisations

D'un point de vue mathématique, l'optimisation peut se représenter par une équation telle que :

Soit une fonction $f : E \rightarrow \mathbb{R}$ définie dans l'ensemble E avec des valeurs dans \mathbb{R} , le problème d'optimisation (minimisation de la fonction) peut alors s'écrire selon l'équation (4.1) :

$$\arg(\min\{f(x) : x \in E\}) \tag{4.1}$$

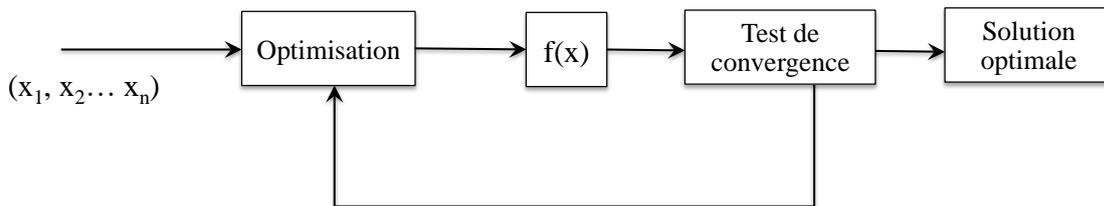


Figure 4.1. Représentation du processus d'optimisation où $f(x)$ est la fonction à maximiser/minimiser et $(x_1, x_2 \dots x_n)$, sont les variables d'entrée à optimiser.

4.2 Les algorithmes métaheuristiques

Le mot méta-heuristique, introduit initialement par (Glover, 1986), provient de méta ($\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}$, « au-delà » ou « à un niveau supérieur ») et de heuristique (*heuriskein*, « trouver »). Ce genre d'algorithme est utilisé pour la résolution des problèmes difficiles d'optimisation pour lesquels aucun algorithme classique n'est efficace et qui contiennent plusieurs minima locaux (Figure 4.2). Il ne possède aucune connaissance du problème et l'échantillonnage dans l'espace de recherche se fait souvent de manière stochastique itérative. Les algorithmes métaheuristiques regroupent une multitude d'algorithmes d'optimisation dont les AG (cf. Figure 4.3).

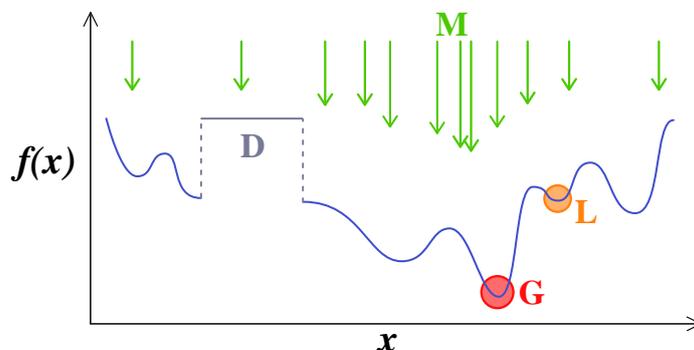


Figure 4.2. Illustration de l'optimisation par une métaheuristique M avec un échantillonnage probabiliste qui tente de trouver le minima global G sans se trouver bloqué dans un minima local L . C'est un problème d'optimisation difficile ayant une discontinuité D . https://fr.wikipedia.org/wiki/Métaheuristique#/media/File:Optimisation_difficile.svg

4.2.1 Algorithmes s’inspirant de l’évolution

Les algorithmes d’optimisation de cette catégorie s’inspirent du principe de sélection naturelle, initié par Charles Darwin en 1859 dans « l’origine des espèces ». Selon cette théorie, l’évolution des espèces repose sur leur adaptation au milieu naturel par des processus de reproduction en présence de contraintes extérieures. Le concept de sélection naturelle qui en découle traduit l’action de la nature sur les espèces pour sélectionner les individus les plus adaptés au fil des générations.

Le principe est basé sur trois lois :

- **La loi d’adaptation** : les espèces sont bien adaptées à leur milieu. Par exemple, une espèce ayant une fourrure blanche sera bien adaptée à un milieu enneigé, qu’elle soit proie ou prédatrice. En revanche, les espèces non adaptées (proies sombres facilement repérables) disparaissent de ce milieu.
- **La loi de variation** : au sein d’une même espèce, certains individus possèdent de meilleures variations que d’autres. A titre d’exemple, ceux qui échappent le mieux aux prédateurs et qui sont les moins vulnérables auront plus de chance de survivre et donc de se reproduire.
- **La loi d’hérédité** : les gènes des parents sont transmis aux descendants qui en bénéficient pour mieux survivre dans le milieu.

Les algorithmes évolutionnistes (Figure 4.3), simulent l’évolution d’une population composée d’un ensemble de solutions potentielles (individus) en lui appliquant différents opérateurs génétiques : croisement, mutation, etc. Pour chaque génération, les meilleurs individus (les mieux adaptés) survivent et se reproduisent pour constituer la génération suivante. Ainsi, les individus tendent à s’améliorer.

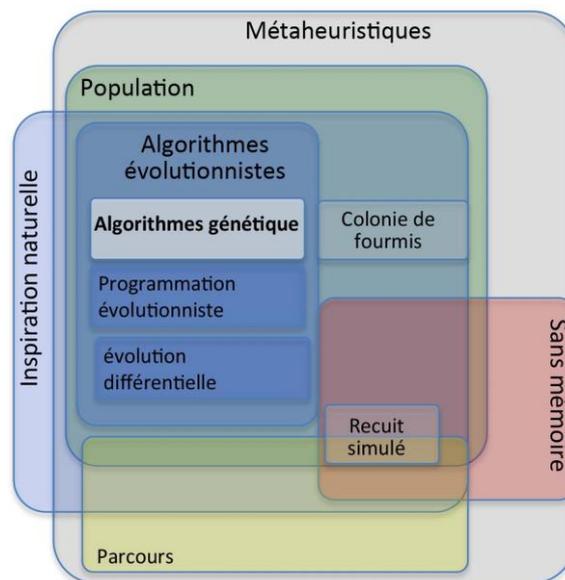


Figure 4.3. Diagramme classifiant les méthodes les plus connues des métaheuristiques. Une méthode présentée à cheval sur plusieurs catégories signifie qu’elle peut appartenir à l’une ou l’autre catégorie.

Les AG initiés par (Holland, 1975), font partie des algorithmes d'inspiration naturelle, basés sur une population, eux-mêmes branche des métaheuristiques (Figure 4.3). Ces algorithmes sont inclus dans la catégorie des algorithmes évolutionnistes et sont capable d'introduire de nouvelles informations pour la recherche de l'optimum global. Ils permettent de se déplacer d'un point à un autre dans l'espace de recherche en se basant sur des procédés d'inspiration naturelle, tels que la mutation, le croisement ou encore la sélection naturelle (cf. Figure 4.4).

Les AG peuvent être définis par les quatre termes suivants (Lerman and Ngouenet, 1995):

- **Individu ou chromosome** (jeu de paramètres) : représentent chacun une solution potentielle ;
- **Population** : c'est l'ensemble d'individus (jeux de paramètres) générés aléatoirement dans l'espace de recherche ;
- **L'environnement** : l'espace de recherche, milieu dans lequel évoluent les individus ;
- **Fonction objectif/indice de qualité** : c'est la fonction à minimiser/maximiser.

Les applications des AG sont très variées, nous en citons quelques exemples :

- En traitement d'images (alignement d'images, reconnaissance de suspects). Par exemple en médecine, L'AG peut être utilisé pour faciliter le diagnostic du cancer du sein sur des images de mammographie (Fitzgerald et al., 2015)
- En bio-informatique : par exemple pour la prédiction d'une structure secondaire de l'ARN (Van Batenburg et al., 1995)
- En électronique : implémentation des AG dans des puces électroniques pour les rendre reconfigurables de manière autonome, en fonction de contraintes changeantes (Takechi and Tokunaga, 1993).

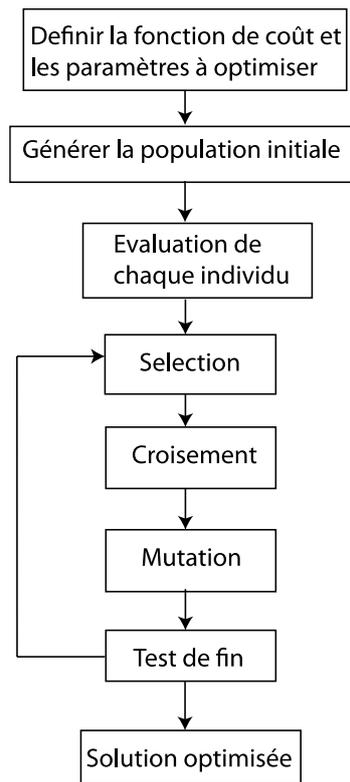


Figure 4.4. Diagramme d'un algorithme génétique.

4.3 Application des algorithmes génétiques en tractographie

Deux approches d'utilisation d'AG ont été proposées précédemment pour la tractographie : La première considère l'optimisation directe des trajectoires et représente donc une nouvelle stratégie de reconstruction tractographique, GeneTrack (Wu et al., 2009) ; la seconde optimise le choix des paramètres de tractographie (San-Jose-Revuelta et al., 2008).

L'idée générale de l'algorithme GeneTrack est de se servir des directions du tenseur et de la probabilité bayésienne afin de trouver les meilleures trajectoires possibles entre deux ROIs. En effet, les trajectoires des fibres f , entre deux ROIs sont considérées par l'AG comme étant des séries de Fourier à valeurs continues (équation (4.2)).

$$f^d(t) = \sum_{n=1}^N [a_n^d \cos(nt) + b_n^d \sin(nt)] \quad (4.2)$$

L'exposant d désigne la direction x , y ou z dans le système cartésien, n étant l'ordre de la série de Fourier, t le nombre de points dans la courbe f , les a_n et b_n sont respectivement les coefficients des composantes cosinus et sinus, et N l'ordre maximal de la série de Fourier (t a été fixé à 50 et N à 10).

Les coefficients des séries de Fourier représentent les gènes des chromosomes/individus à optimiser. L'initialisation de l'AG a été réalisée par la génération de 1000 individus (1000 trajectoires) en affectant des valeurs aléatoires aux coefficients a_n et b_n de la série de Fourier. 100 parents parmi les 1000 ont été sélectionnés durant chaque itération afin d'appliquer les opérateurs génétiques (croisement, mutation etc.) et de produire 900 descendants.

En utilisant des données d'objet test, (Wu et al., 2009) ont discuté la faisabilité et l'efficacité de leur méthode (Figure 4.5-(i)) à trouver la bonne trajectoire liant deux régions comparé à celle d'un algorithme de tractographie probabiliste (Friman et al., 2006) (Figure 4.5-(j)).

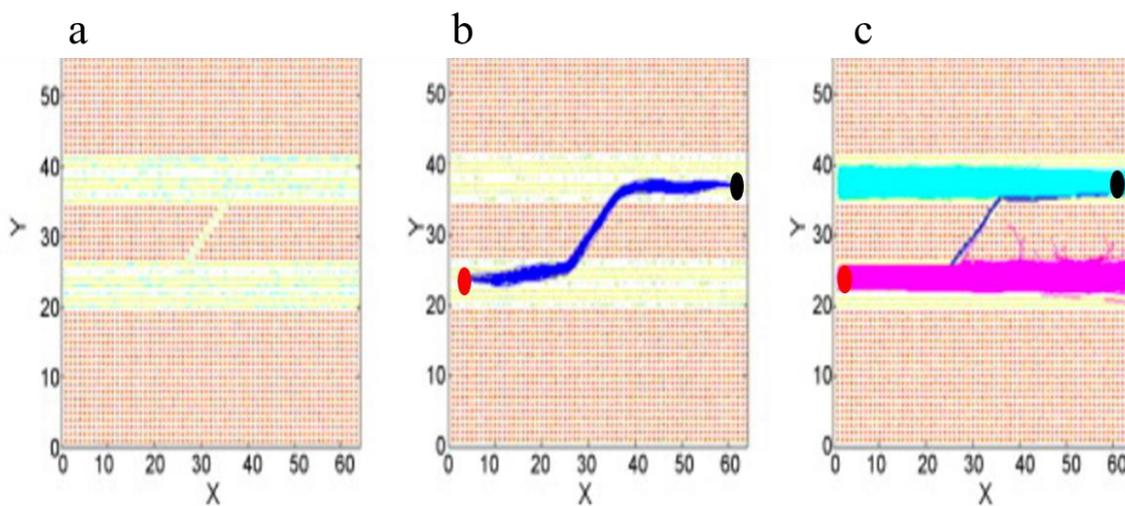


Figure 4.5. (a) Une vérité terrain utilisé pour comparer les reconstructions tractographiques des méthodes de GeneTrack (b) et celle de Friman (c). La couleur magenta indique les fibres initialisées par la ROI de gauche et le cyan indique les fibres initialisées par la ROI de droite. D'après (Wu et al., 2009).

L'utilisation de cette méthode est néanmoins limitée au placement de deux ROIs, elle est donc incapable de reconstruire le tractogramme des fibres du cerveau entier.

Une autre utilisation d'AG en tractographie a été proposée pour optimiser le choix des paramètres de tractographie en temps réel durant la reconstruction (San-Jose-Revuelta et al., 2008). Cette approche optimise un ensemble de paramètres par AG et nécessite l'intervention de l'utilisateur pour la définition de la vérité terrain des fibres utilisée par l'AG. La fonction objectif de cet AG est contrôlée par l'utilisateur lui-même, c'est lui qui attribue à chaque individu un indice de qualité.

Durant l'optimisation, l'utilisateur doit remplacer la vérité terrain par une nouvelle, représentée par un nouveau jeu de paramètres s'il estime que son résultat de tractographie est meilleur. Le nombre d'individus ainsi que le nombre de générations de l'AG sont assez petits, fixés à 10 et 26 respectivement. La taille réduite de la population et le faible nombre de générations entraînent une durée d'apprentissage de la vérité terrain relativement courte.

Les opérateurs génétiques de croisement et de mutations sont utilisés dans cet AG. La stratégie d'élitisme utilisée consiste à garder le meilleur individu, sans modification de ses gènes par mutation, et de l'introduire directement dans la population de la prochaine itération de l'AG.

Une telle approche d'implémentation de l'AG est intéressante pour déterminer l'ensemble de paramètres qui produit un résultat de tractographie optimal conforme à l'anatomie réelle des faisceaux considérés. Néanmoins, l'un des problèmes de cette approche est le manque d'une vérité terrain précise. De plus, dans ce cas d'optimisation, la fonction objectif est donnée par l'utilisateur ce qui introduit une possible imprécision liée à l'erreur humaine.

L'optimisation par AG que nous proposons, détaillée dans le 0, est similaire à celle-ci car elle consiste à optimiser le choix des paramètres de tractographie. Néanmoins, la vérité terrain des fibres dans notre cas est plus précise et stable car reconstruite à partir de la dissection et l'utilisateur de la tractographie n'est donc pas influencé par sa connaissance.

Partie II. Méthodes et contributions

Chapitre 5

Chapitre 5. Evaluation de la tractographie en référence à la dissection selon Klingler	107
Introduction	107
5.1 Format des données.....	109
5.2 Comparaison volume/volume.....	111
5.2.1 Transformation en volume	111
5.2.1.1 Données de tractographie déterministe.....	111
5.2.1.2 Données de tractographie probabiliste.....	112
5.2.1.3 Données de la vérité terrain (triangulations).....	113
5.2.2 Métriques de comparaison de volumes	114
5.3 Comparaison surface/surface.....	115
5.3.1 Transformation en surfaces	115
5.3.1.1 Données de tractographie déterministe.....	115
5.3.1.2 Données de tractographie probabiliste.....	117
5.3.2 Métriques de comparaison de surfaces.....	118
5.4 Application à l'objet test 3D.....	120
5.4.1 Géométrie du faisceau	120
5.4.2 Acquisitions IRM	120
5.4.3 Tractographie de l'objet test.....	121
5.4.3.1 Correction des courants de Foucault	121
5.4.3.2 Reconstruction DTI.....	121
5.4.3.3 Reconstruction BEDPOSTX (Ball-and-sticks).....	122
5.4.3.4 Algorithmes de tractographie	122
5.4.3.5 Optimisation manuelle de deux paramètres de tractographie	123
5.4.3.1 Placement des ROIs.....	124
5.4.4 Acquisition scanner laser.....	124
5.4.5 Recalage	124
5.4.6 Comparaison des données	126
5.5 Application au cerveau post mortem.....	127
5.5.1 Acquisitions IRMd 7T.....	127
5.5.2 Tractographie des données anatomiques	128
5.5.2.1 Reconstruction Qball.....	128

5.5.2.2	Reconstruction CSD	128
5.5.2.3	Reconstruction BEDPOSTX	129
5.5.2.4	Algorithmes de tractographie	129
5.5.2.5	Optimisation manuelle de deux paramètres de tractographie	129
5.5.2.6	Faisceaux reconstruits – positionnement des ROIs	129
5.5.3	Acquisition anatomique IRM 3T	130
5.5.3.1	Préparation et fixation dans les platines	130
5.5.3.2	Acquisition IRM T1 3T	131
5.5.4	Dissection et acquisitions scanner laser	131
5.5.5	Recalage	132
5.5.5.1	Recalage Tractographie (IRM 7T) – IRM T1 3T	132
5.5.5.2	Recalage surfaces du scanner laser – IRM T1 3T	132
5.5.5.3	Sélection des <i>troncs</i> des faisceaux.....	133
5.5.6	Comparaison des données	133

Chapitre 5. Evaluation de la tractographie en référence à la dissection selon Klingler

Introduction

Comme évoqué au Chapitre 3, une nouvelle approche de validation de la tractographie IRM a été développée dans notre laboratoire en utilisant comme vérité terrain les surfaces des faisceaux de fibres disséqués. Ces surfaces, acquises par un scanner laser, sont utilisées pour reconstruire les faisceaux de fibres en 3D.

Nous exposons dans ce chapitre la méthode développée durant ce travail de thèse, permettant la mise en correspondance et la comparaison des données de tractographie déterministe et probabiliste avec celles de la vérité terrain des fibres (surfaces). Nous avons proposé deux méthodes de comparaison complémentaires : surface/surface et volume/volume.

La première approche, par comparaison de surfaces, a nécessité de transformer les données de tractographie déterministe (*streamlines*) et probabiliste (volumes) en surfaces en utilisant respectivement la triangulation par *alpha shape* et la reconstruction par isosurface. Les trois métriques de comparaisons de surfaces proposées étaient dérivées des plus proches distances « closest distances » (CD) : la distance de Hausdorff (Hd), la Moyenne et l'erreur quadratique moyenne (RMS).

La comparaison des volumes a nécessité la transformation en volume des surfaces de la vérité terrain (surfaces scannées) et des *streamlines*. Le coefficient de Dice, la Précision et le Rappel ont été utilisés comme métriques de comparaison de volumes.

Pour illustrer notre approche, nous l'avons tout d'abord appliquée à des données issues d'un objet test 3D constitué de fibres synthétiques. Nous avons ensuite utilisé des données anatomiques provenant d'un cerveau humain post mortem issu du programme de don du corps de notre université ; un faisceau synthétique en forme de 'U' et deux faisceaux de fibres blanches (AF gauche et UF droit) ont ainsi été reconstruits grâce à l'IRM de diffusion et à des acquisitions de surface.

Les méthodes CSD et Q-ball, basées sur l'imagerie HARDI ont été utilisées pour reconstruire les directions des fibres par ODF suivies par l'application des algorithmes de tractographie suivants : EuDX (Garyfallidis, 2012) implémenté dans le module Dipy (Garyfallidis et al., 2014) et Streamline (Yeh et al., 2013) basé sur l'anisotropie quantitative (QA) du logiciel DSI Studio. Un algorithme probabiliste PROBTRACKX2 de FSL (Behrens et al., 2003) a également été utilisé se basant sur la reconstruction Ball-and-Sticks BEDPOSTX.

Avant les comparaisons, une première approche d'optimisation manuelle des paramètres de tractographie a été utilisée afin de chercher les paramètres optimaux pour nos données. Une interface graphique a été développée sous Python (PyQT5) incorporant les différents algorithmes et reconstructions de Dipy et facilitant les variations des paramètres (cf. Figure E-1). Par ailleurs, une deuxième méthode d'optimisation plus complète et automatique utilisant un AG a été utilisée dans ce travail (cf. 0).

Les différents formats de données sont tout d'abord présentés, suivis par les deux approches de comparaison développées dans ce travail incluant des transformations des données en un format commun quantitativement comparable. Les applications de ces méthodes de comparaison sur les données de l'objet test puis sur les données du cerveau post mortem sont enfin détaillées. Les résultats de comparaisons, la discussion ainsi que la conclusion sont exposés dans le 0.

5.1 Format des données

Les données à comparer provenaient de différentes machines (IRM, scanner laser) avec des algorithmes de tractographie et des méthodes de reconstruction produisant des formats différents. Les données de tractographie étaient représentées sous différentes formes selon la nature de l’algorithme utilisé. Par exemple, comme détaillé précédemment dans la section 2.6:

Les algorithmes de tractographie déterministes reconstruisent les trajectoires de fibres en suivant la direction principale de diffusion dans chaque voxel. Ils génèrent des lignes de points (*streamlines*) ayant chacun des coordonnées en x, y et z. Un format de fichier communément utilisé pour stocker ce genre de donnée est le (.trk). C’est le format de fichiers du logiciel TrackVis développé par l’*Athinoula A. Martinos Center* (CHARLESTOWN, MA). Le fichier est constitué d’un en-tête « *header* » contenant des informations sur l’acquisition IRM de diffusion (taille d’image, orientation, etc.) et d’un champ contenant les coordonnées de chacun des points qui constituent les *streamlines*, stockées sous forme de matrice ($n \times 3$), n , étant le nombre de points dans la *streamline*. Les coordonnées des points y sont définies dans le référentiel de l’image pondérée en diffusion et exprimées en unité de voxels.

Les algorithmes de tractographie probabilistes simulent plusieurs fois les directions des fibres en incluant une perturbation aléatoire pour mesurer l’incertitude. Ces algorithmes génèrent des volumes de connectivité indiquant, dans chaque voxel, le nombre de lignes le traversant pour le lier à une région donnée et donc sa probabilité d’être connecté à cette région ;

Les données de vérité terrain acquises par le scanner laser étaient sous forme de surfaces triangulées représentées en 3D et ayant des vertex de coordonnées exprimés en mm.

La Figure 5.1 donne un exemple de chaque type de données. Nous détaillons par la suite les procédures de préparation et d’acquisition de ces données.

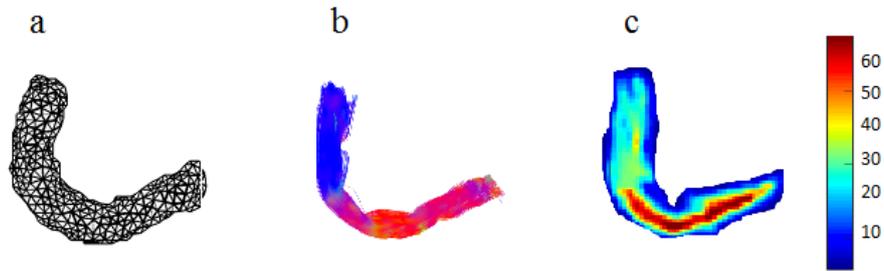


Figure 5.1. Exemple des trois types de données à comparer : (a) la vérité terrain sous forme de surface triangulée acquise par le scanner laser. (b) Un résultat de tractographie déterministe sous forme de *streamlines* colorées selon leur direction. (c) Un résultat de tractographie probabiliste sous forme de volume où chaque voxel est associé à sa probabilité de connexion avec la région d'intérêt (bleu : connexion peu probable ; rouge : connexion très probable).

Afin de permettre une comparaison quantitative, ces données hétérogènes devaient tout d'abord être transformées en une représentation commune et recalées dans un référentiel commun ; deux approches ont été proposées :

- Une transformation en volumes des surfaces de la vérité terrain et des *streamlines* permettant une approche de comparaison volume/volume. Ce type de comparaison utilisait des indices quantifiant le taux de recouvrement de deux volumes.
- Par ailleurs, la vérité terrain étant représentée sous forme de surfaces, une transformation des données de tractographie déterministe (*streamlines*) ou probabiliste (volumes) en surfaces permettait une comparaison surface/surface. Ce type de comparaison mesurerait des distances entre une surface source et une surface de référence, deux surfaces étant similaires si les distances calculées tendaient vers 0.

Les volumes ou surfaces à comparer étaient évidemment censés être bien recalés pour éviter toute différence de recouvrement liée à un mauvais recalage.

Ces deux approches de transformation et de comparaison sont détaillées dans les sections suivantes.

5.2 Comparaison volume/volume

5.2.1 Transformation en volume

Un point nécessaire à satisfaire afin de réaliser ce type de comparaison était une binarisation des objets étudiés (*streamlines*, surfaces, volumes probabilistes en niveaux de gris...) pour produire des volumes binaires. Un seuil devait donc être fixé, particulièrement pour les volumes probabilistes, en dessous duquel les voxels de l'image étaient considérés comme étant du fond, ne faisant pas partie de l'objet d'intérêt (faisceau).

5.2.1.1 Données de tractographie déterministe

La binarisation des *streamlines* a été effectuée en vérifiant leurs intersections avec la grille de voxels du volume binaire de sortie ; la valeur des voxels contenant au moins un point des *streamlines* était mise à 1 et à 0 en l'absence d'intersection.

Les coordonnées de points étaient exprimées en voxel pour les *streamlines* et en mm pour les données du scanner laser (vérité terrain). Etant donné que la résolution des images de l'IRMd, particulièrement dans le cas de l'objet test, n'était pas millimétrique mais comportait de plus gros voxels (Figure 5.2-a). Pour cette raison, la comparaison devait être précédée d'une conversion des coordonnées des *streamlines* vers le mm, par une simple multiplication matricielle.

Interpolation

Les *streamlines* sont des suites de points de nature discontinue dont la transformation en volume de résolution supérieure à celle des données d'origine était susceptible de produire des « trous ». Certains des voxels de la grille d'arrivée, pourtant situés sur le trajet d'une *streamline*, pouvaient en effet ne contenir aucun de ses points. Afin d'éviter l'apparition de tels « trous » dans le volume de sortie (Figure 5.2-b), il était nécessaire de s'assurer que la distance maximale séparant deux points successifs d'une même *streamline* était inférieure à la diagonale du voxel de sortie. Si toutefois cette condition n'était pas satisfaite, une interpolation des points était réalisée (Figure 5.3).

La grille de sortie comportait des voxels isotropes de 1 mm, de diagonale égale à $\sqrt{3}$ mm. Par souci de simplification, l'interpolation a été réalisée pour que les distances entre deux points consécutifs soit inférieure ou égale à 1 mm :

- La distance euclidienne maximale d_{max} entre deux points (équation (5.1)) consécutifs d'une *streamline* a été calculée,

$$d_{max} = \text{Max}(\sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2 + (z_{i+1} - z_i)^2}) \quad (5.1)$$

- la distance entre deux points consécutifs p_i et p_{i+1} était alors divisée par d_{max} pour obtenir le pas P_i à appliquer entre ces deux points, ce pas étant forcément inférieur ou égal à 1mm.
- Cette interpolation a permis de sur-échantillonner les *streamlines* avec un nombre identique de points et un pas d'échantillonnage variable dont la valeur restait inférieure ou égale à 1 mm (cf. Figure 5.3).

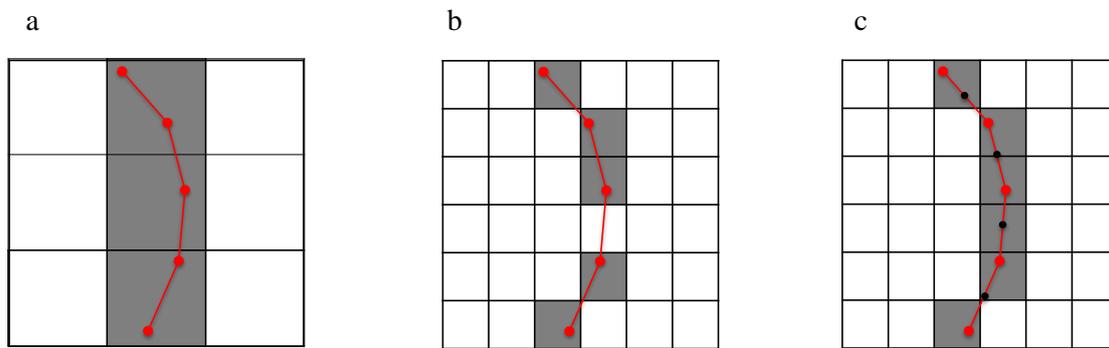


Figure 5.2. Illustration de la transformation des *streamlines* (lignes en rouge) en voxels (carrés gris) avec une résolution spatiale de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ (a), et avec une résolution spatiale de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ sans interpolation des points (b), puis après interpolation (points noirs, (c)). Sans interpolation, il existe des trous dans l'objet voxelisé qui disparaissent après interpolation.

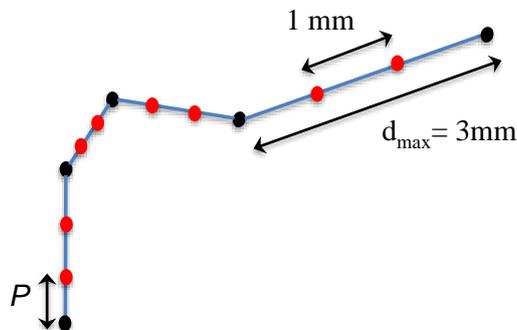


Figure 5.3. Illustration de l'interpolation des points originaux (noirs) de la *streamline* (bleue) avec un même nombre de points et un pas P variable, P étant inférieur ou égal à 1 mm. Les points rouges sont ajoutés.

5.2.1.2 Données de tractographie probabiliste

Les cartes de connectivité issues de l'algorithme probabiliste PROBTRACKX2 sont codées en niveaux de gris avec une échelle très large. Plus le niveau de gris du voxel est élevé plus sa probabilité d'être connecté avec la région de référence (région d'initialisation ou ROI) est grande.

Une étape de binarisation par seuillage des volumes de connectivité a tout d'abord été effectuée : la sensibilité et la spécificité attendue des résultats dépendait du seuil retenu ; par exemple un seuil élevé gardait moins de fibres mais avec une plus grande probabilité de connexion (diminution de la sensibilité au profit de la spécificité). Plusieurs seuils de binarisation ont donc été testés (1, 2,5, 3, 4, 8 et 10% cf. Figure A-1 et Figure A-2), afin de choisir celui qui produisait la meilleure correspondance avec la vérité terrain (valeur de Dice (équation (5.4)) maximale, cf. *infra*).

Une isosurface connectant les points ayant une valeur à 1 après binarisation a ensuite été produite. La fonction MATLAB "isosurface" (MATLAB 8.4.0.150421, Inc., Natick, Massachusetts, n.d.) a été utilisée pour cette étape qui fournissait *in fine* une surface représentant le volume « seuillé ».

5.2.1.3 Données de la vérité terrain (triangulations)

La méthode de transformation en volume (voxelisation) des surfaces triangulées de la vérité terrain était similaire à celle des données de tractographie déterministe : l'intersection entre les points (vertex) des surfaces et les voxels de la grille de sortie a été évaluée. Les distances séparant les points des triangles ont été également calculées afin d'éviter l'apparition de trous dans le volume (Figure 5.4-a). Une interpolation a été effectuée permettant le rajout de points avant voxelisation dans le cas où les distances excédaient la taille d'un voxel (Figure 5.4-b). Toutefois, ce cas de figure n'était pas fréquent la surface moyenne des triangles après acquisition et simplification étant inférieure à 1mm^2 (Zemmoura et al., 2014).

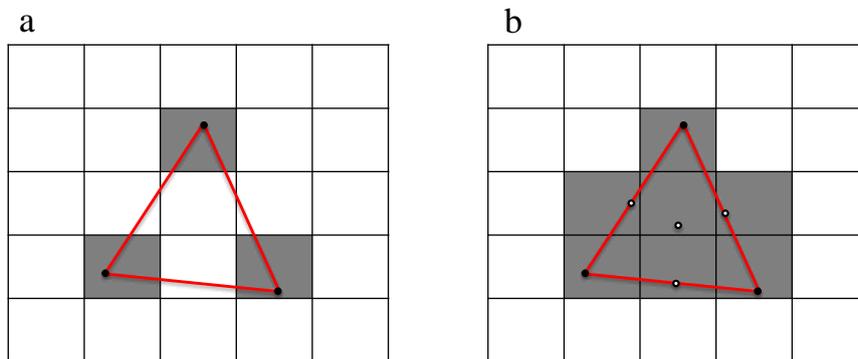


Figure 5.4. Illustration de la transformation en voxels (Carrés gris) des triangles sans interpolation des points (a) et puis après interpolation (b) (points blanc).

5.2.2 Métriques de comparaison de volumes

Les métriques de comparaison (Figure 5.5) de volumes utilisés dans ce travail sont issues de la matrice de confusion (Tableau 5.1).

V_E (tracto)	0	1
V_R (dissection)	0	1
0	VN	FP
1	FN	VP

Tableau 5.1. Matrice de confusion.

Les voxels se trouvant à la fois dans le volume estimé (V_E) obtenu par la tractographie et dans le volume de référence (V_R , vérité terrain), sont appelés les Vrais Positifs (VP). Les Vrais Négatifs (VN) sont ceux qui n'appartiennent ni au volume estimé ni au volume de référence. Les Faux Positifs (FP) sont les voxels appartenant seulement au volume estimé tandis que les Faux Négatifs (FN) sont ceux qui appartiennent seulement au volume de référence.

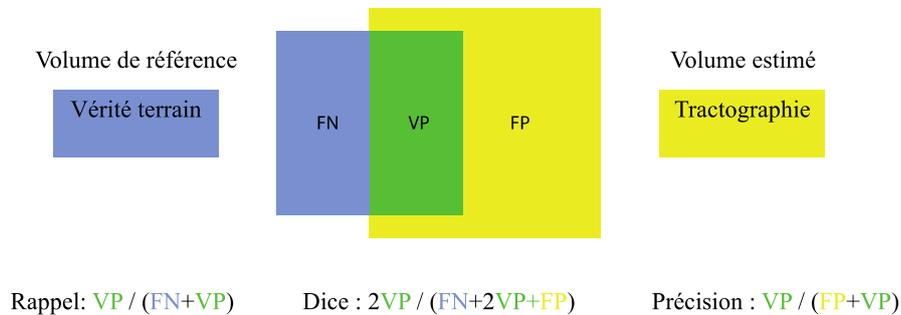


Figure 5.5. Représentation des volumes estimés par la tractographie (jaune) et celui de la vérité terrain (bleu) et des métriques mesurant leur similarité.

- La métrique de *Précision*, définie dans l'équation (5.2) mesure le rapport entre le nombre de voxels commun aux deux volumes (VP) et la totalité des voxels du volume estimé (VP+FP). Cette métrique qui chute en cas de FP nombreux reflète la capacité du volume estimé à correspondre au volume de la vérité terrain sans le déborder.
- La métrique de *Rappel*, définie par l'équation (5.3) connue également sous le nom de sensibilité, quantifie le rapport entre le nombre de voxels commun aux deux volumes (VP) et la totalité des voxels de la vérité terrain (VP+FN). Cette métrique, qui chute en cas de FN nombreux, indique le

taux de « recouvrement » du volume de la vérité terrain par le volume estimé. Elle peut avoir une valeur élevée même avec l'existence de nombreux FP.

Une égalité entre volumes estimé et volume de référence (réalité terrain) produirait des valeurs de Précision et de Rappel égales à 1, alors qu'en l'absence d'intersection, ces deux valeurs seraient égales à 0.

- Le coefficient de Dice (équation (5.4), également appelé indice de Sorensen est une mesure statistique de similarité entre deux échantillons (Dice, 1945). Il donne un équilibre entre la Précision et le Rappel et pourrait donc être une bonne métrique mesurant la correspondance entre deux volumes.

$$Précision = \frac{VP}{FP + VP} \quad (5.2)$$

$$Rappel = \frac{VP}{FN + VP} \quad (5.3)$$

$$Dice = \frac{2 \times VP}{FN + 2 \times VP + FP} = \frac{2 \times (V_E \cap V_R)}{V_E + V_R} \quad (5.4)$$

5.3 Comparaison surface/surface

5.3.1 Transformation en surfaces

5.3.1.1 Données de tractographie déterministe

La transformation en surface des données de la tractographie déterministe a été réalisée grâce à une méthode de triangulation appelée *alpha shape* (Edelsbrunner and Mücke, 1994). Cette méthode est basée sur la triangulation de Delaunay (DT) (Delaunay, 1934) qui permet de relier des points dans un plan 2D par des triangles et par des tétraèdres dans un espace 3D. Les étapes permettant la reconstruction de la surface d'un nuage de points par *alpha shape* sont, selon l'algorithme d'Edelsbrunner :

- *Reconstruction de la DT* : en 2D, une triangulation d'un ensemble de points est dite de Delaunay si l'intérieur de chaque triangle est vide (aucun point de l'ensemble ne se trouve à l'intérieur des triangles (Figure 5.6-b) ;

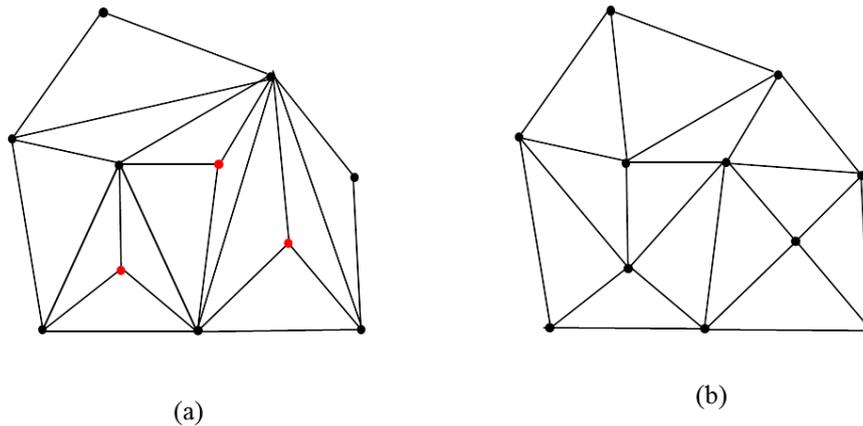


Figure 5.6 Exemple de deux triangulations différentes. (a) une triangulation qui n'est pas de Delaunay: il existe des points à l'intérieur des triangles (points rouges) ; (b) une triangulation de Delaunay.

