

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE  
ED 184 – MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE  
INSTITUT DE NEUROSCIENCES DE LA TIMONE

Thèse présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur

Discipline : Informatique

Alexandre PRON

Étude de la connectivité structurelle des faisceaux d'association courts de  
la substance blanche du cerveau humain en IRM de diffusion

*Study of the structural connectivity of short association fibres of the white  
matter of the human brain in diffusion MRI*

Soutenue le 15 novembre 2019 devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> Gloria MENEGAZ	Professeur, Université de Vérone, Vérone	Rapporteuse
M. Laurent PETIT	Chargé de recherche, CNRS, GIN, Bordeaux	Rapporteur
M. Maxime GUYE	Professeur, CRMBM, Marseille	Examineur
M. Cyril POUPON	Professeur, CEA, Gif sur Yvette	Président
M. Olivier COULON	Directeur de recherche, CNRS, INT, Marseille	Directeur
M <sup>me</sup> Christine DERUELLE	Directrice de recherche, CNRS, INT, Marseille	Codirectrice

Numéro national de thèse/suffixe local : 2019AIXM0391/023ED184

# Résumé

Nous nous intéressons dans ces travaux de thèse aux fibres d'association courtes ou fibres en U (Meynert 1885) de la substance blanche du cerveau humain. Ces fibres connectent des territoires corticaux principalement situés dans des *gyri* adjacents (Dejerine and Déjerine-Klumpke 1895; Schmahmann and Pandya 2006) et représenteraient plus de quatre-vingt-dix pourcent des fibres d'association (Schuz and Braitenberg 2002). Les fibres en U sont toutefois, en raison de leur faible longueur, de leur forme fortement courbée et de leur localisation dans la substance blanche superficielle à proximité immédiate du cortex cérébral, difficiles à reconstruire en s'appuyant sur l'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion (IRMd), seule modalité d'imagerie autorisant l'exploration *in vivo* de la substance blanche. Elles demeurent, de fait, relativement peu étudiées (Guevara et al. 2017). L'estimation de l'extension spatiale précise de ces fibres requiert des données IRMd à résolution spatiale et angulaire élevée afin de limiter l'effet de volume partiel à l'interface cortex/substance blanche et afin de capturer la complexité des configurations de fibres de la matière blanche superficielle. De telles données sont plus fortement affectées par les artéfacts dits d'écho planaire et requièrent des méthodes de prétraitement adaptées (p. ex. (Glasser et al. 2013)). De plus, l'étude quantitative de la connectivité de ces fibres nécessite la mise en place de stratégies avancées de tractographie et de filtrage des tractogrammes obtenus (Jeurissen et al. 2019).

Dans ce cadre et afin d'optimiser les traitements appliqués sur les données, la première partie de ce travail de thèse a été consacrée au développement de *Diffuse* (<https://github.com/MecaLab/Brainvisa-Diffuse>), une boîte à outil dédiée au traitement des données IRMd, pour la suite logicielle de neuroimagerie BrainVISA (Geffroy et al. 2011). *Diffuse* interface des logiciels (Jenkinson et al. 2012; Li et al. 2016) et des bibliothèques logicielles (p. ex. *Dipy* (Garyfallidis et al. 2014)) de traitement de diffusion et regroupe ainsi les méthodes de l'état de l'art pour la conversion, le débruitage, la correction des artéfacts d'inhomogénéité du champ magnétique, la modélisation et l'estimation de la trajectoires des fibres par tractographie s'affranchissant des difficultés usuellement rencontrées lors de la constitution de chaînes de traitement de données IRMd regroupant plusieurs logiciels. En nous appuyant sur *Diffuse*, nous avons pu quantifier l'impact de six chaînes de correction des artéfacts, usuellement utilisées pour traiter des données IRMd, sur les étapes ultérieures de modélisation locale et de tractographie (Brun et al. 2019).

Les fibres en U connectent des territoires corticaux situés dans deux *gyri* adjacents, séparés par un sulcus. En utilisant cette propriété, la deuxième contribution de cette thèse propose de décrire la connectivité anatomique des fibres d'association courtes associées à un sillon en définissant un nouvel espace de représentation de ces fibres, dans lequel la

connectivité peut être décrite de façon continue ou discrète (Pron et al. 2018). Cet espace a été utilisé pour caractériser la connectivité anatomique des fibres d'association courtes du sillon central de cent sujets droitiers issus de la base de données IRM de haute qualité du *Human Connectome Project* (Glasser et al. 2016b).

Nous avons proposé dans le cadre de ces travaux de thèse, deux outils, l'un logiciel, l'autre méthodologique qui permettent de décrire et de caractériser spatialement la connectivité anatomique des fibres d'association courtes associées à un sillon.

Mots clés : fibres d'association courtes, IRM de diffusion, tractographie, connectivité structurelle, sillon central

# Abstract

We are interested in this thesis work on short association fibres or U-fibres (Meynert 1885) of the white matter of the human brain. These fibres connect cortical territories mainly located in adjacent gyri (Dejerine and Déjerine-Klumpke 1895; Schmahmann and Pandya 2006) and would represent more than ninety percent of the association fibres (Schuz and Braitenberg 2002). However, because of their length (from three to thirty millimetres), their highly curved shape and their location in the superficial white matter in the immediate vicinity of the cerebral cortex, U-fibres are difficult to reconstruct relying on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (dMRI), the only imaging modality that allows *in vivo* exploration of the white matter, and are in fact relatively poorly studied (Guevara et al. 2017). Estimating the precise spatial extent of these fibres requires high spatial and angular resolution dMRI data to limit the partial volume effect at the cortex/white matter boundary and to capture the complexity of the fibres configurations present in this area. Such data are more strongly affected by planar echo artefacts and require suitable pre-processing methods (p. ex. (Glasser et al. 2013)). In addition, the quantitative study of the connectivity of these fibres requires the implementation of advanced tractography and filtering strategies for the tractograms obtained (Jeurissen et al. 2019).

In this context and in order to optimize the processing applied to the data, the first part of this thesis work was devoted to the development of *Diffuse* (<https://github.com/MecaLab/Brainvisa-Diffuse>) a toolbox for the BrainVISA neuroimaging software suite (Geffroy et al. 2011) dedicated to dMRI data processing. *Diffuse* interface and combine state-of-the-art methods for conversion, denoising, correction of magnetic field inhomogeneity artefacts, modelling and estimation of fibres trajectories by tractography coming from main neuroimaging software (Jenkinson et al. 2012; Garyfallidis et al. 2014; Li et al. 2016) in a coherent way, overcoming the difficulties usually encountered when building dMRI data processing pipelines involving several software. Using *Diffuse*, we were able to quantify the impact of six chains of correction of artefacts conventionally used in dMRI data processing on the subsequent steps of local modelling and tractography (Brun et al. 2019).

U-shaped fibres connect cortical territories located in two adjacent gyri, separated by a sulcus. Using this property, the second contribution of this thesis proposes to describe the anatomical connectivity of short association fibres associated with a groove by defining a new space for representing these fibres, in which connectivity can be described continuously or discretely (Pron et al. 2018). This space has been used to characterize the anatomical connectivity of short association fibres in the central groove of one-hundred right-handed subjects from the Human Connectome Project's high-quality MRI database (Glasser et al. 2016b).

As part of this thesis work, we proposed two tools, one software and the other methodological, to describe and spatially characterize the anatomical connectivity of short association fibres associated with a sulcus.

Keywords: short association fibres, diffusion-weighted MRI, tractography, structural connectivity, central sulcus

# Remerciements

Ces travaux de thèse sont le fruit d'une myriade de rencontres, d'interactions, de « moments » partagés. Les lignes qui suivent rendent hommage à celles et ceux qui ont contribué à ces travaux.

Je remercie très chaleureusement mes directeurs de thèse, Olivier COULON et Christine DERUELLE, de m'avoir confié ce sujet et d'avoir dirigé mon travail de recherche avec intérêt, bienveillance et patience tout au long de ces quatre années. Olivier, Christine, merci de m'avoir toujours soutenu, d'avoir été toujours disponibles quand il le fallait et ce jusqu'aux ultimes moments. Cette thèse fut, grâce à vous deux, une belle aventure durant laquelle j'ai énormément appris tant sur le plan scientifique qu'humain !

Je suis très reconnaissant envers M<sup>me</sup> Gloria MENEGAZ et M. Laurent PETIT d'avoir accepté de lire et juger le présent manuscrit. Je vous remercie pour vos remarques constructives qui ont permis d'améliorer la qualité de ce dernier et pour votre appui.

Je suis très reconnaissant à M. Cyril POUPON d'avoir accepté de faire partie et de présider mon jury de thèse.

Que M. Maxime GUYE soit assuré de ma reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux en acceptant de faire partie de mon comité de suivi, puis de mon jury de thèse.

Je suis également très reconnaissant envers M. Marc-Emmanuel BELLEMARE d'avoir accepté de suivre et de juger l'avancement de mes travaux.

Qu'Elisabeth BRUNET et Yohan PETETIN soient assurés de ma profonde gratitude envers eux, qui, par passion communicative de leurs thématiques respectives, m'ont inoculé le virus de la recherche.

Un grand merci à Olivier COLLIOT et Marie CHUPIN, qui ont cultivé ce virus et m'ont encouragé pour la poursuite en thèse de doctorat. Merci Marie, d'avoir continué à veiller sur moi et de m'avoir donné l'opportunité de présenter *Diffuse* en séminaire.

L'institut de neurosciences de la Timone (INT) constitue un cadre agréable et stimulant dans lequel il « fait bon faire de la recherche ». Si le climat méditerranéen et la terrasse exceptionnelle n'y sont pas étrangers, cette atmosphère positive est avant tout générée par des personnalités que j'ai eu la chance de côtoyer et avec qui, pour certaines d'entre elles, j'ai eu l'opportunité de collaborer. Qu'elles en soient ici remerciées !

À Taarabte « Cafète ? », pour m'avoir épargné l'enfer administratif et pour ton soutien chaleureux particulièrement à la veille de la soutenance,

À Joëlle, Hélène et Marine, « The PAG », parce que je suis allé et surtout revenu de Wash-in-tong sans encombre !

À Pascal et Jimmy parce que sans vous cela aurait été la crise !

À Kévin, Julie, Flavie, Rémi, Clara, Alix, JB, Margaux, Ruggiero, Angelo, Amir Hossein et tous les autres *apprentis baby* chercheurs, *baby* chercheurs, jeunes chercheurs, pour les discussions le midi, à la pause, lors des apéros ou en conférences,

Aux *Elodies*, pour votre énergie et vos talents d'organisatrices !

À Jean-Luc et Julien, pour votre optimisme contagieux et la confiance que vous m'avez témoigné en me permettant d'intervenir dans la formation IRM de diffusion que vous organisiez,

À Julien, pour ta passion -passionnée- des sciences et de la vie,

À Lionel « Alors cette thèse ? » pour ton incroyable énergie, ta bienveillance et tes encouragements,

À Sylvain, pour ta clarté de vision, tes conseils et parce que *la pétanque est un sport* !

À Pierre « *Sharknado 6 ?* » pour ton caractère solaire et ton énergie communicative ; je te souhaite plein de réussite dans tes nombreux projets personnels et professionnels,

À Kep Kee « *Perfect Beach Body* » pour ta bonne humeur constante et tes *punchlines* d'anthologie,

À Tianqi « *New Padawan* » et Yannick « *A blond-haired guy in Marseille* » ; je vous souhaite de faire de très belles MeCA-thèses,

À Clémentine « *Pli de passage girl* », Anne-Caroline, Victor et Qi « *Let's go to Shanghai kitchen* » dont les soutenances approchent à (très) grand pas, je vous souhaite « Bon Chance » !

À Sarah, Magali, Catarina, Lauriane, Pascale, Keisha, Marion, Amine, Sylvie, Maud, Jérémy, les collègues de l'*open space R+1* ; merci d'être vous,

À Lucile « une p'tite *toolbox* ? », pour ta formidable énergie, ta volonté de toujours avancer et tes précieux conseils ; l'*open space R+1* est, depuis ton départ, plus triste à 18h.

À Lucie « Une p'tite calanque ? », Hamed « *Cool* », Virginia « *Daiiiii* », Dipankar, David « *The White Russian* », Bastien « *Epic Drum Guy* », Irène « *Go parc ?* », Guillaume « Tigeeer ! », mes *coachs*, pour les bons moments et vos conseils toujours avisés !

À Étienne, sans qui je n'aurai pas abordé *mon moment* avec autant de sérénité.

Merci à mes amis, ma famille d'avoir toujours cru en moi surtout dans les moments de doute et d'avoir partagé en direct ou à distance mon *moment* !

Enfin, à Anne-Cécile, qui aura vécu, à part entière, les galères et les joies de l'enfantement ce bébé de quelques deux cents pages, de la conception jusqu'à la délivrance, d'Antibes au fin fond du *Yunnan* et sans qui rien de tout cela n'aurait été possible !

# Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>2</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Remerciements</b>	<b>6</b>
<b>Table des matières</b>	<b>8</b>
<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>1 La substance blanche du cerveau humain</b>	<b>16</b>
1.1 Le cerveau humain : anatomie	16
1.2 Le cerveau humain : composants cellulaires	17
1.3 Structure(s) de la substance blanche	18
1.4 Fibres d'association courtes	22
1.4.1 Définitions	22
1.4.2 Fibres en U chez l'humain	28
1.5 Conclusion	30
<b>2 L'IRM pondérée en diffusion, modalité d'exploration de la substance blanche</b>	<b>31</b>
2.1 Diffusion et inférence de la structure du milieu	31
2.2 De la magnétique nucléaire à l'IRM pondérée en diffusion	32
2.2.1 Magnétique nucléaire	32
2.2.2 Résonance magnétique nucléaire	33
2.2.3 Imagerie par résonance magnétique nucléaire	34
2.2.4 Pondération de diffusion en IRM	34
2.3 Artéfacts EPI en IRM de diffusion	36
2.3.1 Sources d'inhomogénéité du champ magnétique	37
2.3.2 Stratégies de correction des artéfacts en IRM de diffusion	39
2.3.3 Dépendance des stratégies de correction aux données acquises	42
2.4 Vers la modélisation locale : propagateur de diffusion moyen et espace Q	43
2.5 Modèles locaux pour la reconstruction des fibres en U	45
2.5.1 Taxonomie des modèles locaux du signal	46
2.5.2 Le tenseur de diffusion, modèle historique de la diffusion directionnelle	49
2.5.3 Représentations mathématiques du signal	49
2.5.4 Modèles biophysiques	54
2.5.5 MSMT-CSD : un modèle pertinent à proximité du cortex	56
2.6 Estimation de la trajectoire des fibres en U par tractographie	61
2.6.1 Algorithmes de tractographie locaux	62
2.6.2 Algorithmes de tractographie semilocaux	66
2.6.3 Algorithmes de tractographie globaux	66

2.6.4	Biais induits par les algorithmes de tractographie	68
2.6.5	Filtrage des tractogrammes	71
2.7	Reconstruction des fibres en U par tractographie	74
2.8	Conclusion	76
<b>3</b>	<b><i>Diffuse</i>, une boîte à outil BrainVISA pour le traitement de données IRM</b>	<b>77</b>
3.1	Introduction	77
3.2	Contributions	77
3.3	Motivations	78
3.4	BrainVISA, une plateforme de neuroimagerie adaptée à l'intégration logicielle	79
3.5	Logiciels interfacés par <i>Diffuse</i>	80
3.6	Fonctionnalités implémentées dans <i>Diffuse</i>	83
3.6.1	Correction des artéfacts EPI	83
3.6.2	Modélisation locale	89
3.6.3	Tractographie locale	91
3.6.4	Visualisation des données	94
3.7	Études et publication	95
3.8	Perspectives de développement	96
<b>4</b>	<b>Impact des méthodes de correction des artéfacts EPI</b>	<b>100</b>
4.1	Introduction	100
4.2	Impact sur le recouvrement de la géométrie du cerveau	102
4.3	Impact sur l'estimation du tenseur de diffusion	104
4.4	Influence sur la trajectoire estimée d'un faisceau par tractographie	107
4.5	Conclusion	107
<b>5</b>	<b>L'espace de connectivité anatomique : un outil pour l'étude des fibres en U</b>	<b>109</b>
5.1	Introduction	109
5.2	Construction de l'espace de connectivité	111
5.2.1	Filtrage des streamlines et projection des extrémités sur le maillage	112
5.2.2	Paramétrisation intrinsèque des lignes de crêtes des gyri	116
5.2.3	Projection sur la ligne de crête des gyri	117
5.3	Espaces de connectivité en U d'un sillon	117
5.3.1	Homologie des espaces de connectivité	118
5.3.2	Interprétation des coordonnées	119
5.3.3	Limitations de la méthode	120
5.4	Conclusion	121
<b>6</b>	<b>Caractérisation de la connectivité des fibres en U du sillon central humain</b>	<b>122</b>
6.1	Introduction	122
6.2	Le sillon central humain	123
6.2.1	Topologie	123
6.2.2	Morphologie	124
6.2.3	Cyto- et myéloarchitecture	126

6.2.4	Fonctions motrices et sensitives	127
6.2.5	Fibres en U du sillon central humain	130
6.2.6	Conclusion	136
6.3	Matériel et méthodes	137
6.3.1	Participants	137
6.3.2	Acquisition des données	137
6.3.3	Traitement des données d'IRM structurelles	138
6.3.4	Traitement des données IRMd	146
6.4	Espaces de connectivité	155
6.4.1	Construction	155
6.4.2	Profils de connectivité de groupe par hémisphère	156
6.4.3	Construction de faisceaux au niveau du groupe	158
6.4.4	Caractérisation quantitative des faisceaux	164
6.5	Résultats	166
6.5.1	Position des centroïdes	166
6.5.2	Nombre de streamlines et volume des faisceaux	168
6.6	Discussion	169
6.6.1	Faisceaux obtenus au niveau du groupe	169
6.6.2	Position des extrémités des faisceaux	171
6.6.3	Nombre de streamlines et volume	173
6.7	Conclusion	174
	<b>Conclusion générale</b>	<b>177</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>181</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>209</b>