Les conditions nécessaires pour qu'une triangulation soit dite de Delaunay en 3D sont :

- Aucun point ne se trouve à l'intérieur des tétraèdres ;
 - Aucun point n'est placé à l'intérieur de la sphère circonscrite au tétraèdre adjacent. La sphère circonscrite à un tétraèdre étant la sphère qui contient tous les points du tétraèdre sur sa surface ;
 - Pour un ensemble de points donné il n'existe qu'une unique triangulation DT.
- La seconde étape de la reconstruction de l'alpha shape est de *simplifier la triangulation DT* en vérifiant tous les tétraèdres et en supprimant ceux dont le rayon de la sphère circonscrite est supérieur à un seuil α . Les tétraèdres retenus, ayant leurs sphères circonscrites vides (aucun point ne se trouve à l'intérieur) forment le complexe α noté C_α ;
- La dernière étape est l'*extraction de la surface* (les bords) ∂C_α du complexe C_α en ne retenant que les faces des tétraèdres dont les sphères circonscrites sont vides (Figure 5.7).

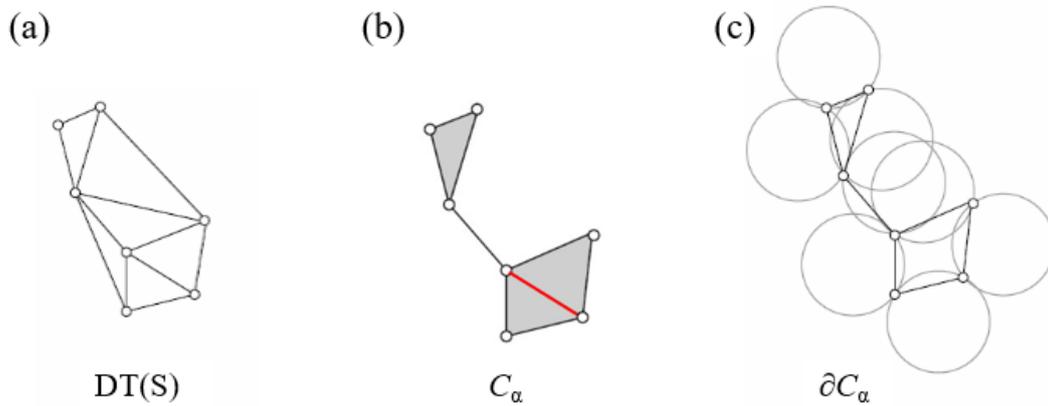


Figure 5.7. Exemple en 2 dimensions de la reconstruction de la surface d'un nuage de points S par α shape. (a) : construction de la DT ; (b) simplification de la DT en supprimant les deux triangles dont le rayon du cercle circonscrit est supérieur à α ; (c) détermination des bords du complexe α en supprimant l'élément (rouge) du triangle ayant un cercle circonscrit non vide.

Le seuil α est fixé par l'utilisateur et dépend de la densité de points ; un ensemble de points très dense nécessite un seuil α petit, à l'inverse d'un ensemble de points éloignés. Un α excessivement grand permet de cacher la forme des surfaces constituées par le nuage de points et est équivalent à l'enveloppe convexe « *convex hull* ». Inversement, un α très petit augmente les détails de l'objet, voire forme des trous dans les surfaces (Figure 5.8).

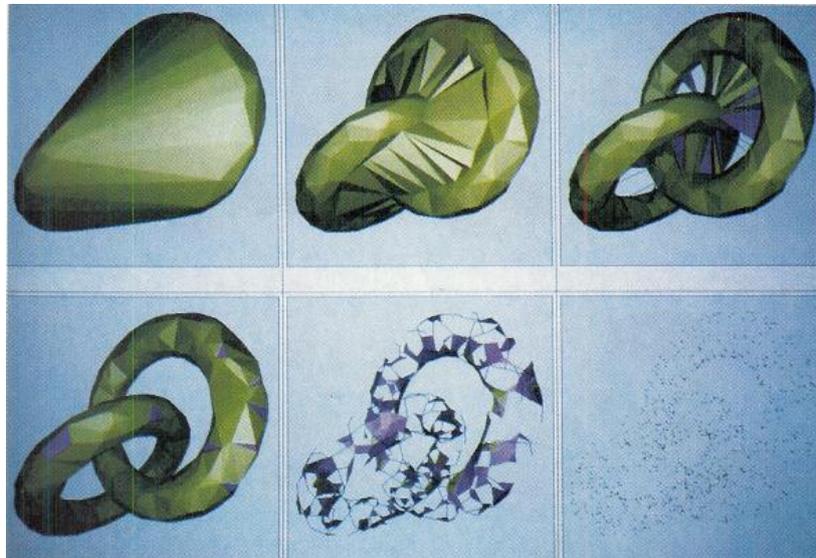


Figure 5.8. Six exemples d'alpha shape de points générés aléatoirement sur la surface de deux anneaux. De haut en bas et de gauche à droite, le seuil α diminue. La figure en haut à gauche est celle d'un α très grand (enveloppe convexe). <http://people.mpi-inf.mpg.de/~jgiesen/tch/sem06/Celikik.pdf>.

5.3.1.2 Données de tractographie probabiliste

Comme détaillé dans le paragraphe 5.2.1.2 les cartes de connectivité issues de l'algorithme probabiliste PROBTRACKX2 ont été binarisées par seuillage afin de permettre une comparaison volume/volume.

Plusieurs seuils ont été testés : (1%, 2,5%, 3%, 4%, 8% et 10%) pour les faisceaux UF et AF et (1%, 2,5%, 3%, 4%, 8% et 10%) pour le faisceau U1 (cf. Figure A-1 et Figure A-2).

5.3.2 Métriques de comparaison de surfaces

Il existe plusieurs métriques de distance permettant la comparaison quantitative de surfaces après superposition, telle que la distance de Hausdorff, la distance quadratique moyenne, etc.

Nous avons utilisé des métriques dérivées des distances les plus proches CD entre les surfaces (équation (5.5)) :

$$CD(P, Q) = \min_{p \in P, q \in Q} (\|p - q\|) \quad (5.5)$$

Avec P et Q étant respectivement la surface cible et la surface source, p et q les points leurs appartenant. La distance de Hausdorff (Hd) (Hausdorff, 1918), calcule la valeur maximale parmi toutes les distances CD calculées entre chaque point de la surface source Q et la surface cible P (Figure 5.9 et équation (5.6)).

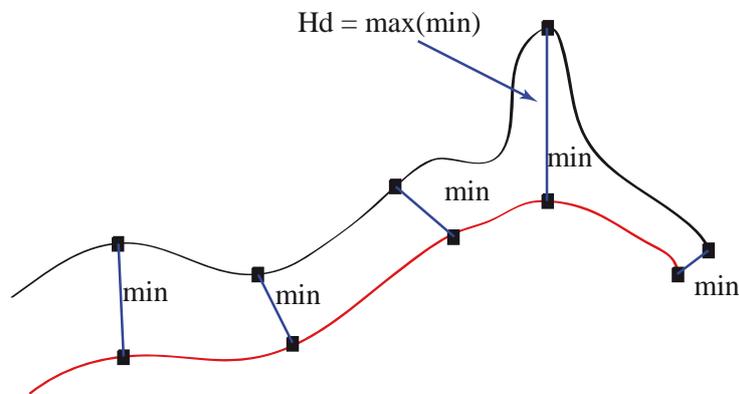


Figure 5.9. Illustration des plus proches (min) distances entre la surface de référence P (courbe rouge) et la surface Q (courbe noire). La plus grande de ces distances correspond à Hd.

$$Hd(P, Q) = \max_{p \in P} \left\{ \min_{q \in Q} (\|p - q\|) \right\} \quad (5.6)$$

La distance Hd est parfois très pénalisante, par exemple pour une surface ayant ne serait-ce qu'un seul point aberrant ; la distance Hd est dans ce cas celle qui sépare ce point aberrant de la surface de référence.

Nous proposons donc également deux métriques moins pénalisantes qui sont la moyenne des distances CD (équation (5.7)) et la distance quadratique moyenne RMS (équation (5.8)).

$$Moyenne(P, Q) = \frac{\sum_n CD(P, Q)}{n} \quad (5.7)$$

$$RMS(P, Q) = \sqrt{\frac{\sum_{n_{p \in P, q \in Q}}^{\min} (\|p - q\|)^2}{n}} \quad (5.8)$$

avec n, le nombre total de points pris en compte pour le calcul des distances.

5.4 Application à l'objet test 3D

Un faisceau de fibres artificielles issu d'un objet test a été scanné en IRM puis par le scanner laser de surface.

5.4.1 Géométrie du faisceau

Le faisceau U1 en forme de « U » a été utilisé dans ce travail (Figure 5.10). Il a été choisi pour la facilité d'accès à sa surface par le scanner laser dans toutes les directions et pour sa forme similaire à celle des faisceaux anatomiques disséqués dans ce travail (AF et UF).

5.4.2 Acquisitions IRM

Le faisceau U1 a été scanné par IRM dans la boîte de l'objet test, comme visible sur la Figure 5.10 : des acquisitions pondérées en diffusion et en T1 ont été effectuées pour les reconstructions par tractographie et pour obtenir une segmentation précise du volume du faisceau servant pour le recalage.

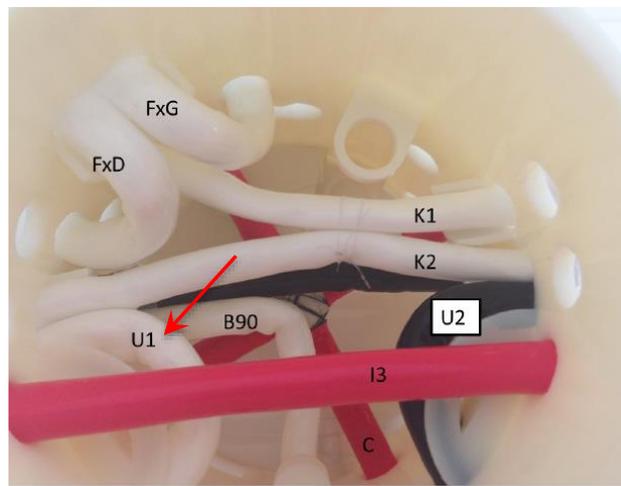


Figure 5.10. Objet test incluant les différentes configurations de faisceaux de fibres synthétiques et montrant le faisceau U1 utilisé dans ce travail (flèche rouge)

Pour les acquisitions IRM, l'objet test a été immergé dans une solution dopée comme décrit par (Pullens et al., 2010a). La solution comportait 3 g/L de NaCl et 0.03 g/L de Manganèse ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$, ROTH So-chiel E.U.R.L., Lauterbourg, France) dilués dans de l'eau distillée. Ces concentrations de Manganèse et de Chlorure de sodium ont été choisies dans le but de reproduire les temps de relaxation IRM de la SB. Le chlorure de manganèse permet en effet de produire des temps de relaxations T2 proches de ceux de la substance blanche (Pullens et al., 2010a). De plus, le chlorure de sodium limite la différence en susceptibilité entre le liquide et les fibres (Moussavi-Biugui et al., 2011).

Des séquences IRM structurales et pondérées en diffusion ont été obtenues à l'aide d'une IRM 3T (Verio, Siemens, Erlangen, Germany), et d'une antenne tête réceptrice à 32 canaux (Figure 5.11).



Figure 5.11. Installation de l'objet test dans l'antenne 32 canaux de l'IRM.

- La séquence T1 MPAGE (Magnetization Prepared Gradient Echo) fournissait une image structurale du faisceau de fibres : [TR=1900 ms, TE=2.48 ms, TI=900 ms, angle de bascule =9°, matrice de l'image =256×256, épaisseur de coupe =1mm, FOV=250 mm].

- Une séquence IRM pondérée en diffusion a été également réalisée pour la tractographie : [TR=12200ms, TE=77 ms, angle de bascule=90°, matrice de l'image=120x120, épaisseur de coupe=2mm FOV=240mm, 41 directions, NEX= 1, b=0 s/mm² (6 images) et b=1000 s/mm² (41 images)].

5.4.3 Tractographie de l'objet test

5.4.3.1 Correction des courants de Foucault

Les gradients de diffusion génèrent, durant l'acquisition DTI, des courants induits appelés courants de Foucault. Ces courants entraînent des distorsions dans l'image de l'IRMd, induisant une, tractographie erronée. Les données de diffusion ont été corrigées des courants de Foucault en utilisant la fonction "eddy_correct" de FSL. Cette fonction applique un recalage (transformations affines à 12 degrés de liberté : 3 translations, 3 rotations 3 mise à l'échelle et 3 cisaillements) des volumes pondérés en diffusion sur l'image sans pondération en diffusion (b = 0 s/mm²), considérée comme référence car sans artéfact.

5.4.3.2 Reconstruction DTI

Dans un premier temps, la diffusion été modélisée à l'aide du modèle DTI qui reconstruit les directions préférentielles de diffusion comme des ellipsoïdes pour chaque voxel. Ceci impliquait qu'une seule direction de diffusion principale ait été considérée dans les étapes ultérieures. Cette modélisation simple

correspondait bien à l'architecture – elle aussi simple - du faisceau U1 (fibres parallèles, pas de croisement, courbure légère).

5.4.3.3 Reconstruction BEDPOSTX (Ball-and-sticks)

Malgré cette organisation simple des fibres du faisceau U1, le modèle BEDPOSTX a aussi été utilisé afin d'obtenir une tractographie probabiliste, dont les résultats sont représentés sous forme de volumes. Le modèle BEDPOSTX, détaillé dans le chapitre 2, suppose que les molécules d'eau appartiennent à une population restreinte (*sticks*) ou à une population libre (Ball). Le nombre de populations de fibres utilisées était le nombre par défaut de 3 *sticks* par voxel. Cette technique de reconstruction utilise la probabilité bayésienne pour estimer le modèle local à partir duquel la direction des fibres est échantillonnée à plusieurs reprises par la méthode Markov Chain Monte Carlo.

5.4.3.4 Algorithmes de tractographie

Deux algorithmes de tractographie déterministe et un probabiliste ont été utilisés dans ce travail : EuDX (Garyfallidis, 2012) implémenté dans Dipy (Garyfallidis et al., 2014), Streamline généralisé (Yeh et al., 2013) implémenté dans DSI studio et Probtrackx2 de FSL.

- L'Algorithme EuDX de Dipy est similaire à celui proposé par (Basser et al., 2000; Mori et al., 1999) mais utilise l'interpolation trilineaire et la méthode d'Euler comme fonction d'intégration permettant le calcul des trajectoires de fibres (équation 5.9).

$$r(s + \Delta s) \approx r(s) + \Delta s \cdot \hat{u}(r(s)) \quad (5.10)$$

Avec $r(s)$ la trajectoire de la fibre, Δs le pas d'avancement et $\hat{u}(r(s))$ la direction estimée à la position $r(s)$.

L'algorithme EuDX est capable d'utiliser les informations d'orientations dérivées de différentes reconstructions (DTI, méthodes HARDI, etc.). Il est aussi capable de gérer l'existence de plusieurs populations de fibres dans le voxel en se servant de différentes fonctions d'anisotropie (FA, GFA, etc.) et de pics déterminés à partir des ODFs. La stratégie d'initialisation utilisée ici par l'algorithme EuDX était une génération aléatoire dans l'image entière.

- L'algorithme Streamline de DSI studio est une version généralisée des algorithmes déterministes utilisant l'anisotropie quantitative (QA) afin de filtrer les directions artéfactuelles liées au bruit. En effet, QA est un index basé sur les fonctions de distributions des spin SDF (cf. Figure 5.12) calculées à partir de la reconstruction « generalised q-sampling imaging » (Yeh et al., 2010).

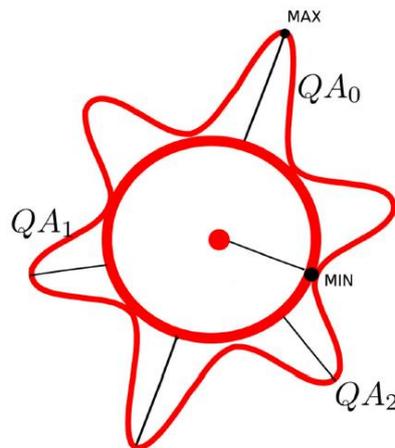


Figure 5.12. Diagramme montrant le calcul de QA à partir d'une SDF (valeur max). Le contour extérieur rouge représente la SDF, le cercle au centre représente la composante isotrope estimée par la valeur minimale de la SDF. (Garyfallidis, 2012)

L'indice QA est également utilisé pour arrêter le suivi tractographique dans les régions où la valeur de QA devient plus faible qu'un certain seuil. Appliqué à une reconstruction par DTI, cet algorithme utilise la valeur de FA à la place de la QA, pour arrêter le suivi. Il utilise également la méthode d'Euler comme fonction d'intégration.

- L'algorithme *protrackx2* génère plusieurs lignes (5000, valeur par défaut) au sein du voxel afin d'étudier sa connectivité avec la région germe. Ainsi dans l'image de sortie tous les voxels ont une valeur représentant la valeur de connectivité entre ce voxel et la région germe (c'est-à-dire le nombre d'échantillons qui traversent ce voxel).

5.4.3.5 Optimisation manuelle de deux paramètres de tractographie

Les paramètres par défaut des algorithmes de tractographie, proposés pour l'imagerie *in vivo*, n'étaient pas optimaux pour les données issues de fantômes. Il convenait d'adapter la valeur de ces paramètres au faisceau U1 afin d'obtenir une reconstruction satisfaisante ; en effet des paramètres sub-optimaux auraient artificiellement pénalisé les reconstructions tractographiques lors de leur comparaison à la vérité terrain.

Cette première approche, manuelle, visait à valider la méthode de comparaison tractographie – vérité terrain, et non à explorer finement l'impact des paramètres de tractographie sur les résultats des algorithmes. Aussi, seuls deux paramètres de tractographie ayant un impact élevé sur la densité et la géométrie des fibres reconstruites (Chung et al., 2011; Côté et al., 2013) ont été variés : le pas et le nombre de germes par voxel. À l'inverse, les critères d'arrêt (FA, Angle) ont été maintenus fixes :

- un seuil angulaire à 60° était adapté à la géométrie du faisceau U1, parfaitement connue (courbe harmonieuse).
- Le seuil FA permettant d'arrêter le suivi a été fixé à 0,08, valeur recommandée dans la littérature (Dauguet et al., 2007; Seehaus et al., 2013; Yeh et al., 2013) pour les objets test ou les données *ex vivo*.

Cinq combinaisons du pas et du nombre de germes par voxel ont été testées empiriquement (cf. Tableau 6.1) et la configuration optimale, fournissant la valeur maximale de Dice, a été conservée pour les comparaisons de volumes et de surfaces : pas = 2 mm, 48 graines / voxel.

Une optimisation plus complète et automatisée des paramètres de tractographie sera proposée au Chapitre 7.

5.4.3.1 Placement des ROIs

Sachant que le faisceau U1 de l'objet test apparaissait en hypo-signal dans les images IRM pondérées en T1 et T2, deux régions ROIs inclusives ont été placées à ses extrémités. La sélection des *streamlines* et le placement des ROIs ont été réalisé avec TrackVis ("Diffusion Toolkit: A Software Package," n.d.).

5.4.4 Acquisition scanner laser

Le faisceau U1 a ensuite été retiré de sa boîte pour une acquisition surfacique en 3D avec le scanner laser, reconstruction considérée comme vérité terrain pour les évaluations de la tractographie (Figure 5.13). Sa seule surface externe a donc été scannée, fournissant une surface triangulée fermée.



Figure 5.13. Exemple d'acquisition surfacique au scanner laser d'un faisceau de l'objet test.

5.4.5 Recalage

Les résultats de tractographie et du scanner laser ayant été obtenus dans des référentiels différents, ils devaient être recalés dans un espace commun avant toute comparaison. Nous avons fixé l'espace de l'IRM T1 comme espace commun pour y recalcr les deux types de données. Cet espace de référence a été choisi en raison de sa résolution spatiale ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$), plus fine que celle des images de diffusion et

ne nécessitant pas d'interpolation ou de mise à l'échelle des données du scanner laser (coordonnées en mm). Les opérations suivantes ont été réalisées (cf. Figure 5.14):

- *Recalage des résultats de Tractographie vers l'espace de référence T1* : les acquisitions IRM T1 et de Diffusion ont été réalisées sans déplacer l'objet test. Ceci facilitait leur recalage, en se limitant à corriger une translation entre les références des images anatomiques et de diffusion (offset). Cette information était contenue dans l'entête DICOM des images. Par ailleurs, la taille de voxel des images de diffusion étant de $(2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3)$, une mise à l'échelle a permis de passer de l'espace de diffusion à celui du T1 anatomique. L'ensemble de ce recalage est décrit par l'équation (5.11).

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 2 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 2 \end{bmatrix} \times \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{bmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{bmatrix} \quad (5.11)$$

(x, y, z , exprimées en voxels) étant les coordonnées dans l'espace de diffusion (x', y', z' , exprimées en mm), les coordonnées dans l'espace T1 et (t_x, t_y, t_z) les coefficients de translations servant à faire correspondre les boîtes englobantes (*Bounding box*) des images dans l'espace de diffusion et dans l'espace T1 (informations obtenues à partir de l'entête DICOM). Ces transformations ont été appliquées aux résultats de la tractographie après reconstruction dans l'espace de diffusion.

- *Recalage rigide des données du Scanner laser vers l'espace de référence T1* :

- une segmentation manuelle du faisceau U1 a d'abord été effectuée coupe par coupe à partir de l'image T1, sur laquelle il apparaissait clairement en hypo-signal. Un premier volume binaire représentant le faisceau U1 à partir de l'IRM T1 a été obtenu.

- La surface du faisceau U1 acquise grâce au scanner laser a été binarisée (cf. paragraphe 0). La résultante était un volume creux dont l'intérieur a été rempli en utilisant un algorithme de croissance de région (Adams and Bischof, 1994).

- Enfin, les deux volumes binaires représentant le faisceau U1 obtenu à partir de l'IRM T1 et du scanner laser ont été recalés en utilisant une transformation affine à 12 degrés de liberté: 3 rotations, 3 translations, 3 mise à l'échelle et 3 coefficients de cisaillement (FLIRT de FSL ("FSL - FslWiki," n.d.; Jenkinson and Smith, 2001)).

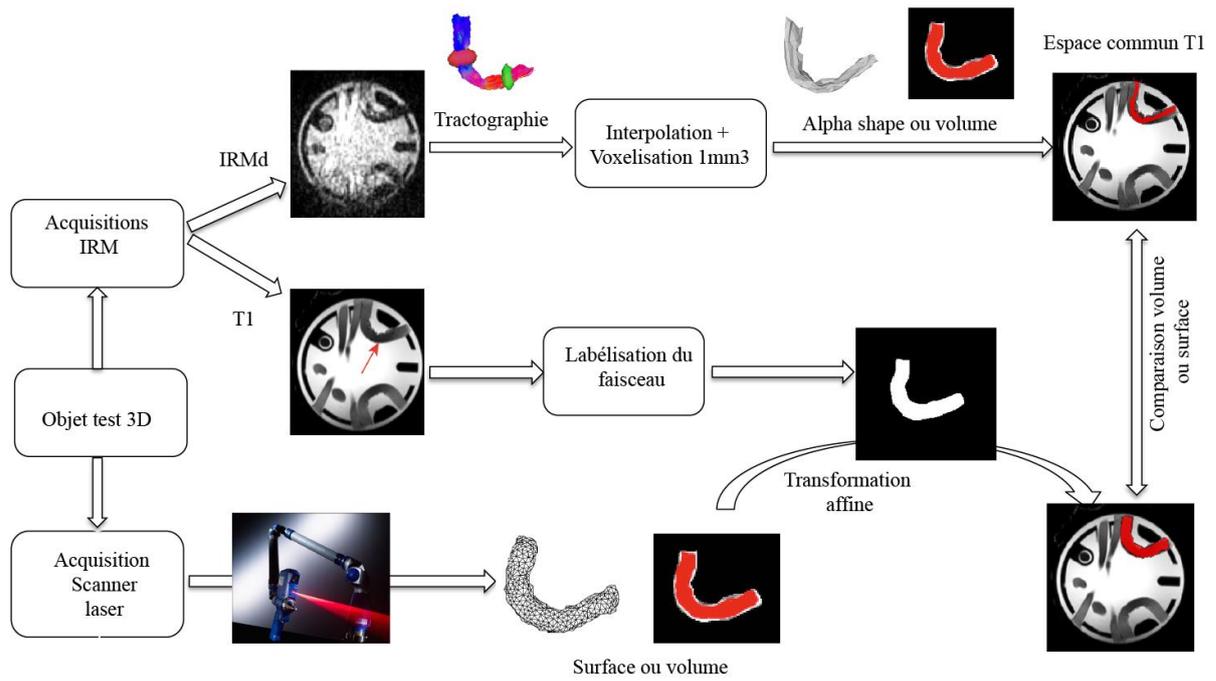


Figure 5.14. Schéma récapitulant les processus d'acquisition, de transformation et de recalage du faisceau U1 de l'objet test utilisant la tractographie IRM (en haut) et le scanner laser (en bas).

5.4.6 Comparaison des données

Suite aux recalages des données sur le même repère, les comparaisons surface-surface et volume-volume ont été appliquées. Les résultats de ces recalages et de comparaisons sont présentés dans le 0.

5.5 Application au cerveau post mortem

Une autre approche de validation, plus proche de la réalité anatomique, était la comparaison de données tractographiques à la reconstruction des faisceaux anatomiques (vérité terrain) obtenue par la méthode FIBRASCAN.

Le cerveau d'un sujet sans pathologie neurologique, inscrit dans le programme de don du corps de notre laboratoire, a été prélevé *post mortem*. Le cerveau a été extrait rapidement (8h) après le décès afin d'en limiter la décomposition. Il a été ensuite fixé pendant 3 mois dans une solution de formol 10% (solution formaldéhyde saturée à 37%, Carlo Erba Reagents, Val de Reuil, France) diluée dans de l'eau distillée. Après cette période de fixation, le cerveau a été séparé en deux hémisphères.

5.5.1 Acquisitions IRMd 7T

Le cerveau a tout d'abord été scanné à Neurospin (CEA, Saclay, Paris) sur une IRM 7T Siemens. La particularité de cette machine est la puissance de ses gradients (80 mT/m) qui permet d'avoir une valeur de b assez élevée et d'augmenter ainsi la pondération en diffusion et la résolution angulaire. L'antenne utilisée était émettrice/réceptrice (Nova Medical Head Coil 1TX / 32RX). Les paramètres d'acquisition d'IRMd étaient les suivants :

[TR=29900ms, TE=91 ms, angle de bascule=90°, matrice de l'image=192x192, épaisseur de coupe=1mm FOV=192mm, $b=0$ s/mm² et $b=4500$ s/mm², nombre total de directions = 500].

Avant l'acquisition, le spécimen était imprégné de solution saline pendant 21 jours. L'imprégnation avait pour objectif d'augmenter le RSB des acquisitions IRM et de récupérer le T2 du tissu (D'Arceuil et al., 2007; Leprince et al., 2015; Shepherd et al., 2009). Il a ensuite été scanné dans du perfluoropolyether (FOMBLIN®, Solvay, Paris France). Ce liquide est dénué de signal IRM ce qui évitait la saturation de l'antenne réceptrice (Leprince et al., 2015).

Les fibres cérébrales ont une architecture beaucoup plus complexe que celle de l'objet test, mettant possiblement en défaut un modèle aussi simple que le DTI, notamment incapable d'étudier les croisements de fibres. Pour cette raison une acquisition en haute résolution angulaire (HARDI), autorisant des modèles et des algorithmes de tractographie plus complexes, a été réalisée : 500 directions non colinéaires réparties en 10 ensembles chacun répété 7 fois dans le but d'augmenter le RSB. La durée d'acquisition de chaque ensemble était d'environ 2h, pour une durée totale d'acquisition de 140 heures environ.

La répartition des 500 directions en 10 ensembles était nécessaire en raison du temps de disponibilité de la machine, le « découpage » permettant de répartir les acquisitions sur plusieurs sessions. Par ailleurs, il limitait le réchauffement de la pièce anatomique et des gradients de l'IRM qui pourrait induire des distorsions de l'image.

5.5.2 Tractographie des données anatomiques

Les données HARDI réparties en 10 séries acquises dans des campagnes différentes ont d'abord été corrigées des courants de Foucault. Cette procédure a été réalisée en calculant entre chaque série et le volume de référence (première image à $b = 0 \text{ s/mm}^2$) une transformation affine. Le recalage a donc été appliqué aux 10 séries pondérées en diffusion et aux vecteurs b définissant les directions des gradients de l'IRM. Ceci a permis à la fois de corriger les courants de Foucault et de réaligner les différentes séries d'acquisitions entre elles.

Ensuite, une autre procédure de correction de l'inhomogénéité du champ B_0 a été appliquée aux données. Ces opérations de prétraitements ont été réalisées avec Connectomist (Duclap et al., n.d.).

En plus du modèle de reconstruction DTI, les données HARDI ont été reconstruites en utilisant la méthode de Q-ball analytique (Descoteaux et al., 2007), la méthode de CSD (Tournier et al., 2007), et le modèle de Ball-and-sticks BEDPOSTX (Behrens et al., 2007, 2003). Ces méthodes, plus complexes que le DTI et détaillées dans le chapitre 2 sont capables de résoudre le problème de croisement de fibres au sein d'un même voxel.

Les données ont été reconstruites en DTI utilisant les logiciels DSI Studio et la librairie Dipy dont ils incluent respectivement l'algorithme Streamline et l'algorithme EuDX.

5.5.2.1 Reconstruction Qball

Les données ont été reconstruites premièrement par la méthode Q-ball implémentée sur DSI Studio et utilisant la transformation en harmoniques sphériques avec une régularisation de Laplace-Beltrami = 0.006 (Descoteaux et al., 2007). L'ordre maximal d'harmoniques sphériques (SH) a été fixé à $l_{max} = 8$ (une valeur recommandée (Tournier et al., 2007; Yeh et al., 2013)). Cette valeur l_{max} est liée au nombre de directions échantillonnées dans la sphère pour l'acquisition IRMd. Plus la valeur de l_{max} est grande meilleur est la résolution de l'ODF mais aussi avec une augmentation du bruit en contrepartie.

5.5.2.2 Reconstruction CSD

La reconstruction CSD a été effectuée utilisant la librairie Dipy qui inclut une large gamme d'algorithmes open source pour la neuroimagerie en IRMd. La fonction réponse, nécessaire à la récupération des ODFs par déconvolution, a été déterminée directement à partir des données de diffusion (Tax et al., 2014; Tournier et al., 2004) dans une région de l'image ayant une forte anisotropie (région du Corps Calleux). Le seuil sur l'anisotropie a été fixé à 0.7 (suggéré par la documentation de Dipy). La forme de la fonction réponse a été vérifiée afin de s'assurer de sa précision. Similairement à la reconstruction Q-ball, une valeur de $l_{max} = 8$ a été fixée.

5.5.2.3 Reconstruction BEDPOSTX

La reconstruction BEDPOSTX (cf. paragraphe 5.4.3.3) a été effectuée sur le logiciel FSL et les paramètres de reconstruction par défaut ont été utilisés. Cette reconstruction est très couteuse en temps de calcul notamment pour les données HARDI composées de plusieurs centaines de directions tel est notre cas (500 directions). Le calcul parallèle proposé dans le module de fsl contrôlé par la fonction « fsl_sub » a donc été utilisé.

5.5.2.4 Algorithmes de tractographie

Les mêmes algorithmes de tractographie utilisés pour le faisceau U1 de l'objet test l'ont été pour les faisceaux anatomiques :

- L'algorithme Streamline basé sur l'indice d'anisotropie quantitative QA a été appliqué aux reconstructions DTI et Q-ball sur DSI Studio ;
- L'algorithme EuDX a été appliqué aux reconstructions DTI et CSD sur Dipy ;
- enfin, l'algorithme Probtrackx2 a été appliqué à la reconstruction BEDPOSTX.

5.5.2.5 Optimisation manuelle de deux paramètres de tractographie

L'objectif était ici d'améliorer les reconstructions de la tractographie en cherchant manuellement les paramètres les plus adaptés à nos données. Comme pour le faisceau U1, le Pas et le nombre de germes par voxel ont été optimisés manuellement pour les données *ex vivo*. Cinq combinaisons ont été variées (cf. Tableau 6.1) et la configuration optimale, fournissant la valeur maximale de Dice (Pas= 1 mm avec 24 graines / voxel), a été conservée pour les comparaisons de volumes et de surfaces du faisceau AF. Pour le faisceau UF, la meilleure combinaison était : Pas= 0,5 mm avec 12 graines / voxel.

Les critères d'arrêt (FA, Angle) ont été maintenus fixes. Sachant que les faisceaux AF et UF ont une courbure similaire au faisceau U1 le seuil angulaire a été aussi fixé à 60°. Le seuil FA permettant d'arrêter le suivi dans les régions en dehors de la SB a été fixé à 0,08, une valeur recommandée dans la littérature (Dauguet et al., 2007; Seehaus et al., 2013; Yeh et al., 2013).

5.5.2.6 Faisceaux reconstruits – positionnement des ROIs

Le faisceau arqué (AF, partie profonde du SLF) gauche est un faisceau d'association qui connecte la région ventro-caudale frontale avec le lobe temporal postérieur en contournant la limite postérieure de l'insula (Hong et al., 2009). Pour sélectionner les fibres de ce faisceau à partir du tractogramme, deux ROIs inclusives ont été placées sur les cartes de FA colorées issues des données du DTI (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008; Mori and Crain, 2005): la première, sélectionnant la partie suprasylvienne

de l'AF, a été définie sur une coupe coronale juste caudale au gyrus précentral. La ROI, sélectionnant la partie descendante rétrosylvienne de l'AF, a été définie sur une coupe axiale située dans la région temporale postérieure (voir Figure 6.7). Seules les fibres traversant les deux ROIs ont été sélectionnées pour comparaison avec la vérité terrain (méthode de passage obligatoire).

Le faisceau unciné (UF) droit est un faisceau d'association reliant le cortex orbito-frontal avec le lobe temporal antérieur. Il comporte trois parties : un segment temporal, un segment insulaire (tronc) et un segment frontal (Ebeling and von Cramon, 1992; Von Der Heide et al., 2013). Similairement au faisceau AF, deux ROIs inclusives ont été placées: les deux ont été dessinées sur la même coupe coronale juste à la limite du *limen insulae*, l'une incluant le lobe frontal, l'autre le lobe temporal (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008; Mori and Crain, 2005). Seules les fibres traversant ces deux ROIs ont été sélectionnées pour les comparaisons volume/volume et surface/surface.

Pour ces deux faisceaux la partie située entre les deux ROIs, correspondant à leur partie la plus dense et la moins variable (tronc des faisceaux) a été retenue pour les comparaisons avec la vérité terrain correspondante (cf. infra).

5.5.3 Acquisition anatomique IRM 3T

5.5.3.1 Préparation et fixation dans les platines

Après avoir été scannés dans l'IRM 7T, les hémisphères ont été préparés selon la méthode proposée par Klingler (Klingler, 1935; Ludwig and Klingler, 1956) : l'arachnoïde, la pie-mère et le système vasculaire pial ont été retirés. Les hémisphères ont ensuite été congelés à -23° C pendant une semaine, puis décongelés dans de l'eau distillée à température ambiante. Cette méthode aide à la dissection en créant des cavités entre les fibres tout en préservant leur gaine de myéline (Zemmoura et al., 2016).

Afin d'assurer la stabilité géométrique des hémisphères durant la dissection et de disposer d'un référentiel, deux platines rigides ont été utilisées pour contenir et fixer les hémisphères cérébraux en utilisant de la paraffine (cf. Figure 5.15). Quatre points repères non coplanaires étaient fixés dans la platine pour le recalage de l'espace du scanner laser vers celui de l'IRM *ex vivo*. Les repères comportaient des billes de substance grasse apparaissant en hyper signal sur les images IRM pondérées en T1. La surface des repères pouvait par ailleurs être localisée par le palpeur du scanner laser.

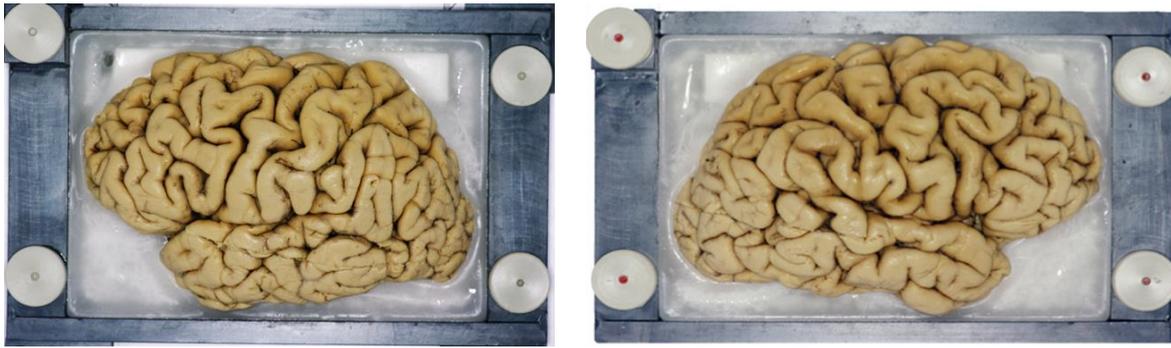


Figure 5.15. Hémisphères fixés dans les platines en pvc en utilisant de la paraffine. Les points rouges correspondent à des dépressions pouvant être localisées par le scanner laser à chaque étape de dissection (repères).

5.5.3.2 Acquisition IRM T1 3T

Les hémisphères ont été re-scannés (inversion-récupération pondérée en T1) pour obtenir un espace de référence pour la reconstruction des faisceaux à partir de la dissection. La même machine que pour l'objet test (3T Verio, MRB17, Siemens, Erlangen, Allemagne) a été utilisée ainsi qu'une antenne tête émission réception TxRx 1 élément [TR = 19 ms, TE = 2,46 ms, angle de bascule = 25 °, matrice de l'image = 256 × 256, épaisseur de coupe = 1mm, FOV = 256 mm]. Les hémisphères fixés dans leur platine ont été immergés dans l'eau distillée afin d'augmenter la charge présentée à l'antenne.

Cette acquisition a ensuite été utilisée comme espace de référence pour recalibrer les faisceaux disséqués (cf. Figure 5.16) et ceux reconstruits par la tractographie. Les hémisphères dans leurs platines ont ensuite été conservés dans une solution de formol 2,5% jusqu'à la dissection.