# Introduction

## Contexte

Le papyrus dit Edwind SMITH, copie datée du XVII<sup>e</sup> siècle av. J.-C. d'un texte dont l'écriture est estimée entre deux et trois mille ans av. J.-C., constitue le premier document écrit mentionnant explicitement le cerveau humain dont il décrit l'aspect externe circonvolué, ainsi que le caractère pulsatile du liquide cébrospinal (Resche 2016). Pourtant, environ quatre mille ans plus tard, l'anatomie du cerveau humain et plus particulièrement la structure des connexions interneuronales de la substance blanche demeurait mal connue, comme en témoigne la tribune, désormais célèbre, de Francis CRICK et Edward JONES publiée, en 1993, dans la revue Nature (Crick and Jones 1993) :

*Il est intolérable que nous ne disposions pas de cette information [la structure des connexions interneuronales] pour le cerveau humain. Sans elle, il y a peu d'espoir que nous comprenions le fonctionnement du cerveau humain, sauf de la manière la plus grossière qui soit.<sup>1</sup>*

Des progrès importants dans la description de la structure des connexions du cerveau humain avaient pourtant été réalisés par les pionniers de la neuroanatomie tels Marcello MALPIGHI qui, en 1864, démontra, au moyen d'un microscope primitif, l'organisation en fibres de la substance blanche (cf. (Schmahmann and Pandya 2006, p. 11)) ou Theodor MEYNERT à l'origine d'une classification des faisceaux macroscopiques de la substance blanche selon les territoires connectés, et qui distingua les fibres d'associations courtes ou fibres en U (Meynert 1885), objet d'étude de ces travaux de thèse. La connaissance construite par ces pionniers, bien qu'essentielle, était limitée par les modalités techniques utilisées qui ne permettaient pas d'accéder à l'intégralité des trajectoires des faisceaux ainsi qu'à leurs terminaisons précises dans le cortex (Schmahmann and Pandya 2006, p. 3). La tribune de CRICK et JONES avait pour but de sensibiliser la communauté neuroscientifique à ces limitations ainsi qu'au besoin fondamental de développer de nouvelles modalités d'imagerie pour étudier le cerveau humain (Catani 2007).

La mise au point de l'imagerie par résonance magnétique dite pondérée en diffusion (IRMd) (Basser et al. 1994a), unique modalité permettant d'accéder à la structure des connexions du cerveau de façon non invasive (p. ex. (Assaf et al. 2019)), constitue ainsi une première réponse à l'appel de CRICK et JONES (Catani 2007). Ce progrès technique, en conjonction avec la mise au point de nouvelles modalités d'imagerie telles que l'imagerie tridimensionnelle par lumière polarisée (3D-PLI)(Axer 2011), la tomographie par

---

<sup>1</sup> Extrait de (Crick and Jones 1993) et traduit de l'anglais avec le logiciel DeepL <https://www.deepl.com>

cohérence optique (OCT)(Fercher et al. 2003) ainsi que l'amélioration de techniques d'exploration existantes telle la dissection dite KLINGLER (Zemmoura et al. 2016), ont considérablement redynamisé l'étude des connexions du cerveau humain (hodologie<sup>2</sup>) et conduit à la mise en place de programmes de recherche pour établir une cartographie des connexions du cerveau humain ou *connectome* (p. ex. (Sporns et al. 2005)).

L'estimation du connectome humain est nécessaire afin de mieux appréhender le lien entre la structure des connexions et les fonctions des territoires corticaux que ces dernières relient (cf. p. ex. la préface de (Schmahmann and Pandya 2006) par MESULAM), comme illustré par la prédiction de l'activité fonctionnelle du gyrus fusiforme à partir de la connectivité anatomique de ce dernier (Saygin et al. 2011). L'étude du connectome humain est également d'intérêt pour la compréhension du neurodéveloppement (Lebel et al. 2019) et des troubles associés (p. ex. (Rudie et al. 2013)) ainsi que le diagnostic et le pronostic des pathologies affectant la substance blanche (p. ex. (Griffa et al. 2013)).

Si les principaux faisceaux de la substance ont été reconstruits et étudiés en s'appuyant principalement sur l'IRMd (p. ex. (Catani and Thiebaut de Schotten 2012; Mandonnet et al. 2018) les fibres d'association courtes ou fibres en U demeurent peu connues p. ex. (Guevara et al. 2017; Mandonnet et al. 2018). Ainsi, la géométrie précise, les terminaisons dans le cortex et le rôle fonctionnel de ces fibres restent pour la majorité d'entre elles à préciser (Catani et al. 2012). L'étude de ces fibres afin d'en préciser la ou les fonctions est d'autant plus pertinente que ces dernières constituent généralement une liaison anatomique directe entre deux territoires corticaux fonctionnellement différents (p. ex. les zones somatosensorielles et motrices pour les fibres en U du sillon central). De plus, ces fibres jouent des rôles différentiels dans les pathologies affectant la substance blanche (p. ex. (Riley et al. 2018)) et seraient potentiellement affectées en tant que fibres de la substance blanche superficielle dans certains troubles neurodéveloppementaux tels que le trouble du spectre autistique (p. ex. (Thompson et al. 2017; Hau et al. 2019)).

## Contributions et liste des publications

Ce travail de thèse vise à proposer une reconstruction anatomiquement pertinente des fibres en U du cerveau humain en se fondant sur la modalité d'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion et à quantifier et caractériser la variabilité des fibres en U ainsi estimées.

La première partie de ces travaux de thèse a été consacrée au développement d'un outil logiciel *Diffuse*, destiné initialement à l'exploration des configurations des f-ODF et des streamlines en U et qui, devant la multiplicité des combinaisons données IRM de diffusion/corrections de distorsions possibles rencontrées lors de l'utilisation de données de test, est devenu un outil logiciel regroupant l'ensemble des étapes de la chaîne de traitement des données IRM pondérées en diffusion. Cette boîte à outil logicielle,

---

<sup>2</sup> Du grec *hodos*, chemin : désigne en neurosciences l'étude des connexions interneuronales (Catani and ffytche 2005)

développée en collaboration avec M<sup>me</sup> Lucile BRUN, a été utilisée pour quantifier l'impact du choix de la méthode de correction de distorsion, sur la modélisation locale et la reconstruction des streamlines par tractographie (Brun et al. 2019).

Nous nous sommes dans un second temps intéressés à l'organisation spatiale des fibres en U d'un sillon. Nous avons pour cela proposé un cadre méthodologique, l'espace de connectivité anatomique, fondé sur les lignes de crête des gyri adjacents du sillon considéré. Cet espace bidimensionnel et continu permet une représentation spatialement ordonnée de la connectivité anatomique des fibres en U. Il est de plus homologue entre les individus permettant d'effectuer des analyses de groupe sans effectuer de recalage inter-individuel. Des représentations discrètes de la connectivité anatomique peuvent par ailleurs être obtenues par classification ou par discrétisation des lignes de crête (parcellisation *anatomique* de l'espace).

La dernière partie de ces travaux de thèse a été consacrée à l'étude des fibres en U du sillon central humain à partir des données IRM de cent sujets issus de la base de données *Jeunes Adultes* du *Human Connectome Project*. Nous avons utilisé l'espace de connectivité pour construire des faisceaux de fibres par hémisphère et quantifier la variabilité de la position du centroïde et du nombre des streamlines des faisceaux obtenus en fonction du sexe, du score de latéralité manuel et de l'hémisphère considéré.

Les travaux effectués au cours de cette thèse ont fait l'objet des communications scientifiques reportées ci-après. Un article de journal, correspondant à l'étude de la variabilité des faisceaux de fibre en U du sillon central est également en préparation en vue d'une soumission à la revue *Brain Structure and Function*.

## Article de revue

- Brun L, Pron A, Sein J, et al (2019) Diffusion MRI: Assessment of the Impact of Acquisition and Preprocessing Methods Using the BrainVISA-Diffuse Toolbox. *Front Neurosci* 13:536. doi: 10.3389/fnins.2019.00536

## Article de conférence avec comité de lecture

- Pron A, Brun L, Deruelle C, Coulon O (2018) Dense and structured representations of U-Shape fibers connectivity in the central sulcus. IEEE, Washington D.C., United States.

## Résumés

- Bodin C, Pron A, LeMao M, Régis J, Belin P, Coulon O (2019) Plis-de-passage within the STS: morphological characterization and underlying connectivity, 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Rome, Italy.
- Pron A, Brun L, Sein J, et al (2017) Diffusion MRI: comparaison of preprocessing pipelines using the Brainvisa-Diffuse toolbox. Bordeaux, France.

## Organisation du manuscrit

Le chapitre 1 constitue une introduction sommaire aux notions neuroanatomiques utilisées dans ces travaux de thèse (sections 1.1 et 1.2) avec une emphase sur la structure de la substance dite blanche du cerveau (section 1.3). La section 1.4 est dédiée aux fibres en U, objet d'étude de ces travaux.

Le chapitre 2 est consacré à la reconstruction des fibres en U à partir de données IRM pondérées en diffusion. Après une introduction rapide des principes physiques qui sous-tendent cette modalité d'imagerie dans les sections 2.1 et 2.2, les artéfacts affectant usuellement les données acquises et les solutions de correction associées sont présentés dans la section 2.3. Une revue des principales méthodes de modélisation du signal de diffusion au niveau voxelique est ensuite effectuée dans la section 2.5 qui justifie le choix du modèle de déconvolution sphérique dit multi-tissus multi couches (MSMT-CSD) d'acquisition en vue de reconstruire les fibres en U. Nous présentons enfin, dans la section 2.6, les principales familles d'algorithmes de tractographie pour l'estimation des trajectoires des fibres en U.

Le chapitre 3 contient une description des fonctionnalités et des briques logicielles présentes dans *Diffuse*, boîte à outils dédiée au traitement de données IRM pondérées en diffusion pour la suite logicielle BrainVISA. Les méthodes de correction des artéfacts d'acquisition implémentées sont détaillées dans la section 3.6.1, les modèles locaux dans la section 3.6.2, les algorithmes de tractographie 3.6.3 et les fonctions de visualisation dans la section 3.6.4.

Le chapitre 4 constitue un résumé des résultats de (Brun et al. 2019), dont le texte intégral est reproduit en ANNEXES. Cette étude s'appuie sur *Diffuse* pour quantifier l'impact des stratégies de correction des artéfacts affectant les données IRM<sub>d</sub> sur le recouvrement de la géométrie du cerveau (section 4.2), les métriques issues du modèle local du tenseur de diffusion (section 4.3) ainsi que les trajectoires de fibres estimées par tractographie (section 4.4).

Le chapitre 5 introduit et construit l'espace de connectivité d'un sillon, un espace bidimensionnel continu fondé sur les lignes de crêtes des gyri adjacent du sillon d'intérêt, qui permet de décrire l'organisation de la connectivité anatomique des fibres en U de façon spatialement organisée le long de l'axe principal de ce dernier.

Le chapitre 6 constitue une application de la reconstruction des fibres en U du sillon central et de leur caractérisation en s'appuyant sur les choix méthodologiques effectués dans le chapitre 2 et l'espace de connectivité introduit dans le chapitre 5. Après une introduction consacrée aux caractéristiques reportées dans la littérature du sillon central dans la section 6.2, nous détaillons le traitement des données d'IRM structurelles et pondérées en diffusion respectivement dans les sections 6.3.3 et 6.3.4. La méthodologie employée pour constituer des faisceaux à partir des espaces de connectivité individuels et quantifier leur variabilité de position, de nombre de streamlines et de volume selon le

sexe, l'hémisphère et la latéralité manuelle fine est détaillée dans la section 6.4. Les résultats obtenus sont décrits dans la section 6.5 et discutés dans la section 6.6.

# 1 La substance blanche du cerveau humain

## 1.1 Le cerveau humain : anatomie

Le *téleencéphale* ou cerveau, organe principal du système nerveux central, est, chez l'humain, responsable de l'intégration, du traitement de l'information sensorielle, du contrôle moteur et de la cognition. Situé dans la boîte crânienne et baignant dans le liquide cébrospinal, le cerveau est composé de deux hémisphères similaires, incomplètement séparés par la *fissure longitudinale*. Le cerveau humain présente un aspect externe plissé, semblable à celui d'une noix, qui résulte de l'arrangement spatial complexe de circonvolutions (*gyri*) délimitées par des sillons (*sulci*) (Ono et al. 1990). Les principaux *sulci* et *gyri* ainsi que le découpage en lobes (lobe frontal, lobe pariétal, lobe temporal, lobe occipital, lobe limbique et insula) qui en découle sont illustrés Figure 1.

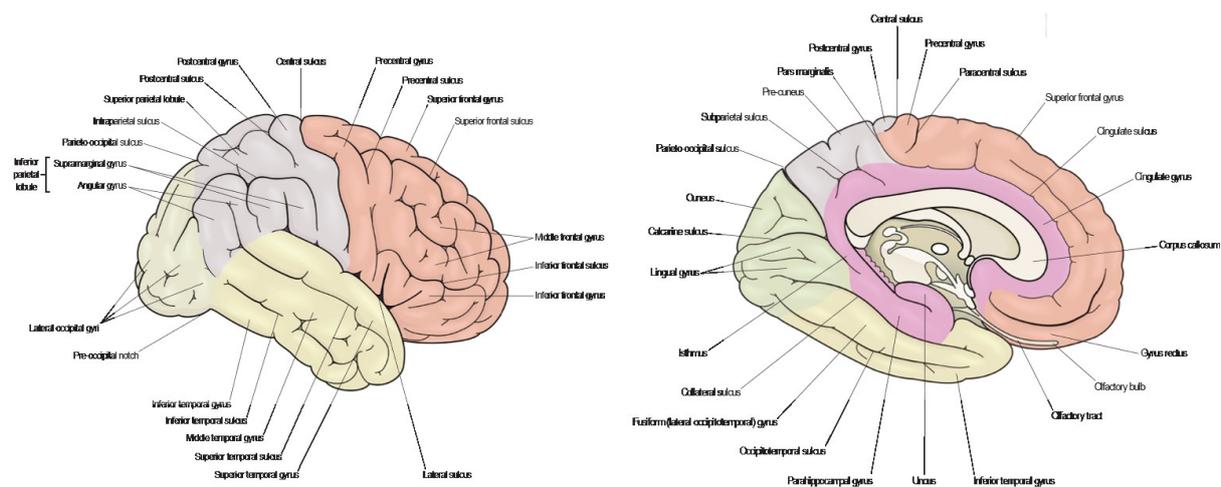


Figure 1 : Principaux *sulci* et *gyri* du cerveau humain (nomenclature internationale) et parcellisation en lobes : lobe frontal (rouge), lobe pariétal (gris), lobe temporal (jaune), lobe occipital (vert), lobe limbique (rose). Vue latérale (gauche) et médiale (droite). Figures adaptées de (Johns 2014).

Le cerveau humain adulte présente un volume moyen d'environ 1170 cm<sup>3</sup> (Ritchie et al. 2018), caractéristique susceptible de varier notamment selon le sexe (Ritchie et al. 2018) et l'âge (Cox et al. 2016).

À l'échelle macroscopique, le *téleencéphale* apparaît essentiellement constitué de deux tissus, nommés d'après leur aspect visuel, *substance grise* et *substance blanche*. On distingue la substance grise corticale, située dans le *cortex cérébral*, une couche périphérique de 1 à 4.5 mm d'épaisseur (p. ex. (Fischl and Dale 2000)), de la substance grise *sous-corticale*, plus centrale et composée des structures paires et symétriques que

sont l'*hippocampe*, l'*amygdale*, le *noyau caudé*, le *putamen*, et le *pallidum*. La substance blanche occupe, quant à elle, l'espace compris entre le cortex cérébral, les structures sous-corticales et le liquide cébrospinal des ventricules (cf. Figure 2).

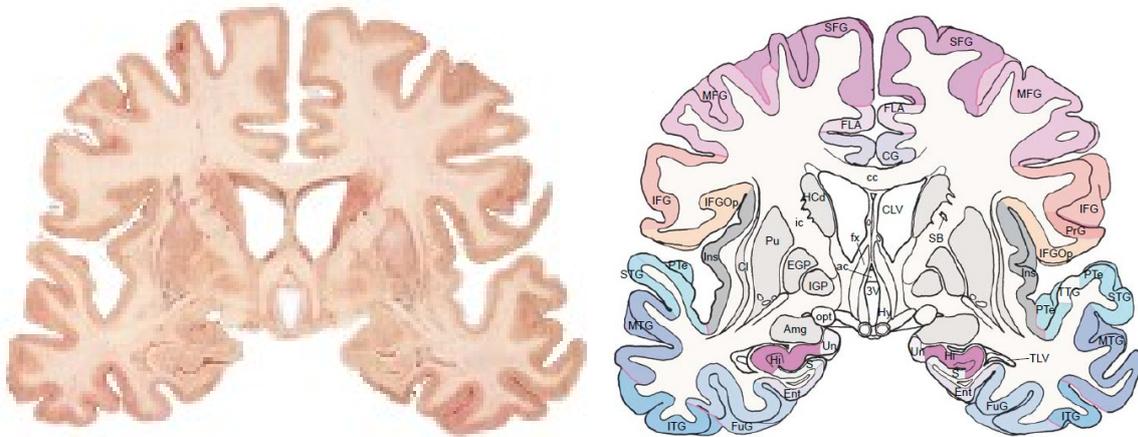


Figure 2 : Substance blanche et substance grise (cortex cérébral et structures sous-corticales) du cerveau humain en coupe coronale. Gauche : dissection ; Droite : schéma annoté. Figures adaptées de (Mai et al. 2008).

## 1.2 Le cerveau humain : composants cellulaires

Le cerveau humain est composé de *neurones* et de *cellules neurogliales*.

Les neurones sont considérés comme l'unité structurelle et fonctionnelle du système nerveux. Un neurone est constitué d'un corps cellulaire et de deux types de prolongements cytoplasmiques, les *dendrites* et l'*axone*, dont le rôle est respectivement d'intégrer et transmettre, les potentiels bioélectriques dits d'action. L'axone, quand il est présent, part du corps cellulaire au niveau du cône d'émergence et décrit une trajectoire tortueuse de longueur variable (de quelques micromètres à plus d'un mètre) avant de se ramifier (arborisation terminale). Environ un tiers des axones du cerveau sont entourés de gaines de myéline, substance lipidique isolante permettant d'augmenter la vitesse de propagation des potentiels d'action. Le diamètre du corps cellulaire d'un neurone varie de 5 à 120  $\mu\text{m}$  tandis que celui de l'axone est de l'ordre de 0,3 à 10  $\mu\text{m}$  selon que ce dernier soit myélinisé ou non. La valeur du diamètre de l'axone demeure relativement constante le long de ce dernier, exception faite des nœuds de RANVIER (cf. Figure 3).