5.5.4 Dissection et acquisitions scanner laser

La méthode FIBRASCAN (Zemmoura et al., 2014), d'acquisition des surfaces des fibres à partir de la dissection a été appliquée par les Dr Ilyess Zemmoura et Andrea Prontera :

- *Les faisceaux AF et UF ont été progressivement disséqués* en retirant au fur et à mesure des couches très fines (<1mm) de fibres :

- Dissection du faisceau AF (hémisphère gauche) : Le cortex, les fibres en U, les plus superficielles de la SB, ont d'abord été enlevés pour découvrir l'AF de ses terminaisons temporales à ses extrémités frontales (Ludwig and Klingler, 1956; Martino et al., 2013).
- Dissection de l'UF (hémisphère droit) : Comme pour la dissection de l'AF, le cortex ainsi que les fibres superficielles au faisceau UF ont été enlevés. La zone insulaire a été disséquée et les structures suivantes ont été retirées dans la direction latero-médiale : cortex insulaire, capsule extrême, *claustrum* et capsule externe. La partie dorsale de la capsule extrême contenait des fibres insulo-insulaires et insulo-operculaires, tandis que la partie dorsale de la capsule externe était constituée de fibres claustrо-corticales (Fernandez-Miranda et al., 2008b). Le *tronc* de l'UF

et du faisceau fronto-occipital inférieur (IFOF) étaient situés dans la partie ventrale des capsules externe et extreme, l'UF étant ventral par rapport à l'IFOF (Fernandez-Miranda et al., 2008b).

Le *tronc* puis les fibres temporales et frontales de l'UF ont été disséqués.

20 et 19 étapes ont été effectuées lors de la dissection respectivement de l'AF gauche et de l'UF droit.

- Des acquisitions itératives de la surface et de la texture de des hémisphères ont été réalisées entre chaque étape de dissection à l'aide d'un scanner laser et de deux caméras numériques (Pentax K-20 avec un objectif Pentax D-FA 100 mm f / 2,8 Macro). Les textures, qui ont ensuite été projetées sur la surface correspondante, permettaient de visualiser la limite des faisceaux étudiées, invisible sur la seule texture.

- Les faisceaux UF et AF ont ensuite été segmentés de manière interactive sur chaque surface texturée. Les segments de surface ont été recalés grâce aux repères fiduciels localisés à chaque étape, l'empilement résultant fournissant une reconstruction 3D du faisceau étudié. Enfin, les faisceaux reconstruits ont été recalés dans l'espace IRM *ex vivo* grâce aux points repères (cf. Figure 5.16).

Afin de reconstruire une seule surface représentant les faisceaux AF et UF et de permettre la comparaison surface-surface, une triangulation par alpha-shape a été appliquée aux surfaces empilées. Le seuil $\alpha = 2$ mm a été appliqué et contrôlé visuellement afin de garantir une bonne reconstruction.

5.5.5 Recalage

Tout d'abord, comme évoqué dans le paragraphe 5.5.2, les 500 directions de diffusion réparties en 10 sets d'images ont tous été recalés sur la première acquisition sans pondération en diffusion ($b=0$ s/mm²) durant l'étape de correction des distorsions causées par les courants de Foucault.

Ensuite, deux procédures de recalage ont été effectuées afin de superposer les résultats de la tractographie sur la reconstruction de leur vérité terrain par scanner laser.

5.5.5.1 Recalage Tractographie (IRM 7T) – IRM T1 3T

Une matrice de transformation (recalage rigide FLIRT de FSL) a été calculée entre l'image moyenne des données sans pondération en diffusion ($b=0$ s/mm², espace des données en diffusion et de la tractographie) et les images pondérées en T1 de l'IRM 3T (espace de reconstruction des faisceaux disséqués). Cette matrice de transformation a été appliquée uniquement aux résultats de la tractographie. Les images de diffusion ainsi que les vecteurs b de directions ont été maintenus dans leur espace natif.

5.5.5.2 Recalage surfaces du scanner laser – IRM T1 3T

Cette deuxième étape de recalage a été effectuée par l'intermédiaire des billes (points repères) fixées dans les platines qui contenaient les hémisphères. Les coordonnées du centre de gravité des billes ont été calculées dans le repère de l'IRM. Cette opération était facile en raison de l'hypersignal des billes sur les images IRM.

Les coordonnées de ces billes dans le repère du scanner laser ont été directement acquises à leur surface sur les platines par le scanner laser.

Enfin, les coordonnées des 4 billes extraites à partir des deux repères à faire correspondre ont été recalées en utilisant un recalage rigide par ICP (Besl and McKay, 1992). La matrice de transformation résultant de ce recalage a été appliquée aux surfaces des faisceaux disséqués.

5.5.5.3 Sélection des *troncs* des faisceaux

Des variations considérables existent dans la description des terminaison corticales des faisceaux de la SB obtenues à partir de la tractographie ou de la dissection (Martino et al., 2013), certaines étant possiblement secondaires à des problèmes méthodologiques (cf. discussion chapitre 6). En revanche le tronc des faisceaux de fibres blanches a une description moins variable tout en ayant un rôle fonctionnel majeur (Ius et al., 2011). Pour ces raisons, nous avons limité la comparaison de la tractographie à la vérité terrain anatomique au tronc des faisceaux étudiés, cette portion étant par convention limitée dans ce travail aux parties de faisceaux situées entre les deux ROI inclusives (cf. Figure 5.16).

Cette sélection a été faite directement pour les données de tractographie (même espace que les ROI) et après coregistration des ROIs (application de la matrice IRMd 7T \rightarrow T13T) et des surfaces dans l'IRM 3T T1.

5.5.6 Comparaison des données

Comme pour le faisceau U1 de l'objet test les transformations des reconstructions de la tractographie et de la vérité terrain ont d'abord été appliquées aux faisceaux UF et AF. Ensuite, après les recalages des données dans le même repère, les comparaisons surface-surface et volume-volume ont été appliquées. Les résultats de ces recalages et de comparaisons sont présentés dans le 0.

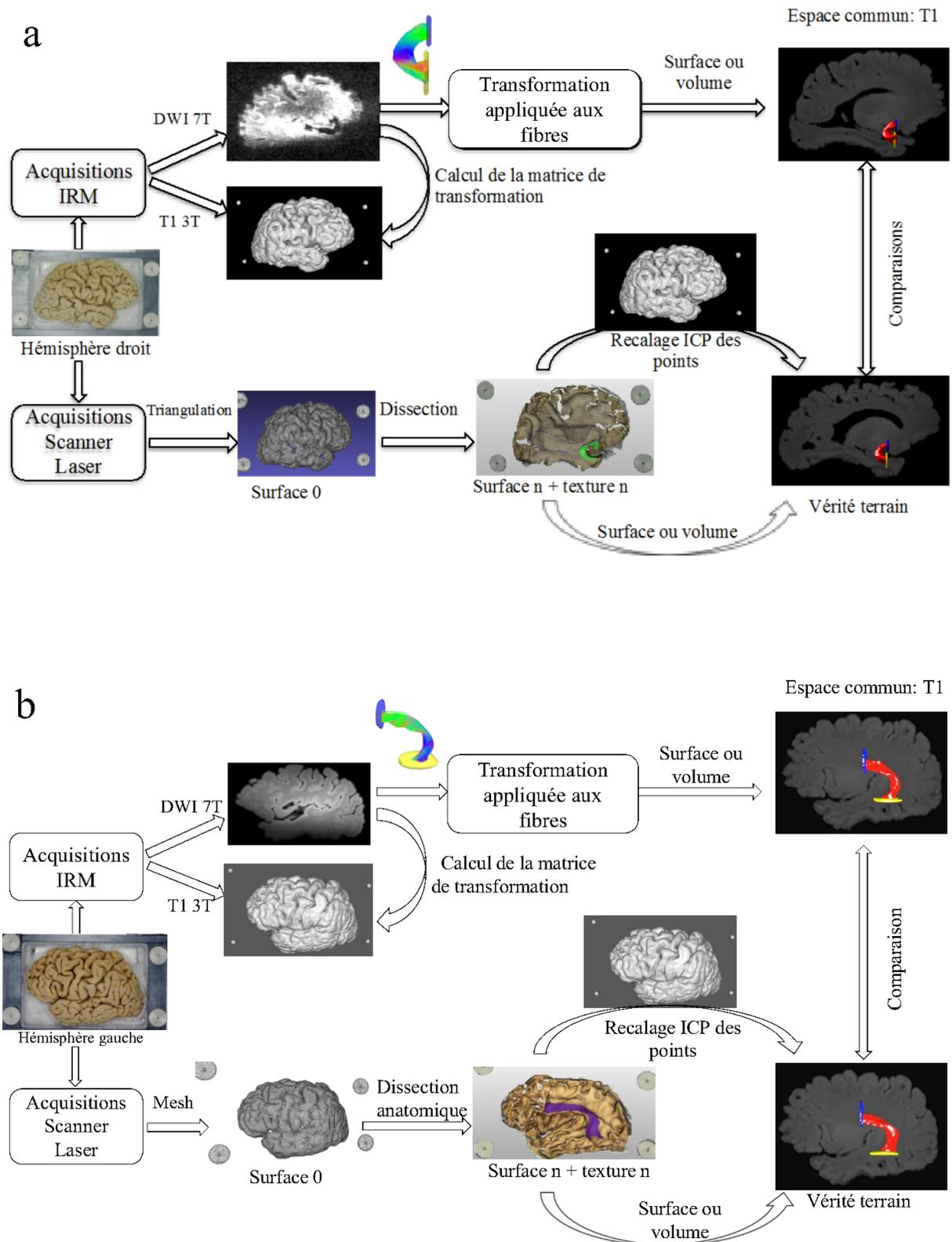


Figure 5.16. (a) Représentation des étapes de reconstructions de l'UF droit par tractographie (en haut) et par scanner laser (en bas, dissection itérative Klingler). (b) Etapes de reconstructions de l'AF gauche par tractographie (en haut) et par scanner laser (en bas, dissection itérative Klingler).

Chapitre 6

Chapitre 6. Résultats d'évaluation	137
Introduction	137
6.1 Evaluation de la qualité du recalage	138
6.1.1 Faisceau U1	138
6.1.2 Données anatomiques	138
6.2 Optimisation manuelle des paramètres	141
6.2.1 Algorithme EuDX	141
6.2.2 Algorithme Streamline	143
6.3 Evaluation de la tractographie	145
6.3.1 Evaluation quantitative de la tractographie	145
6.4 Evaluation qualitative de la tractographie	147
6.5 Discussion	151
6.5.1 La dissection Klingler comme vérité terrain	151
6.5.2 Les méthodes de comparaisons proposées	154
6.5.3 Application aux données	156
6.5.1 Effet de l'optimisation manuelle des paramètres de la tractographie	157
6.6 Conclusion	159

Chapitre 6. Résultats d'évaluation

Introduction

Nous présentons dans ce chapitre les résultats de comparaisons utilisant les deux approches volume-volume et surface-surface, exposées dans le chapitre précédent. Ces comparaisons ont inclus plusieurs reconstructions et algorithmes de tractographie et se sont basées sur les vérités terrain acquises par le scanner laser.

La première section vérifie la qualité des différents recalages, un recalage imparfait pénalisant la comparaison. La seconde section étudie l'influence de la variation de deux paramètres de tractographie (pas et nombre de germes par voxel) sur les reconstructions obtenues. Le jeu optimal de paramètres a ensuite été utilisé dans la 3^{ème} partie pour évaluer la tractographie sur un faisceau artificiel et deux faisceaux « anatomiques ». Les résultats de comparaison qualitative et quantitative sont présentés section 4 et discutés section 5.

6.1 Evaluation de la qualité du recalage

6.1.1 Faisceau U1

Recalage scanner laser - IRM T1 :

La Figure 6.1 affiche une superposition de deux volumes représentant la morphologie du faisceau U1 de l'objet test, sans intervention des données de diffusion : celui reconstruit par le scanner laser après transformation de la surface en volume (en rouge sur la figure) et celui segmenté manuellement à partir de l'image IRM pondérée en T1 (en jaune sur la figure).

Une correspondance parfaite serait attendue si les volumes obtenus depuis le scanner laser et les images T1 étaient identiques et si leur coregistration était parfaite. La valeur de Dice mesurant la similarité des deux volumes a été de 87%.

D'après la figure, la différence n'est pas liée au recalage mais à une petite différence de la géométrie du faisceau existante entre les acquisitions par scanner laser et segmentation à partir d'image IRM. Ceci montre la différence de précision des deux modalités (imprécision liée à la segmentation manuelle, le scanner laser est plus précis).

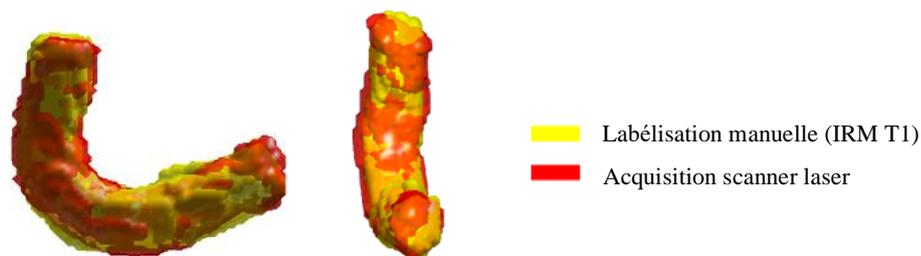


Figure 6.1. Superposition des deux volumes issus de l'acquisition scanner laser (surfaces transformées apparaissant en rouge) et de l'IRM pondérée en T1 (jaune) du faisceau U1 de l'objet test.

6.1.2 Données anatomiques

Recalage scanner laser - IRM 3T T1 :

La Figure 6.2 montre une bonne superposition de la première surface acquise par le scanner laser (avant dissection) et l'isosurface reconstruite à partir du volume de l'hémisphère issu de l'image IRM pondérée en T1. L'erreur quadratique moyenne (RMS) a été calculée entre les points recalés afin de quantifier l'erreur de recalage. Une RMS = 0.5 mm a été obtenue pour l'hémisphère droit et RMS = 0.65 mm pour l'hémisphère gauche. Ces erreurs sont inférieures à la résolution spatiale des images pondérées en T1,

résolution à laquelle les surfaces ont été transformées en volume pour les comparaisons volume/volume avec la tractographie.

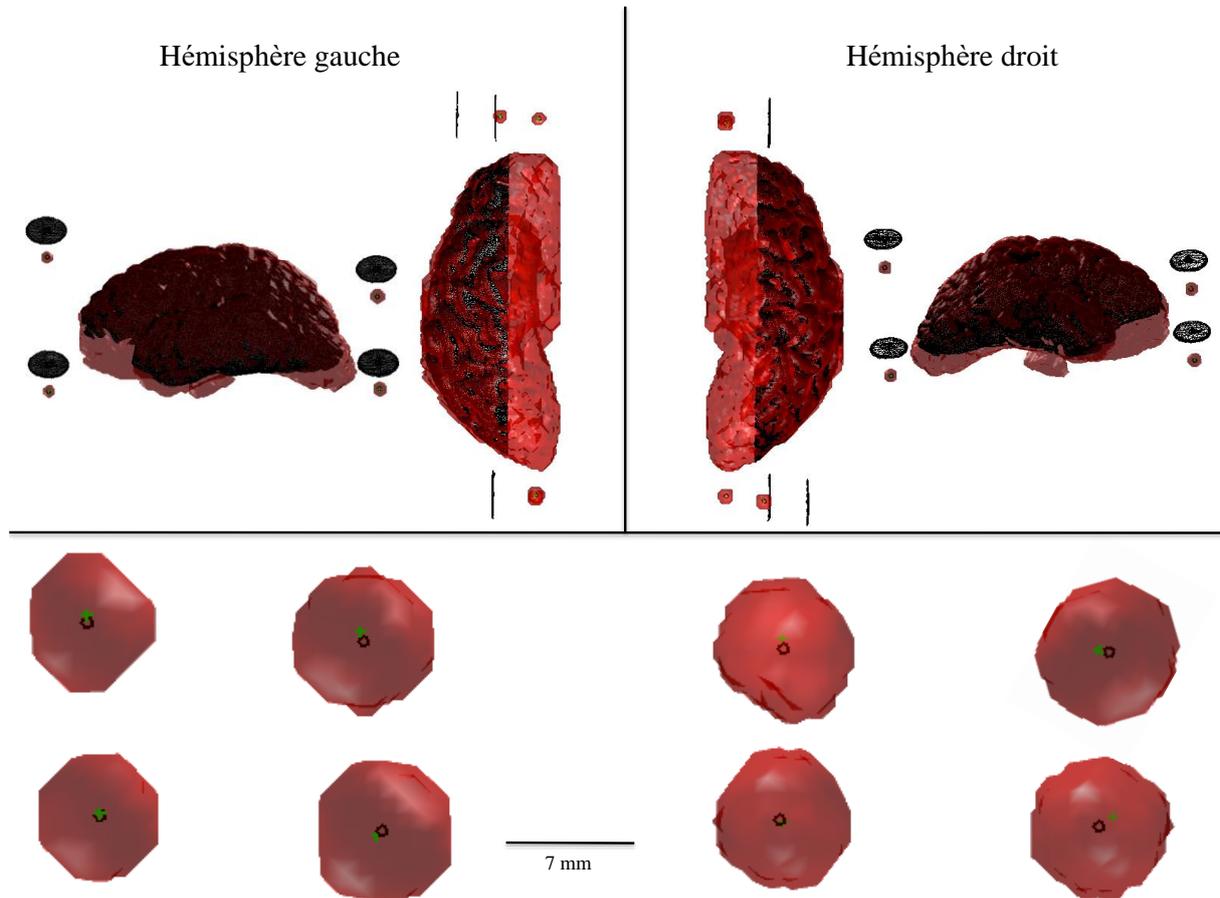


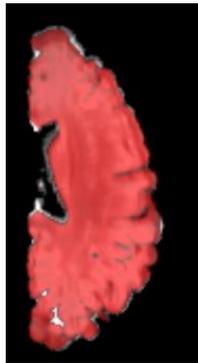
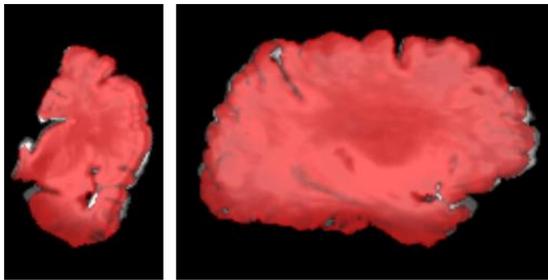
Figure 6.2. Evaluation qualitative du résultat de recalage des points repères acquis dans l'espace du scanner laser (croix vertes) et des centres de gravité des billes extraites à partir des images IRM T1 (cercles noirs). La surface acquise avant dissection par le scanner laser (noir) apparaît bien superposée sur la surface du volume IRM (rouge). La partie en rouge restante correspond à la partie fixée dans la paraffine non accessible par le scanner laser. La ligne de 7 mm correspond au diamètre des billes.

Recalage Tractographie (IRM 7T) – IRM T1 3T :

Le recalage de la tractographie 7T vers l'espace de référence commun (*IRM T1 3T*) a été évalué quantitativement, Dice = 92,49%, Précision = 93,93% et Rappel = 91,09% (hémisphère droit). Dice = 95,47%, Précision = 91,42% et Rappel = 99,90%.

Il a aussi été évalué qualitativement afin de visualiser les régions de l'hémisphère impliquant des différences ou non en superposant les deux volumes recalés. Les deux volumes ont globalement été bien recalés ce qui est visible au niveau des ventricules sur la Figure 6.3.

Hémisphère gauche



Hémisphère droit

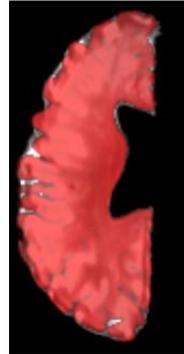
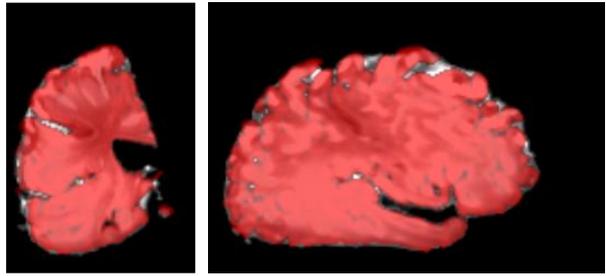


Figure 6.3. Superposition des deux volumes recalés des deux hémisphères. Le volume de diffusion (IRM 7T) est visible en rouge et celui de référence (IRM 3T) en niveaux de gris.

6.2 Optimisation manuelle des paramètres

Les résultats de variation de deux paramètres de tractographie (Pas d'avancement et nombre de germes par voxel) sont présentés dans les tableaux suivants : Tableau 6.1 et Tableau 6.2 respectivement pour l'algorithme EuDX et Streamline. Cette étape a permis de déterminer manuellement les paires de paramètres donnant un Dice maximal (similarité entre tractographie et vérité terrain).

6.2.1 Algorithme EuDX

- Pour le faisceau U1 de l'objet test, la configuration qui a apporté la meilleure valeur de Dice était un Pas = 2 mm et 48 germes par voxel. Cette configuration a donné également une des plus petites distances entre les surfaces (Moyenne = 1,86 mm).
- En ce qui concerne le faisceau AF, un Pas = 1 mm avec une génération de 24 germes par voxels ont donné la meilleure valeur de Dice (64,70 %). Les valeurs de distances issues de la comparaison de surfaces ont également été petites avec cette configuration.
- Pour le faisceau UF, la valeur de Dice a été maximisée (Dice = 61,96 %) par la configuration suivante des paramètres : Pas = 0,5 mm et 12 germes par voxel.

		Comparaison de volumes (%)			Comparaison de surfaces (mm)		
		Dice	Précision	Rappel	Hd	RMS	Moyenne
Objet test: U1	Pas=3mm 60 germes/voxel	70,28	71,45	69,15	12,98	2,67	2,05
	Pas=2mm 48 germes/voxel	71,93	81,22	64,54	7,31	2,30	1,86
	Pas=1mm 24 germes/voxel	65,79	89,30	52,08	6,55	2,19	1,79
	Pas=0,5mm 12 germes/voxel	58,70	93,51	42,80	5,37	2,23	1,85
	Pas=0,2mm 8 germes/voxel	52,46	95,30	36,19	5,77	2,35	1,96
	AF	Pas=2mm 60 germes/voxel	63,15	62,58	63,72	6,86	1,38
Pas=1,5mm 48 germes/voxel		63,98	63,56	64,40	6,26	1,29	0,98
Pas=1mm 24 germes/voxel		64,70	68,21	61,54	5,49	1,15	0,89
Pas=0,5 12 germes/voxel		62,07	72,29	54,38	4,02	1,06	0,82
Pas=0,1 8 germes/voxel		58,66	72,46	49,28	4,72	1,03	0,80
UF	Pas=2mm 60 germes/voxel	48,28	33,00	89,94	16,25	3,72	2,53
	Pas=1,5mm 48 germes/voxel	50,94	35,76	88,52	12,89	3,37	2,27
	Pas=1mm 24 germes/voxel	56,21	41,47	87,19	12,03	2,71	1,77
	Pas=0,5 12 germes/voxel	61,96	50,45	80,27	10,45	2,28	1,47
	Pas=0,1 8 germes/voxel	59,33	46,19	82,92	9,09	2,24	1,48

Tableau 6.1. Ajustement manuel de deux paramètres de tractographie (pas et nombre de germes par voxel) de l'algorithme EuDX basé sur le DTI appliqué au faisceau U1 de l'objet test (en haut), EuDX basé sur la reconstruction CSD appliquée au faisceau AF (au milieu) et EuDX basé sur la reconstruction CSD appliquée au faisceau UF. Le jeu de paramètres produisant la meilleure valeur de Dice est indiqué en gras et a été retenu dans les étapes suivantes.

6.2.2 Algorithme Streamline

- Pour le faisceau U1, la configuration qui a apporté la meilleure valeur de Dice était un Pas = 3 mm avec un nombre total de 10000 *streamlines* constituant le faisceau.
- En ce qui concerne le faisceau AF, différemment de l'algorithme Eudx, un Pas = 2 mm avec une génération de 10000 *streamlines* ont donné la meilleure valeur de Dice (56,53 %).
- Pour le faisceau UF, la valeur de Dice a été maximisée (Dice = 68,48 %) par la configuration suivante des paramètres : Pas = 0,5 mm et 3000 *streamlines*. C'est le Pas optimal trouvé précédemment utilisant l'algorithme EuDX.

		Comparaison de volumes (%)			Comparaison de surfaces (mm)		
		Dice	Précision	Rappel	Hd	RMS	Moyenne
Objet test: U1	Pas=4mm 15000 <i>streamlines</i>	71,21	68,48	74,15	14,69	3,02	2,36
	Pas=3mm 15000 <i>streamlines</i>	72,29	74,57	70,14	15,09	2,64	2,11
	Pas=2mm 7000 <i>streamlines</i>	69,68	82,53	60,29	7,90	2,30	1,85
	Pas=1mm 5000 <i>streamlines</i>	65,18	86,57	52,27	6,79	2,20	1,77
	Pas=0,5mm 3000 <i>streamlines</i>	61,43	88,02	47,18	7,61	2,20	1,78
	Pas=0,2mm 1500 <i>streamlines</i>	61,13	88,36	46,73	6,50	2,23	1,81
	Pas=2,5mm 15000 <i>streamlines</i>	56,37	65,47	49,48	7,05	1,22	0,92
	Pas=2mm 10000 <i>streamlines</i>	56,53	67,55	48,61	6,87	1,13	0,87
	Pas=1,5mm 7000 <i>streamlines</i>	55,01	68,71	45,86	6,28	1,06	0,81
AF	Pas=1mm 5000 <i>streamlines</i>	54,20	71,20	43,75	5,72	0,99	0,76
	Pas=0,5 3000 <i>streamlines</i>	52,24	74,94	40,10	5,54	0,92	0,71
	Pas=0,1 1500 <i>streamlines</i>	50,16	76,68	37,27	5,04	0,86	0,68
	Pas=2mm 10000 <i>streamlines</i>	60,86	48,53	81,59	8,49	1,84	1,29
UF	Pas=1,5mm 7000 <i>streamlines</i>	64,53	54,39	79,32	8,83	1,70	1,13
	Pas=1mm 5000 <i>streamlines</i>	66,11	58,96	75,24	8,78	1,63	1,05
	Pas=0,5 3000 <i>streamlines</i>	68,48	63,73	74,00	4,66	1,02	0,74
	Pas=0,1 1500 <i>streamlines</i>	64,30	61,75	67,08	8,96	1,58	1,01

Tableau 6.2. Ajustement des paramètres de tractographie (pas et nombre de *streamlines*) de l'algorithme Streamline de DSI Studio basé sur le DTI appliqué au faisceau U1 de l'objet test (en haut), au faisceau AF (au milieu) et au faisceau UF (en bas). Le jeu de paramètres produisant la meilleure valeur de Dice est indiquée en gras et a été utilisé dans les étapes suivantes.

6.3 Evaluation de la tractographie

Les résultats de reconstructions de la tractographie ont été évalués par comparaison quantitative et qualitative à la vérité terrain.

6.3.1 Evaluation quantitative de la tractographie

Le Tableau 6.3 présente les résultats de comparaisons des reconstructions des faisceaux par les différents algorithmes de tractographie. Les métriques de volume sont exprimées en pourcentage et les métriques de surface en millimètres. Une valeur de Précision élevée reflète la précision du résultat de la tractographie (plus le nombre de voxels faux positifs est bas, plus la valeur de précision est élevée). La métrique de Rappel reflète le degré de remplissage du volume de vérité terrain par celui de la tractographie (plus faible est le nombre de voxels faux négatifs meilleur est le Rappel).

Plusieurs différences notables ont été observées :

- entre faisceaux artificiel et anatomiques, avec des performances globalement supérieures des algorithmes sur le faisceau artificiel.
- entre algorithmes pour chacun des faisceaux
 - Pour le faisceau U1, la valeur maximale de Dice a été obtenue par la tractographie probabiliste (77%), suivie de DTI/EuDX (72%), puis de DTI/*streamlines* (70%). Ce bon résultat de la tractographie probabiliste doit néanmoins être nuancé par une plus faible précision (75%) traduisant de plus nombreux faux positifs, et une RMS plus élevée (2,65mm).
 - Pour l'UF, le Dice était supérieur pour DTI/Streamline (68%) et DTI/EuDX (67%) alors que les performances de l'algorithme probabiliste étaient moindres, tant en DICE, en précision qu'en rappel. Les métriques de surface donnaient un classement similaire.
 - Enfin, pour l'AF, le Dice était le plus élevé pour CSD/EuDX (65%), intermédiaire pour le DTI (52% et 53%) et mauvais pour la tractographie probabiliste (48%).

Algorithme		Comparaison de volumes			Comparaison de surfaces		
		Dice (%)	Précision (%)	Rappel (%)	Hd (mm)	RMS (mm)	Moyenne (mm)
UI	DTI: Streamline	72,29	74,57	70,14	15,09	2,64	2,11
	DTI: EuDX	71,93	81,22	64,54	7,31	2,30	1,86
	Probtrackx 5%	77,24	74,71	79,94	10,65	2,65	1,95
AF	DTI: Streamline	56,53	67,55	48,61	6,87	1,13	0,87
	DTI: EuDX	52,18	69,97	41,61	3,99	0,99	0,79
	CSD: EuDX	64,70	68,21	61,54	5,49	1,15	0,89
	QBI : QA-Streamline	56,53	75,13	45,31	3,26	1,01	0,81
	Probtrackx 2,5%	47,72	45,01	50,78	19,72	5,67	3,89
UF	DTI: Streamline	68,48	63,73	74,00	4,66	1,02	0,74
	DTI: EuDX	66,89	59,50	76,38	9,03	1,50	0,96
	CSD: EuDX	61,96	50,45	80,27	10,45	2,28	1,47
	QBI : QA-Streamline	52,88	57,75	48,77	11,47	2,34	1,34
	Probtrackx 4%	25,49	20,87	32,73	7,51	3,21	2,74

Tableau 6.3. Évaluation quantitative des algorithmes de tractographie: une valeur de 100% pour les métriques utilisées pour la comparaison des volumes correspond à un chevauchement parfait; une distance égale à 0 mm des métriques de surfaces correspond au chevauchement parfait.

6.4 Evaluation qualitative de la tractographie

L'objectif de cette évaluation qualitative était d'apporter à la fois des informations sur le bon recalage des faisceaux de la tractographie sur leur vérité terrain et des informations sur leur correspondance géométrique. Elle permettait également d'identifier les régions où les deux reconstructions présentaient des différences. Ceci permettait aussi de vérifier les résultats quantitatifs.

La comparaison qualitative a permis l'évaluation régionale de la correspondance de la tractographie et la vérité terrain. La Figure 6.4 montre le chevauchement des différentes reconstructions de la tractographie (déterministe et probabiliste) avec la vérité terrain pour le faisceau de l'objet test. La plupart des *streamlines* trouvées par la tractographie déterministe étaient incluses dans le volume de la vérité terrain (faible nombre de voxels faux positifs). L'algorithme probabiliste PROBTRACKX2 a mieux rempli le volume de la vérité terrain (moins de faux négatifs) en ayant néanmoins plus de voxels faux positifs.

La Figure 6.5 et Figure 6.6 montrent les résultats des reconstructions tractographiques de l'AF et de l'UF respectivement. L'algorithme probabiliste a créé beaucoup plus de faux positifs que les algorithmes déterministes. À l'inverse, il a reconstruit le faisceau de UF avec une meilleure précision, mais en en manquant une grande partie à l'intérieur du volume de la vérité terrain.

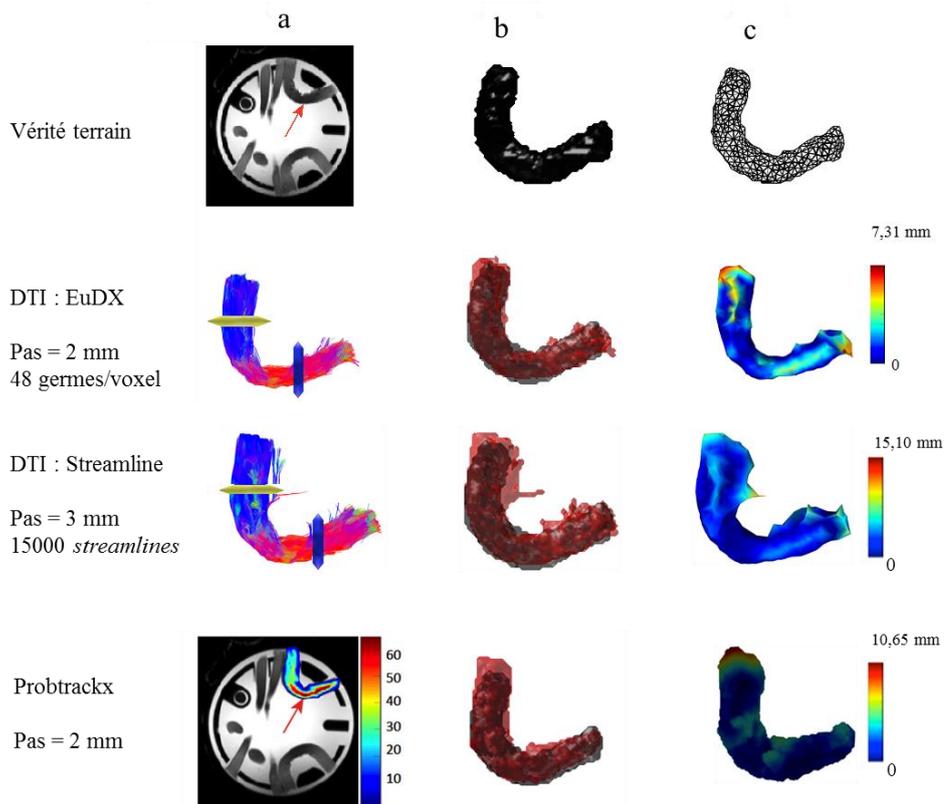


Figure 6.4. Données du faisceau U1 de l'objet test.

Colonne (a) de haut en bas : coupe de l'image IRM pondérée en T1 montrant le faisceau U1 utilisé (flèche rouge) ; *streamlines* sélectionnés par les ROIs (en jaune et en bleu) issues de DTI/EuDX et DTI/Streamline (couleurs codées par direction préférentielle de diffusion) ; résultat de l'algorithme probabiliste Probtrackx (carte colorée de probabilité de connexion de chaque voxel avec les ROIs).

Colonne (b), comparaison volume-volume : le maillage scanné au scanner laser voxelisé (noir) a été utilisé comme vérité terrain. La transformation en volumes des *streamlines* obtenues à partir des algorithmes déterministes (rouge) ainsi que le volume probabiliste binarisé par seuillage (5%) ont été superposées à cette vérité terrain.

Colonne (c), comparaison surface-surface : le maillage scanné au scanner laser (noir) a été utilisé comme vérité terrain. Les distances plus proches séparant les surfaces transformées à partir des données de la tractographie de la surface de la vérité terrain apparaissent en couleurs (Bleu : distance minimale, Rouge : distance maximale (Hd)).

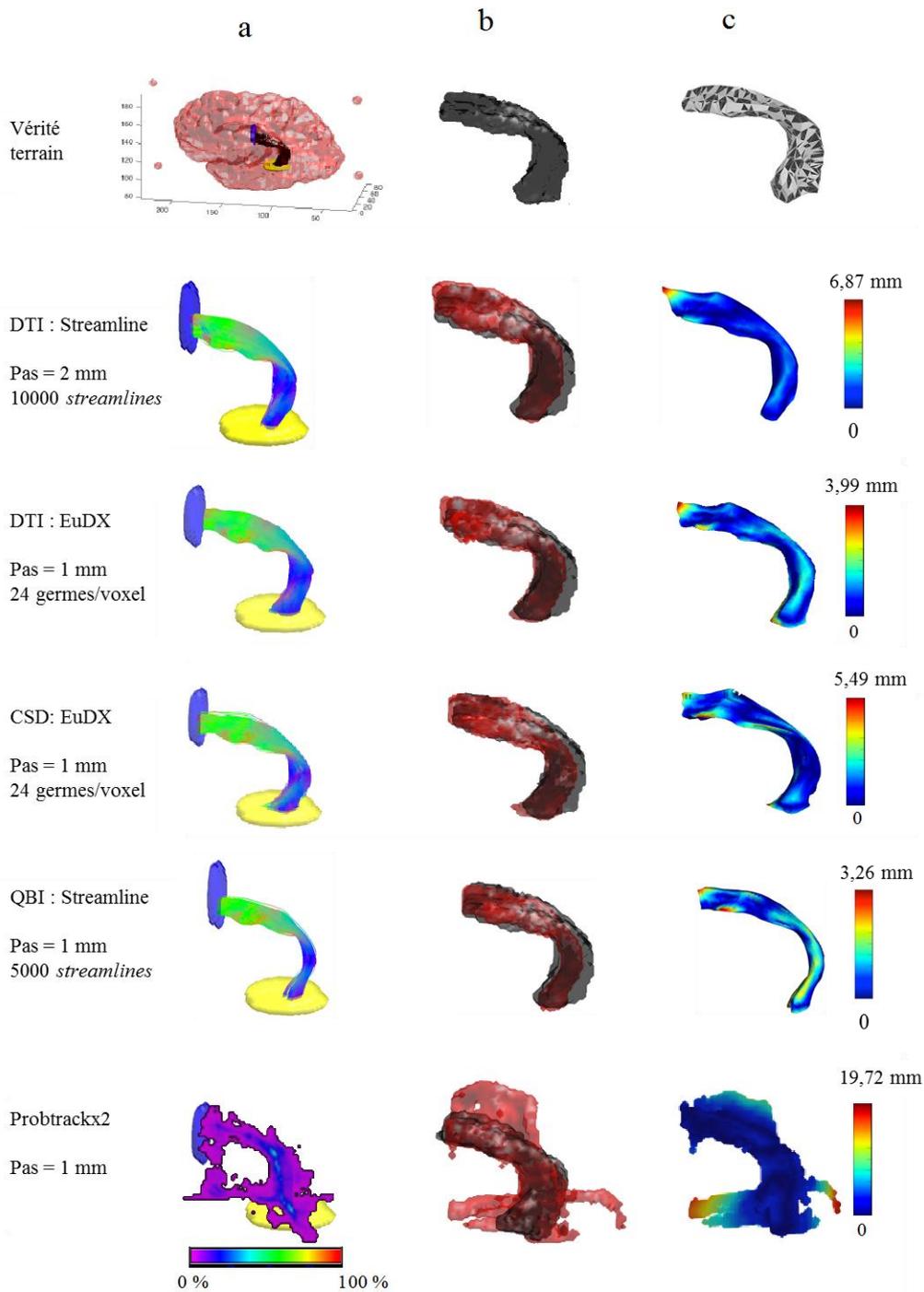


Figure 6.5. Données du faisceau AF de l'hémisphère gauche.