Les cellules neurogliales ne participent pas de façon directe à la transmission des potentiels d'action. La neuroglie est divisée en macroglie, composée des astrocytes, des oligodendrocytes, et microglie, un ensemble de cellules étoilées de taille inférieure à celle des cellules de la macroglie. Les cellules gliales sont de plus petite taille que les neurones. Le nombre de neurones du système nerveux central, estimé à cent milliards, représenterait environ dix pourcent du nombre de cellules du système nerveux central, les cellules restantes étant des cellules gliales.

La substance grise est principalement composée des corps cellulaires et dendrites des neurones ainsi que de cellules gliales, notamment des oligodendrocytes. La substance blanche contient, quant à elle, des axones, myélinisés ou non, ainsi que des cellules neurogliales. La substance blanche doit sa couleur aux gaines de myéline des axones, un axone non myélinisé étant transparent. La substance blanche a donc essentiellement un rôle de transport de l'information bioélectrique tandis que la substance grise a principalement la charge de l'intégration et du traitement de cette dernière. La connectivité au sein du cortex cérébral est nommée *connectivité intrinsèque*, celle s'effectuant via la matière blanche, *connectivité extrinsèque*.

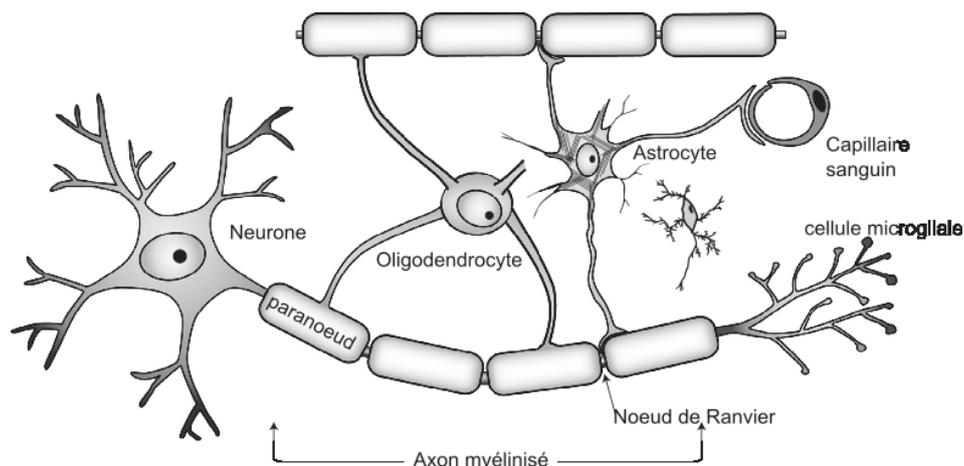


Figure 3 : Composants cellulaires de la substance blanche. Image adaptée de (Johansen-Berg and Behrens 2014).

### 1.3 Structure(s) de la substance blanche

À l'échelle micrométrique, ordre de grandeur des matériaux cellulaires composant la substance blanche, cette dernière apparaît comme un milieu complexe, hétérogène et anisotrope, enchevêtrement d'axones, de cellules gliales, de capillaires sanguins et d'espace extracellulaire.

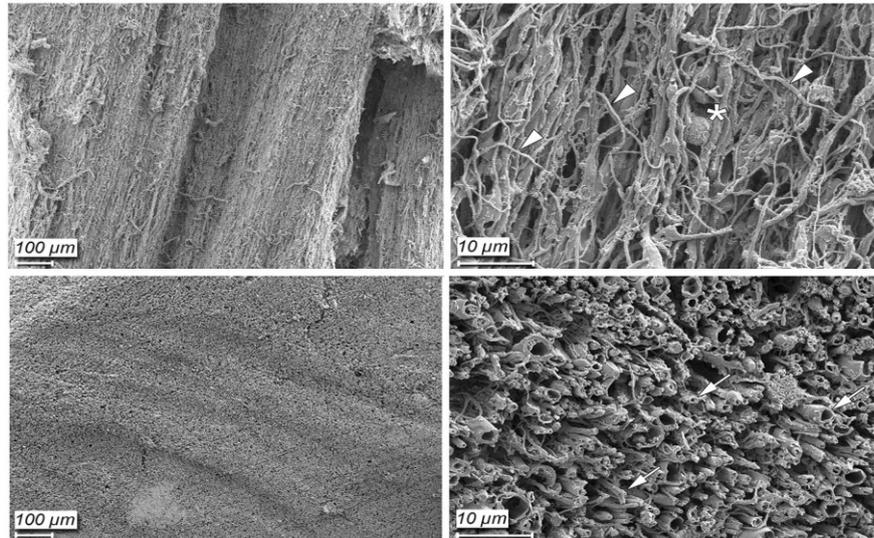


Figure 4 : Organisation spatiale des axones et cellules gliales du corps calleux humain, fixé par formaline (*ex vivo*), selon deux orientations (latérale et transverse) capturée par microscopie électronique à balayage. Images reproduites de (Zemmoura et al. 2016).

À l'échelle millimétrique, ordre de grandeur de la résolution spatiale de l'IRM pondérée en diffusion, les axones s'organisent en paquets de fibres spatialement cohérents, eux-mêmes regroupés en faisceaux. On distingue sur la base de leurs terminaisons (Schmahmann and Pandya 2006; Schmahmann et al. 2008) :

1. les commissures : faisceaux connectant des territoires corticaux interhémisphériques. Le cerveau humain compte cinq faisceaux commissuraux : le *corps calleux*, le *fornix*, les *commissures antérieure, postérieure et habénulaire*.
2. les faisceaux de projections : faisceaux connectant des territoires corticaux aux noyaux sous-corticaux, au tronc cérébral, à la moelle épinière (connexions efférentes) ainsi qu'au thalamus (connexions afférentes).
3. les faisceaux d'association : faisceaux reliant deux territoires corticaux intra-hémisphériques. On distingue les faisceaux d'association longs, les faisceaux d'association intermédiaires (ou de voisinage) et les faisceaux d'association courts.

Les progrès techniques<sup>3</sup> notamment en dissection (Klingler 1935; Zemmoura et al. 2016), marquage, imagerie *post-mortem* et *in vivo* ont permis d'appréhender la macrostructure des principaux faisceaux de la substance blanche humaine (cf. Figure 5) et des atlas de ces faisceaux ont été proposés (p. ex. (Mori and Crain 2006; Yeh et al. 2018; Chenot et al. 2019)). L'estimation de la structure fine de ces faisceaux ainsi que leur

<sup>3</sup> Pour une approche historique et technique de la construction de la connaissance sur la substance blanche voir par exemple les chapitres introductifs de (Schmahmann and Pandya 2006; Hau 2015) et (Catani et al. 2002).

délimitation robuste demeure une problématique de recherche d'actualité (p. ex. (Chenot et al. 2019; Muradas Mujika et al. 2019)).

En comparaison, les faisceaux d'association, demeurent moins connus (cf. p. ex. (Guevara et al. 2017)) et ce malgré l'actuelle recrudescence de l'exploration et de la caractérisation de l'extension spatiale, notamment des faisceaux d'association longs, par IRMd et dissection (p. ex. (Mandonnet et al. 2018; Dell'Acqua and Catani 2019; Weininger et al. 2019) et les références contenues).

Les principaux faisceaux d'association longs (Schmahmann et al. 2008; Mandonnet et al. 2018) sont :

1. Le faisceau fronto-occipital (FOF)
2. Le faisceau longitudinal supérieur (SLF)
3. Le faisceau longitudinal médian (MdLF)
4. Le faisceau longitudinal inférieur (ILF)
5. La capsule extrême
6. Le faisceau unciné
7. Le cingulum

Une cartographie des faisceaux d'association (non nécessairement longs) des lobes frontal et pariétal par tractographie a été proposée et vérifiée par dissection (Catani et al. 2012, 2017) ; plusieurs atlas fondés sur la tractographie *in vivo* des faisceaux de la substance blanche y compris de la substance blanche superficielle (p. ex. (Guevara et al. 2017; Román et al. 2017; Yeh et al. 2018)) ont également été proposés mais les faisceaux obtenus n'ont pas été soumis à une validation par dissection.

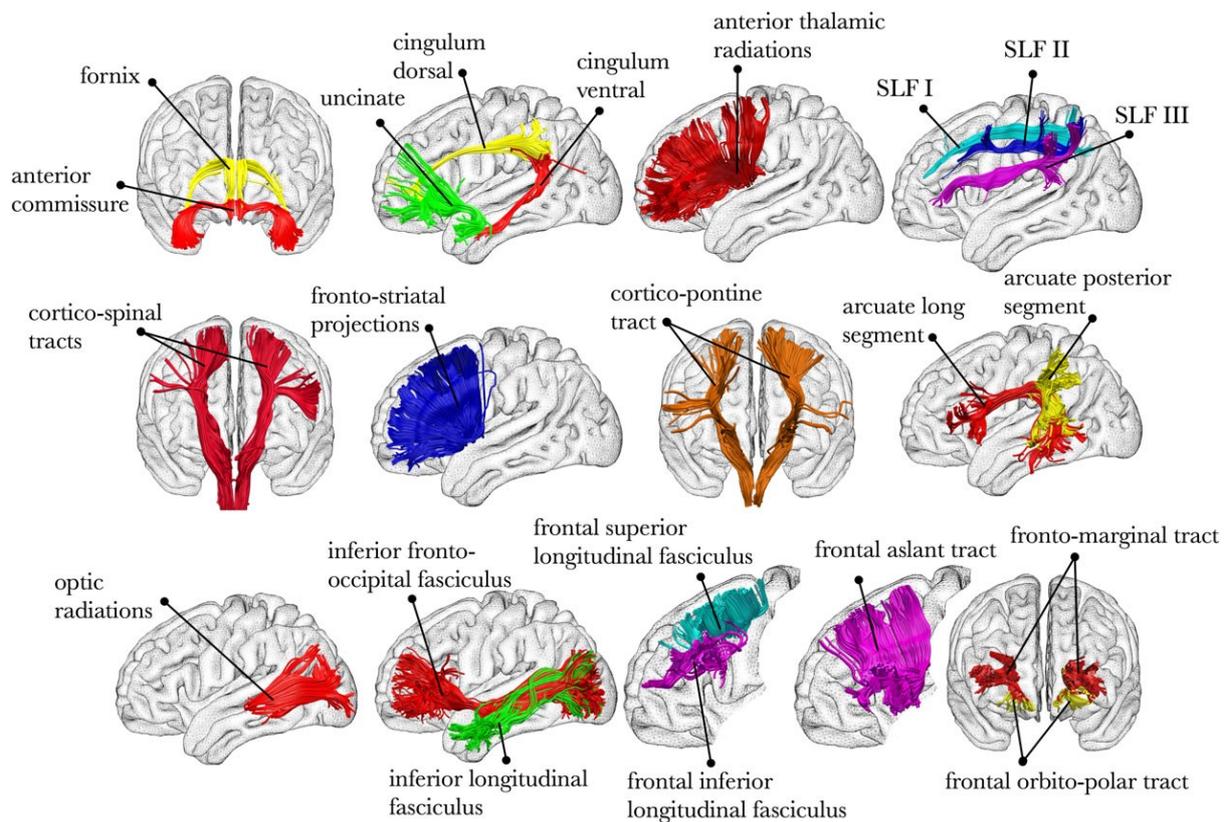


Figure 5 : Principaux faisceaux de fibres de la matière blanche estimés par tractographie à partir de données IRM pondérées en diffusion. SLF : superior lateral fasciculus. Figure reproduite de (Assaf et al. 2019).

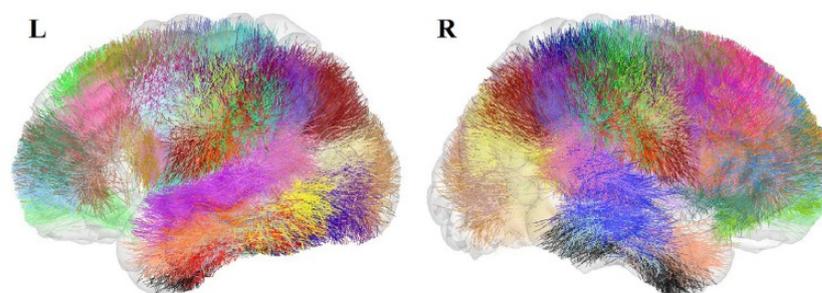


Figure 6 : Atlas de la matière blanche superficielle construit à partir de 79 sujets. L'hémisphère gauche (L) et droit (R) contiennent respectivement 44 et 49 faisceaux, une couleur par faisceau. Image reproduite de (Román et al. 2017).

## 1.4 Fibres d'association courtes

### 1.4.1 Définitions

La distinction entre faisceaux d'association courts et faisceaux d'association longs a initialement été proposée par Theodor MEYNERT<sup>4</sup> (Meynert 1885) :

*Le cortex présente sur la convexité de chaque convolution la forme d'un U inversé, qui est transformé dans la fissure adjacente suivante en un U vertical (haut et bas de l'onde corticale). La surface déprimée d'une onde corticale peut être facilement disséquée à partir d'un sillon médullaire lisse qui, à y regarder de plus près, est constitué de fibres médullaires en forme de U. [...]. Les faisceaux en U du cortex ne s'étendent pas nécessairement simplement d'une convolution à l'autre, mais peuvent sauter une, deux, trois ou toute une série de convolutions. Les fibrae propriae les plus courtes sont situées près du cortex.*<sup>5</sup>

MEYNERT adopte une définition macroscopique des faisceaux d'association courts fondée sur la géométrie, en U, de ces fibres, en lien avec le plissement du cortex cérébral, plutôt que sur un critère de proximité des territoires corticaux connectés. MEYNERT reporte également un lien entre proximité corticale et longueur pour les fibres en U mais n'explique ni la distribution ni les terminaisons de ces fibres (p. ex. symétrie de ces fibres par rapport au fond du sillon, terminaisons sur les parois ou à proximité des crêtes des gyri). De plus, la distinction entre certains faisceaux d'association longs à la forme arquée par exemple le faisceau 4 (bleu, bas de la Figure 7) et les faisceaux d'association courts (rouge, haut de la Figure 7) apparaît ambiguë. Sur cette représentation en coupe sagittale,

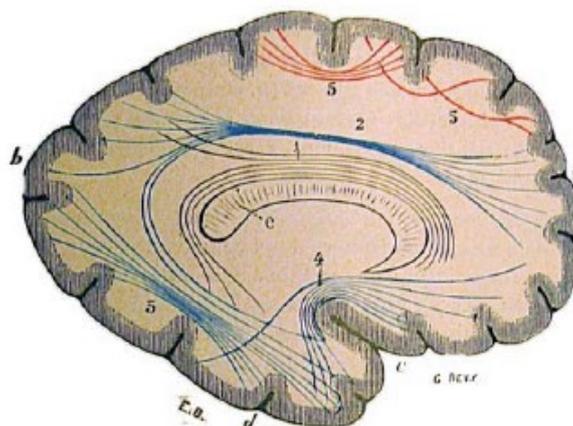


Figure 7 : Distinction des fibres d'association proposée par MEYNERT en fibres d'association courtes (rouge) et fibres d'association longues (bleu). Figure reproduite de (Jones 2010, p. 7).

<sup>4</sup> Voir (Seitelberger 1997) pour une biographie de Theodor MEYNERT

<sup>5</sup> Traduction en français avec le logiciel DeepL (<https://www.deepl.com>) d'un extrait cité en anglais dans l'introduction de (Catani et al. 2012).

on remarque de plus que les fibres en U, sont représentées connectant les parois *externes* de circonvolutions adjacentes, les deux parois d'un même sillon n'étant pas connectées.

La définition initiale de MEYNERT a été reprise et précisée par DEJERINE dans (Dejerine and Déjerine-Klumpke 1895, p. 748) :

*Les courtes fibres d'association relient deux circonvolutions ou deux lobes voisins [...] elles forment quelquefois, presque à elles seules, la masse blanche de certaines circonvolutions [...] et en général de tous ces plis plus ou moins complexes, irréguliers et variables d'un individu à l'autre, d'un hémisphère à l'autre, qui compliquent l'étude des circonvolutions du manteau cérébral. Les fibres les plus courtes et les plus superficielles de ces plis tapissent le fond des sillons, les plus longues naissent du sommet du pli anastomotique pour se rendre à une circonvolution plus éloignée.[...] La] direction des fibres en U est toujours perpendiculaire au grand axe du sillon qu'elles tapissent.*

DEJERINE rapporte une trajectoire principale des fibres en U approximativement orthogonale à l'axe principal du sillon, ce qui implique que ces fibres connectent des territoires corticaux quasi-symétriques par rapport à ce même axe. DEJERINE affine la relation entre longueur et profondeur notée par MEYNERT, les fibres les plus longues étant explicitement associées aux sommets des gyri tandis que les fibres les plus courtes sont concentrées dans le fond des sillons. Ceci affirme le rôle prépondérant du sillon et suggère une organisation laminaire des fibres en U, intrinsèquement liée à la géométrie du cortex. Cette observation interdirait d'avoir des fibres en U connectant deux territoires corticaux situés sur une même paroi d'un sillon. Dans un passage antérieur du même monographe (Dejerine and Déjerine-Klumpke 1895, p. 743), DEJERINE confirme cette organisation laminaire :

*Le fond des sillons est [...] lisse formé de lamelles superposées, parallèles, faciles à dissocier qui se recourbent en U et se terminent sur les parois latérales des deux circonvolutions voisines. Ces lamelles sont constituées par [...] les fibres en U ou fibres d'association de Meynert. Les plus courtes de ces fibres sont en même temps les plus superficielles, elles tapissent immédiatement le fond des sillons. Au fur et à mesure de leur ablation, les vallées deviennent plus larges, les fibres plus longues, celles-ci passent quelquefois sur la base de la circonvolution la plus voisine, pour relier deux circonvolutions éloignées voire même deux territoires fort distants, et constituer dans ce dernier cas les fibres d'association longues. On trouve tous les intermédiaires entre les courtes fibres en U, reliant deux circonvolutions voisines et les fibres longues [...].*