Colonne (a): de haut en bas : représentation en 3D d'une vue latérale montrant l'image IRM pondérée en T1 de l'hémisphère incluant les billes repères (rouge) ainsi que le volume de la vérité terrain du faisceau AF (noir); *streamlines* sélectionnés par les ROIs (en jaune et en bleu) issues de DTI/EuDX, DTI/Streamline et QBI/Streamline (couleurs codées par direction préférentielle de diffusion) ; résultat de l'algorithme probabiliste Probtrackx2 (carte colorée de probabilité de connexion de chaque voxel avec les ROIs)

Colonne (b) : comparaison volume-volume : le maillage scanné au scanner laser voxelisé (noir) a été utilisé comme vérité terrain. La transformation en volumes des *streamlines* obtenues à partir des algorithmes déterministes (rouge) ainsi que le volume probabiliste binarisé par seuillage (2,5%) ont été superposées à cette vérité terrain.

Colonne (c) : comparaison surface-surface : le maillage scanné au scanner laser (noir) a été utilisé comme vérité terrain. Les distances plus proches séparant les surfaces transformées à partir des données de la tractographie de la surface de la vérité terrain apparaissent en couleurs (Bleu : distance minimale, Rouge : distance maximale (Hd)).

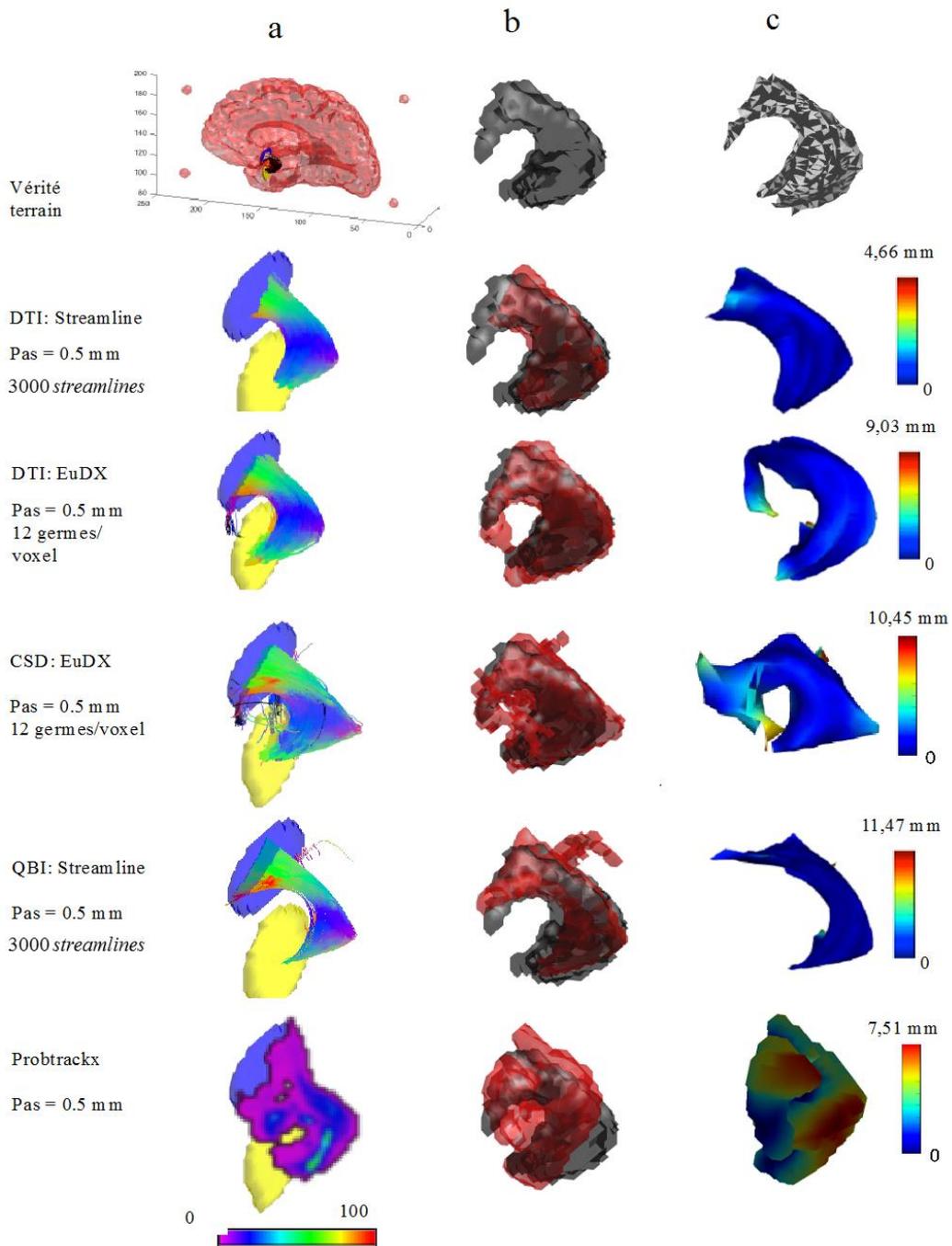


Figure 6.6. Données du faisceau UF de l'hémisphère droit.

Colonne (a) : de haut en bas : représentation en 3D d'une vue latérale montrant l'image IRM pondérée en T1 de l'hémisphère incluant les billes repères (rouge) ainsi que le volume de la vérité terrain du faisceau UF recalé dessus (noir); *streamlines* sélectionnés par les ROIs (en jaune et en bleu) issues de DTI/EuDX, DTI/Streamline et QBI/Streamline (couleurs codées par direction préférentielle de diffusion) ; résultat de l'algorithme probabiliste Probtrackx2 (carte colorée de probabilité de connexion de chaque voxel avec les ROIs)

Colonne (b) : comparaison volume-volume : le maillage scanné au scanner laser voxelisé (noir) a été utilisé comme vérité terrain. La transformation en volumes des *streamlines* obtenues à partir des algorithmes déterministes (rouge) ainsi que le volume probabiliste binarisé par seuillage (4%) ont été superposées à cette vérité terrain.

Colonne (c) : comparaison surface-surface : le maillage scanné au scanner laser (noir) a été utilisé comme vérité terrain. Les distances plus proches séparant les surfaces transformées à partir des données de la tractographie de la surface de la vérité terrain apparaissent en couleurs (Bleu : distance minimale, Rouge : distance maximale (Hd)).

6.5 Discussion

Nous discutons dans cette section les méthodes proposées dans le chapitre précédent pour transformer et comparer des données de la tractographie IRM avec celles de la vérité terrain. Nous évoquons d'abord la méthode de reconstruction des données anatomiques par dissection selon Klingler et le choix de limiter la comparaison au niveau du tronc des faisceaux UF et AF. Nous discutons ensuite les méthodes de comparaisons proposées, leurs applications aux données et enfin l'effet de l'optimisation manuelle sur le résultat de tractographie.

6.5.1 La dissection Klingler comme vérité terrain

La reconstruction par dissection a été proposée pour fournir une vérité terrain pour la validation quantitative de la tractographie (Kier et al., 2004a, 2004b; Zemmoura et al., 2014). Cependant, cette méthode a ses propres limites et a parfois été soupçonné de produire des artefacts. En utilisant l'histologie et la microscopie électronique, il a été démontré que le processus de congélation/décongélation (méthode de Klingler) crée des cavités facilitant la dissection (Zemmoura et al., 2016). Ces cavités préservent toutefois la gaine de myéline et les directions principales des fibres. Ceci confirme le processus initialement avancé par Klingler (Ludwig and Klingler, 1956) et représente un argument fort pour utiliser la dissection comme vérité terrain.

Une autre limite de la dissection serait de ne pas pouvoir reconstruire les terminaisons des fibres jusqu'au cortex. Cependant, la modification de la méthode de dissection originale (Martino et al., 2011), ou l'acquisition itérative des surfaces des fibres par la méthode FIBRASCAN (Zemmoura et al., 2014) ont partiellement contourné cette limite. Par ailleurs, les terminaisons précises des faisceaux d'association longs obtenues par dissection ou par imagerie restent une question ouverte (Dick and Tremblay, 2012). Par exemple, la terminaison frontale de l'AF est décrite de façon très variable dans la littérature : « zone préfrontale » dans une étude de dissection et d'imagerie (Fernandez-Miranda et al., 2008a) ; partie postérieure du lobe frontal ventro-latéral par imagerie (Catani et al., 2005) ; *pars opercularis et triangularis* du gyrus frontal inférieur, partie ventrale du gyrus précentral et portion caudale du gyrus frontal moyen par dissection et imagerie (Fernández-Miranda et al., 2015). Enfin, l'étude de Martino en dissection et imagerie (Martino et al., 2013) décrit des terminaisons dans la partie ventrale du gyrus précentral, dans la portion postérieure du gyri frontal inférieur et dans le gyrus frontal moyen. De tels désaccords, qui existent aussi pour les terminaisons temporales du faisceau AF et pour d'autres faisceaux, peuvent être dus à plusieurs facteurs :

- (1) Des difficultés rencontrées au niveau du croisement de fibres, communes à la tractographie et à la dissection malgré l'évolution des méthodes utilisées. Ceci pourrait expliquer, à titre d'exemple, les terminaisons plus ou moins denses de l'AF décrites dans le gyrus précentral. En effet, dans la substance blanche sous-jacente à ce gyrus, les fibres de l'AF croisent celles du

faisceau cortico-spinal issues du cortex précentral et se dirigeant en profondeur vers la capsule interne. Ceci induit une confusion possible dans le suivi des fibres par tractographie et par dissection, certaines « terminaisons précentrales de l'AF » pouvant en fait faire partie du faisceau cortico-spinal (Figure 6.7) ;

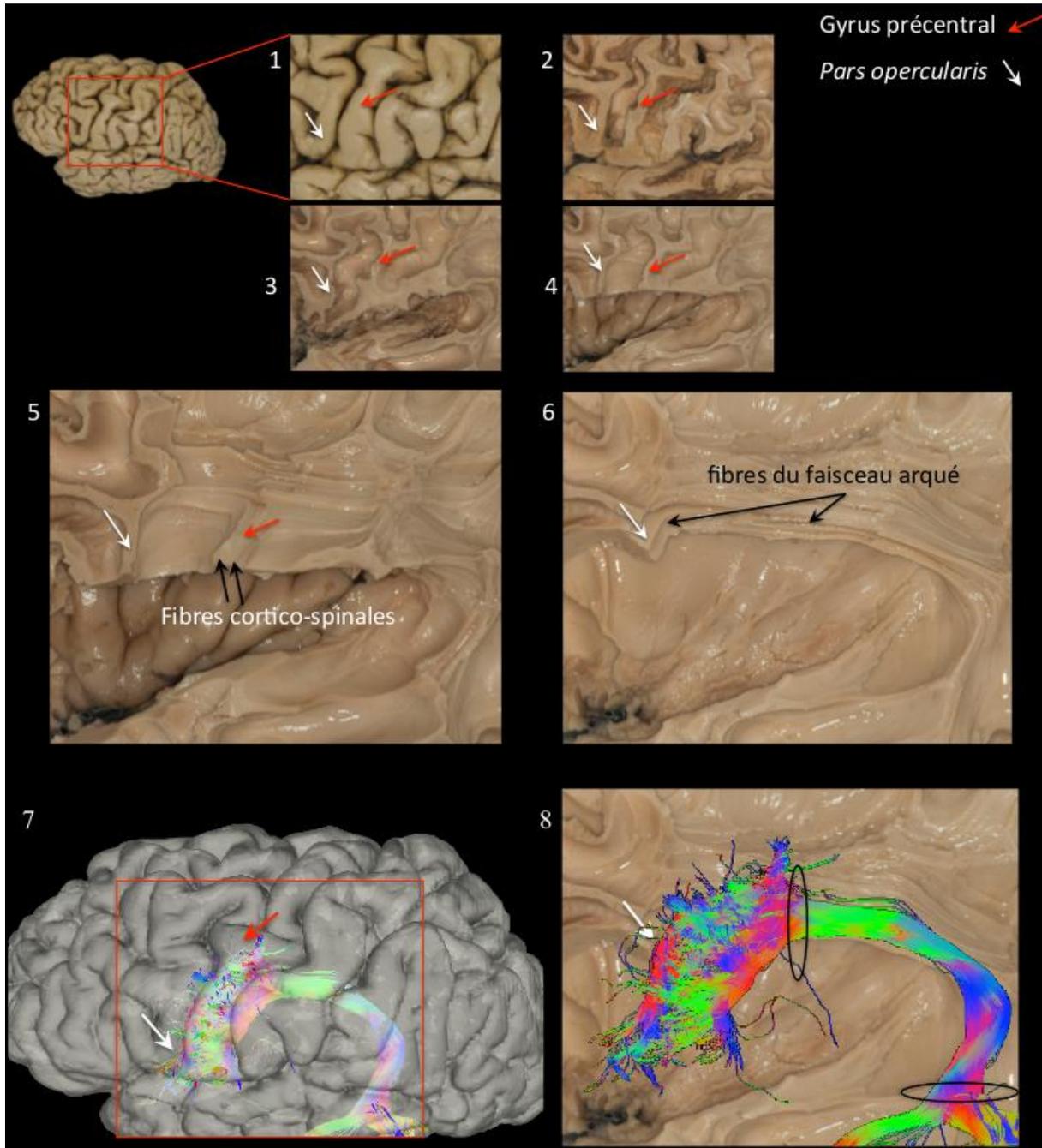


Figure 6.7.

1-6 : Six étapes de dissections de l'hémisphère gauche montrant le croisement des fibres de l'AF avec celles du faisceau cortico-spinal dans la substance blanche sous-jacente au gyrus précentral (flèches rouges) (5-6).

7 : superposition des *streamlines* sur la représentation du cortex issue de l'image pondérée en T1 (isosurface en gris), transformation affine superposant l'image T1 sur son équivalente $b = 0 \text{ s/mm}^2$; une grande partie du faisceau de la tractographie se termine dans le gyrus précentral.

8 : Les *streamlines* ont été superposées sur l'étape 6 de dissection. Cette superposition, donnée à titre d'illustration, s'est faite manuellement en référence à la position des *streamlines* sur l'image 7. Les deux ROI utilisés pour sélectionner les *streamlines* de la tractographie et limiter le tronc de l'AF sont affichées en noir.

- (2) Un autre facteur rendant difficile une description précise des terminaisons corticales des principaux faisceaux de la SB, est leur variabilité interindividuelle et droite-gauche (Fernández-Miranda et al., 2015; Martino et al., 2013), parfois négligé ;
- (3) Enfin, une source de confusion est liée à la variabilité de la définition des faisceaux : par exemple le terme « faisceau arqué » et « faisceau longitudinal supérieur (SLF) » ont été initialement confondus dans la littérature (Déjerine and Dejerine-Klumpke, 1895; Wernicke, 1874). Cependant, des descriptions plus récentes et complexes du SLF-AF ont été décrites (Catani et al., 2005; Makris et al., 2005). Ces définitions variables induisent évidemment des descriptions elles aussi variables et rendent complexes les comparaisons entre études.

Les centres denses (tronc) des faisceaux de SB sont anatomiquement plus faciles à définir que leurs terminaisons et sont habituellement considérés comme plus constants par les reconstructions tractographiques. Toutefois, des défis récents sur la validation de la tractographie incluant plusieurs centres de recherche (Maier-Hein et al., 2016; Pujol et al., 2015), ont montré des différences au niveau des terminaisons mais aussi du tronc des faisceaux. Ceci est par exemple visible sur la Figure 6.8. Les centres compacts des faisceaux de SB sont par ailleurs fonctionnellement essentiels ; la substance blanche profonde qu'ils constituent forme un « *minimal brain* » qui doit être respecté lors de la résection des tumeurs cérébrales pour éviter les déficits post-opératoires (Ius et al., 2011).

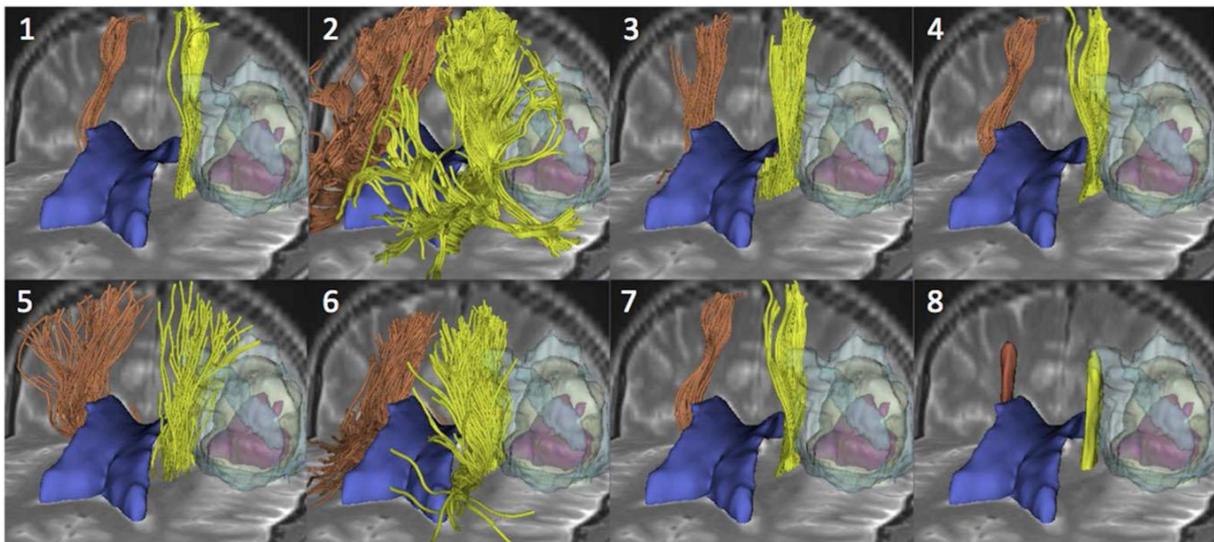


Figure 6.8. Résultats de tractographie d'un patient ayant une tumeur. La figure montre des vues antérieures 3D du faisceau corticospinal reconstruit par huit équipes de recherche utilisant des méthodes de tractographie différentes. Chaque vue présente les faisceaux (jaune: côté de la tumeur, orange: côté controlatéral) superposées sur une image IRM axiale et coronale pondérée en T2, ainsi que des modèles de surface 3D de la tumeur (jaune clair), de la nécrose (rose), de l'œdème (bleu clair) et des ventricules latéraux (bleu foncé). Les équipes sont identifiées par un nombre, de 1 à 8, dans le coin supérieur gauche de chaque vue. (Pujol et al., 2015).

La description tractographique imparfaite du tronc des faisceaux de substance blanche, associée à leur importance fonctionnelle majeure, plaident pour leur validation des résultats meilleurs pouvant raisonnablement être attendus. Pour cette raison nous avons délibérément limité la comparaison

proposée au tronc des faisceaux. Malgré cette exclusion des parties terminales, plus variables, des faisceaux, la correspondance en termes de Rappel/sensibilité de la tractographie avec la vérité terrain restait imparfaite.

6.5.2 Les méthodes de comparaisons proposées

La dissection utilisant la méthode de Klingler associée à la méthode d'acquisition FIBRASCAN (Zemmoura et al., 2014) fournit des reconstructions de faisceaux de la SB dans l'espace IRM de référence. De telles reconstructions peuvent être utilisées comme vérité terrain anatomique pour la validation de la tractographie. Néanmoins, une telle comparaison est complexe en raison de l'hétérogénéité des données à comparer : des surfaces obtenues à partir d'un scanner laser, des *streamlines* et des volumes. Deux méthodes de comparaison ont été proposées dans ce travail, basées sur les approches de comparaison surface/surface et volume/volume.

Les méthodes proposées antérieurement, comparant quantitativement la tractographie aux vérités terrain ont principalement utilisé des données volumiques. Des métriques de volume ont ainsi été utilisées tels que le coefficient de Dice ou encore la fraction de recouvrement « Rappel » équation (5.3), (Côté et al., 2013; Daguette et al., 2007, 2006; Knösche et al., 2015b; Maier-Hein et al., 2016; Tim B Dyrby, 2007). Pour une comparaison de deux volumes, la Précision et le Rappel sont deux paramètres importants, qui doivent être utilisés simultanément pour une bonne interprétation des résultats. Par exemple, une Précision ($VP/(VP+FP)$) proche de 1 traduit qu'il existe peu de fibres reconstruites en dehors de la vérité terrain (faux positifs rares). Elle ne préjuge en revanche pas du nombre de faux négatifs, de nombreuses fibres de la vérité terrain pouvant être ignorées par la tractographie sans modification de la Précision. Inversement, le Rappel ($VP/(FN+VP)$) est sensible à la présence de faux négatifs et s'effondre si de nombreuses fibres de la vérité terrain ne sont pas reconstruites par la tractographie. Elle ne préjuge pas des faux positifs, de nombreuses fibres reconstruites par la tractographie pouvant se situer hors de la vérité terrain. Une technique tractographique idéale tendrait à maximiser les valeurs de Précision et de Rappel. Le Dice ($(2VP)/(2VP+FN+FP)$), qui est influencé à la fois par la présence de faux positifs et de faux négatifs pourrait constituer une évaluation globale du recouvrement entre données tractographiques et vérité terrain. Le Dice correspond au score F1 ($\beta = 1$), qui est un cas particulier de la mesure générale

F_{β} décrite par l'équation suivante : $F_{\beta} = \frac{(1+\beta^2)(Precision.Rappel)}{(\beta^2.Precision+Rappel)}$

avec β , le coefficient de pondération favorisant la Précision ou le Rappel. La mesure de Dice évalue donc la tractographie avec une pondération égale entre la précision attendue et le taux de chevauchement (Rappel). Néanmoins, l'évaluation de la tractographie dépend des attentes de l'utilisateur, un résultat retrouvant la totalité de la vérité terrain (peu de faux négatifs) bien que comportant de nombreux faux positifs pourrait être considéré comme satisfaisante lors d'un planning neurochirurgical. Cette situation limiterait le risque de détruire des fibres critiques à proximité d'une tumeur. Elle risquerait en revanche

de limiter l'exérèse de certaines zones tumorales en les considérant improprement comme participant à des faisceaux.

Pour la comparaison des volumes, les données du scanner laser ainsi que les *streamlines* ont été converties en volumes binaires. Le seuil de binarisation pour les volumes issus de l'algorithme probabiliste PROBTRACKX2 a été fixé à 5%, 2,5% et à 4% pour respectivement les faisceaux U1, AF et UF. Ces seuils ont donné la meilleure valeur de Dice (cf. Figure A-1 et Figure A-2) et ont ainsi simultanément maximisés la Précision et le Rappel avec un résultat qualitativement acceptable. Étant donné que l'algorithme PROBTRACKX a été utilisé avec les mêmes paramètres par défaut notamment le nombre de *streamlines* simulées était de 5000, la valeur de ce seuil de binarisation dépend donc du faisceau étudié. Une optimisation de ce seuil est nécessaire pour chaque faisceau reconstruit.

L'autre méthode de comparaison proposée a utilisé la représentation en surface des données (maillages) et des mesures de distance dérivées des distances les plus proches (CD) des points de chaque maillage. Étant donné que la distance de Hausdorff calcule le maximum des distances CD entre les deux maillages comparés, seulement quelques points aberrants pénalisaient radicalement le résultat. Cette mesure est recommandée lorsque la précision recherchée de la tractographie est importante (Fenster and Chiu, 2005; Taha and Hanbury, 2015). Nous avons proposé de calculer des indices moins pénalisants, tels la distance quadratique moyenne RMSD et la moyenne des CD pour donner une évaluation plus globale et moins sensible aux valeurs aberrantes.

Avant la comparaison des surfaces, la reconstruction de la surface des données de tractographie déterministe (*streamlines*) a été calculée à l'aide de la triangulation par α shape. Cette reconstruction a d'abord construit une triangulation de Delaunay sur les points des *streamlines*, puis a éliminé les tétraèdres en fonction du seuil α fixé. Par conséquent, une petite valeur α augmentait les détails de la surface représentant le faisceau mais était susceptible d'en déconnecter certains points, créant ainsi des trous dans le maillage de sortie. À l'inverse, un grand seuil α préservait tous les points au détriment des détails de la surface et du volume de l'objet reconstruit qui apparaissait lissé. Par conséquent, une évaluation qualitative de cette méthode de transformation a été nécessaire pour choisir la valeur α utilisée par la suite. Dans ce travail, nous avons fixé une valeur α deux fois supérieure à la résolution spatiale des données de diffusion, ce qui a produit un résultat visuel acceptable.

Par ailleurs, l'évaluation surfacique de la tractographie était insuffisante. Par exemple, l'optimisation du seuil de binarisation des données probabilistes en ne minimisant que les métriques de surface était imparfaite : comme le montre la Figure A-1-c, les meilleures valeurs des métriques de surface (les plus basses) ont été obtenues pour les plus grands seuils (8% ou 10%). Néanmoins, comme le montre la Figure A-1-b, ces seuils qui ne conservaient que peu de fibres n'ont produit que des bonnes valeurs de précision (peu de faux positifs), le Dice et le Rappel ayant des valeurs effondrées en raison de nombreux

faux négatifs. Par conséquent, une combinaison des comparaisons de volumes et de surfaces était nécessaire à l'amélioration de l'évaluation tractographique.

6.5.3 Application aux données

Application aux données de l'objet test (Faisceau UI)

Malgré les limitations de ce modèle, les algorithmes déterministes basés sur le DTI ont produit une bonne correspondance avec la vérité terrain (Dice = 72%, 71% et Distance moyenne = 1,86 mm, 2,11 mm). La plupart des *streamlines* étaient incluses dans la vérité terrain (Précision élevée = 81%, 86%) mais ont manqué une partie du volume (Rappel = 65%, 55%). Ces résultats relativement bons étaient attendus du fait de l'organisation simple des fibres de ce faisceau (pas de croisement) synthétique par comparaison aux fibres anatomiques. L'algorithme probabiliste Probtrackx a aussi apporté une bonne correspondance avec la vérité terrain (Dice = 77% avec une précision de 75% et un rappel de 80%)

Application aux données anatomiques (Faisceaux UF et AF)

Contrairement aux données de l'objet test, la tractographie *ex vivo* a donné de plus petites valeurs de Précision indiquant un nombre élevé de faux positifs reconstruits par la tractographie. Ceci est similaire au résultat *in vivo* récemment obtenu dans (Maier-Hein et al., 2016), plus de quatre fibres étant en moyenne faussement reconstruites (invalides) pour une fibre bien reconstruite (valide) dans cet article. La différence de performance de la tractographie observée entre les faisceaux obtenus à partir de l'objet test et ceux obtenus *ex vivo* est due à la géométrie plus simple du faisceau de l'objet test. Elle est également due à son contraste élevé avec l'espace environnant, ce qui a généralement empêché le suivi de fibres en dehors du faisceau (FA proche de 0 dans le milieu avoisinant). À l'inverse, les fibres blanches cérébrales sont entourées d'autres fibres de la SB, rendant plus complexe les reconstructions par la tractographie.

Un Rappel plus élevé pour l'UF (80% et 74% en utilisant respectivement les algorithmes EuDX et Streamline) par rapport à l'AF (62% et 49% en utilisant respectivement les algorithmes EuDX/CSD et Streamline/DTI) indique que la majeure partie de ce faisceau a été reconstruite par l'algorithme de tractographie (faible nombre de faux négatifs). Ceci peut être lié à la taille et notamment au volume plus petit du tronc de l'UF que celui de l'AF. Ces différences entre reconstructions EuDX/CSD et Streamline/DTI pour l'AF montrent l'efficacité de la reconstruction par CSD par rapport au DTI malgré la restriction de la comparaison au niveau du tronc du faisceau (pas de croisements de fibres).

6.5.1 Effet de l'optimisation manuelle des paramètres de la tractographie

La tractographie et la dissection *ex vivo* ont été obtenues chez le même individu, ce qui représente la première condition nécessaire pour effectuer une comparaison quantitative directe. La tractographie *ex vivo* a des avantages (absence de mouvement et de bruit physiologique, temps d'acquisition prolongé, etc.). Néanmoins, elle présente aussi de fortes limitations, en particulier une diminution du temps de relaxation T2 et une baisse importante du coefficient de diffusion qui se produisent rapidement après la mort avant fixation au formol (D'Arceuil and de Crespigny, 2007; D'Arceuil et al., 2007). Les paramètres d'acquisition ont été adaptés à l'imagerie *ex vivo*, notamment grâce à des gradients permettant d'atteindre des valeurs de b élevées ($b_{\max} = 4500 \text{ s/mm}^2$). Ils pourraient probablement être optimisés pour obtenir une meilleure résolution angulaire et des ODFs mieux résolus, contenant des populations de fibres différentes. L'utilisation de gradients plus puissants, tels que ceux du connectome (300 mT/m) pouvant produire des valeurs de b jusqu'à 9000 s/mm^2 , pourrait augmenter la résolution des ODF (McNab et al., 2013). Une meilleure correspondance à la vérité terrain anatomique pourrait être attendue de telles acquisitions.

De même, l'optimisation manuelle de l'ensemble des paramètres de tractographie pour l'imagerie *ex vivo* ou des objets tests n'est pas triviale. Dans cette partie de notre travail, nous avons fait varier deux des paramètres de tractographie connus pour influencer notablement le résultat de la tractographie (Chung et al., 2011; Côté et al., 2013) : la taille du Pas et le nombre de germes / voxel. Les autres paramètres ont été fixés (seuils de FA à 0,08 et de l'angle de courbure à 60°) en raison de données de la littérature et de conformation anatomique : une faible valeur de FA permet à l'algorithme de tractographie de reconstruire plus de *streamlines* au prix de plus nombreux faux positifs (*streamlines* aberrantes), tandis qu'une grande valeur de FA rend le résultat de tractographie plus spécifique mais les *streamlines* plus rares. En outre, des études antérieures ont révélé des valeurs FA optimales incluses dans la plage [0,02 - 0,08], pour les données humaines *ex vivo* (Seehaus et al., 2013) et environ 0,1 pour le cerveau de macaque (Dauguet et al., 2007). Le seuil sur la courbure des fibres a été fixé à 60° en raison de la géométrie des faisceaux étudiés.

La valeur optimale pour la taille du Pas reste une question ouverte (Côté et al., 2013). Des valeurs égales à 1/10 (Tournier et al., 2012, 2002) ou à 1/2 de la largeur du voxel (Yeh et al., 2013) ont été suggérées. En effet, théoriquement, un pas plus petit que la taille du voxel permet à l'algorithme de tractographie de suivre de près la courbure des fibres (Chung et al., 2011). Dans ce travail, la plus petite valeur de Pas a souvent fourni des valeurs de précision élevées et des valeurs de distances faibles (cf. Tableau 6.1 et Tableau 6.2). Néanmoins, une petite valeur de Pas a également donné des faibles valeurs de Dice et de

Rappel. La valeur de Pas qui a produit le meilleur équilibre entre Précision et Rappel (c'est-à-dire la valeur DICE la plus élevée) pour les faisceaux U1 et AF était égale ou supérieure à la largeur du voxel. Ceci n'était pourtant, pas le cas pour le faisceau UF (Pas = 0,5 mm, moitié de la taille du voxel). Cette différence de taille de Pas optimale entre les faisceaux pourrait être liée au volume des faisceaux (le tronc de l'UF étant plus petit que celui de l'AF). Un volume plus petit de la vérité terrain a tendance à être facilement couvert par la tractographie ayant un Pas plus petit. Ceci justifie le besoin d'une optimisation des paramètres de la tractographie pour chaque faisceau.

En ce qui concerne le paramètre de nombre de germes/voxel ou le nombre de *streamlines* /faisceau, une valeur élevée a souvent produit de meilleurs résultats. Ce qui, encore une fois, n'était pas le cas du faisceau UF : 12 germes/voxel contre 24 et 48 pour les faisceaux AF et U1 respectivement. En optimisant l'algorithme streamline, 3000 *streamlines* ont été générées contre 10000 pour les faisceaux AF et U1 respectivement.

Pour optimiser manuellement le résultat de la tractographie face à la vérité terrain, un compromis a dû être trouvé entre un nombre très élevé de germes/voxel ou de *streamlines* et un petit Pas d'avancement. Ce compromis était nécessaire pour des raisons de poids de fichiers qui devenait très lourd en diminuant le Pas et en augmentant le nombre de points ou de *streamlines*.

Ces variations des paramètres visaient à améliorer manuellement les résultats de la tractographie en optimisant la valeur de Dice. Le nombre de faisceaux, de méthode de reconstruction et d'algorithme de tractographie rendent difficile et compliqué une optimisation manuelle. De plus, la gamme étudiée pour ces paramètres était évidemment trop faible et assez arbitraire. Ceci nécessite donc la mise en place d'un algorithme d'optimisation automatique, explorant une large gamme de valeurs dans les intervalles des paramètres à optimiser. Ainsi chaque faisceau étudié pourrait avoir une optimisation plus complète des paramètres de l'algorithme de tractographie appliqué.

6.6 Conclusion

L'évaluation de la tractographie aura un impact majeur sur le développement de nouveaux algorithmes et implique une comparaison quantitative et qualitative des objets avec diverses représentations, y compris les surfaces triangulées, les volumes et les *streamlines*. Une telle comparaison n'est pas triviale car elle se caractérise par l'incompatibilité et l'hétérogénéité des données à comparer. Dans cette partie, nous avons proposé deux méthodes complémentaires utilisant des approches volume-volume et surface-surface pour fournir une évaluation quantitative et qualitative des reconstructions tractographiques basées sur des comparaisons avec des vérités terrain. C'est la première fois qu'une comparaison quantitative de la tractographie et des données de dissection était réalisée. Cette méthode est applicable à des représentations multiples de faisceaux issus d'objets tests ou de pièces anatomiques.

Comme nous l'avons montré, les paramètres optimaux de la tractographie peuvent différer selon le faisceau reconstruit et aussi selon l'algorithme de tractographie utilisé.

Compte tenu de la précision de la méthode développée pour la transformation des données et de comparaison quantitative, nous proposons dans le chapitre suivant une optimisation par AG afin d'explorer systématiquement les paramètres possibles d'un algorithme de tractographie. Cet AG a utilisé l'approche de comparaison volumique et le coefficient de Dice comme fonction objectif afin d'explorer et d'optimiser les paramètres de l'algorithme déterministe Streamline.

Chapitre 7

Chapitre 7. Optimisation de la tractographie par algorithme génétique.....	163
Introduction	163
7.1 Reconstruction par DTI.....	164
7.2 Les paramètres à optimiser	164
7.3 Structure de l'AG utilisé.....	166
7.3.1 Espace de recherche	166
7.3.1.1 Intervalles des paramètres FA et PA	166
7.3.1.2 Intervalles des paramètres AC et LM	166
7.3.1.3 Intervalle du paramètre NF.....	166
7.3.2 Initialisation.....	167
7.3.3 Progression et critères d'arrêt.....	167
7.4 Vérité terrain et fonction objectif	168
7.5 Opérateurs génétiques	168
7.5.1 Sélection des individus à croiser	168
7.5.2 Croisement.....	168
7.5.2.1 Appariement	169
7.5.2.2 Opérateur de croisement.....	172
7.5.3 Mutation	173
7.6 Ajustement des paramètres de l'AG.....	174
7.7 Etude de convergence et de reproductibilité.....	175
7.8 Application de l'optimisation par AG aux données	177
7.8.1 Implémentation et parallélisation de l'AG	177
7.8.1.1 Implémentation.....	177
7.8.1.1 Parallélisation	177

Chapitre 7. Optimisation de la tractographie par algorithme génétique

Introduction

Les études de validation de la tractographie IRM sur des vérités terrain citées dans le chapitre 3 ont testé manuellement les paramètres de tractographie en les faisant varier selon un échantillonnage régulier. Cet ajustement manuel implique que seulement une partie des paramètres a été variée et avec des incréments assez larges, autrement dit que l'espace des paramètres n'a pas été pleinement exploré. Pour ce type de problème d'optimisation complexe, où le nombre de solutions optimales (extrema) est inconnu, des algorithmes d'optimisation tels que les métaheuristiques évolutionnistes semblent être parfaitement adaptés. En effet, ces méthodes évitent de converger dans des optima locaux en utilisant des structures de voisinage pour se déplacer d'une solution à une autre dans l'espace de recherche (Blum and Roli, 2003; Glover and Kochenberger, 2006).

Nous proposons ainsi de remplacer l'ajustement manuel de ces paramètres par une méthode d'optimisation automatique, plus complète, basée sur un AG qui est un algorithme inclus dans la catégorie des métaheuristiques évolutionnistes. Notre choix s'est orienté vers ce type d'algorithme pour son efficacité, sa simplicité de fonctionnement et sa facilité de programmation (description algorithmique de l'AG dans l'Annexe D1).

La mesure de similarité de Dice a été utilisée par l'AG comme fonction objectif à maximiser. Les paramètres et seuils d'un algorithme de tractographie déterministe (le Streamline de DSI Studio) ont été optimisés. Les données exposées dans le chapitre 5 ont été utilisées : le faisceau 'U1' synthétique de l'objet test et les deux faisceaux AF et UF issus de dissections du cerveau humain post mortem.

Tous les calculs de l'AG détaillés dans ce chapitre ont été parallélisés sur 30 CPUs d'une machine Dell (cf. paragraphe 0).

Dans ce chapitre, nous introduisons dans un premier temps les paramètres de tractographie optimisés par l'AG. Le rôle de chaque paramètre et son influence sur le résultat de la tractographie sont ainsi expliqués. Nous détaillons par la suite la structure de l'AG utilisée, ses opérateurs génétiques ainsi que l'étude de sa convergence. Enfin nous présentons l'application aux données de l'objet test et aux données anatomiques. Les résultats, discussion et conclusion sont présentés dans le 0.

7.1 Reconstruction par DTI

Comme évoqué au chapitre 2, les algorithmes de tractographie reposent sur des méthodes et modèles de reconstruction qui déterminent dans chaque voxel de l'image, les directions principales de diffusion. Bien que le modèle d'imagerie du tenseur DTI souffre de problèmes de reconstruction des fibres croisées au sein du voxel, il reste le plus simple à mettre en œuvre et à utiliser, particulièrement en routine clinique.

Pour ce travail d'optimisation, nous nous sommes focalisé sur des reconstructions utilisant ce modèle pour sa large utilisation, sa simplicité et sa rapidité d'exécution. Nous discutons, par ailleurs, dans le Chapitre 8 le choix de ce modèle et la perspective d'inclure d'autres méthodes de reconstruction. L'algorithme de tractographie dont les paramètres ont été optimisés est un algorithme déterministe, "generalized deterministic fiber tracking algorithm" (Streamline) (Yeh et al., 2013), implémenté dans DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>).

Les avantages majeurs de l'utilisation de DSI Studio sont :

- La possibilité de manipuler et d'ajuster plusieurs paramètres et seuils de tractographie.
- Sa stratégie d'initialisation des points germes nécessaires à la reconstruction des trajectoires de fibres qui peut s'exécuter sur des régions d'intérêt au lieu d'être générés dans toute l'image du cerveau.
- Finalement, la possibilité de donner directement en sortie les *streamlines* sélectionnés par les ROI en un temps très raisonnable.