Cette description pose toutefois la question d'un critère objectif pour la distinction entre les fibres d'association courtes et les fibres d'association longues. SCHMAHMANN et PANDYA proposent dans leur monographe traitant de l'étude de la connectivité anatomique du macaque par traceurs (Schmahmann and Pandya 2006, p. 310) une définition plus restrictive des fibres en U :

*Les fibres d'association locale, ou fibres U, quittent une zone donnée du cortex et se déplacent vers un gyrus adjacent, se déplaçant dans une bande mince et*

identifiable, immédiatement sous la sixième couche [du cortex]. Les fibres d'association de voisinage proviennent d'une zone corticale donnée et sont dirigées vers les régions avoisinantes, mais sont distinctes des fibres en U locales qui passent immédiatement sous le cortex.<sup>6</sup>

Comme synthétisé sur la Figure 8, et visible au niveau microstructural sur la Figure 9, les fibres en U du macaque rhésus sont situés immédiatement sous le cortex cérébral, dans bande d'épaisseur estimée à 0.5mm d'après l'échelle de l'échantillon de la Figure 9. Cette proximité au cortex, plus que la longueur de ces fibres permettrait de les distinguer notamment des fibres d'association dites de voisinage, bien que comme noté par DEJERINE et MEYNERT longueur et profondeur soient liées. Ainsi la définition de MEYNERT et DEJERINE des fibres en U inclut potentiellement des fibres longues et de voisinage au sens de SCHMAHMANN et PANDYA. De plus la représentation Figure 8, suggère que ces fibres connectent les deux parois d'un sillon mais ne précise pas l'extension spatiale maximale de ces fibres.

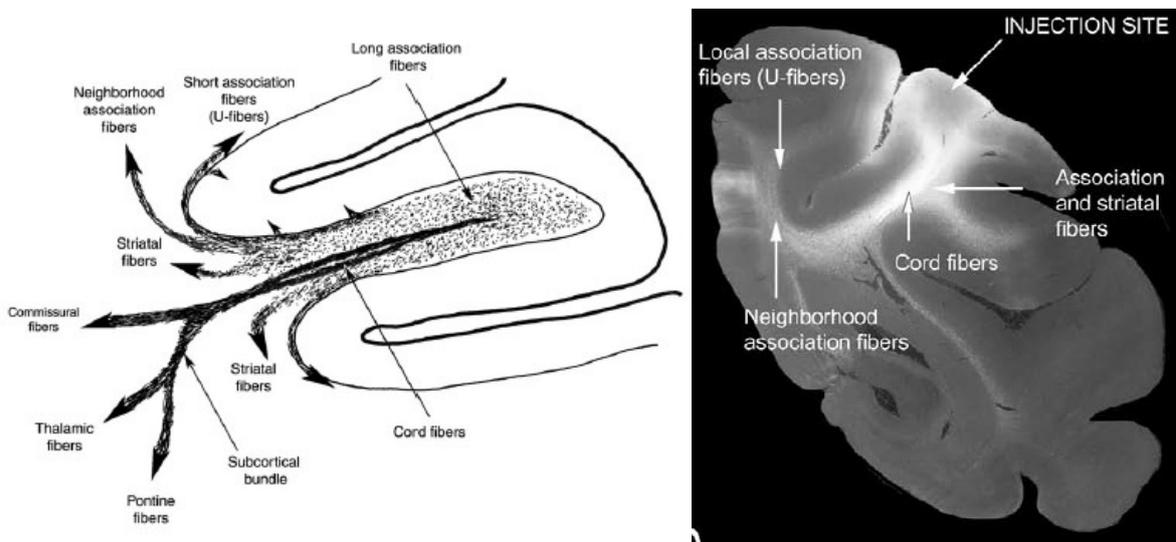


Figure 8 : Gauche : Classification et représentation simplifiée des faisceaux de fibres chez le macaque suggérant que les fibres en U connectent les deux parois situées de part et d'autre d'un sillon avec un virage à angle élevé à l'entrée (sortie) du cortex. Droite : Photomicrographie à fond sombre d'une coupe coronale du cerveau d'un macaque rhésus après injection d'un isotope radioactif dans la région caudée du lobule pariétal inférieur. Figures reproduites de (Schmahmann and Pandya 2006).

<sup>6</sup> Extrait de (Schmahmann and Pandya 2006) et traduit de l'anglais à l'aide de DeepL (<https://www.deepl.com>).

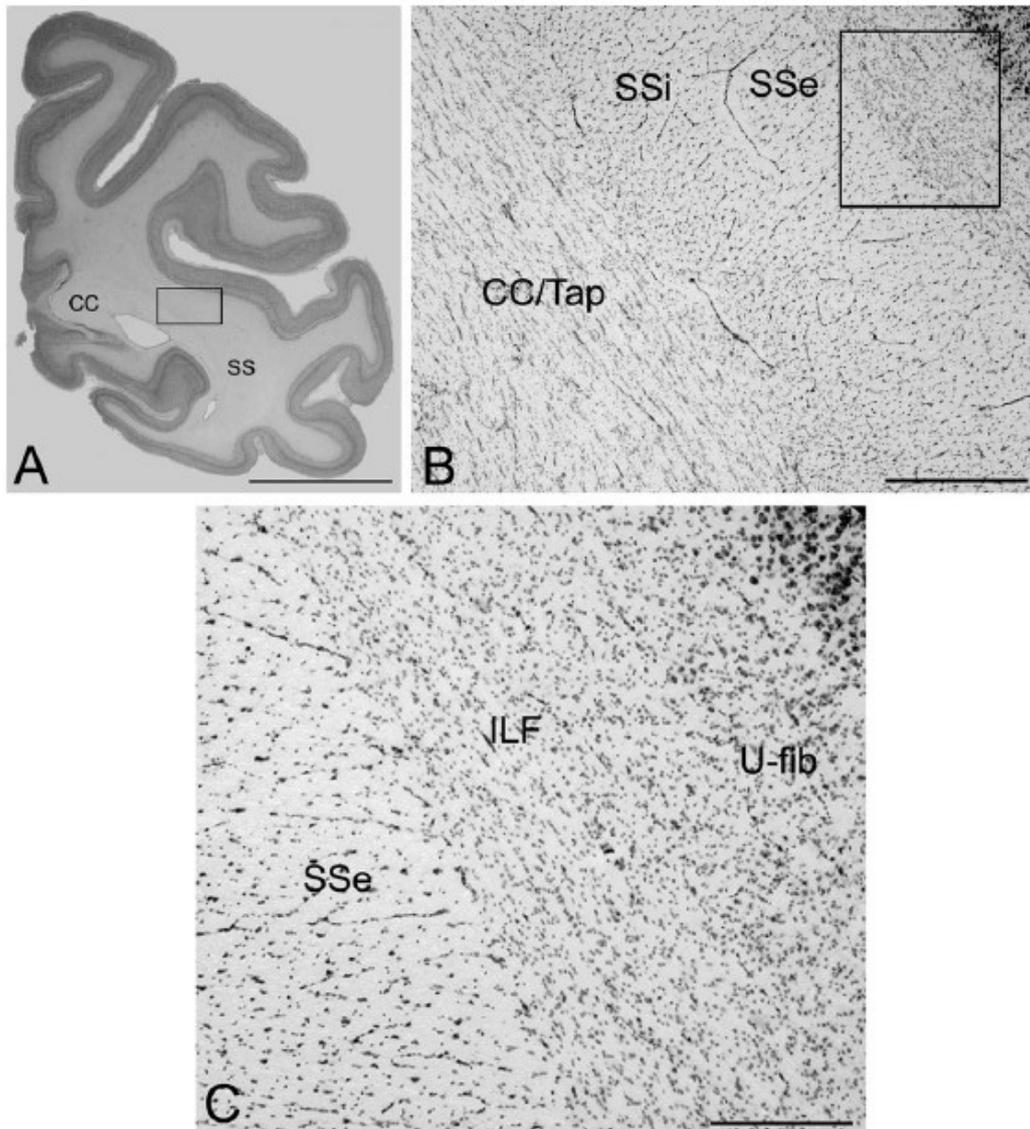


Figure 9 : Photomicrographies à champ lumineux préparées à l'aide d'une teinture Nissl. A est une section coronale du lobe le pariétal lobe (Magnification = 0.5×, barre = 0.5 cm) ; B une photomicrographie à haute puissance de la zone rectangulaire délimitée en A (Magnification = 2×, échelle = 1 mm) ; C constitue un grossissement de puissance plus élevé de la zone décrite en B montrant la disposition différentielle de la glie dans le faisceau longitudinal inférieur (ILF) et les fibres en U (U-fib) (Magnification = 4×, échelle = 0,5 mm). Cette dernière échelle est à mettre en rapport avec la résolution spatiale de l'IRM de diffusion p. ex. 1,25 mm pour le *Human Connectome Project* (HCP) et le pas d'intégration utilisé en tractographie (de l'ordre de 0,125 mm). Figure reproduite de (Schmahmann and Pandya 2006).