Ce dernier avantage est d'une importance majeure qui permet une optimisation par AG : il est en effet impossible de générer un tractogramme complet (*streamlines* de tout le cerveau) à chaque itération de l'AG par défaut de mémoire et de temps de calcul, sachant que plusieurs milliers de *streamlines* sont inclus dans un tractogramme.

7.2 Les paramètres à optimiser

- 1- **La FA**, décrite précédemment, est une valeur comprise entre 0 et 1 qui est utilisée par l'algorithme de tractographie comme seuil d'arrêt. Comme nous l'avons vu, si le voxel étudié a une valeur de FA inférieure au seuil (faible anisotropie), l'algorithme de tractographie considère que ce voxel ne fait pas partie de la SB mais plutôt d'un autre tissu tel que le LCS ou la SG. Il arrête donc la reconstruction de la fibre en cours.
- 2- **L'Angle de Courbure (AC)**, exprimée en degré, est également considéré comme étant un seuil d'arrêt lié à la géométrie du faisceau étudié. Ainsi le suivi tractographique s'arrête si l'angle de

croisement des deux vecteurs principaux de deux voxels adjacents est supérieur à ce seuil. C'est l'angle δ représenté par la Figure 7.1. Une valeur très grande de ce seuil inclurait dans le résultat tractographique des fibres incohérentes anatomiquement (par exemple des boucles). Cependant, une valeur très petite peut exclure des fibres ayant une courbure importante telle que les fibres de la portion temporale antérieure des radiations optiques (boucle de Meyer).

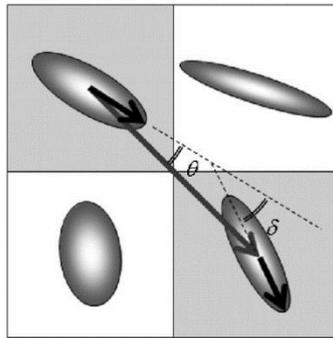


Figure 7.1. Raccordement des lignes qui constituent la fibre, à l'échelle du voxel, par évaluation de la consistance géométrique (angle de courbure δ), qui est l'angle de croisement entre les deux vecteurs propres des voxels adjacents. (Chung et al., 2011)

3- Le Pas d'Avancement (PA), exprimé en millimètres, indique la distance que parcourt l'algorithme entre deux pas successifs. Avec un petit pas, l'algorithme suit de plus près la courbure de la fibre, mais génère plus de points (Chung et al., 2011), ce qui nécessite de plus importants moyens de calculs, notamment en mémoire.

Inversement, un pas plus grand est susceptible de sauter des voxels qui contiennent, possiblement, des informations pertinentes telles qu'une direction principale différente ou une anisotropie différente.

4- La Longueur Maximale (LM) des fibres, également exprimé en millimètres, est un seuil qui permet de supprimer la *streamline* lorsque sa longueur dépasse le seuil.

5- Le Nombre maximal de Fibres (NF) arrête le suivi lorsque le nombre de fibres générées qui traversent les régions d'intérêt atteint cette valeur. Ce paramètre est similaire au nombre de germes par voxel, plus couramment utilisé dans les logiciels de tractographie.

Nous avons donc retenu cinq paramètres à optimiser et pour la suite du manuscrit la notation suivante sera utilisée pour désigner le jeu de paramètres : (FA ; AC ; PA ; LM ; NF). Cependant, comme nous avons restreint la comparaison des reconstructions des faisceaux anatomiques au niveau de leur tronc, le paramètre LM a été exclu de l'optimisation pour les faisceaux UF et AF.

7.3 Structure de l'AG utilisé

7.3.1 Espace de recherche

La région de recherche de l'AG est le premier paramètre à fixer avant toute implémentation. Elle est fixée en définissant les intervalles de chaque paramètre à optimiser. La génération des solutions potentielles par l'AG se fera ainsi de manière aléatoire dans ces intervalles.

7.3.1.1 Intervalles des paramètres FA et PA

DSI Studio calcule automatiquement des valeurs par défaut concernant la FA et le PA en se basant sur des informations liées aux données de diffusion. Ces valeurs par défaut sont considérées comme adaptées aux données IRM. En effet, la valeur du seuil FA est calculée par défaut en utilisant la méthode de Otsu (Otsu, 1975), qui estime le seuil optimal séparant deux classes dans une image : ici, la SB et les autres tissus. Le paramètre PA par défaut est déterminé quant à lui selon la résolution spatiale de l'image de diffusion : la moitié de la taille du voxel.

L'intervalle de recherche de ces deux paramètres a donc été choisi de façon à inclure ces valeurs calculées automatiquement par le logiciel de tractographie. En outre, comme discuté dans le chapitre précédent, les valeurs de seuil FA recommandées dans la littérature pour les données *ex vivo* ou les données d'objets tests sont dans l'intervalle [0,02-0,08]. L'intervalle de recherche de l'AG a donc inclus ce dernier.

7.3.1.2 Intervalles des paramètres AC et LM

Ces paramètres dépendent de la géométrie/anatomie du faisceau de fibres utilisé. Les intervalles de recherche ont donc été basés sur la connaissance de l'architecture géométrique des faisceaux étudiés.

7.3.1.3 Intervalle du paramètre NF

L'intervalle de ce paramètre a été fixé le plus large possible afin d'investiguer un maximum de directions possibles au sein du voxel. Cependant, une augmentation de ce paramètre génère plus de fibres, ce qui est susceptible de ralentir le programme d'optimisation et nécessite de plus importantes ressources matérielles.

Les bornes Min et Max des intervalles de recherche sont présentés dans le Tableau 7.1.

		FA	AC	PAS	LM	NF
Objet test : U1	P_{inf}	0,01	40	0,5	40	700
	P_{sup}	0,33	75	3.5	200	3200
AF et UF	P_{inf}	0,01	40	0,3	40	700
	P_{sup}	0,10	75	3.5	200	3000

Tableau 7.1. Bornes des intervalles de recherche de l'AG utilisant le faisceau U1 de l'objet test et les faisceaux anatomiques AF et UF.

7.3.2 Initialisation

L'AG utilisé dans ce travail a été décrit par (Haupt and Haupt, 2004). Une population initiale a été générée aléatoirement en se basant sur les intervalles de recherche préconfigurés décrits dans le Tableau 7.1. Cette population était constituée d'un nombre d'individus N_{ind} ajustable et fixé par l'utilisateur. C'est la taille de la population, paramètre propre à l'AG et qui joue un rôle important pour sa convergence. Chaque individu était représenté par un ensemble de N_{par} paramètres de tractographie comme décrits précédemment : $Indiv = (FA ; AC ; PA ; LM ; NF)$. Ces paramètres représentaient donc les « gènes » de l'individu.

La population générée était stockée dans une matrice de taille $(N_{indiv} \times N_{par})$, où chaque ligne représentait un individu et chaque élément de la ligne correspondait à un paramètre de tractographie. Chaque paramètre était inclus dans son intervalle de recherche $[P_{inf}, P_{sup}]$.

La génération des paramètres a été effectuée selon la loi uniforme continue (équation (7.1)) afin d'exploiter l'intervalle de recherche en attribuant à ses valeurs la même probabilité d'être tirées.

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{p_{sup}-p_{inf}} & \text{si } x \in [p_{inf}, p_{sup}] \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (7.1)$$

avec $f(x)$ la densité de probabilité de la loi uniforme continue.

7.3.3 Progression et critères d'arrêt

La progression de l'AG a été basée, comme décrit précédemment, sur le principe néo-Darwinien de l'évolution, la sélection naturelle. Une fois les individus de la population initiale évalués par la fonction objectif qui leur attribuait un indice de performance – ici le Dice –, elle était triée selon cet indice par ordre décroissant, du meilleur au plus mauvais. Ensuite, en utilisant l'opérateur « sélection » de l'AG, qui est un pourcentage de sélection des individus, fixé ici à 50%, la population était séparée en deux

ensembles : les meilleurs, qui allaient se reproduire par les opérateurs « croisement » et « mutation », et les mauvais, qui allaient disparaître et laisser leur place à la nouvelle génération (ces opérateurs de l'AG sont détaillés au paragraphe 7.5).

Deux critères différents ont permis l'arrêt de l'AG :

- le premier était basé sur l'indice de qualité de la fonction objectif : si un individu de la population fournissait un indice supérieur ou égal à la valeur maximale, l'AG s'arrêtait (convergence atteinte).
- Le second était un nombre maximal d'itérations permises, l'AG s'arrêtant une fois ce nombre d'itérations atteint.

7.4 Vérité terrain et fonction objectif

Les vérités terrain utilisées ici comme référence à la comparaison et évaluation de la qualité de chaque individu généré par l'AG ont été décrites dans le Chapitre 5: le faisceau U1 issu de l'objet test ainsi que les faisceaux UF et AF issus respectivement de la dissection des hémisphères droit et gauche.

La métrique de Dice utilisée avec les représentations en volume de ces faisceaux a été utilisée comme fonction objectif à maximiser par l'AG afin de trouver le meilleur jeu de paramètres de la tractographie.

7.5 Opérateurs génétiques

7.5.1 Sélection des individus à croiser

L'opérateur génétique de sélection a permis, comme nous l'avons vu, de séparer la population en deux parties, selon la qualité des individus, en utilisant le pourcentage de sélection fixé préalablement. Nous avons fixé ce pourcentage à 50%, comme proposé par (Haupt and Haupt, 2004) : ceci signifie que seule la meilleure moitié de la population se reproduisait par croisement. En effet pour chaque itération de l'AG, les individus étaient triés par valeur de Dice décroissante et les couples d'individus (parents) étaient sélectionnés parmi les meilleurs. Les descendants issus des parents croisés remplaçaient l'autre moitié.

7.5.2 Croisement

L'opération de croisement a été réalisée en deux étapes, l'appariement et la reproduction. Parmi les individus choisis pour croisement, c'est à dire les 50% des meilleurs, l'appariement sélectionnait, les couples d'individus (parents) qui se reproduisaient en permutant leurs paramètres pour donner naissance à deux nouveaux individus (descendants).

7.5.2.1 Appariement

En général, l'appariement des parents à croiser repose sur le principe que les individus ayant le meilleur indice de qualité ont plus de chance d'être appariés pour croisement. C'est l'analogie du principe de sélection naturelle : les individus « les plus en forme » ont plus de chance de survivre et de se reproduire. Il existe plusieurs méthodes d'appariement, tel que:

- **L'appariement de haut en bas** des individus triés : les mères auront les rangs impairs (1, 3, 5, etc.) et les pères les rangs pairs (2, 4, 6, etc.). Cette méthode ne reproduit pas bien la nature mais elle est simple à programmer.
- **L'appariement aléatoire** : cette approche génère un nombre aléatoire uniformément distribué pour sélectionner les parents. Elle ne reproduit pas non plus la sélection naturelle puisqu'elle ne favorise pas les individus ayant le meilleur indice de qualité mais elle donne la même probabilité de se reproduire à tous les individus.
- **L'appariement aléatoire pondérée** : Cette approche d'appariement est également connue sous le nom « roulette wheel » (Adewuya, 1996; Michalewicz, 1994). Elle donne des probabilités d'appariement différentes selon l'indice de qualité de l'individu. Meilleur est l'indice de qualité de l'individu, plus grande sera sa probabilité d'appariement. Pour ce type de sélection il y a deux méthodes de pondérations :
 - a) **Pondération des indices de qualité** : les parents sont sélectionnés selon leur indice de qualité : la population est représentée par une roue divisée en secteurs correspondant chacun à un individu. L'aire de chaque secteur est proportionnelle à l'indice de qualité de l'individu. On imagine que cette roue est lancée comme une roue de loterie et que le secteur/individu s'arrêtant devant le point de repère est sélectionné. Suivant cette méthode, les individus les plus forts –les plus représentés sur la roue - ont plus de chance d'être sélectionnés. La roue est lancée deux fois pour sélectionner un couple de parents. L'inconvénient de cette méthode est que s'il y a un grand écart entre les individus au niveau de l'indice de qualité, il y aura un problème de sélection. Par exemple si le meilleur individu partage 90% de la roue, les autres auront très peu de chance d'être sélectionnés (cf. Figure 7.2).
 - b) **Pondération des rangs** : Cette approche (Figure 7.3 et Tableau 7.2) est indépendante du problème puisqu'elle se sert des rangs des individus et non de leur indice de qualité pour calculer leur probabilité d'être croisé. Cette probabilité ne change donc pas pour toutes les générations. De plus, cette méthode permet une meilleure répartition des probabilités de sélection sur la roue, tous les individus ayant une chance d'être sélectionnés pour croisement. Cependant, il est possible que l'AG prenne plus de temps pour converger, le meilleur individu n'ayant pas une chance d'être sélectionné bien plus grande que les autres.

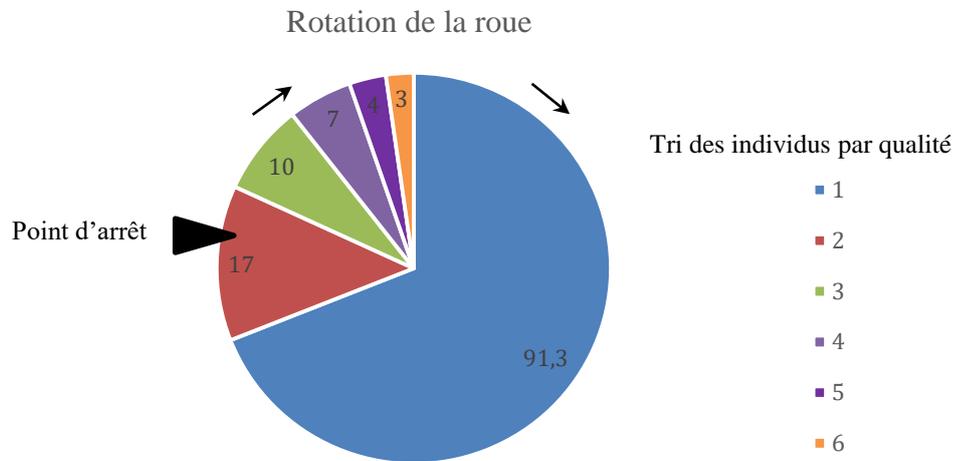


Figure 7.2. Exemple de la technique de sélection des individus – ici 6 - à croiser « roulette wheel » avec pondération des indices de qualité allant de 1 à 6. Les nombres dans les secteurs correspondent à l'indice de qualité de l'individu (pourcentage), l'aire assignée à chaque individus est proportionnelle à son indice de qualité. Un couple d'individus (père et mère) est sélectionné en faisant tourner la roue deux fois.

La technique de pondération des rangs (cf. Figure 7.3 et Tableau 7.2) a été utilisée dans ce travail par l'AG comme technique d'appariement, elle a été réalisée en deux étapes :

- 1- La génération d'un nombre aléatoire r inclus dans l'intervalle $[0,1]$, ce qui revenait à faire tourner la roue, r correspondant au point d'arrêt sur le périmètre de la roue ;
- 2- La sélection des individus à croiser en utilisant ce nombre r et la probabilité cumulée C_i (équation 7.2) des individus à croiser. En effet, les individus étaient parcourus du meilleur au plus mauvais : Si la C_i de l'individu parcouru était supérieur à r alors cet individu était choisi pour être croisé. Cela veut dire que meilleur est l'indice de qualité de l'individu plus grande est sa probabilité de sélection avec une meilleure répartition des probabilités entre les individus qu'en prenant juste en compte les indices de qualité (Figure 7.3).

$$C_i = \sum_{i=1}^n P_i \quad (7.2)$$

P_n étant la probabilité qu'un individu soit sélectionné en utilisant le rang (n) de son indice de qualité. L'équation (7.3) décrit le calcul de la probabilité P_n de chaque individu.

$$P_n = \frac{N_{Keep} - n + 1}{\sum_{i=1}^{N_{Keep}} i} \quad (7.3)$$

avec N_{Keep} le nombre d'individus à garder qui correspond à la moitié de la population (50% de sélection fixée), n le rang de chaque individu.

Pour l'exemple donné dans le Tableau 7.2, $N_{Keep} = 6$ et l'équation précédente devient $P_n = \frac{7-n}{21}$

	FA	AC	PA	LM	NF	DICE	P_n	C_i
Moitié des individus sélectionnée	0,073	55,43	3,11	89,83	2651	0,713	0,286	0,286
	0,158	59,90	2,90	148,98	3062	0,622	0,238	0,524
	0,170	46,07	3,23	134,29	1923	0,576	0,190	0,714
	0,144	41,50	3,06	186,87	941	0,543	0,143	0,857
	0,039	54,37	0,91	81,65	978	0,531	0,095	0,952
	0,055	37,11	2,15	121,33	1304	0,529	0,048	1,000
Moitié des individus rejetée	0,080	36,95	1,79	112,38	1927	0,511		
	0,124	35,12	0,94	97,39	1623	0,416		
	0,230	56,72	2,24	97,39	1674	0,410		
	0,192	59,05	1,29	75,26	2950	0,395		
	0,179	37,67	1,05	119,24	1544	0,367		
	0,210	44,99	0,93	71,70	1710	0,289		

Tableau 7.2. Exemple de génération initiale et tri par l'AG d'une population de 12 individus ayant 5 paramètres (FA, AC, PA, LM, NF). Les 6 derniers individus laisseront leur place à des nouveaux issus de croisement des 6 premiers.

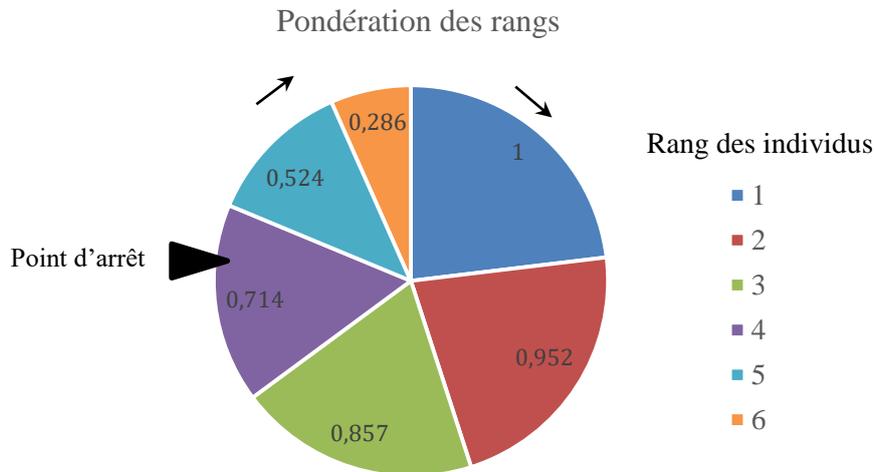


Figure 7.3. Exemple d'une sélection aléatoire avec pondération des rangs. Les nombres sur les secteurs correspondent à la probabilité C_i .

7.5.2.2 Opérateur de croisement

Chaque paire d'individus (parents) sélectionné précédemment parmi les meilleurs produisait deux descendants dans cette étape de croisement. Il a été démontré que la méthode de croisement uniforme était parmi les méthodes intéressantes (Michalewicz, 1994). Cette méthode permet de choisir un ou plusieurs points de croisement en sélectionnant un ou plusieurs paramètres et de permuter de part et d'autre de ces points les paramètres des deux parents afin de créer deux descendants.

L'inconvénient de cette méthode est caractérisé par l'absence d'introduction de nouvelles informations (nouveaux gènes, c'est à dire nouvelles valeurs des paramètres) à la génération suivante. Dans ce cas de figure, les nouvelles informations sont uniquement introduites par le processus de mutation.

La méthode de croisement utilisée ici était une combinaison de croisement et d'extrapolation. Compte tenu du nombre de paramètres relativement faible à optimiser (4 pour les faisceaux UF et AF et 5 pour le faisceau U1), un seul point de croisement a été utilisé. En effet, le point de croisement a premièrement été déterminé pour les deux descendants de manière aléatoire. Ensuite le paramètre correspondant au point choisi des deux descendants a été changé par extrapolation (équations (7.4) et (7.5)). Cette extrapolation introduisait de nouvelles informations chez les individus croisés en plus du processus de mutation.

$$p_{new1} = p_{m\alpha} - \beta(p_{m\alpha} - p_{d\alpha}) \quad (7.4)$$

$$p_{new2} = p_{d\alpha} + \beta(p_{m\alpha} - p_{d\alpha}) \quad (7.5)$$

p_{new1} et p_{new2} étant les paramètres extrapolés du premier et second descendant, α le nombre aléatoire permettant de sélectionner le point de croisement et β un nombre aléatoire entre 0 et 1. $p_{m\alpha}$ le paramètre de la mère et $p_{d\alpha}$ le paramètre du père.

		FA	AC	PA	LM	NF
Moitié des individus sélectionnés	Père 1	0,073	55,43	↑3,110↑	89,83	2651
	Mère 1	0,158	59,90	↑2,900↑	148,98	3062
	⋮	0,170	46,07	3,230	134,29	1923
		0,144	41,50	3,060	186,87	941
		0,039	54,37	0,910	81,65	978
		0,055	37,11	2,150	121,33	1304
Nouvelle population		0,039	55,02	3,110	89,83	2651
	⋮	0,073	54,78	0,910	81,65	978
	Descendant 1	0,158	59,90	↑3,030↑	89,83	2651
	Descendant 2	0,073	55,43	↑2,980↑	148,98	3062
	⋮	0,170	42,14	3,060	186,87	941
		0,144	45,43	3,23	134,29	1923

Tableau 7.3. Croisement des individus de l'exemple présenté dans le Tableau 7.2. Ce tableau montre un couple sélectionné pour croisement (père en vert et mère en rouge) donnant naissance à deux nouveaux individus (descendants). Le point de croisement (marqué par deux flèches) correspondant au paramètre PA a été légèrement changé chez les descendants par extrapolation.

7.5.3 Mutation

Le processus de mutation introduisait du changement dans les paramètres sélectionnés aléatoirement. En effet, après la procédure de croisement et de remplacement de la moitié de la population par des nouveaux individus, la mutation des paramètres a été attribuée aléatoirement à tous les individus sauf au meilleur (cf. l'exemple donné au Tableau 7.4). Ceci est connu sous le nom d'élitisme, ce qui signifie que le meilleur individu est gardé inchangé et transmis à l'itération suivante de l'AG.

Pratiquement, lorsqu'un individu était sélectionné pour mutation, seulement une partie de ses paramètres était modifiée, puis la solution était légèrement changée. Ceci était vrai pour les faibles taux de mutations : la mutation était exprimée en pourcentage, 0% signifiant qu'aucun changement ne se produisait, les individus précédemment croisés restant identiques pour l'itération suivante de l'AG. En revanche, une valeur de 100% signifiait que tous les paramètres chez les individus changeaient. Le premier cas restreignait la zone de recherche de l'AG l'incitant ainsi à converger vers des optima locaux.

En revanche, dans le second cas, tous les paramètres changeaient et toute la population divergeait rapidement. Par conséquent, il est important de trouver un bon taux de mutation, permettant à l'AG de chercher dans une région assez large dans l'espace des paramètres afin d'éviter de tomber dans des optima locaux.

Nous avons testé dans ce travail quatre taux de mutations (5%, 10%, 20% et 30%) afin d'évaluer l'efficacité de l'AG et sa rapidité à converger.

FA	AC	PA	LM	NF
0,073	55,43	3,110	89,83	2651
0,158	59,90	2,994	73,16	2708
0,170	46,07	2,081	134,29	1698
0,144	41,50	3,060	186,87	941
0,039	54,37	0,910	81,65	978
0,055	37,11	2,150	121,33	1304
0,039	55,02	1,750	89,83	2651
0,073	54,78	0,910	81,65	978
0,087	59,90	3,030	89,83	2342
0,119	35,39	2,980	148,98	3062
0,170	42,14	3,060	186,87	941
0,144	45,42	3,230	134,29	1923

Tableau 7.4. Mutation des paramètres (jaune) avec un taux de 20%, du même exemple de population donnée dans les tableaux précédents.

7.6 Ajustement des paramètres de l'AG

Deux paramètres importants de l'AG doivent être fixés avant l'optimisation : la taille de la population et le taux de mutation. Ils sont directement impliqués dans sa vitesse de convergence et sa précision (Haupt, 2000; Zhang et al., 2008). En général, l'ajustement de la taille de la population dépend de la complexité du problème et du nombre de paramètres à optimiser. En effet, une petite taille de population implique que peu de croisements et de mutations seront appliqués, et qu'une petite région dans l'espace de recherche sera étudiée. En revanche, une grande taille de population implique un ralentissement de l'AG (RYLANDER, 2002).

Ces deux paramètres ont donc été variés afin de tester la convergence de l'AG en fixant empiriquement différentes combinaisons des deux paramètres : trois tailles de population et quatre taux de mutations (cf. Tableau 7.5). Cet ajustement des paramètres de l'AG a été appliqué aux faisceaux U1 et AF.

Population	Mutation
12	5%
24	10%
36	20%
	30%

Tableau 7.5. Les différentes valeurs de taille de la population et des taux de mutations testés

La meilleure configuration a été sélectionnée en tenant compte de la qualité (meilleur Dice) et rapidité de convergence de l'AG.

Le nombre d'itérations a été choisi assez élevé afin de s'assurer de la convergence de l'AG. Afin de traiter avec le même nombre total d'individus générés, le nombre d'itérations a été ajusté selon la taille de la population :

- 12 individus → 350 itérations
- 24 individus → 175 itérations
- 36 individus → 116 itérations

Chaque configuration a été répétée 10 fois afin d'évaluer la reproductibilité de l'AG.

Les résultats de l'évaluation de ces paramètres de l'AG sont présentés dans le paragraphe 8.1, Tableau 8.5, Tableau 8.2 et Tableau 8.6).

7.7 Etude de convergence et de reproductibilité

Notre problème d'optimisation pourrait contenir plusieurs bonnes solutions (optima locaux), et non pas une seule solution parfaite. En outre, la qualité et les paramètres d'une solution optimale sont inconnus. Par conséquent, nous n'étions pas en mesure d'estimer l'efficacité de l'AG utilisée en l'appliquant directement à nos données (vérité terrain des données réelles).

L'idée a été ici de s'appuyer sur des "vérités terrain prédéfinies" par la tractographie elle-même. Autrement dit, des "fonctions test" ont été utilisées avec des optima globaux connus afin d'évaluer la reproductibilité de l'AG et tester sa capacité à converger, en fixant les paramètres de tractographie à optimiser en les utilisant comme paramètres cibles à trouver. Pour ce faire, deux ensembles de paramètres ont été arbitrairement fixés qui étaient inclus dans l'espace de recherche de l'AG présentés précédemment dans le Tableau 7.1 :

- Ensemble 1 : [FA= 0,056, AN=60, PAS=1, LM=45, NF=1000]

- Ensemble 2 : [FA= 0,038, AN=49, PAS=1,3, LM=40,79, NF=1158].

La tractographie résultant de ces ensembles de paramètres a été obtenue en sélectionnant les *streamlines* du faisceau UF (cf. Figure 7.4-a). La transformation en volume a été effectuée afin de permettre le calcul de la fonction objectif à maximiser par l'AG, à savoir la valeur de Dice. La convergence et reproductibilité de l'AG ont donc été évaluées sur ces «vérités terrain» artificielles. Au terme de sa convergence, l'AG était censé produire une valeur de Dice de 100% en retrouvant l'ensemble de paramètres fixés initialement pour réaliser la tractographie.

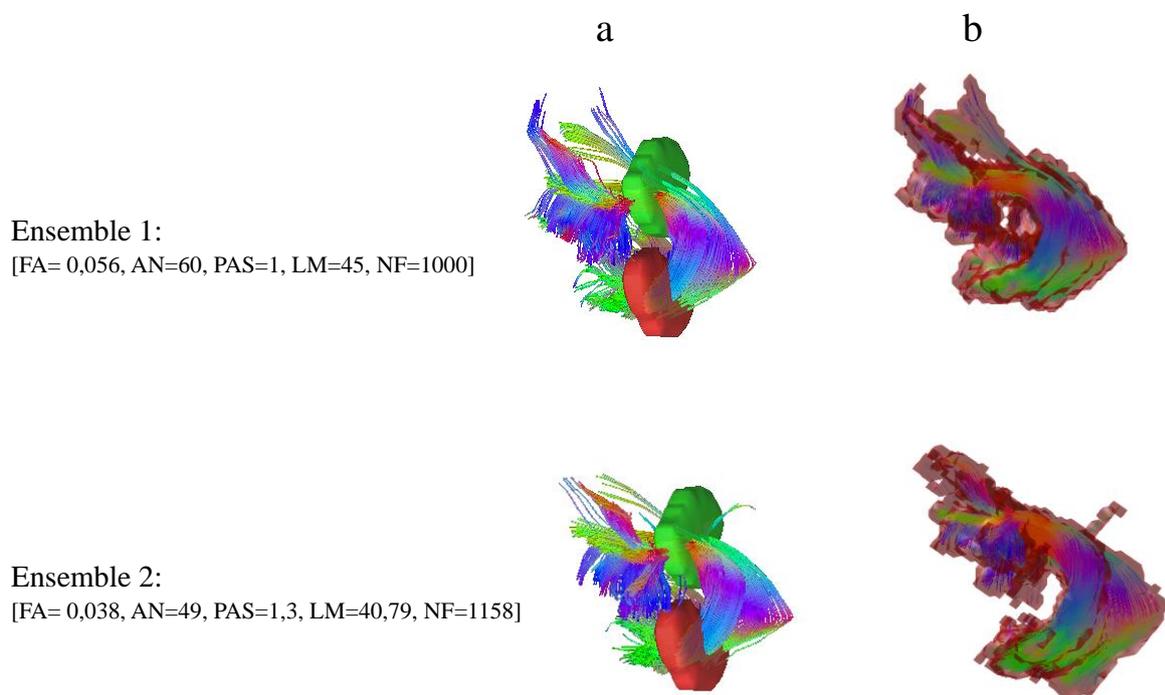


Figure 7.4. Les deux ensembles de paramètres de la tractographie utilisées pour construire les vérités terrain artificielles pour l'évaluation de la convergence et la reproductibilité de l'AG. (a) : résultat de tractographie (*streamlines*) produite par les ensembles de paramètres. (b) : transformation en volumes de ces *streamlines* pour calculer la fonction objectif à maximiser par l'AG (Dice).

7.8 Application de l'optimisation par AG aux données

Après l'étude d'ajustement de ses paramètres (taille de la population et taux de mutation) l'AG a été appliqué à l'algorithme de tractographie Streamline pour reconstruire optimalement les faisceaux U1, AF et UF. Nous avons ainsi pu les comparer aux reconstructions tractographiques utilisant les paramètres de tractographie par défaut du logiciel DSI Studio ainsi qu'à ceux utilisant les paramètres optimisés manuellement (cf. Chapitre 5). Les résultats d'optimisation appliqués aux trois faisceaux U1, AF et UF sont présentés dans le chapitre suivant (paragraphe 8.3).

7.8.1 Implémentation et parallélisation de l'AG

7.8.1.1 Implémentation

L'AG a tout d'abord été implémenté sous Matlab (MATLAB 8.4.0.150421, Inc., Natick, Massachusetts, n.d.). Le code décrit dans (Haupt and Haupt, 2004) a été adapté à nos données. La partie du code exécutant les calculs nécessaires à la fonction objectif a été écrite séparément du code principal de l'AG. Cette partie a permis la génération, la transformation en volume et l'évaluation de la qualité des individus en référence à la vérité terrain.

Les codes Matlab ont ensuite été convertis en Python afin de permettre l'exploitation d'une machine contenant 2 processeurs Intel Xeon E5-2620 V4 (8C, 2.1-3.0 GHz, 20Mo, 11W/C, 2133 Mhz), 64Go de RAM DDR4 ECC (4 x 16Go) 2400 MHz et n'incluant pas de licences Matlab. 30 CPUs parmi les 32 disponibles ont été utilisés pour exécuter les calculs de la fonction objectif en parallèle.

7.8.1.1 Parallélisation

La parallélisation de l'AG sur plusieurs CPUs est importante, d'autant plus que le nombre de machines incluant plusieurs processeurs et CPUs augmente. La parallélisation est surtout primordiale quand la fonction objectif est coûteuse en temps de calcul. Plusieurs travaux ont été réalisés utilisant des méthodes différentes pour la parallélisation des algorithmes d'optimisation par AG (Alba and Tomassini, 2002; Haupt and Haupt, 2004; Nowostawski and Poli, n.d.). Cependant la méthode la mieux adaptée dépend du problème et de la machine utilisée.

Une des méthodes de parallélisation la plus simple à mettre en œuvre a été utilisée dans ce travail de thèse et a été implémenté sous Python 3.5 utilisant la fonction Pool de la librairie *Multiprocessing*. Cette fonction permet d'envoyer à chaque CPU utilisé comme étant *slave* et contrôlé par un CPU *master*, un processus à exécuter. La partie du code de l'AG qui a été parallélisée assurait l'exécution de la reconstruction tractographique des individus et du calcul de la fonction objectif. En effet, pour chaque itération de l'AG, un CPU *master* générait aléatoirement les paramètres tractographiques (les individus) et les envoyait aux 30 CPUs *slaves*. Ces derniers assuraient la reconstruction tractographique des

individus et leur évaluation. Le CPU *master* assurait ensuite la communication entre les autres CPUs *slaves* pour collecter le résultat sous forme de liste. Il triait ensuite les individus, les sélectionnait, les croisait et enfin les mutait.

Cette méthode est appelée *master-slave* parallélisation et est parmi les méthodes les plus simple à implémenter (Haupt and Haupt, 2004).

Chapitre 8

Chapitre 8. Résultats d'optimisation	181
Introduction	181
8.1 Ajustement des paramètres de l'AG.....	182
8.2 Tests de convergence et de reproductibilité	184
8.3 Optimisation des paramètres de l'algorithme Streamline.....	185
8.3.1 Résultats quantitatifs	185
8.3.2 Evaluation qualitative de l'optimisation.....	188
8.4 Discussion.....	191
8.4.1 Algorithme génétique	191
8.4.2 Optimisation des paramètres de tractographie.....	193
8.4.3 Limites du DTI.....	194
8.5 Conclusion.....	196

Chapitre 8. Résultats d'optimisation

Introduction

Nous présentons dans ce chapitre les résultats d'optimisation des paramètres de l'algorithme de tractographie Streamline de DSI Studio utilisant l'AG décrit dans le chapitre précédent. Cet algorithme de tractographie a été utilisé sur une reconstruction DTI et appliqué au faisceau U1 de l'objet test et aux deux faisceaux UF et AF du cerveau disséqué post mortem.

La première section montre les résultats de l'ajustement des paramètres de l'AG : la taille de la population et le taux de mutation. Les résultats de test de convergence de l'AG utilisant les deux ensembles de paramètres cibles sont ensuite exposés. Les résultats d'optimisation appliqués aux faisceaux sont ensuite présentés. Enfin, les deux dernières sections sont consacrées à la discussion et à la conclusion.

8.1 Ajustement des paramètres de l'AG

Les Tableau 8.1 et Tableau 8.2 présentent les résultats des différentes configurations des deux principaux paramètres de l'AG, la taille de la population et le taux de mutation. Globalement, ces configurations ont apporté une valeur de Dice assez similaire. La différence entre ces configurations résidait donc principalement dans le temps mis jusqu'à la convergence.

Ces informations sur le temps de calcul de l'AG sont présentées dans l'annexe, Tableau D-1 et Tableau D-2. La différence de temps a surtout été due au calcul parallèle utilisant les 30 CPUs. En effet, pour chaque itération de l'AG le calcul de la fonction objectif des individus était exécuté en parallèle. 12, 24 ou 30 individus ont été traités simultanément respectivement pour les tailles de population de 12, 24 et 36 individus.

Pour le faisceau U1, une population de 24 combinée à une Mutation de 20% a obtenu une valeur de Dice moyenne légèrement au-dessus des autres configurations ($73,79\% \pm 0,28$). Néanmoins, c'était la configuration utilisant 24 individus et un taux de mutation de 30% qui convergait plus rapidement : le nombre moyen d'individus générés jusqu'à la convergence était de 3122 individus [± 576] avec un temps moyen de 1h17min [± 15 min] (cf. Tableau D-1). La configuration incluant 12 individus et 5% de taux de mutation a mis en moyenne 4h [± 43 min] avant de converger.

Population		12		24		36	
		Dice % [std]	Indiv [std]	Dice % [std]	Indiv [std]	Dice % [std]	Indiv [std]
Mutation	5%	73.48 [$\pm 0,48$]	3575 [± 462]	73.64 [$\pm 0,33$]	3703 [± 484]	73.45 [$\pm 0,41$]	3395 [± 946]
	10%	73.62 [$\pm 0,69$]	3478 [± 680]	73.65 [$\pm 0,39$]	3348 [± 616]	73.40 [$\pm 0,58$]	3344 [± 502]
	20%	73.59 [$\pm 0,26$]	3122 [± 839]	73.79 [$\pm 0,28$]	3412 [± 723]	73.58 [$\pm 0,67$]	3366 [± 476]
	30%	73.42 [$\pm 0,32$]	3738 [± 700]	73.22 [$\pm 0,37$]	3122 [± 576]	73.44 [$\pm 0,38$]	3640 [± 574]

Tableau 8.1. Faisceau U1 de l'objet test: Ajustement des principaux paramètres de l'AG en testant différentes configurations entre la taille de la population et le taux de mutation. Chaque valeur du tableau est la moyenne de la configuration répétée 10 fois avec [std] étant l'écart type. *Indiv* est le nombre total moyen d'individus générés jusqu'à la convergence.

De même pour les données anatomiques du faisceau AF, les configurations des paramètres de l'AG produisant la meilleure valeur de Dice ont été une population de 24 et un taux de mutation de 30 % et une population de 36 et un taux de mutation de 20 %. Le temps moyen de calcul jusqu'à la convergence de l'AG a été de 3h30 min (cf. Tableau D-1 et Tableau D-2).

Population		12		24		36	
		Dice % [std]	Indiv [std]	Dice % [std]	Indiv [std]	Dice % [std]	Indiv [std]
Mutation	5%	59,00 [±0,37]	3064 [±777]	59.13 [±0,36]	2350 [±1102]	59.26 [±0,31]	2653 [±1097]
	10%	59,08 [±0,69]	2893 [±932]	59.14 [±0,37]	2810 [±1049]	59.19 [±0,42]	2452 [±1330]
	20%	59.18 [±0,35]	3313 [±560]	59.26 [±0,36]	3080 [±1022]	59.33 [±0,48]	2459 [±934]
	30%	59.42 [±0,26]	2917 [±952]	59.50 [±0,14]	2956 [±642]	59,52 [±0,30]	3272 [±559]

Tableau 8.2. Faisceau AF : Ajustement des principaux paramètres de l'AG en testant différentes configurations entre la taille de la population et le taux de mutation. Chaque valeur du tableau est la moyenne de la configuration répétée 10 fois avec [std] étant l'écart type. Indiv est le nombre total moyen d'individus générés jusqu'à la convergence.

8.2 Tests de convergence et de reproductibilité

Nous présentons dans ce paragraphe les résultats de l'étude de convergence de l'AG en utilisant deux vérités terrain artificielles issues de la tractographie utilisant 2 ensembles connus de paramètres (cf. 1^{ère} ligne des Tableau 8.3 et Tableau 8.4). L'AG a bien convergé vers les solutions des deux vérités terrain avec un Dice moyen de 98,56% [$\pm 2,26\%$] pour la première (Tableau 8.3) et de 96,38% [$\pm 4,10\%$] pour la seconde (Tableau 8.4).

A l'issue, l'AG a retrouvé les jeux de paramètres identiques à ceux utilisés pour construire la vérité terrain (Tableau 8.3 et Tableau 8.4). Ceci traduisant la capacité de l'AG à converger vers la vérité terrain, et sa capacité à produire des jeux de paramètres fiables.

	Paramètres					Résultat		
	FA	AC	PA	LM	NF	Dice	Précision	Rappel
Vérité terrain	0,056	60,00	1,00	45,00	1000			
Solution	0,056	60,08	1,00	45,78	1030	98,56	98,29	98,84
STD	$3,10^{-4}$	0,12	0,01	0,59	28	2,26	2,38	2,28

Tableau 8.3. Première expérimentation Vérité terrain 1. Test de convergence répété 16 fois.

	Paramètres					Résultat		
	FA	AC	PA	LM	NF	Dice	Précision	Rappel
Vérité terrain	0,038	49,00	1,30	40,79	1158			
Solution	0,038	48,86	1,29	41,06	1210	96,38	95,84	96,97
STD	$3,10^{-4}$	0,48	0,02	0,54	71	4,10	4,62	4,00

Tableau 8.4. Deuxième expérimentation Vérité terrain 2. Test de convergence répété 16 fois.

8.3 Optimisation des paramètres de l'algorithme Streamline

8.3.1 Résultats quantitatifs

La moyenne et les écarts types des paramètres de tractographie optimaux calculés par l'AG (10 répétitions) utilisant l'algorithme de tractographie Streamline sont présentés dans les Tableau 8.3 et Tableau 8.4.

	FA	AC	PA	LM	NF
Moyenne	0,069	59.35	3.44	91,25	3132
Std	± 0,002	± 0,375	± 0,077	± 1,435	± 55

Tableau 8.5. Faisceau U1 de l'objet test : Moyenne et écart type des jeux optimaux des paramètres de tractographie trouvé par l'AG (calcul répété 10 fois) avec la configuration suivante : Population = 24 et Mutation = 20% .

	FA	AC	PA	NF
Moyenne	0,068	49.91	2.93	2741
Std	± 0,042	± 1,64	± 0,02	± 114

Tableau 8.6. Faisceau AF : Moyenne et écart type des jeux optimaux des paramètres de tractographie trouvé par l'AG (calcul répété 10 fois) avec la configuration suivante : Population = 24 et Mutation = 30% .

	FA	AC	PA	NF
Moyenne	0.0770	44.3364	1.0902	1222
Std	± 0.005	± 4.227	± 0.102	± 379

Tableau 8.7. Faisceau UF : Moyenne et écart type des jeux optimaux des paramètres de tractographie trouvé par l'AG (calcul répété 10 fois) avec la configuration suivante : Population = 24 et Mutation = 30% .

L'optimisation par AG des paramètres donnant la valeur de Dice maximale :

- Pour le **faisceau U1** une valeur de Dice maximale de 74,32 % avec le jeu de paramètres suivant : FA = 0,072, AC = 59,20°, PA = 3,45 mm, LM = 93,23mm, NF = 3188 *streamlines* (cf. Figure 8.1).
- En ce qui concerne le **faisceau AF**, une valeur de Dice maximale de 59,70 % a été atteinte par le jeu de paramètres suivant : FA = 0,07, AC = 50,52°, PA = 2,93 mm, NF = 2870 *streamlines* (cf. Figure 8.2).

- Pour le **faisceau UF**, la valeur de Dice a été maximisée (Dice = 70,92 %) par la configuration suivante des paramètres : FA = 0,07, AC = 54,73°, PA = 1,06 mm, NF = 932 *streamlines* (cf. Figure 8.3).

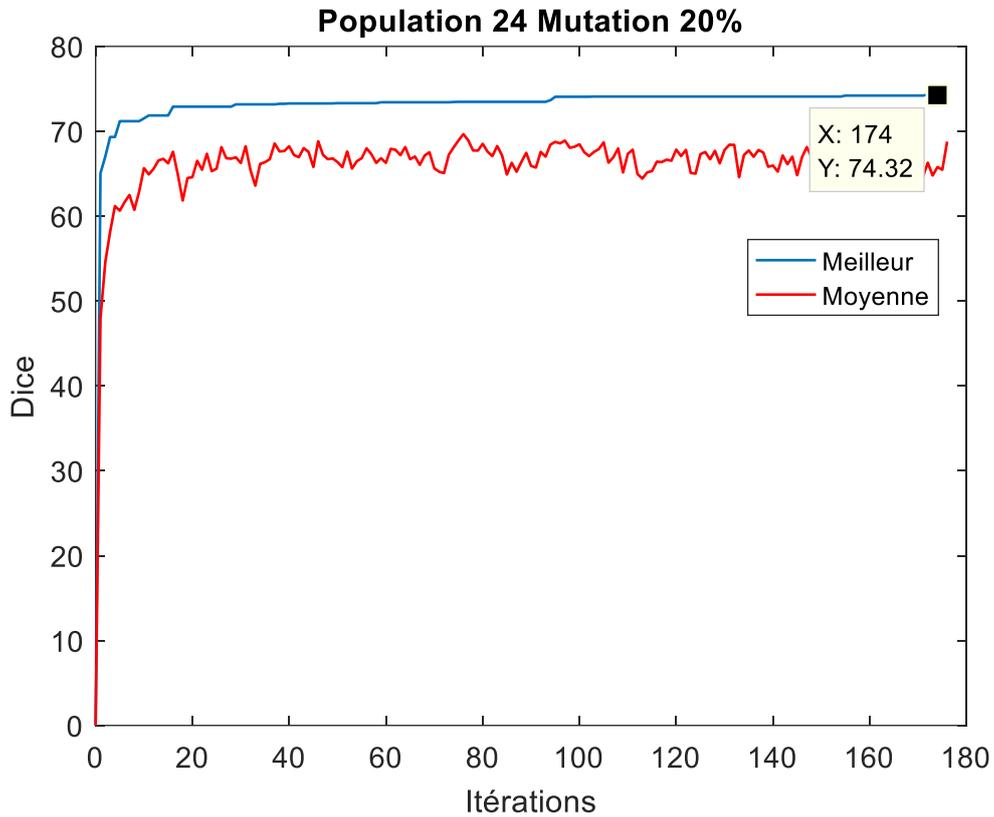


Figure 8.1. Faisceau U1 : Optimisation par AG des paramètres de tractographie (algorithme Streamline) avec une valeur de Dice maximale = 74,32%.

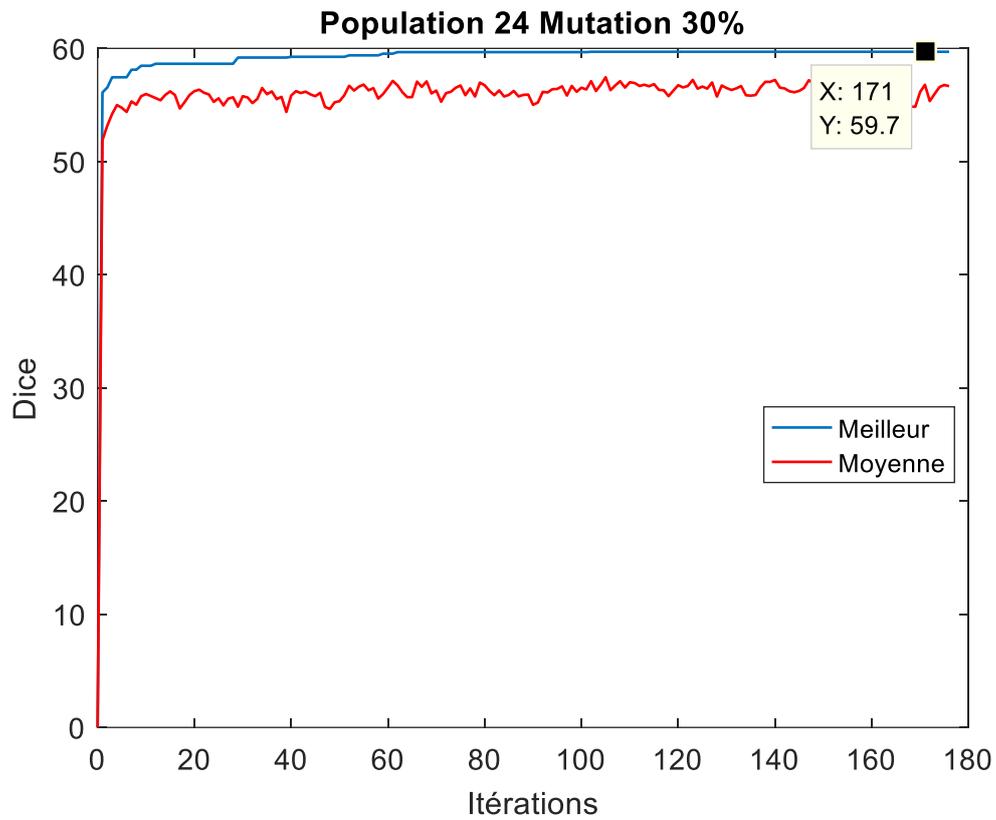


Figure 8.2. Faisceau AF : Optimisation par AG des paramètres de tractographie (algorithme Streamline) avec une valeur de Dice maximale = 59,70%.

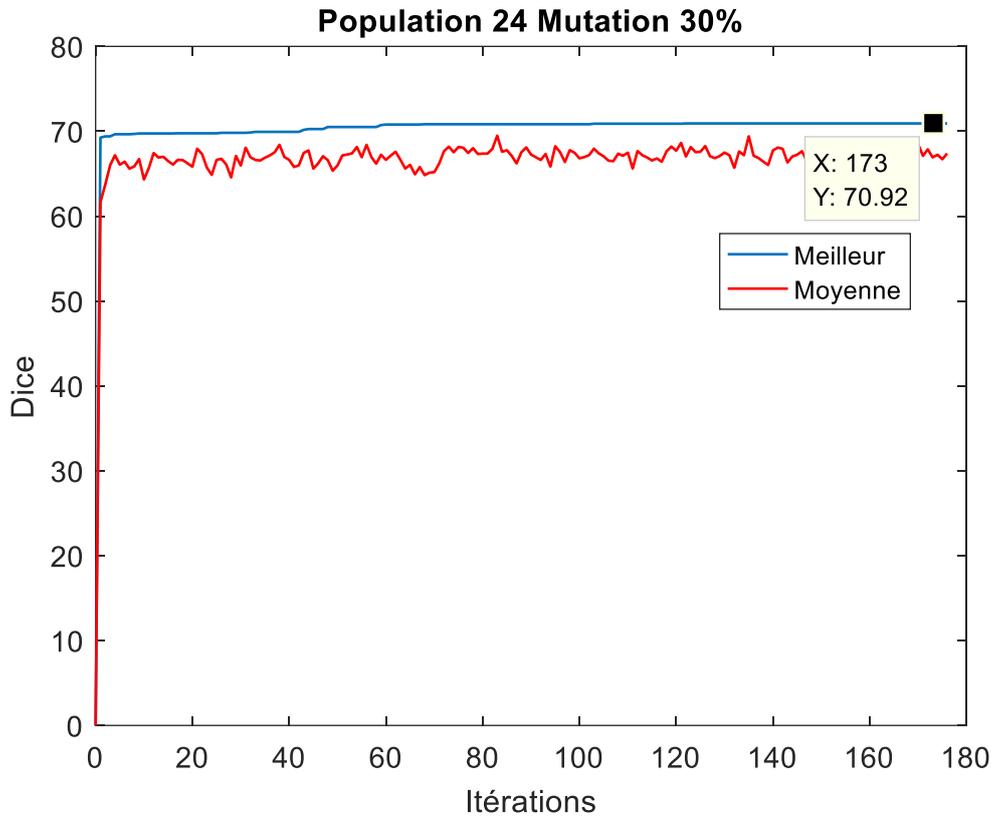


Figure 8.3. Faisceau UF : Optimisation par AG des paramètres de tractographie (algorithme Streamline) avec une valeur de Dice maximale = 70,92%.

8.3.2 Evaluation qualitative de l'optimisation

Les paramètres par défaut calculés automatiquement par DSI Studio – notamment le calcul automatique du seuil FA utilisant la méthode de seuillage d'Otsu - étaient censés donner des valeurs adaptées aux données de l'IRM de diffusion.

Nous présentons ici les résultats de la tractographie déterministe Streamline/DTI en utilisant les paramètres par défaut, les paramètres optimisés manuellement et enfin les paramètres optimisés par l'AG (cf. Figure 8.4). La figure montre une bonne correspondance entre les résultats de tractographie et la vérité terrain mais avec un manque de rappel/sensibilité notamment dans le cas des paramètres par défaut. Pour tous les faisceaux, l'optimisation par AG des paramètres de la tractographie a apporté un meilleur résultat en terme de Dice qu'en utilisant les paramètres ajustés par défaut ou optimisés manuellement. Ce résultat se confirme visuellement : après optimisation par AG, la tractographie a donné un bon compromis entre les faux négatifs (très présents avant optimisation, colonne (a) de la figure) et les faux positifs.

Les paramètres par défaut de la reconstruction tractographique de chaque faisceau étaient les suivants :

- Faisceau U1 : FA = 0,126, AC = 60°, PA = 1 mm, LM = 150 mm, NF = 1000
- Faisceau AF : FA = 0,04, AC = 60°, PA = 0,5 mm, NF = 1000
- Faisceau UF : FA = 0,04, AC = 60°, PA = 0,5 mm, NF = 1000

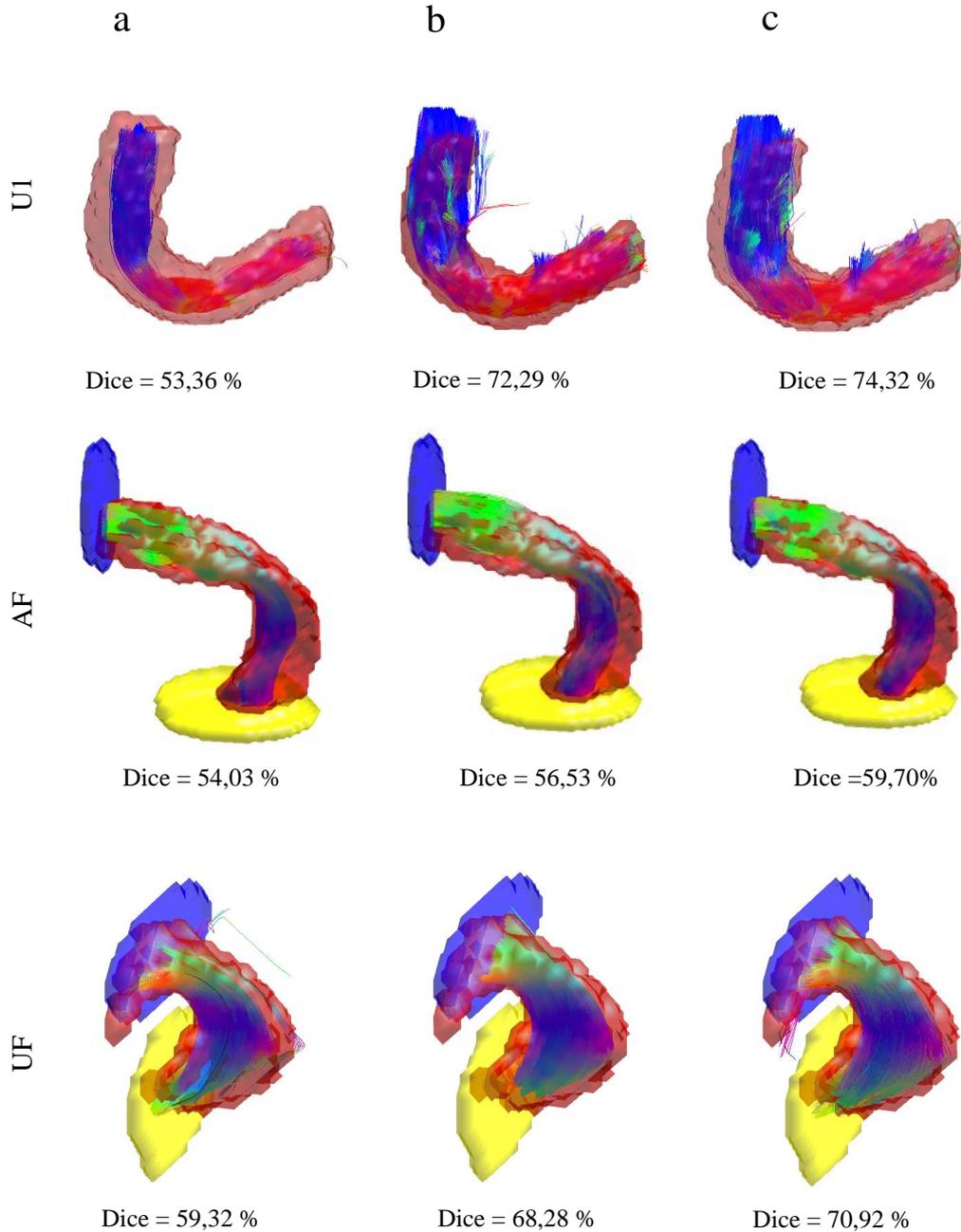


Figure 8.4. (a) : résultats de la tractographie déterministe de l'algorithme Streamline de DSI Studio basé sur le DTI utilisant les paramètres par défaut du logiciel adaptés automatiquement aux données. (b) : résultats de la tractographie utilisant les paramètres optimisés manuellement en variant le pas et le nombre de *streamlines*. (c) : résultats de la tractographie utilisant les paramètres optimisés automatiquement par l'AG.

8.4 Discussion

8.4.1 Algorithme génétique

Nous discutons dans ce paragraphe le fonctionnement de l'AG utilisé dans ce travail, ses opérateurs génétiques et sa capacité à converger vers les paramètres fixés manuellement et utilisés comme fonctions tests.

Appariement des individus à croiser

Il existe plusieurs méthodes d'appariements tels que l'appariement aléatoire ou l'appariement aléatoire pondéré. Afin de répliquer au mieux le processus de sélection naturelle, l'appariement aléatoire pondéré a été utilisé dans ce travail par l'AG. Cette méthode favorise les individus ayant un meilleur indice de qualité. Plus l'indice de qualité de l'individu était élevé, plus sa probabilité de survie était grande. La répartition des probabilités d'appariement des individus a été basée sur leur rang calculé en fonction de l'indice de qualité. De plus cette méthode d'appariement est indépendante du problème, car elle détermine les probabilités d'appariement à partir des rangs. Ce calcul de probabilité n'est donc effectué qu'une seule fois car il reste inchangé durant les itérations de l'AG.

Ajustement des paramètres de l'AG

Avant d'appliquer l'optimisation par AG, deux principaux paramètres de l'AG (la taille de la population et le taux de mutation) ont été testés. Le but de cette évaluation était de choisir la meilleure configuration en termes d'indice de qualité produit et de temps de calcul jusqu'à la convergence. Le résultat a montré que l'AG a mieux fonctionné (valeur de Dice plus élevée) avec une taille de population de 24. Il a, de plus, convergé plus rapidement qu'avec une taille de population de 12 grâce à la parallélisation sur les 30 cœurs de la machine.

Un pourcentage de mutation de 20% ou de 30% était mieux adapté que des petits taux (10% ou 5%). En général, un petit pourcentage de mutation implique qu'un petit changement est introduit chez les individus durant les itérations et que la convergence de l'AG est donc ralentie. En revanche, un pourcentage important de mutation signifie que l'AG explore une grande région, les individus subissant un changement plus important à chaque itération. Par conséquent, des taux de mutations élevés risquent d'éloigner l'AG de l'optimum global dont il serait proche à la génération précédente.

Des études utilisant des AG ont évalués l'impact de l'ajustement de la taille de la population et du taux de mutation de l'AG sur sa vitesse et qualité de convergence (Haupt, 2000; Zhang et al., 2008). Ces paramètres de l'AG sont sensibles à la fonction objectif, à la région de recherche de l'AG et aussi aux paramètres et indicateurs de performance. Par conséquent les études ajustant la taille de population et le

taux de mutation aboutissent à des conclusions différentes concernant la configuration optimale. Il a souvent été conseillé d'utiliser une taille de population élevée avec un faible taux de mutation pour une meilleure convergence. Inversement, il a été montré qu'une petite taille de population (inférieure à 16 individus) avec un taux de mutation entre 5 et 20% représente une bonne configuration de l'AG (Haupt, 2000).

La parallélisation du calcul de l'AG a réduit le temps de calcul d'une durée de 9h à 10h40 min, pour le faisceau U1 par rapport au calcul sur un seul CPU : le calcul non parallèle était d'environ 12h et le calcul parallèle sur 30 CPUs d'environ 3h30 pour la génération de 12 individus et 1h20 pour la génération de 36 individus (cf. Tableau D-1). Les images des données anatomiques ayant une architecture de fibres plus complexe que celle de l'objet test, la reconstruction tractographique des individus des faisceaux UF et AF était plus couteuse en temps qu'avec le faisceau U1 : le calcul non parallèle était d'environ 15h il a été réduit à 4h pour les configurations de 12 individus et à 2h pour les configurations de 36 individus (cf. Tableau D-2).

Espace de recherche de l'AG (intervalles des paramètres de tractographie)

L'espace de recherche de l'AG a été fixé par les intervalles des paramètres de tractographie optimisés. Sa définition est cruciale car elle est directement liée à la qualité et à la vitesse de convergence de l'AG. Son élargissement permet à l'AG d'évoluer dans une grande région, ce qui nécessite plus de temps pour converger, en incluant probablement des optima locaux supplémentaires. En revanche, la limitation de l'AG à une petite région accélère sa convergence mais diminue la chance de tomber sur l'optimum global. La définition de l'intervalle de recherche des paramètres de tractographie liés à la géométrie du faisceau était plus triviale du fait de la connaissance à priori de sa géométrie (valeurs de courbure ou de longueur). Les intervalles de recherche des autres paramètres (seuil de FA et pas, PA) ont été placés autour des valeurs recommandées dans la littérature.

Les résultats de convergence de l'AG ont montré que les paramètres de tractographie trouvés (optima globaux) n'étaient pas proches des limites des intervalles. Ceci implique que ces intervalles ont été bien définis (assez larges).

Tests de convergence de l'AG

Les deux expérimentations utilisant les deux ensembles de paramètres de tractographie cibles, ont montrés une bonne convergence de l'AG. Il a produit des valeurs de Dice assez élevés : 98,56% et 96,38% en moyenne pour 16 répétitions. Cette évaluation de l'AG a permis de s'assurer de sa capacité à éviter les optima locaux et de converger vers la bonne solution (les paramètres cibles prédéfinis).

8.4.2 Optimisation des paramètres de tractographie

Parmi les paramètres de tractographie ajustables disponibles dans DSI Studio, nous avons choisi les plus importants et les plus influents sur les résultats de tractographie pour l'optimisation.

FA : Le paramètre de FA est lié aux images pondérées en diffusion, il est donc nécessaire de l'optimiser pour chaque acquisition. Le seuil FA optimal trouvé par l'AG était de 0,07 pour les deux types de données utilisés : objet test et données *ex vivo*. Cette valeur est en concordance avec ce qui a été trouvé dans la littérature dans les études de validation sur des données *ex vivo*. (Seehaus et al., 2015) ont fait varier ce paramètre en utilisant des données de cerveaux humains post mortem et ont trouvé un seuil optimal de 0,08. (Dauguet et al., 2007) ont également optimisé manuellement ce paramètre sur des données *ex vivo* de macaque et ont trouvé un seuil FA optimal à 0,1.

- *PA* : Les experts du domaine de la tractographie conseillent généralement un pas de suivi plus petit que la largeur du voxel, ce qui permet à l'algorithme de tractographie d'explorer plusieurs directions possibles à l'intérieur du voxel. Cependant l'optimisation par AG a montré qu'avec un pas plus grand que la largeur du voxel le résultat était optimal : $PA = 3,45$ mm pour le faisceau U1, $PA = 2,93$ mm pour l'AF et $PA = 1,06$ mm pour l'UF. Ceci confirme les résultats obtenus par l'optimisation manuelle de ce paramètre (cf. paragraphe 6.2) notamment pour les faisceaux U1 et AF.

L'augmentation de la valeur de PA a permis probablement au suivi tractographique d'éviter de directions erronées causées par le bruit ou par une chute de FA qui aurait pu être causé par un croisement de fibres.

AC : Le seuil d'angle de courbure des fibres AC optimisé par l'AG a été de 59° , 51° et 55° respectivement pour les faisceaux U1, AF et UF. Ces valeurs sont en adéquation avec la géométrie de ces faisceaux. En effet, U1 comporte une plus forte courbure que les deux autres faisceaux et ceci est visible dans les figures représentant ces faisceaux (par exemple la Figure 8.4).

NF : Contrairement à l'optimisation manuelle, où nous avons pu augmenter le nombre maximal de *streamlines* à générer jusqu'à 15000, ce seuil a été limité à 3000, pour des raisons de faisabilité du calcul de l'AG. Les résultats d'optimisation par AG montrent qu'il avait tendance à augmenter le nombre maximal de fibres jusqu'à convergence vers des valeurs très proches de la limite de l'intervalle : 3188 *streamlines* pour U1 et 2870 *streamlines* pour AF. Cependant, un nombre assez faible de NF a permis aussi à l'AG de converger utilisant le faisceau UF : 932 *streamlines*.

LM : Le seuil LM, définissant la longueur maximale autorisée pour chaque streamline reconstruite, a seulement été inclus pour optimisation du faisceau U1. Ce paramètre n'avait pas d'utilité sur l'optimisation des faisceaux AF et UF car la reconstruction en tractographie et de la vérité terrain étaient restreintes au niveau du tronc de ces faisceaux situés entre les deux ROIs.

8.4.3 Limites du DTI

L'optimisation par AG utilisée dans ce travail a été basée sur une reconstruction par DTI qui est plus adaptée aux reconstructions des faisceaux de fibres d'architecture simples et cohérentes. Ce modèle est largement utilisé en clinique en raison de sa simplicité d'exécution et à son temps de traitement relativement court. L'application de l'AG utilisant le faisceau U1 a donné une assez bonne valeur de Dice, 74%. En fait, ce faisceau n'inclut pas de fibres croisées ou d'organisation complexe. En revanche, l'optimisation utilisant les données anatomiques a donné des valeurs de Dice plus faibles, notamment pour l'AF (59%).

A titre de comparaison, la reconstruction par l'algorithme de tractographie déterministe EuDX/CSD a produit une valeur de Dice de 64,70% après optimisation manuelle des deux paramètres (le pas de suivi et le nombre de germes par voxel). Ce résultat pourrait donc possiblement être amélioré par une optimisation par AG de EuDX/CSD, similaire à celle réalisée pour l'algorithme Streamline.

Ceci montre que la reconstruction par CSD a été meilleure que celle par DTI notamment pour ce faisceau. De plus en reconstruisant la totalité du faisceau AF par DTI, toutes les fibres ont convergé vers le gyrus précentral, région de croisement avec le faisceau cortico-spinal. Tandis que la reconstruction par CSD a permis de détecter le croisement de fibre grâce à des ODFs bien résolues (cf. Figure C-1) et de continuer le suivi tractographique plus loin que le gyrus précentral.

Ce problème de résolution des différentes directions liées à différentes populations de fibres existantes au sein du voxel pourrait aussi affecter la reconstruction par DTI du faisceau UF. En effet, malgré sa simple organisation anatomique reliant directement les lobes temporal et frontal, ce faisceau est très proche de l'IFOF dans les capsules externes et extrêmes. Cela pourrait limiter la capacité du DTI à reconstruire correctement les directions principales de ce faisceau.

Dans ce travail nous nous sommes focalisé sur une optimisation des paramètres de tractographie liés au suivi après reconstruction des directions principales par DTI. Une autre approche d'optimisation de la tractographie pourrait inclure les paramètres de reconstructions des méthodes avancées telles que le QBI ou le CSD. Ces méthodes nécessitent un ajustement de paramètres liés à la reconstruction des ODFs tels que l'ordre maximal des harmoniques sphériques l_{max} . Une telle approche est évidemment plus compliquée à réaliser, avec deux possibilités d'implémentations différentes :

- (1) Inclure la reconstruction des directions dans l'AG durant chaque itération. C'est-à-dire inclure dans les paramètres des individus à générer des paramètres liés à la reconstruction.

- (2) Générer, préalablement à l'optimisation, des reconstructions en variant les paramètres manuellement et stocker en mémoire les données des différentes combinaisons. Ensuite, charger les directions reconstruites durant l'exécution de l'AG lors de la sélection des paramètres liés aux reconstructions.

La première solution semble être difficile à réaliser car elle est très couteuse en temps de calcul et nécessite des moyens de calcul et de mémoire très importants. Par exemple, la reconstruction des 500 directions de nos données de diffusions par QBI ou par CSD crée un fichier d'environ 800 Mo. Si le calcul est parallélisé, il y aura une demande en mémoire importante, sinon il durera plusieurs mois sachant qu'une reconstruction HARDI de ces données dure environs 15 min.

La deuxième solution est plus facile à mettre en œuvre mais nécessite un large espace de stockage. Son seul inconvénient est la génération par échantillonnage régulier des paramètres de reconstruction ce qui pourrait limiter l'exploration complète des valeurs de ces paramètres.

8.5 Conclusion

Le but de ce travail d'optimisation était de définir une méthode automatique de choix des paramètres et seuils d'un algorithme de tractographie. Cette optimisation, utilisant un AG, a été appliquée à un algorithme déterministe (Streamline) implémenté dans DSI studio. Les paramètres les plus importants parmi ceux qui sont ajustables dans DSI Studio ont été choisis pour leur optimisation : le seuil FA, le pas d'avancement PA, l'angle de courbure des fibres AN, le nombre total de *streamlines* par faisceau NF et la longueur maximale LM. L'approche de comparaison volumique a été utilisée par l'AG avec le coefficient de Dice comme fonction objectif afin d'explorer systématiquement les valeurs possibles de ces paramètres.

Ce problème d'optimisation a bien été résolu par l'AG qui a pu converger vers des solutions optimales. Il a trouvé pour chaque faisceau étudié le jeu de paramètres adapté et optimal donnant le meilleur résultat de tractographie possible en se basant sur la vérité terrain.

La performance de l'AG a été évaluée en étudiant sa capacité à converger vers deux solutions fixées manuellement et considérées comme fonctions tests. Il a bien convergé dans les deux cas en trouvant les ensembles de paramètres prédéfinis. Ses deux plus importants paramètres, la taille de la population et le taux de mutation, ont également été variés pour évaluer le temps et la qualité de convergence. Les différentes configurations ont donné des valeurs de Dice assez similaires et ont convergé vers plus ou moins le même optimum global (paramètres de tractographie similaires).

L'optimisation a amélioré les résultats de la tractographie par rapport à la configuration par défaut proposée par le logiciel de tractographie DSI Studio ou encore par rapport à l'optimisation manuelle des paramètres. Etant donné que l'AG a été parallélisé sur 30 CPUs, les tailles de populations les plus larges (24 ou 36 individus) ont permis à l'AG de converger plus rapidement. La parallélisation du code nous a fait économiser considérablement du temps de calcul.

Comme nous l'avons montré par l'optimisation manuelle des deux paramètres de tractographie (cf. Chapitre 5), et aussi par l'AG, les paramètres optimaux étaient différents selon le faisceau reconstruit. Par exemple, le seuil sur la courbure des fibres doit logiquement être plus permissif pour des faisceaux ayant une forte courbure. Ceci a été le cas du faisceau U1 ayant une plus forte courbure que l'AF ou l'UF.

Ces résultats justifient l'intérêt d'optimiser automatiquement le choix des paramètres de tractographie par rapport à leur ajustement manuel.

Conclusion générale

La validation de la tractographie IRM reste un défi important pour la communauté scientifique du fait de l'absence d'une vérité terrain optimale des fibres. Malgré la proposition de multiples études de validation sur des données d'objet test, sur des modèles animaux ou encore qualitativement sur cerveau humain, ces études restent insuffisantes et incomplètes.

Dans cette perspective de validation, nous avons utilisé la méthode d'acquisition des fibres, FIBRASCAN, développée précédemment au sein de notre laboratoire. Nous avons proposé dans un premier temps une méthode de comparaison quantitative et qualitative des résultats de reconstructions de la tractographie. L'évaluation de ces reconstructions a été réalisée en les confrontant à des vérités terrain acquises par un scanner laser à partir d'un objet test puis d'une dissection selon Klingler d'un cerveau humain post mortem. Deux méthodes de comparaison quantitative ont été proposées utilisant des représentations surfacique et volumique. Plusieurs indices de comparaison ont été présentés, leurs avantages et limites ont été discutés selon le besoin et les attentes des utilisateurs.

Utilisant l'approche de comparaison de volume et la mesure de Dice, nous avons pu optimiser manuellement deux des paramètres de tractographie ayant un fort impact sur le résultat de tractographie : le pas de suivi tractographique et le nombre de germes par voxels (ou de *streamlines* par faisceau). Les résultats ont montré une amélioration par rapport à l'utilisation des paramètres par défaut proposés par le logiciel de tractographie DSI Studio. Ils ont également montré le fort impact de ces deux paramètres sur les résultats de la tractographie.

Dans un second temps, nous avons mis en place une méthode d'optimisation automatique utilisant un AG et la méthode de comparaison définie. La même représentation volumique des données avec la mesure de Dice a été utilisée par l'AG comme fonction objectif à maximiser.

Les deux plus importants paramètres de l'AG, la taille de population et le taux de mutation, ont été variés afin d'étudier sa rapidité de convergence. Les résultats montrent que les différentes configurations ont apporté des valeurs similaires de Dice pour un temps de calcul de l'AG assez différent. Une implémentation parallélisée favorise l'utilisation d'une population plus grande et permet donc à l'AG de converger plus rapidement. La parallélisation du code de l'AG en distribuant les processus de reconstruction tractographique et d'évaluation des individus sur 30 CPUs a en effet réduit considérablement le temps de calcul.

La performance de l'AG et sa capacité à converger ont été évaluées en utilisant des fonctions tests. Ces fonctions ont été définies par deux ensembles de paramètres de tractographie fixés manuellement et considérés comme paramètres cibles à atteindre par l'AG. Les reconstructions par tractographie de ces

ensembles de paramètres ont subi la méthode de transformation et de comparaison volumique qui a été utilisée par l'AG.

Les résultats de ces expérimentations montrent le bon fonctionnement de l'AG et sa bonne convergence. Il a pu converger en approchant considérablement les ensembles de paramètres et en produisant des valeurs de Dice assez élevées avoisinant les 99%.

L'application de l'AG aux faisceaux U1, AF et UF a apporté une amélioration supplémentaire à celle obtenue par optimisation manuelle. Une autre méthode d'évaluation de l'efficacité de l'AG pourrait être mise en œuvre en confrontant les paramètres optimaux trouvés par l'AG avec ceux trouvés par des experts anatomistes.

Perspectives

L'optimisation par AG utilisée dans ce travail a inclus une reconstruction par DTI des directions principales et seulement les paramètres liés au suivi de la tractographie ont été optimisés. Malgré l'amélioration par optimisation, les résultats restent assez différents de la vérité terrain des fibres montrant les limites du DTI.

Par ailleurs, l'optimisation pourrait être appliquée à d'autres méthodes de reconstructions en tractographie tel que les méthodes HARDI nécessitant l'ajustement d'autres paramètres liés à la reconstruction des directions principales. Une autre approche d'implémentation de l'AG serait donc possible en générant préalablement les données de reconstructions.

Le même type d'évaluation utilisant les données de dissection devrait être effectué pour les données *in vivo* obtenues chez le même sujet. Ceci implique un suivi longitudinal entre les temps d'acquisitions et le décès et la correction des changements morphologiques du cerveau causés par la mort. C'est l'objectif du projet FIBRATLAS de notre laboratoire, qui vise à valider la tractographie *in vivo* dans une cohorte de sujets scannés *in vivo* et disséqués post mortem. Une telle approche, combinée à la méthode de comparaison que nous avons définie dans ce travail de thèse, permettra la validation directe de la tractographie *in vivo*, l'optimisation des paramètres de tractographie et leur réglage précis pour chaque faisceau de la SB.

Bibliographie

- Aboitiz, F., Scheibel, A.B., Fisher, R.S., Zaidel, E., 1992. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* 598, 143–153.
- Adams, R., Bischof, L., 1994. Seeded region growing. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 16, 641–647. doi:10.1109/34.295913
- Adewuya, A.A. (Adenike A., 1996. New methods in genetic search with real-valued chromosomes (Thesis). Massachusetts Institute of Technology.
- Agrawal, A., Kapfhammer, J.P., Kress, A., Wichers, H., Deep, A., Feindel, W., Sonntag, V.K.H., Spetzler, R.F., Preul, M.C., 2011. Josef Klingler's Models of White Matter Tracts: Influences on Neuroanatomy, Neurosurgery, and Neuroimaging: *Neurosurgery* 69, 238–254. doi:10.1227/NEU.0b013e318214ab79
- Alba, E., Tomassini, M., 2002. Parallelism and evolutionary algorithms. *IEEE Trans. Evol. Comput.* 6, 443–462. doi:10.1109/TEVC.2002.800880
- Alexander, A.L., Lee, J.E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M.B., Oakes, T.R., Miller, J.N., Lu, J., Jeong, E.K., McMahon, W.M., Bigler, E.D., Lainhart, J.E., 2007. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage* 34, 61–73. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.032
- Alexander, A.L., Lee, J.E., Lazar, M., Field, A.S., 2007. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 4, 316–329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Alexander, D.C., Barker, G.J., Arridge, S.R., 2002. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magn. Reson. Med.* 48, 331–340. doi:10.1002/mrm.10209
- Almairac, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., de Champfleury, N.M., Duffau, H., 2015. The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Struct. Funct.* 220, 1983–1995. doi:10.1007/s00429-014-0773-1
- Anderson, A.W., 2005. Measurement of fiber orientation distributions using high angular resolution diffusion imaging. *Magn. Reson. Med.* 54, 1194–1206. doi:10.1002/mrm.20667
- Anderson, A.W., Ding, Z., 2002. Sub-voxel measurement of fiber orientation using high angular resolution diffusion tensor imaging. Presented at the ISMRM, Berkeley, CA, p. 440.
- Anwander, A., Tittgemeyer, M., von Cramon, D.Y., Friederici, A.D., Knösche, T.R., 2007. Connectivity-Based Parcellation of Broca's Area. *Cereb. Cortex* 17, 816–825. doi:10.1093/cercor/bhk034
- Axer, H., Axer, M., Krings, T., Keyserlingk, D.G., 2001. Quantitative estimation of 3-D fiber course in gross histological sections of the human brain using polarized light. *J. Neurosci. Methods* 105, 121–131.
- Axer, M., Grassel, D., Kleiner, M., Dammers, J., Dickscheid, T., Reckfort, J., Hütz, T., Eiben, B., Pietrzyk, U., Zilles, K., Amunts, K., 2011. High-Resolution Fiber Tract Reconstruction in the Human Brain by Means of Three-Dimensional Polarized Light Imaging. *Front. Neuroinformatics* 5. doi:10.3389/fninf.2011.00034
- Bach, M., Fritzsche, K.H., Stieltjes, B., Laun, F.B., 2014. Investigation of resolution effects using a specialized diffusion tensor phantom. *Magn. Reson. Med.* 71, 1108–1116. doi:10.1002/mrm.24774
- Basser, P.J., Jones, D.K., 2002. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed.* 15, 456–467. doi:10.1002/nbm.783
- Basser, P.J., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.* 66, 259–267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
- Basser, P.J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., Aldroubi, A., 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn. Reson. Med.* 44, 625–632. doi:10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O

- Behrens, T.E.J., Berg, H.J., Jbabdi, S., Rushworth, M.F.S., Woolrich, M.W., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 34, 144–155. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.018
- Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R.G., Clare, S., Matthews, P.M., Brady, J.M., Smith, S.M., 2003. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn. Reson. Med.* 50, 1077–1088. doi:10.1002/mrm.10609
- Besl, P.J., McKay, N.D., 1992. A method for registration of 3-D shapes. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 14, 239–256.
- Bigun, J., 1987. Optimal Orientation Detection of Linear Symmetry.
- Blum, C., Roli, A., 2003. Metaheuristics in Combinatorial Optimization: Overview and Conceptual Comparison. *ACM Comput Surv* 35, 268–308. doi:10.1145/937503.937505
- Blyth, R., Cook, P.A., Alexander, D.C., 2003. Tractography with multiple fibre directions, in: Presented at: ISMRM 11th Scientific Meeting and Exhibition. (2003). Presented at the ISMRM 11th Scientific Meeting and Exhibition.
- Bonekamp, D., Nagae, L.M., Degaonkar, M., Matson, M., Abdalla, W.M.A., Barker, P.B., Mori, S., Horská, A., 2007. Diffusion Tensor Imaging in Children and Adolescents: Reproducibility, Hemispheric, and Age-Related Differences. *NeuroImage* 34, 733–742. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.020
- Boujraf, S., Luypaert, R., Eisendrath, H., Osteaux, M., 2001. Echo planar magnetic resonance imaging of anisotropic diffusion in asparagus stems. *Magma N. Y.* N 13, 82–90.
- Brodmann, K., Garey, L., 2006. Brodmann's Localisation in the cerebral cortex : the principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on the cytoarchitectonics. Springer, New York.
- Budde, M.D., Frank, J.A., 2012. Examining brain microstructure using structure tensor analysis of histological sections. *NeuroImage* 63, 1–10. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.042
- Campbell, J.S.W., Siddiqi, K., Rymar, V.V., Sadikot, A.F., Pike, G.B., 2005. Flow-based fiber tracking with diffusion tensor and q-ball data: validation and comparison to principal diffusion direction techniques. *NeuroImage* 27, 725–736. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.014
- Catani, M., Howard, R.J., Pajevic, S., Jones, D.K., 2002. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17, 77–94.
- Catani, M., Jones, D.K., ffytche, D.H., 2005. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57, 8–16. doi:10.1002/ana.20319
- Catani, M., Thiebaut de Schotten, M., 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44, 1105–32. doi:10.1016/j.cortex.2008.05.004
- Chabert, S., Scifo, P., 2007. Diffusion Signal in Magnetic Resonance Imaging: Origin and Interpretation in Neurosciences. *Biol. Res.* 40, 385–400. doi:10.4067/S0716-97602007000500003
- Chung, H.-W., Chou, M.-C., Chen, C.-Y., 2011. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32, 3–13. doi:10.3174/ajnr.A2041
- Close, T.G., Tournier, J.-D., Calamante, F., Johnston, L.A., Mareels, I., Connelly, A., 2009. A software tool to generate simulated white matter structures for the assessment of fibre-tracking algorithms. *NeuroImage* 47, 1288–1300. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.077
- Cohen, Y., Assaf, Y., 2002. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRS and MRI in neuronal tissues - a technical review. *NMR Biomed.* 15, 516–542. doi:10.1002/nbm.778
- Côté, M.-A., Girard, G., Boré, A., Garyfallidis, E., Houde, J.-C., Descoteaux, M., 2013. Tractometer: Towards validation of tractography pipelines. *Med. Image Anal.* 17, 844–857. doi:10.1016/j.media.2013.03.009
- Cowan, W.M., Gottlieb, D.I., Hendrickson, A.E., Price, J.L., Woolsey, T.A., 1972. The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res.* 37, 21–51. doi:10.1016/0006-8993(72)90344-7
- Daducci, A., Canales-Rodríguez, E.J., Descoteaux, M., Garyfallidis, E., Gur, Y., Lin, Y.-C., Mani, M., Merlet, S., Paquette, M., Ramirez-Manzanares, A., Reisert, M., Reis Rodrigues, P., Seppehrband, F., Caruyer, E., Choupan, J., Deriche, R., Jacob, M., Menegaz, G., Prčkovska, V., Rivera, M.,

- Wiaux, Y., Thiran, J.-P., 2014. Quantitative comparison of reconstruction methods for intra-voxel fiber recovery from diffusion MRI. *IEEE Trans. Med. Imaging* 33, 384–399. doi:10.1109/TMI.2013.2285500
- Dammers, J., Axer, M., Gräßel, D., Palm, C., Zilles, K., Amunts, K., Pietrzyk, U., 2010. Signal enhancement in polarized light imaging by means of independent component analysis. *NeuroImage* 49, 1241–1248. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.059
- Damon, B.M., Ding, Z., Anderson, A.W., Freyer, A.S., Gore, J.C., 2002. Validation of diffusion tensor MRI-based muscle fiber tracking. *Magn. Reson. Med.* 48, 97–104. doi:10.1002/mrm.10198
- D’Arceuil, H., de Crespigny, A., 2007. The effects of brain tissue decomposition on diffusion tensor imaging and tractography. *Neuroimage* 36, 64–8. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.039
- D’Arceuil, H.E., Westmoreland, S., de Crespigny, A.J., 2007. An approach to high resolution diffusion tensor imaging in fixed primate brain. *Neuroimage* 35, 553–65. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.028
- Dauguet, J., Peled, S., Berezovskii, V., Delzescaux, T., Warfield, S.K., Born, R., Westin, C.F., 2007. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage* 37, 530–8. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.067
- Dauguet, J., Peled, S., Berezovskii, V., Delzescaux, T., Warfield, S.K., Born, R., Westin, C.-F., 2006. 3D Histological Reconstruction of Fiber Tracts and Direct Comparison with Diffusion Tensor MRI Tractography, in: Larsen, R., Nielsen, M., Sporring, J. (Eds.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2006, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 109–116.
- Déjerine, J.J., Dejerine-Klumpke, A., 1895. *Anatomie des centres nerveux*. Rueff, Paris,.
- Delaunay, B.N., 1934. Sur la Sphere Vide. *Izv Akad Nauk SSSR Otd. Mat. Estestv. Nauk* 7, 793–800.
- Dell’Acqua, F., Rizzo, G., Scifo, P., Clarke, R.A., Scotti, G., Fazio, F., 2007. A model-based deconvolution approach to solve fiber crossing in diffusion-weighted MR imaging. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54, 462–472. doi:10.1109/TBME.2006.888830
- Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S., Deriche, R., 2007. Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magn. Reson. Med.* 58, 497–510. doi:10.1002/mrm.21277
- Dice, L.R., 1945. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology* 26, 297–302.
- Dick, A.S., Tremblay, P., 2012. Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connectional anatomy of language. *Brain* 135, 3529–3550. doi:10.1093/brain/aws222
- Diffusion Toolkit: A Software Package [WWW Document], n.d. URL http://www.trackvis.org/faq/2007_ISMRM_diffusion_toolkit.pdf (accessed 10.29.15).
- Donahue, C.J., Sotiropoulos, S.N., Jbabdi, S., Hernandez-Fernandez, M., Behrens, T.E., Dyrby, T.B., Coalson, T., Kennedy, H., Knoblauch, K., Van Essen, D.C., Glasser, M.F., 2016. Using Diffusion Tractography to Predict Cortical Connection Strength and Distance: A Quantitative Comparison with Tracers in the Monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 36, 6758–6770. doi:10.1523/JNEUROSCI.0493-16.2016
- Duclap, D., Lebois, A., Schmitt, B., Riff, O., Guevara, P., Marrakchi-Kacem, L., Brion, V., Poupon, F., Mangin, J.-F., Poupon, C., n.d. *Connectomist-2.0: a novel diffusion analysis toolbox for “brainvisa.”*
- Ebeling, U., von Cramon, D., 1992. Topography of the uncinat fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochir. (Wien)* 115, 143–148.
- Edelsbrunner, H., Mücke, E.P., 1994. Three-dimensional Alpha Shapes. *ACM Trans Graph* 13, 43–72. doi:10.1145/174462.156635
- Einstein, A., 1905. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann. Phys.* 322, 549–560. doi:10.1002/andp.19053220806
- Farquharson, S., Tournier, J.-D., Calamante, F., Fabinyi, G., Schneider-Kolsky, M., Jackson, G.D., Connelly, A., 2013. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J. Neurosurg.* 118, 1367–1377. doi:10.3171/2013.2.JNS121294

- Feigl, G.C., Hiergeist, W., Fellner, C., Schebesch, K.-M.M., Doenitz, C., Finkenzeller, T., Brawanski, A., Schlaier, J., 2014. Magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography: evaluation of anatomic accuracy of different fiber tracking software packages. *World Neurosurg.* 81, 144–150. doi:10.1016/j.wneu.2013.01.004
- Fenster, A., Chiu, B., 2005. Evaluation of Segmentation algorithms for Medical Imaging. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* 7, 7186–7189. doi:10.1109/IEMBS.2005.1616166
- Fernandez-Miranda, J.C., Rhoton, A.L., Alvarez-Linera, J., Kakizawa, Y., Choi, C., de Oliveira, E.P., 2008a. Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery* 62, 989–1026–8. doi:10.1227/01.neu.0000333767.05328.49
- Fernandez-Miranda, J.C., Rhoton, A.L., Kakizawa, Y., Choi, C., Alvarez-Linera, J., 2008b. The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study. *J Neurosurg* 108, 764–74. doi:10.3171/JNS/2008/108/4/0764
- Fernández-Miranda, J.C., Wang, Y., Pathak, S., Stefaneau, L., Verstynen, T., Yeh, F.-C., 2015. Asymmetry, connectivity, and segmentation of the arcuate fascicle in the human brain. *Brain Struct. Funct.* 220, 1665–1680. doi:10.1007/s00429-014-0751-7
- Fick, A., 1855. Ueber Diffusion. *Ann. Phys.* 170, 59–86. doi:10.1002/andp.18551700105
- Fieremans, E., De Deene, Y., Delpitte, S., Ozdemir, M.S., Achten, E., Lemahieu, I., 2008. The design of anisotropic diffusion phantoms for the validation of diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Phys. Med. Biol.* 53, 5405–5419. doi:10.1088/0031-9155/53/19/009
- Filipiak, I., Destrieux, C., Cottier, J.-P., Barantin, L., 2013. Development of an anisotropic phantom for quality improvement of DTI and tractography algorithms in clinical practice.
- Fillard, P., Descoteaux, M., Goh, A., Gouttard, S., Jeurissen, B., Malcolm, J., Ramirez-Manzanares, A., Reisert, M., Sakaie, K., Tensaouti, F., Yo, T., Mangin, J.F., Poupon, C., 2011. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *Neuroimage* 56, 220–34. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.032
- Fitzgerald, J.M., Ryan, C., Medernach, D., Krawiec, K., 2015. An Integrated Approach to Stage 1 Breast Cancer Detection, in: *Proceedings of the 2015 Annual Conference on Genetic and Evolutionary Computation, GECCO '15.* ACM, New York, NY, USA, pp. 1199–1206. doi:10.1145/2739480.2754761
- Fraher, J.P., MacConaill, M.A., 1970. Fibre bundles in the CNS revealed by polarized light. *J. Anat.* 106, 170.
- Friman, O., Farneback, G., Westin, C.-F., 2006. A Bayesian approach for stochastic white matter tractography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 25, 965–978.
- Friman, O., Westin, C.-F., 2005. Uncertainty in White Matter Fiber Tractography, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2005.* Presented at the International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 107–114. doi:10.1007/11566465_14
- Fritzsche, K.H., Laun, F.B., Meinzer, H.-P., Stieltjes, B., 2010. Opportunities and pitfalls in the quantification of fiber integrity: what can we gain from Q-ball imaging? *NeuroImage* 51, 242–251. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.007
- FSL - FslWiki [WWW Document], n.d. URL <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/> (accessed 11.16.15).
- Gaffan, D., Wilson, C.R.E., 2008. Medial temporal and prefrontal function: recent behavioural disconnection studies in the macaque monkey. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 44, 928–935. doi:10.1016/j.cortex.2008.03.005
- Garyfallidis, E., 2012. Towards an accurate brain tractography (Thesis). University of Cambridge.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., Van Der Walt, S., Descoteaux, M., Nimmo-Smith, I., 2014. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front. Neuroinformatics* 8. doi:10.3389/fninf.2014.00008
- Glover, F., 1986. Future paths for integer programming and links to artificial intelligence. *Comput. Oper. Res., Applications of Integer Programming* 13, 533–549. doi:10.1016/0305-0548(86)90048-1

- Glover, F.W., Kochenberger, G.A., 2006. *Handbook of Metaheuristics*. Springer Science & Business Media.
- Goergen, C.J., Radhakrishnan, H., Sakadžić, S., Mandeville, E.T., Lo, E.H., Sosnovik, D.E., Srinivasan, V.J., 2012. Optical coherence tractography using intrinsic contrast. *Opt. Lett.* 37, 3882–3884.
- Gray, H., Lewis, W.H., 1918. *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger, Philadelphia and New York.
- Guevara, P., Duclap, D., Poupon, C., Marrakchi-Kacem, L., Fillard, P., Le Bihan, D., Leboyer, M., Houenou, J., Mangin, J.-F., 2012. Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *NeuroImage* 61, 1083–1099. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.071
- Hanyu, H., Shindo, H., Kakizaki, D., Abe, K., Iwamoto, T., Takasaki, M., 1997. Increased Water Diffusion in Cerebral White Matter in Alzheimer's Disease. *Gerontology* 43, 343–351. doi:10.1159/000213874
- Haupt, R.L., 2000. Optimum population size and mutation rate for a simple real genetic algorithm that optimizes array factors, in: *IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium. Transmitting Waves of Progress to the Next Millennium. 2000 Digest. Held in Conjunction with: USNC/URSI National Radio Science Meeting (C. Presented at the IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium. Transmitting Waves of Progress to the Next Millennium. 2000 Digest. Held in conjunction with: USNC/URSI National Radio Science Meeting (C, pp. 1034–1037 vol.2. doi:10.1109/APS.2000.875398*
- Haupt, R.L., Haupt, S.E., 2004. *Practical Genetic Algorithms*, 2nd Edition. ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, N.J.
- Hausdorff, F., 1918. Dimension und äußeres Maß. *Math. Ann.* 79, 157–179.
- Heemskerk, A.M., Damon, B.M., 2007. Diffusion Tensor MRI Assessment of Skeletal Muscle Architecture. *Curr. Med. Imaging Rev.* 3, 152–160. doi:10.2174/157340507781386988
- Heemskerk, A.M., Strijkers, G.J., Vilanova, A., Drost, M.R., Nicolay, K., 2005. Determination of mouse skeletal muscle architecture using three-dimensional diffusion tensor imaging. *Magn. Reson. Med.* 53, 1333–1340. doi:10.1002/mrm.20476
- Hermoye, L., Saint-Martin, C., Cosnard, G., Lee, S.-K., Kim, J., Nassogne, M.-C., Menten, R., Clapuyt, P., Donohue, P.K., Hua, K., Wakana, S., Jiang, H., van Zijl, P.C.M., Mori, S., 2006. Pediatric diffusion tensor imaging: normal database and observation of the white matter maturation in early childhood. *NeuroImage* 29, 493–504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.017
- Highley, J.R., Walker, M.A., Esiri, M.M., Crow, T.J., Harrison, P.J., 2002. Asymmetry of the uncinate fasciculus: a post-mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 12, 1218–1224.
- Holland, J.H., 1975. *Adaptation in natural and artificial systems: An introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence*. U Michigan Press, Oxford, England.
- Hong, J.H., Kim, S.H., Ahn, S.H., Jang, S.H., 2009. The anatomical location of the arcuate fasciculus in the human brain: A diffusion tensor tractography study. *Brain Res. Bull.* 80, 52–55. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.05.011
- Hosey, T., Williams, G., Ansoerge, R., 2005. Inference of multiple fiber orientations in high angular resolution diffusion imaging. *Magn. Reson. Med.* 54, 1480–1489. doi:10.1002/mrm.20723
- Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., Schuman, J.S., Stinson, W.G., Chang, W., Hee, M.R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C.A., Fujimoto, J.G., 1991. Optical Coherence Tomography. *Science* 254, 1178–1181.
- Hubbard, P., Parker, G., 2009. Validation of tractography, in: Johansen-Berg, H., Behrens, T.E. (Eds.), *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to in Vivo Neuroanatomy*. Academic Press, Amsterdam, pp. 353–375.
- Innocenti, G.M., 1986. General Organization of callosal connexions in the cerebral cortex, in: *Cerebral Cortex*. Plenum Press, New York, pp. 291–353.
- Ius, T., Angelini, E., Thiebaut de Schotten, M., Mandonnet, E., Duffau, H., 2011. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: Towards a “minimal common brain.” *NeuroImage* 56, 992–1000. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.022

- Jenkinson, M., Smith, S., 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* 5, 143–156.
- Johansen-Berg, H., Behrens, T.E., 2009. *Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Academic Press.
- Kaden, E., Knösche, T.R., Anwander, A., 2007. Parametric spherical deconvolution: inferring anatomical connectivity using diffusion MR imaging. *NeuroImage* 37, 474–488. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.012
- Kier, E.L., Staib, L.H., Davis, L.M., Bronen, R.A., 2004a. Anatomic dissection tractography: a new method for precise MR localization of white matter tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 670–6.
- Kier, E.L., Staib, L.H., Davis, L.M., Bronen, R.A., 2004b. MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer’s loop of the optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 677–91.
- Kim, H.J., Kim, S.J., Kim, H.S., Choi, C.G., Kim, N., Han, S., Jang, E.H., Chung, S.J., Lee, C.S., 2013. Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson’s disease. *Neurosci. Lett.* 550, 64–68. doi:10.1016/j.neulet.2013.06.050
- Klingler, J., 1935. Erleichterung der makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 36, 247–256.
- Knösche, T.R., Anwander, A., Liptrot, M., Dyrby, T.B., 2015a. Validation of tractography: Comparison with manganese tracing: Validation of Tractography With Manganese Tracing. *Hum. Brain Mapp.* n/a-n/a. doi:10.1002/hbm.22902
- Knösche, T.R., Anwander, A., Liptrot, M., Dyrby, T.B., 2015b. Validation of tractography: Comparison with manganese tracing. *Hum. Brain Mapp.* doi:10.1002/hbm.22902
- Koch, M.A., Norris, D.G., Hund-Georgiadis, M., 2002. An Investigation of Functional and Anatomical Connectivity Using Magnetic Resonance Imaging. *NeuroImage* 16, 241–250. doi:10.1006/nimg.2001.1052
- Larsen, L., Griffin, L.D., GRäbel, D., Witte, O.W., Axer, H., 2007. Polarized light imaging of white matter architecture. *Microsc. Res. Tech.* 70, 851–863. doi:10.1002/jemt.20488
- Latt, J., Nilsson, M., Rydhog, A., Wirestam, R., Stahlberg, F., Brockstedt, S., 2007. Effects of restricted diffusion in a biological phantom: a q-space diffusion MRI study of asparagus stems at a 3T clinical scanner. *MAGMA* 20, 213–22. doi:10.1007/s10334-007-0085-z
- Laun, F.B., Huff, S., Stieltjes, B., 2009. On the effects of dephasing due to local gradients in diffusion tensor imaging experiments: relevance for diffusion tensor imaging fiber phantoms. *Magn. Reson. Imaging* 27, 541–548. doi:10.1016/j.mri.2008.08.011
- Lawes, I.N.C., Barrick, T.R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D.R., Song, M., Clark, C.A., 2008. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *NeuroImage* 39, 62–79. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.041
- Lazar, M., Alexander, A.L., 2005. Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC). *NeuroImage* 24, 524–532. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.050
- Lazar, M., Weinstein, D.M., Tsuruda, J.S., Hasan, K.M., Arfanakis, K., Meyerand, M.E., Badie, B., Rowley, H.A., Haughton, V., Field, A., Alexander, A.L., 2003. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum. Brain Mapp.* 18, 306–321. doi:10.1002/hbm.10102
- Le Bihan, D., 2014. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. *EMBO Mol. Med.* 6, 569–573. doi:10.1002/emmm.201404055
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., Laval-Jeantet, M., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161, 401–407. doi:10.1148/radiology.161.2.3763909
- Leprince, Y., Schmitt, B., Chaillou, É., Destrieux, C., Barantin, L., Vignaud, A., Rivière, D., Poupon, C., 2015. Optimization of sample preparation for MRI of formaldehyde-fixed brains.
- Lerman, I.-C., Ngouenet, R.F., 1995. Algorithmes génétiques séquentiels et parallèles pour une représentation affine des proximités (Research Report No. RR-2570). INRIA.

- Levine, B., Black, S.E., Cabeza, R., Sinden, M., McIntosh, A.R., Toth, J.P., Tulving, E., Stuss, D.T., 1998. Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 10), 1951–1973.
- Lin, C.P., Tseng, W.Y., Cheng, H.C., Chen, J.H., 2001. Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts. *Neuroimage* 14, 1035–47. doi:10.1006/nimg.2001.0882
- Lin, C.P., Wedeen, V.J., Chen, J.H., Yao, C., Tseng, W.Y., 2003. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and ex vivo phantoms. *Neuroimage* 19, 482–95.
- Liu, G., Chen, Z., 2013. Optical Coherence Tomography for Brain Imaging, in: Madsen, S.J. (Ed.), *Optical Methods and Instrumentation in Brain Imaging and Therapy*, Bioanalysis. Springer New York, pp. 157–172.
- Low, R.N., Gurney, J., 2007. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 25, 848–858. doi:10.1002/jmri.20864
- Ludwig, E., Klingler, J., 1956. *atlas humani cerebri*. Karger, S, Basel, New York.
- Magnain, C., Augustinack, J.C., Reuter, M., Wachinger, C., Frosch, M.P., Ragan, T., Akkin, T., Wedeen, V.J., Boas, D.A., Fischl, B., 2014. Blockface histology with optical coherence tomography: A comparison with Nissl staining. *NeuroImage* 84, 524–533. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.072
- Maier-Hein, K., Neher, P., Houde, J.-C., Cote, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., Chamberland, M., Yeh, F.-C., Lin, Y.C., Ji, Q., Reddick, W.E., Glass, J.O., Chen, D.Q., Feng, Y., Gao, C., Wu, Y., Ma, J., Renjie, H., Li, Q., Westin, C.-F., Deslauriers-Gauthier, S., Gonzalez, J.O.O., Paquette, M., St-Jean, S., Girard, G., Rheault, F., Sidhu, J., Tax, C.M.W., Guo, F., Mesri, H.Y., David, S., Froeling, M., Heemskerk, A.M., Leemans, A., Bore, A., Pinsard, B., Bedetti, C., Desrosiers, M., Brambati, S., Doyon, J., Sarica, A., Vasta, R., Cerasa, A., Quattrone, A., Yeatman, J., Khan, A.R., Hodges, W., Alexander, S., Romascano, D., Barakovic, M., Auria, A., Esteban, O., Lemkaddem, A., Thiran, J.-P., Cetingul, H.E., Odry, B.L., Mailhe, B., Nadar, M., Pizzagalli, F., Prasad, G., Villalon-Reina, J., Galvis, J., Thompson, P., Requejo, F., Laguna, P., Lacerda, L., Barrett, R., Dell’Acqua, F., Catani, M., Petit, L., Caruyer, E., Daducci, A., Dyrby, T., Holland-Letz, T., Hilgetag, C., Stieltjes, B., Descoteaux, M., 2016. Tractography-based connectomes are dominated by false-positive connections. *bioRxiv* 84137. doi:10.1101/084137
- Makris, N., Kennedy, D.N., McInerney, S., Sorensen, A.G., Wang, R., Caviness, V.S., Pandya, D.N., 2005. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 15, 854–69.
- Malcolm, J.G., Shenton, M.E., Rathi, Y., 2010. Filtered multi-tensor tractography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1664–1675. doi:10.1109/TMI.2010.2048121
- Martino, J., De Witt Hamer, P.C., Berger, M.S., Lawton, M.T., Arnold, C.M., de Lucas, E.M., Duffau, H., 2013. Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study. *Brain Struct. Funct.* 218, 105–121. doi:10.1007/s00429-012-0386-5
- Martino, J., De Witt Hamer, P.C., Vergani, F., Brogna, C., de Lucas, E.M., Vázquez-Barquero, A., García-Porrero, J.A., Duffau, H., 2011. Cortex-sparing fiber dissection: an improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *J. Anat.* 219, 531–541. doi:10.1111/j.1469-7580.2011.01414.x
- McNab, J.A., Edlow, B.L., Witzel, T., Huang, S.Y., Bhat, H., Heberlein, K., Feiweier, T., Liu, K., Keil, B., Cohen-Adad, J., Tisdall, M.D., Folkerth, R.D., Kinney, H.C., Wald, L.L., 2013. The Human Connectome Project and beyond: initial applications of 300 mT/m gradients. *NeuroImage* 80, 234–245. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.074
- Meynert, T., 1888. *Psychiatrie : clinique des maladies du cerveau antérieur, basée sur sa structure, ses fonctions et sa nutrition*.
- Michalewicz, Z., 1994. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs* (2Nd, Extended Ed.). Springer-Verlag New York, Inc., New York, NY, USA.

- Miklossy, J., Van der Loos, H., 1991. The long-distance effects of brain lesions: visualization of myelinated pathways in the human brain using polarizing and fluorescence microscopy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 50, 1–15.
- Mitter, C., Jakab, A., Brugger, P.C., Ricken, G., Gruber, G.M., Bettelheim, D., Scharrer, A., Langs, G., Hainfellner, J.A., Prayer, D., Kasprian, G., 2015. Validation of In utero Tractography of Human Fetal Commissural and Internal Capsule Fibers with Histological Structure Tensor Analysis. *Front. Neuroanat.* 9. doi:10.3389/fnana.2015.00164
- Mori, S., 2007. Introduction to diffusion tensor imaging. Elsevier, Amsterdam ; Boston.
- Mori, S., Crain, B.J., 2005. MRI atlas of human white matter. Elsevier, Amsterdam ; Boston.
- Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P., van Zijl, P.C., 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 45, 265–269.
- Mori, S., van Zijl, P.C.M., 2002. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 15, 468–480. doi:10.1002/nbm.781
- Moritz-Gasser, S., Herbet, G., Duffau, H., 2013. Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: a brain electrostimulation study. *Neuropsychologia* 51, 1814–1822. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.007
- Mormina, E., Longo, M., Arrigo, A., Alafaci, C., Tomasello, F., Calamuneri, A., Marino, S., Gaeta, M., Vinci, S.L., Granata, F., 2015. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in High-Grade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 36, 1853–1858. doi:10.3174/ajnr.A4368
- Moussavi-Biugui, A., Stieltjes, B., Fritzsche, K., Semmler, W., Laun, F.B., 2011. Novel spherical phantoms for Q-ball imaging under in vivo conditions. *Magn. Reson. Med.* 65, 190–194. doi:10.1002/mrm.22602
- Neher, P.F., Laun, F.B., Stieltjes, B., Maier-Hein, K.H., 2014. Fiberfox: Facilitating the creation of realistic white matter software phantoms. *Magn. Reson. Med.* 72, 1460–1470. doi:10.1002/mrm.25045
- Nestor, P.G., Kubicki, M., Gurrera, R.J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2004. Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Neuropsychology* 18, 629–37. doi:10.1037/0894-4105.18.4.629
- Nissl, F., Mott, F.W. (Frederick W., King's College London, 1894. Ueber eine neue Untersuchungsmethode des Centralorgans speciell zur Feststellung der Localisation der Nervenzellen : Vortrag gehalten bei der Versammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte in Baden-Baden am 3. Juni 1894. Coblenz : W. Groos.
- Nowostawski, M., Poli, R., n.d. Parallel genetic algorithm taxonomy. 1999 Third Int. Conf. Knowl.-Based Intell. Inf. Eng. Syst. Proc. Cat No99TH8410.
- Ochs, S., Sabri, M.I., Johnson, J., 1969. Fast transport system of materials in mammalian nerve fibers. *Science* 163, 686–687.
- Otsu, N., 1975. A threshold selection method from gray-level histograms. *Autom. J. IFAC Int. Fed. Autom. Control.*
- Özarlan, E., Komlosh, M.E., Lizak, M.J., Horkay, F., Basser, P.J., 2011. Double pulsed field gradient (double-PFG) MR imaging (MRI) as a means to measure the size of plant cells. *Magn. Reson. Chem.* 49, S79–S84. doi:10.1002/mrc.2797
- Palm, C., Axer, M., Grassel, D., Dammers, J., Lindemeyer, J., Zilles, K., Pietrzyk, U., Amunts, K., 2010. Towards Ultra-High Resolution Fibre Tract Mapping of the Human Brain - Registration of Polarised Light Images and Reorientation of Fibre Vectors. *Front Hum Neurosci* 4, 9. doi:10.3389/neuro.09.009.2010
- Parker, G.J.M., Alexander, D.C., 2003. Probabilistic Monte Carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information. *Inf. Process. Med. Imaging Proc. Conf.* 18, 684–695.
- Perrin, M., Poupon, C., Cointepas, Y., Rieul, B., Golestani, N., Pallier, C., Rivière, D., Constantinesco, A., Le Bihan, D., Mangin, J.F., 2005a. Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories. *Inf. Process. Med. Imaging Proc. Conf.* 19, 52–63.

- Perrin, M., Poupon, C., Rieul, B., Leroux, P., Constantinesco, A., Mangin, J.F., Lebihan, D., 2005b. Validation of q-ball imaging with a diffusion fibre-crossing phantom on a clinical scanner. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360, 881–91. doi:10.1098/rstb.2005.1650
- Perrone, D., Jeurissen, B., Aelterman, J., Roine, T., Sijbers, J., Pizurica, A., Leemans, A., Philips, W., 2016. D-BRAIN: Anatomically Accurate Simulated Diffusion MRI Brain Data. *PloS One* 11, e0149778. doi:10.1371/journal.pone.0149778
- Pierpaoli, C., Basser, P.J., 1996. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36, 893–906. doi:10.1002/mrm.1910360612
- Poupon, C., Bloch, I., 1999. Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale = Tracking of white matter fiber bundles for the study of cerebral connectivity [WWW Document]. URL <http://cat.inist.fr/%3FaModele%3DafficheN&cpsid%3D14195903> (accessed 2.26.17).
- Poupon, C., Rieul, B., Kezele, I., Perrin, M., Poupon, F., Mangin, J.F., 2008a. New diffusion phantoms dedicated to the study and validation of high-angular-resolution diffusion imaging (HARDI) models. *Magn Reson Med* 60, 1276–83. doi:10.1002/mrm.21789
- Poupon, C., Rieul, B., Kezele, I., Perrin, M., Poupon, F., Mangin, J.F., 2008b. New diffusion phantoms dedicated to the study and validation of high-angular-resolution diffusion imaging (HARDI) models. *Magn Reson Med* 60, 1276–83. doi:10.1002/mrm.21789
- Pujol, S., Wells, W., Pierpaoli, C., Brun, C., Gee, J., Cheng, G., Vemuri, B., Commowick, O., Prima, S., Stamm, A., Goubran, M., Khan, A., Peters, T., Neher, P., Maier-Hein, K.H., Shi, Y., Tristan-Vega, A., Veni, G., Whitaker, R., Styner, M., Westin, C.-F., Gouttard, S., Norton, I., Chauvin, L., Mamata, H., Gerig, G., Nabavi, A., Golby, A., Kikinis, R., 2015. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery: The DTI Challenge on Tractography for Neurosurgery. *J. Neuroimaging* n/a-n/a. doi:10.1111/jon.12283
- Pullens, P., Roebroek, A., Goebel, R., 2010a. Ground truth hardware phantoms for validation of diffusion-weighted MRI applications. *J Magn Reson Imaging* 32, 482–8. doi:10.1002/jmri.22243
- Pullens, P., Roebroek, A., Goebel, R., 2010b. Ground truth hardware phantoms for validation of diffusion-weighted MRI applications. *J Magn Reson Imaging* 32, 482–8. doi:10.1002/jmri.22243
- RYLANDER, S., 2002. Optimal population size and the genetic algorithm. *Population*.
- S. Jbabdi, P.B., 2004. A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. 2004 2nd IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging Macro Nano 1, 1024–1027 Vol. 1. doi:10.1109/ISBI.2004.1398715
- San-Jose-Revuelta, L.M., Martin-Fernandez, M., Alberola-Lopez, C., 2008. A GA-based Approach for Parameter Estimation in DT-MRI Tracking Algorithms. *Lect. Notes Eng. Comput. Sci.* 2170, 731–736.
- Savadjiev, P., Campbell, J.S.W., Pike, G.B., Siddiqi, K., 2006. 3D curve inference for diffusion MRI regularization and fibre tractography. *Med. Image Anal.* 10, 799–813. doi:10.1016/j.media.2006.06.009
- Schmahmann, J.D., Pandya, D., 2009. *Fiber pathways of the brain*. Oxford University Press.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 2006. *Fiber Pathways of the Brain*. Oxford University Press USA.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H.E., de Crespigny, A.J., Wedeen, V.J., 2007. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain J. Neurol.* 130, 630–653. doi:10.1093/brain/awl359
- Schmierer, K., Wheeler-Kingshott, C.A., Boulby, P.A., Scaravilli, F., Altmann, D.R., Barker, G.J., Tofts, P.S., Miller, D.H., 2007. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage* 35, 467–77. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.010
- Schmitt, F.O., Bear, R.S., 1937. The optical properties of vertebrate nerve axons as related to fiber size. *J. Cell. Comp. Physiol.* 9, 261–273. doi:10.1002/jcp.1030090209

- Seehaus, A., Roebroek, A., Bastiani, M., Fonseca, L., Bratzke, H., Lori, N., Vilanova, A., Goebel, R., Galuske, R., 2015. Histological validation of high-resolution DTI in human post mortem tissue. *Front. Neuroanat.* 9. doi:10.3389/fnana.2015.00098
- Seehaus, A.K., Roebroek, A., Chiry, O., Kim, D.-S., Ronen, I., Bratzke, H., Goebel, R., Galuske, R.A.W., 2013. Histological Validation of DW-MRI Tractography in Human Postmortem Tissue. *Cereb. Cortex* 23, 442–450. doi:10.1093/cercor/bhs036
- Shepherd, T.M., Thelwall, P.E., Stanisiz, G.J., Blackband, S.J., 2009. Aldehyde fixative solutions alter the water relaxation and diffusion properties of nervous tissue. *Magn. Reson. Med.* 62, 26–34. doi:10.1002/mrm.21977
- Shimony, J.S., McKinstry, R.C., Akbudak, E., Aronovitz, J.A., Snyder, A.Z., Lori, N.F., Cull, T.S., Conturo, T.E., 1999. Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology* 212, 770–784. doi:10.1148/radiology.212.3.r99au51770
- Stejskal, E.O., Tanner, J.E., 1965. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys.* 42, 288–292. doi:10.1063/1.1695690
- Taha, A.A., Hanbury, A., 2015. Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool. *BMC Med. Imaging* 15. doi:10.1186/s12880-015-0068-x
- Takechi, M., Tokunaga, T., 1993. Evolving hardware with genetic learning: A first step towards building a Darwin machine, in: *From Animals to Animats 2: Proceedings of the Second International Conference on Simulation of Adaptive Behavior*. The MIT Press, pp. 417–424.
- Tax, C.M.W., Jeurissen, B., Vos, S.B., Viergever, M.A., Leemans, A., 2014. Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. *NeuroImage* 86, 67–80. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.067
- Tim B Dyrby, L.V.S., 2007. Validation of in vitro probabilistic tractography. *NeuroImage* 37, 1267–77. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.022
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A., 2012. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 22, 53–66. doi:10.1002/ima.22005
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A., 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 35, 1459–1472. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.016
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D.G., Connelly, A., 2004. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 23, 1176–1185. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.037
- Tournier, J.-D., Calamante, F., King, M.D., Gadian, D.G., Connelly, A., 2002. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations. *Magn. Reson. Med.* 47, 701–708.
- Tournier, J.-D., Yeh, C.-H., Calamante, F., Cho, K.-H., Connelly, A., Lin, C.-P., 2008. Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *NeuroImage* 42, 617–625. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.002
- Tuch, D.S., 2004. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 52, 1358–72. doi:10.1002/mrm.20279
- Tuch, D.S., Reese, T.G., Wiegell, M.R., Makris, N., Belliveau, J.W., Wedeen, V.J., 2002. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn. Reson. Med.* 48, 577–582. doi:10.1002/mrm.10268
- Ture, U., Yasargil, M.G., Friedman, A.H., Al-Mefty, O., 2000. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery* 47, 417–26–7.
- Van Batenburg, F.H.D., Gulyaev, A.P., Pleij, C.W.A., 1995. An APL-programmed genetic algorithm for the prediction of RNA secondary structure. *J. Theor. Biol.* 174, 269–280. doi:10.1006/jtbi.1995.0098
- van Gelderen, P., de Vleeschouwer, M.H., DesPres, D., Pekar, J., van Zijl, P.C., Moonen, C.T., 1994. Water diffusion and acute stroke. *Magn. Reson. Med.* 31, 154–163.
- Von Der Heide, R.J., Skipper, L.M., Klobusicky, E., Olson, I.R., 2013. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 136, 1692–1707. doi:10.1093/brain/awt094

- Von Economo, C., 1927. *L'architecture cellulaire normale de l'écorce cérébrale*. Masson, Paris.
- Wang, H., Black, A.J., Zhu, J., Stigen, T.W., Al-Qaisi, M.K., Netoff, T.I., Abosch, A., Akkin, T., 2011. Reconstructing micrometer-scale fiber pathways in the brain: multi-contrast optical coherence tomography based tractography. *Neuroimage* 58, 984–92. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.005
- Wang, H., Zhu, J., Akkin, T., 2014. Serial optical coherence scanner for large-scale brain imaging at microscopic resolution. *NeuroImage* 84, 1007–1017. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.063
- Wernicke, C., 1874. *Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Max Cohn & Weigert, Breslau.
- Wolman, M., 1970. On the use of polarized light in pathology. *Pathol. Annu.* 5, 381–416.
- Wu, X., Xu, Q., Xu, L., Zhou, J., Anderson, A.W., Ding, Z., 2009. Genetic white matter fiber tractography with global optimization. *J. Neurosci. Methods* 184, 375–379. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.07.032
- Yasmin, H., Nakata, Y., Aoki, S., Abe, O., Sato, N., Nemoto, K., Arima, K., Furuta, N., Uno, M., Hirai, S., Masutani, Y., Ohtomo, K., 2008. Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Neuroradiology* 50, 293–299. doi:10.1007/s00234-007-0353-7
- Yeh, F.-C., Verstynen, T.D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J.C., Tseng, W.-Y.I., 2013. Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy. *PLoS ONE* 8, e80713. doi:10.1371/journal.pone.0080713
- Yeh, F.-C., Wedeen, V.J., Tseng, W.-Y.I., 2010. Generalized q-sampling imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1626–1635. doi:10.1109/TMI.2010.2045126
- Yendiki, A., Panneck, P., Srinivasan, P., Stevens, A., Zöllei, L., Augustinack, J., Wang, R., Salat, D., Ehrlich, S., Behrens, T., Jbabdi, S., Gollub, R., Fischl, B., 2011. Automated Probabilistic Reconstruction of White-Matter Pathways in Health and Disease Using an Atlas of the Underlying Anatomy. *Front. Neuroinformatics* 5. doi:10.3389/fninf.2011.00023
- Zemmoura, I., Blanchard, E., Raynal, P.-I., Rousselot-Denis, C., Destrieux, C., Velut, S., 2016. How Klingler's dissection permits exploration of brain structural connectivity? An electron microscopy study of human white matter. *Brain Struct. Funct.* 221, 2477–2486. doi:10.1007/s00429-015-1050-7
- Zemmoura, I., Serres, B., Andersson, F., Barantin, L., Tauber, C., Filipiak, I., Cottier, J.-P., Venturini, G., Destrieux, C., 2014. FIBRASCAN: A novel method for 3D white matter tract reconstruction in MR space from cadaveric dissection. *NeuroImage* 103C, 106–118. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.016
- Zhang, Y., Sakamoto, M., Furutani, H., 2008. Effects of Population Size and Mutation Rate on Results of Genetic Algorithm, in: *Proceedings of the 2008 Fourth International Conference on Natural Computation - Volume 01, ICNC '08*. IEEE Computer Society, Washington, DC, USA, pp. 70–75. doi:10.1109/ICNC.2008.345

Production scientifique

Congrès internationaux

Sta, M., and al. “Optimisation par algorithme génétique des paramètres de reconstruction en tractographie IRM”, *1er Forum Franco-québécois d’innovation en santé*, Polytechnique Montréal, Canada (11-12 octobre 2016).

Sta, M., and al. “Evaluation of diffusion tractography reconstructions on 3D phantom using laser scanner acquisition as ground truth”, *Human Brain Mapping*, Geneva, Switzerland (26-30 juin 2016).

Papiers

Sta, M., Zemmoura, I., Prontera, A., Andersson, F., Serres, B., Filipiak, I., Barantin, L., Shmitt, B., Poupon, C., Venturini, G., Destrieux, C., 2017. A method for comparing multiple representations of the trunk of white matter tracts. *Brain Struct. Funct.* “En revision”.

Sta, M., Serres, B., Andersson, F., Zemmoura, I., Prontera, A., Filipiak, I., Barantin, L., Poupon, C., Venturini, G., Destrieux, C., 2017. Optimization of MRI Tractography parameters using Genetic algorithm and laser-scanned ground truths. “En rédaction”.

Liste des annexes

- Annexe A : Optimisation manuelle des paramètres 217
- Annexe B : Dissection du cerveau post mortem 220
- Annexe C : Reconstruction HARDI 222
- Annexe D : Algorithme génétique..... 223
- Annexe E : Interface graphique « TractoRecon » (PyQT5) 225

Annexe A : Optimisation manuelle des paramètres

A.1 Seuils de binarisation des cartes de probabilité

A.1.1 Faisceau AF

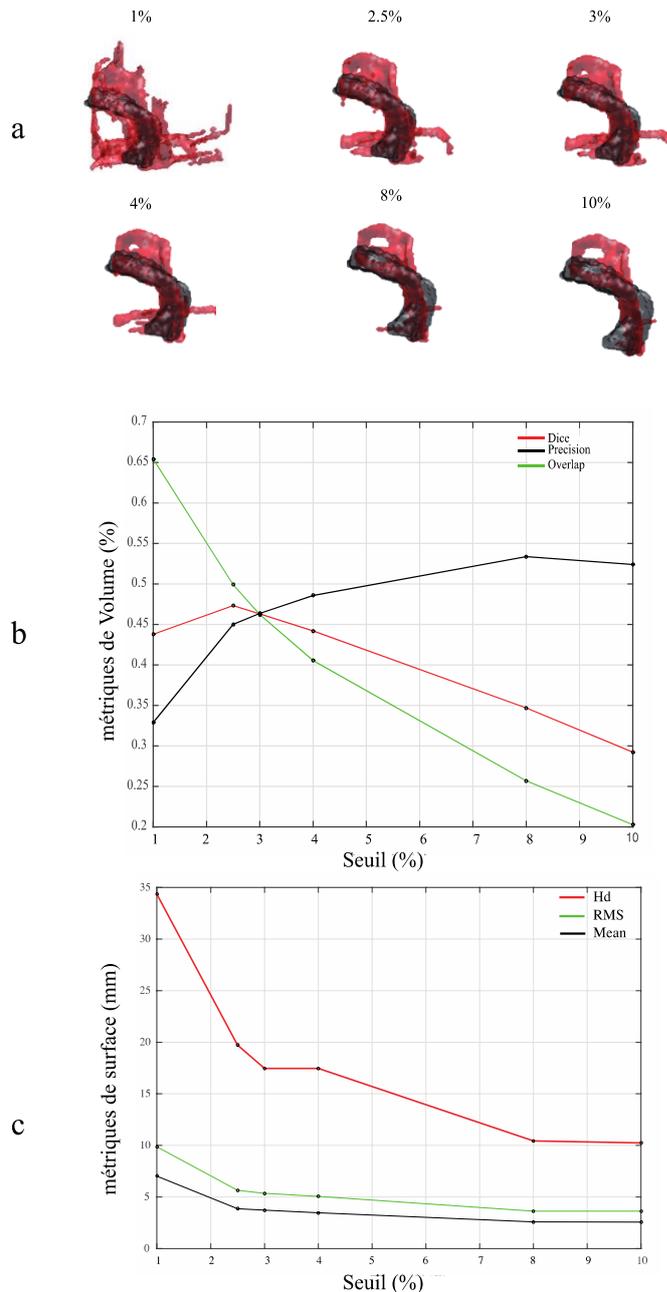


Figure A-1. Faisceau AF : (a): Variation du seuil de binarisation des volumes de la tractographie probabiliste (Probtrackx, rouge) de 1% à 10% superposés au volume de la vérité terrain (gris foncé)

(b): Courbes des métriques de volume en fonction des seuils ; 2,5% maximise la valeur de Dice et donne un bon compromis entre précision et rappel.

(c): Courbes des métriques de surface en fonction des seuils. Un seuil de 8% minimise les métriques de surface et représente donc le meilleur seuil pour la comparaison surfacique. Cependant, ce seuil n'est pas optimal pour la comparaison de volume car il produit seulement une bonne valeur de précision.

La même approche a été appliquée au faisceau UF donnant un seuil optimal de 4% maximisant la valeur de Dice.

A.1.2 Faisceau U1

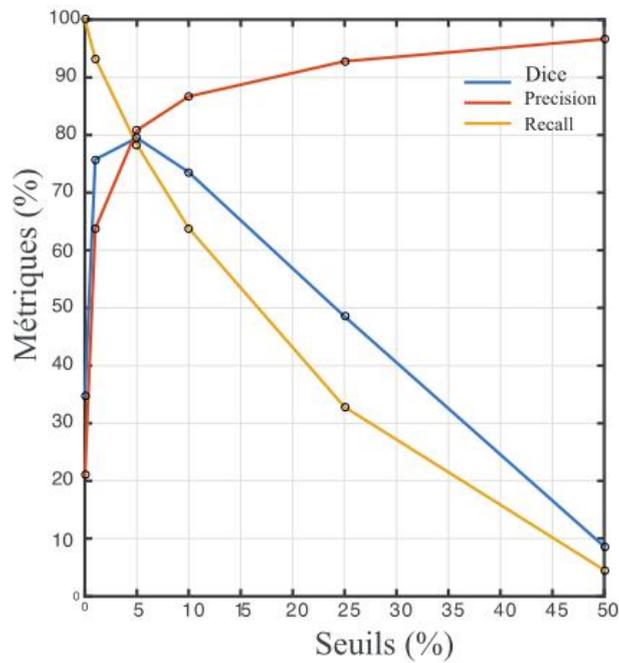
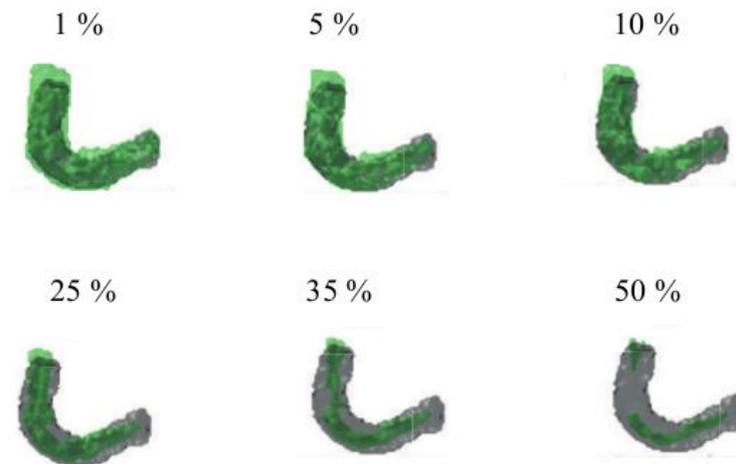


Figure A-2 : Faisceau U1 :

(Haut): Variation du seuil de binarisation des volumes de la tractographie probabiliste (Protrackx, vert) de 1% à 50% superposés au volume de la vérité terrain (gris foncé).

(Bas): Courbes des métriques de volume en fonction des seuils ; 5% maximise la valeur de Dice et donne le bon compromis entre la précision et le rappel.

A.2 Seuils de binarisation des cartes de probabilité

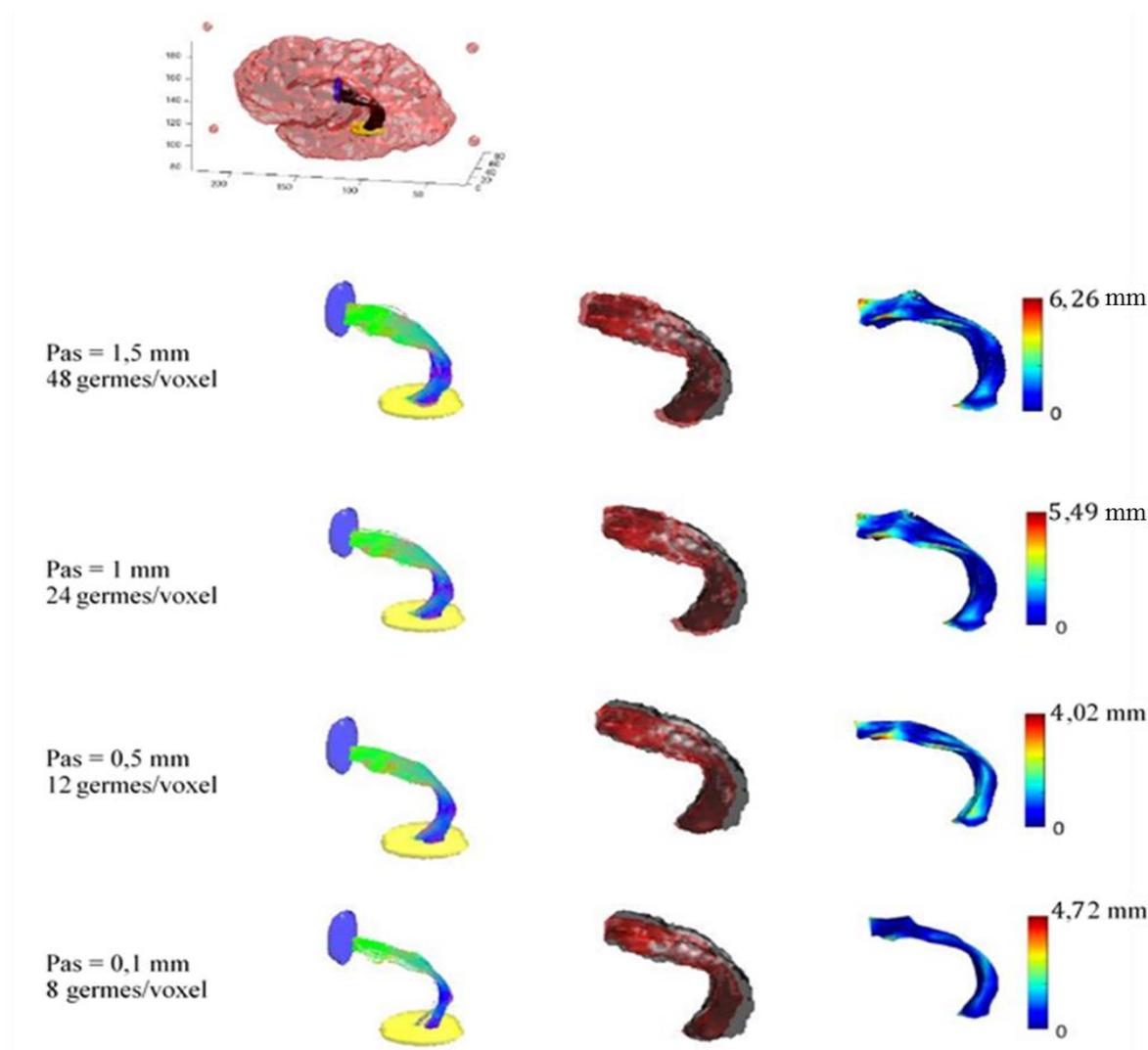


Figure A-3 : Faisceau AF

Colonne a :

de haut en bas : représentation en 3D d'une vue latérale montrant l'image IRM pondérée en T1 de l'hémisphère incluant les billes repères (rouge) ainsi que le volume de la vérité terrain du faisceau AF recalé (noir); *streamlines* sélectionné par les ROIs (en jaune et en bleu) issues des différentes configurations des paramètres Pas et nombre de germes par voxel (couleurs codées par direction préférentielle de diffusion)

Colonne b :

comparaison volume-volume : le maillage scanné au scanner laser voxelisé (noir) a été utilisé comme vérité terrain. Les transformations en volumes des *streamlines* obtenues à partir de l'algorithme EuDX/CSD (rouge) ont été superposées à cette vérité terrain.

Colonne c :

comparaison surface-surface : le maillage scanné au scanner laser (noir) a été utilisé comme vérité terrain. Les distances plus proches séparant les surfaces transformées à partir des données de la tractographie de la surface de la vérité terrain apparaissent en couleurs (Bleu : distance minimale, Rouge : distance maximale (Hd)).

Annexe B : Dissection du cerveau post mortem

B.1 Hémisphère gauche

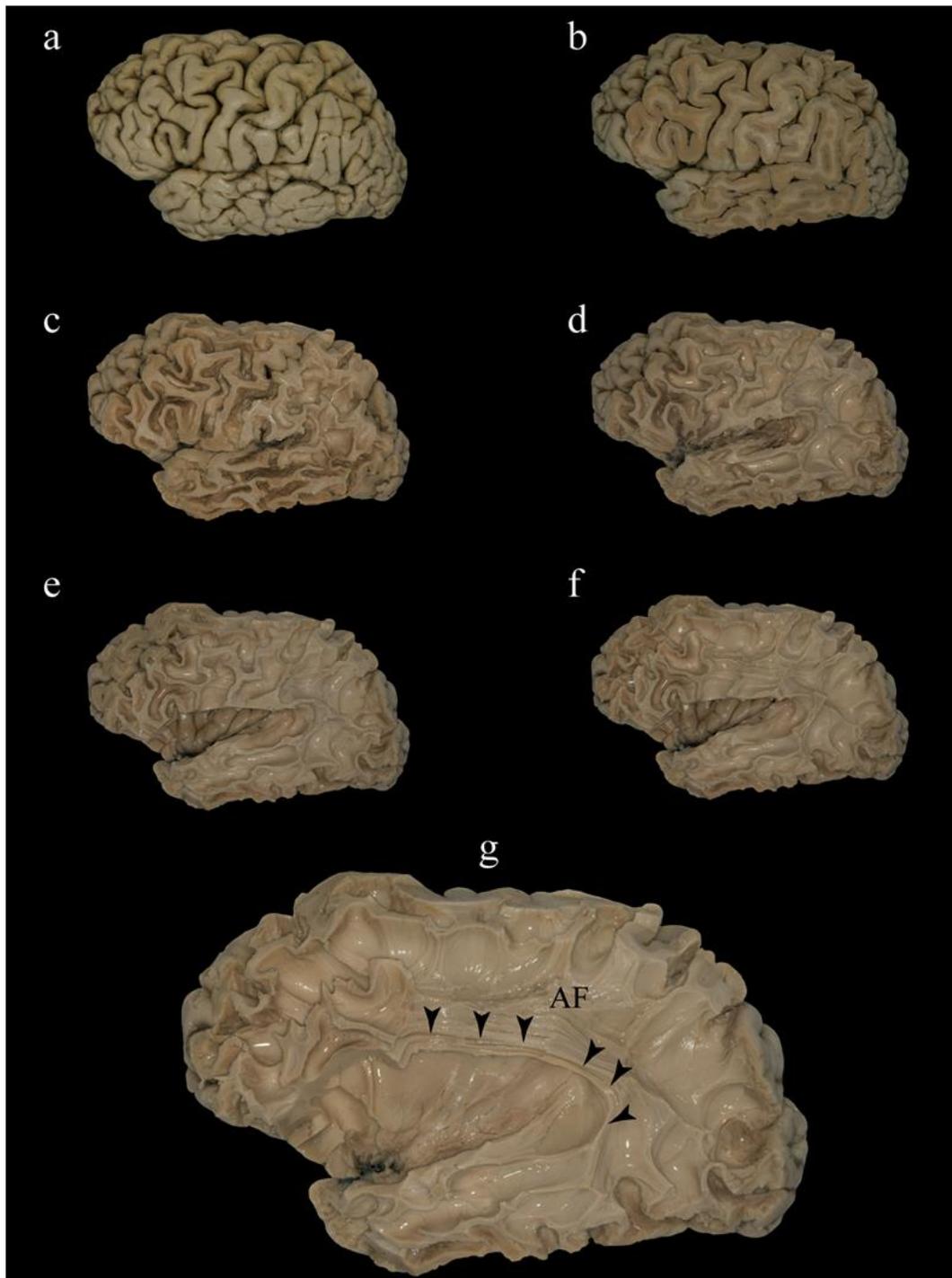


Figure B-1. Dissection selon Klingler itérative de (a) surface 0 avant toute dissection jusqu'à apparition des fibres du faisceau AF (g) de l'hémisphère gauche.

B.2 Hémisphère droit

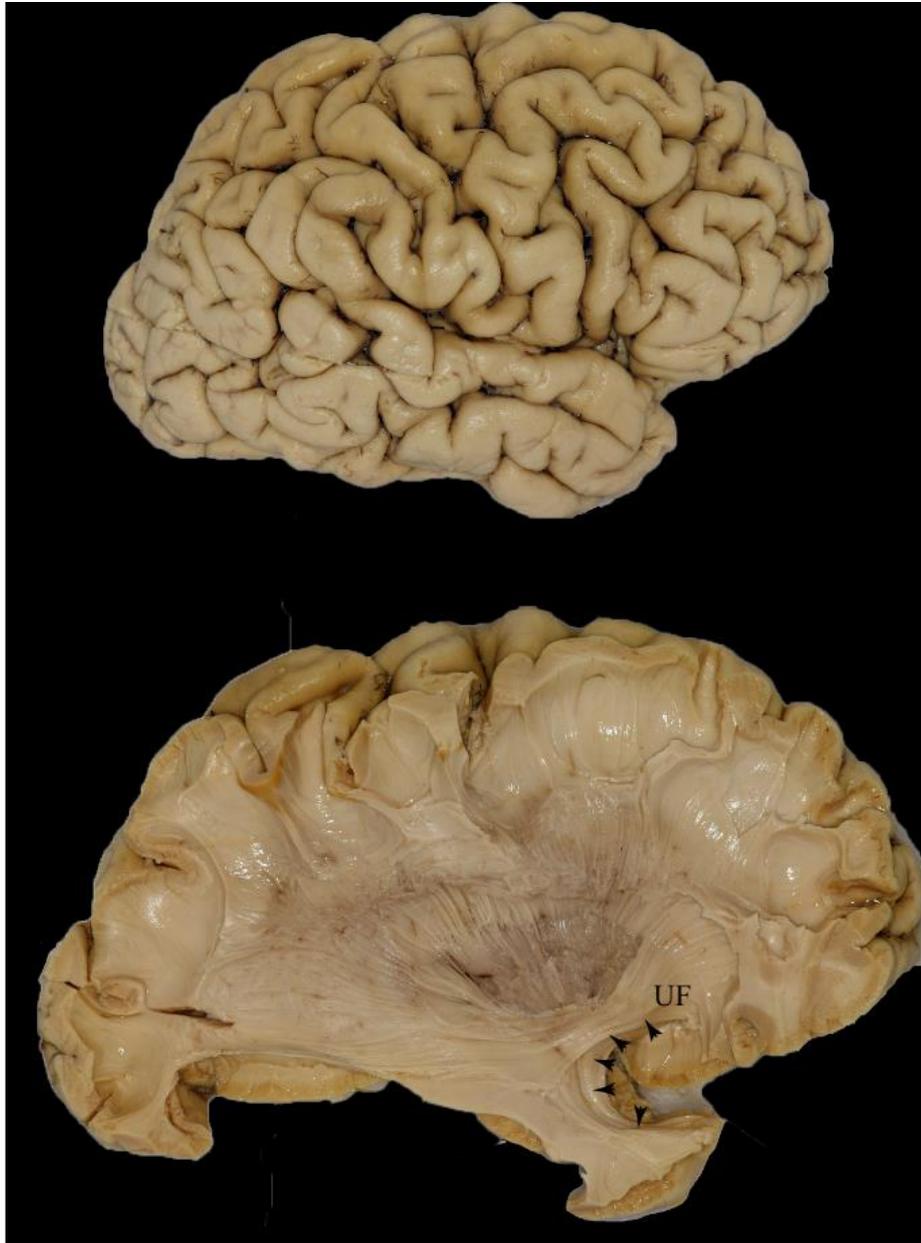


Figure B-2. Dissection selon Klingler itérative de surface 0 (en haut) avant toute dissection jusqu'à apparition des fibres du faisceau UF (en bas) de l'hémisphère droit.

Annexe C : Reconstruction HARDI

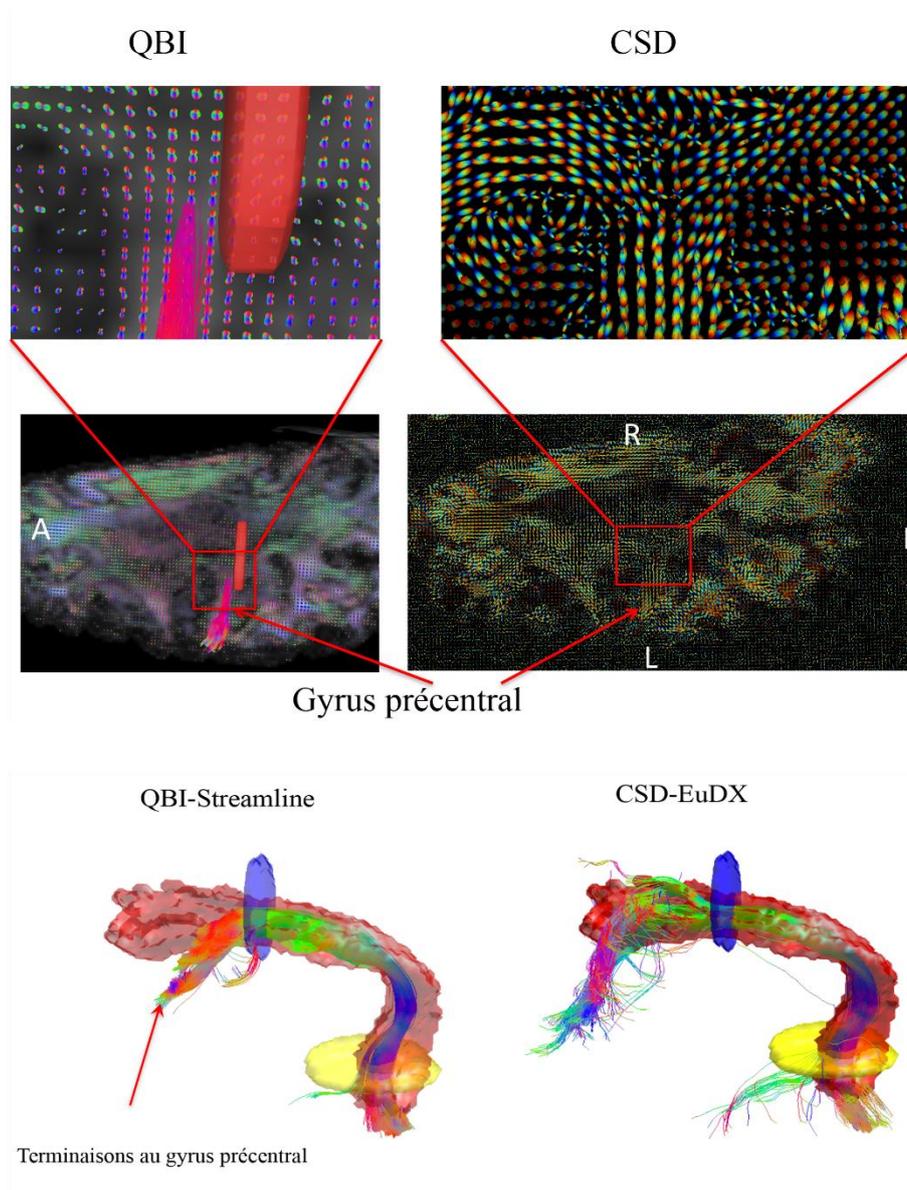


Figure C-1 : (haut) : reconstruction des ODFs par les méthodes CSD et QBI de l'hémisphère gauche. Les ODFs de la méthode QBI apparaissent lisses et évasées tandis que celles de la méthode CSD sont beaucoup mieux résolues permettant ainsi une meilleure distinction des croisements de fibres.

(Bas) : reconstruction par tractographie du faisceau AF utilisant les deux approches QBI et CSD. Toutes les fibres reconstruites par QBI-Streamline convergent vers le gyrus précentral alors que celles reconstruites par CSD-EuDX convergent vers la *pars opercularis*. Le volume rouge correspond à la vérité terrain reconstruite par le scanner laser, les régions en bleu et jaune sont les ROIs.

Annexe D : Algorithme génétique

D1. Algorithme

Npar ← nombre de paramètres à optimiser

Popsiz ← taille de la population (nombre d'individus)

Mutation ← pourcentage de mutation

Nmut ← nombre d'individu à muter = partie entière de: ((Popsiz-1) ×Npar×Mutation)

Sélection ← pourcentage de sélection pour croisement (50%)

Max_it ← nombre maximal d'itérations

Keep ← nombre d'individu à garder = Sélection × Popsiz

- Génération de la population initiale
 - Paramètres: FA, PA, AN... Générés aléatoirement selon la loi uniforme
- Evaluation des individus (Dice)
 - Tri des individus
 - Sélection (50 % parmi les meilleurs)
 - Les individus non sélectionnés vont être remplacés par une nouvelle génération
- **Tant que** (n<Max_it) ou (Dice<0.99) **faire**
 - **Appariement**
 - Sélection des parents à appairer parmi les meilleurs sélectionnés précédemment. « Roulette wheel » avec pondération des rangs.
 - **Croisement**
 - Génération aléatoire de α (point de croisement)
 - Evolution du paramètre sélectionné (point de croisement) par extrapolation:
 $p_{new1} = p_{ma} - \beta (p_{ma} - p_{pa})$ and $p_{new2} = p_{pa} + \beta (p_{ma} - p_{pa})$
 Avec p_m = paramètre de la mère et p_f = paramètre du père,
 p_{new1} et p_{new2} = paramètres des descendants. β est généré aléatoirement dans l'intervalle [0 1].
 - Permutation (mélange) des paramètres des parents de part et d'autre du point de croisement : chaque couple produit deux nouveaux individus.
 - **Mutation** (Appliquée de façon aléatoire à toute la population sauf au meilleur individu (élitisme))
 - Sélection aléatoire des paramètres à muter parmi toute la population, à l'exception du meilleur:
 - La mutation est appliquée en générant une nouvelle valeur, uniformément répartie dans l'intervalle des paramètres sélectionnés.
 - Test de convergence
- **Fin tant que**

D2. Temps de calcul parallèle de l'AG

Population	12	24	36	
	Temps [std]	Temps [std]	Temps [std]	
Mutation	5%	4h [± 43 min]	1h28 min [±13 min]	1h20 min [±22 min]
	10%	3h50 min [± 51 min]	1h22 min [±14 min]	1h22 min [±12 min]
	20%	3h24 min [± 48 min]	1h35 min [±11 min]	1h22 min [±11 min]
	30%	2h12 min [± 25 min]	1h17 min [±15 min]	1h17 min [±12 min]

Tableau D-1 : Faisceau U1 de l'objet test: Temps de calcul parallèle sur 30 CPUs, de l'AG jusqu'à la convergence en utilisant les différentes configurations entre la taille de la population et le taux de mutation. Chaque valeur du tableau est la moyenne de la configuration répétée 10 fois avec [std min] étant l'écart type exprimé en minutes. Le même nombre total d'individus a été généré pour chaque taille de population (pour 12 individus il y a eu 350 itérations de l'AG, pour 24 individus il y a eu 175 itérations, etc.)

Population	12	24	36	
	Temps [std min]	Temps [std]	Temps [std]	
Mutation	5%	8h54 min [±7h]	2h [±1h]	2h26 [±1h]
	10%	3h32 min [±1h]	2h30 min [±1h]	2h13 [±1h13 min]
	20%	4h [±46 min]	2h37 min [±1h]	2h [±50 min]
	30%	3h30 min [± 1h]	2h29 min [±37 min]	2h29 min [±25 min]

Tableau D-2 . Faisceau AF : Temps de calcul parallèle sur 30 CPUs, de l'AG jusqu'à la convergence en utilisant les différentes configurations entre la taille de la population et le taux de mutation. Chaque valeur du tableau est la moyenne de la configuration répétée 10 fois avec [std] étant l'écart type. Le même nombre total d'individus a été généré pour chaque taille de population (pour 12 individus il y a eu 350 itérations de l'AG, pour 24 individus il y a eu 175 itérations, etc.)

Annexe E : Interface graphique « TractoRecon » (PyQT5)

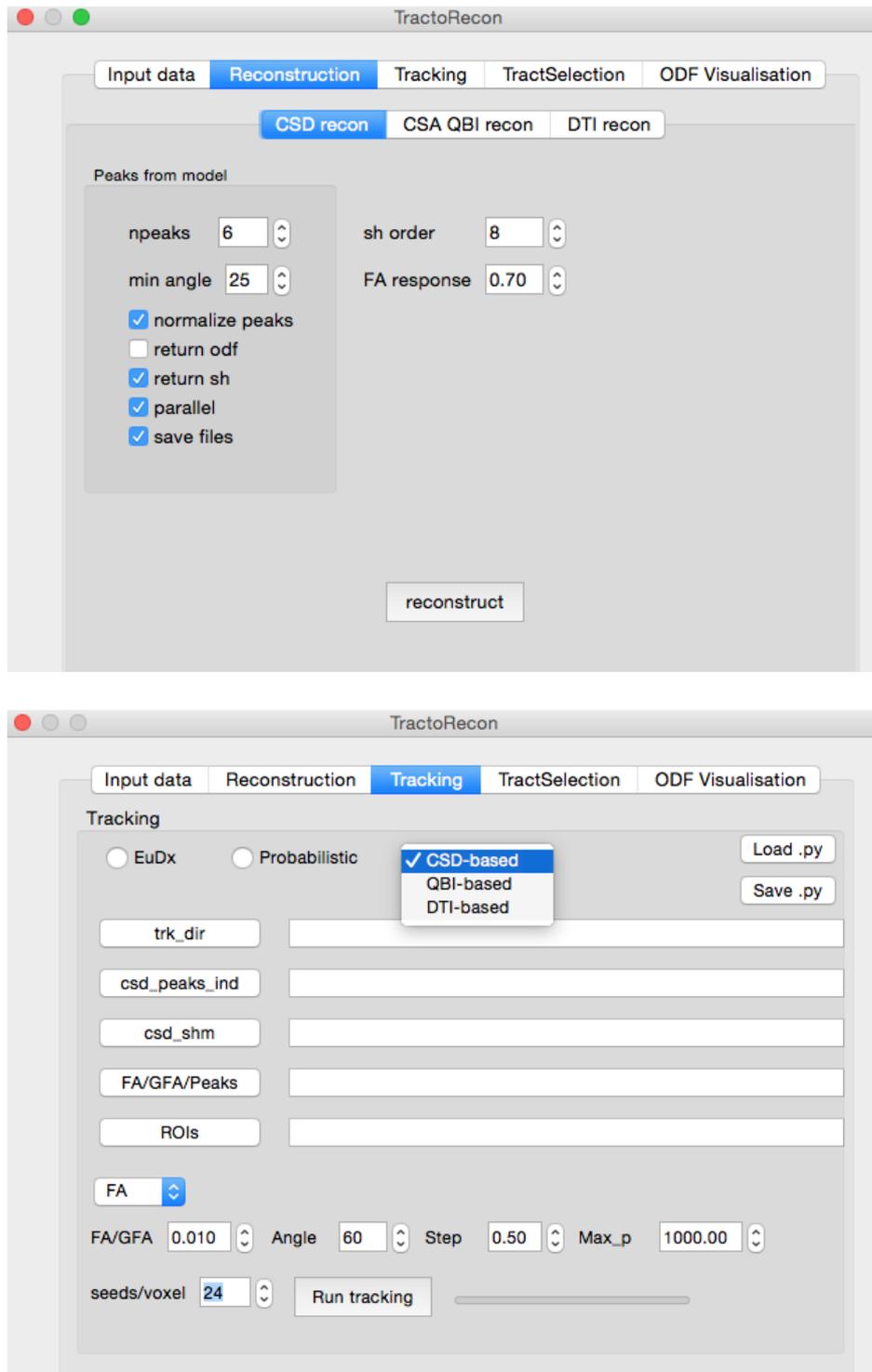


Figure E-1. Interface graphique conçue par QT Designer et gérée par Python. Cette interface a permis l'utilisation de plusieurs reconstructions en tractographie du module Dipy.

Marouen STA

Comparaison tractographie IRM – tissu cérébral et optimisation de la reconstruction tractographique par algorithme génétique

Résumé

La validation des algorithmes de tractographie et l'optimisation des paramètres choisis en référence à une vérité terrain, sont primordiales avant l'utilisation de ces méthodes en routine clinique.

D'une part, nous présentons une méthode de comparaison quantitative de reconstructions issues de la tractographie à celles reconstruites depuis la dissection par un scanner laser. Cette comparaison permet d'évaluer les reconstructions de différents modèles et algorithmes de tractographie (déterministe, probabiliste) en les confrontant à une vérité terrain acquise par le scanner laser (surfaces triangulées). La transformation des données sous des formats communs était nécessaire avant leur comparaison quantitative. Deux méthodes de comparaison, surface-surface et volume-volume ont été proposées.

D'autre part, nous présentons une méthode d'optimisation par algorithme génétique (AG), des paramètres de tractographie déterministe. L'AG est un algorithme itératif d'optimisation basé sur la sélection naturelle, il est capable d'optimiser des problèmes complexes ayant plusieurs paramètres. Etant donné la vérité terrain d'un faisceau, l'AG se propose de trouver le jeu de paramètres optimal donnant le meilleur résultat de tractographie.

Les méthodes de comparaisons et d'optimisation ont été appliquées à un faisceau d'objet test puis à deux faisceaux disséqués à partir d'un cerveau humain post mortem après acquisitions IRM et scanner laser.

Mots clés : comparaison, tractographie, surfaces, volumes, vérité terrain, dissection, optimisation, validation, scanner laser, IRM

Résumé en anglais

Tractography validation and optimization of tracking parameters against a ground truth are mandatory before a large clinical use.

First, we present a method to quantitatively compare tractography reconstructions to a ground truth derived from laser scanner acquisitions of dissected specimens. This comparison allows evaluation of multiple models and tractography approaches (deterministic, probabilistic...).

The ground truth used for this comparison was acquired from dissected specimens using a surface laser scanner, which produces triangulated surface meshes. Data transformation to a common format was necessary before quantitative comparisons. Two comparison methods were proposed, surface-to-surface and volume-to-volume.

Second, we propose a method for automatic optimization of deterministic tractography parameters using a genetic algorithm (GA). The GA is an iterative optimization algorithm based on natural selection, which is able to optimize complex problems having several parameters. For a given ground truth fasciculus, the GA was expected to find the set of tractography parameters producing the best tractography result according to the ground truth.

The comparison and optimization methods were applied to a synthetic bundle derived from a phantom and to two dissected white matter tracts of a human post mortem brain.

Key words: Tractography, comparison, ground truth, surface, volume, dissection, optimization, laser scanner, MRI