Toutefois, la proximité immédiate au cortex ne semble pas être un critère suffisant pour classer une fibre comme en U. Ainsi dans le cas 26 (Schmahmann and Pandya 2006, pp. 310–315) qui trace, chez le macaque rhésus, les connexions efférentes d'une zone d'injection située dans le gyrus précentral au niveau de la représentation de la main (zone noire de la Figure 11), les fibres

*situées immédiatement sous le cortex [qui] se déplacent de façon caudale et s'incurvent autour de l'axe profond du sillon central dans la substance blanche du gyrus postcentral [dont certaines] possèdent des terminaisons dans les aires 1 et 2 au-dessus du sillon intrapariétal [...et dont] certaines terminaisons sont également [présentes] dans l'aire 3a.*<sup>7</sup>

sont classifiées comme des fibres d'association longues. Les fibres issues de ce même site d'injection et classifiées comme en U possèdent des terminaisons à proximité immédiate du site d'injection dans l'aire de BRODMANN 4 du gyrus précentral (cf. planches 78 et 81 de la Figure 11). Les descriptions des fibres en U efférentes des autres sites d'injection du gyrus précentral (cas 24, 25, 27) montrent que ces dernières connectent essentiellement des territoires corticaux situés dans cette même circonvolution ; elles ne peuvent donc pas être associées à un sillon.

SCHUZ et BRAITENBERG (Schuz and Braitenberg 2002), définissent, quant à eux, une fibre en U comme une fibre courte de longueur inférieure à 30 mm qui connecte deux territoires corticaux proches et qui demeure dans une bande de matière blanche superficielle située à une distance de 1,5mm du cortex. SCHUZ et BRAITENBERG estiment de façon approximative que les fibres en U représenteraient plus de quatre-vingt-dix pourcent des fibres d'association du cerveau humain.

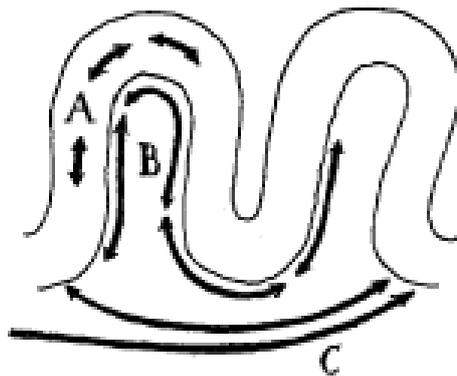


Figure 10 : Schéma de l'organisation des connexions axonales selon Schuz et Braitenberg : A : connexions intrinsèques, B : fibres en U, C : fibres d'association longues. Selon ce schéma, les fibres en U sont également présentes au sommet des gyri. Figure adaptée de (Schuz and Braitenberg 2002).

<sup>7</sup> Extrait de (Schmahmann and Pandya 2006, pp. 310–315) traduit de l'anglais à l'aide de DeepL (<https://www.deepl.com>)

### CASE 26

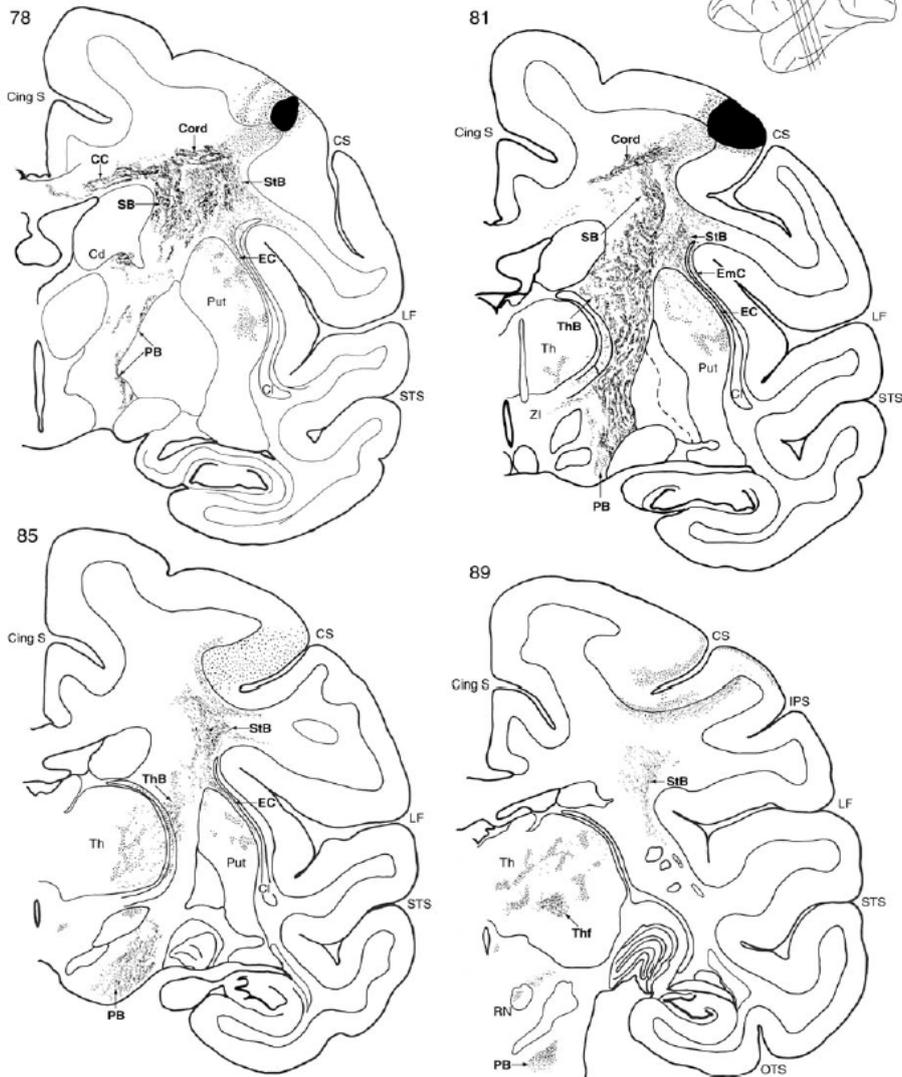


Figure 11 : Reconstruction des fibres efférentes issues d'un site d'injection dans le gyrus précentral au niveau de zone fonctionnelle de la main (zone noire) suivies en quatre coupes. Les coupes 78 et 81 sont celles signalées comme contenant des fibres en U du sillon central (cs) tandis que la coupe 89 contient des fibres d'association longues à la terminaison sur la paroi postérieure du sillon centrale et dans la crête du gyrus postcentral. Planche reproduite de (Schmahmann and Pandya 2006).

L'absence de consensus quant à une définition objective d'une fibre d'association courte chez l'homme est sans doute significative, comme mentionné par DEJERINE, (cf. citations ci-dessus) de la forte variabilité de ces fibres mais également des limitations des différentes techniques employées pour les étudier (telle la dissection post-mortem). Pour la suite de ces travaux, nous adoptons une définition similaire à celle de MEYNERT et DEJERINE mais en restreignant les territoires corticaux connectés à ceux situés dans deux circonvolutions adjacentes. Par rapport à la définition proposée par (Schuz and Braitenberg 2002; Schmahmann and Pandya 2006) ceci exclut les fibres connectant deux territoires corticaux situés dans un même gyrus et inclut potentiellement des fibres d'association longues au sens de SCHMAHMANN and PANDYA.

## 1.4.2 Fibres en U chez l'humain

### 1.4.2.1 Délinéation

Depuis leur première description par MEYNERT en 1885 (Meynert 1885) à la fin du XX<sup>e</sup> siècle, peu d'études ont été consacrées aux fibres d'associations courtes de la substance blanche humaine<sup>8</sup>. Un atlas détaillé des principales fibres d'association du lobe occipital (Sachs 1892) a été établi par Heinrich SACHS<sup>9</sup> à partir de dissections. Un système de fibres en U longitudinal connectant les gyri du lobe frontal ainsi que des faisceaux d'association courts connectant le gyrus précentral et le gyrus postcentral ont été décrits par Christfried JAKOB (Jakob 1906)<sup>10</sup>. Joshua ROSETT a établi, en 1933, un atlas de majeure partie des fibres d'association courtes du cerveau humain (Rosett 1933) en utilisant toutefois une technique de dissection ne permettant pas d'isoler la totalité de la trajectoire de ces fibres et leurs terminaisons. Suite à la mise au point de l'IRM pondérée en diffusion (Basser et al. 1994a), plusieurs estimations préliminaires des trajectoires des fibres en U ont été effectuées (p. ex. (Conturo et al. 1999; Catani et al. 2002; Oishi et al. 2008)). Une cartographie des fibres d'association courtes du lobe frontal et du lobe pariétal a été proposée (Catani et al. 2012, 2017). Ces faisceaux, reconstruits à partir de données IRMd ont été confirmés par dissection post-mortem KLINGLER. D'autres délinéations des fibres en U et atlas des faisceaux d'association contenant des fibres en U ont été construits à partir de données IRMd, notamment (Guevara et al. 2017; Román et al. 2017; Yeh et al. 2018; Avila et al. 2019) toutefois l'existence des fibres de ces atlas n'a pas été confirmée de façon extensive par dissection.

---

<sup>8</sup> Cette présentation chronologique non exhaustive s'inspire de l'introduction de (Catani et al. 2012).

<sup>9</sup> Cf. (Forkel et al. 2015) pour une version traduite en anglais et rééditée par le journal Cortex des travaux originaux de SACHS.

<sup>10</sup> Cf. (Théodoridou and Triarhou 2012) pour une version traduite en anglais et rééditée par le journal Cortex des travaux originaux de JAKOB.

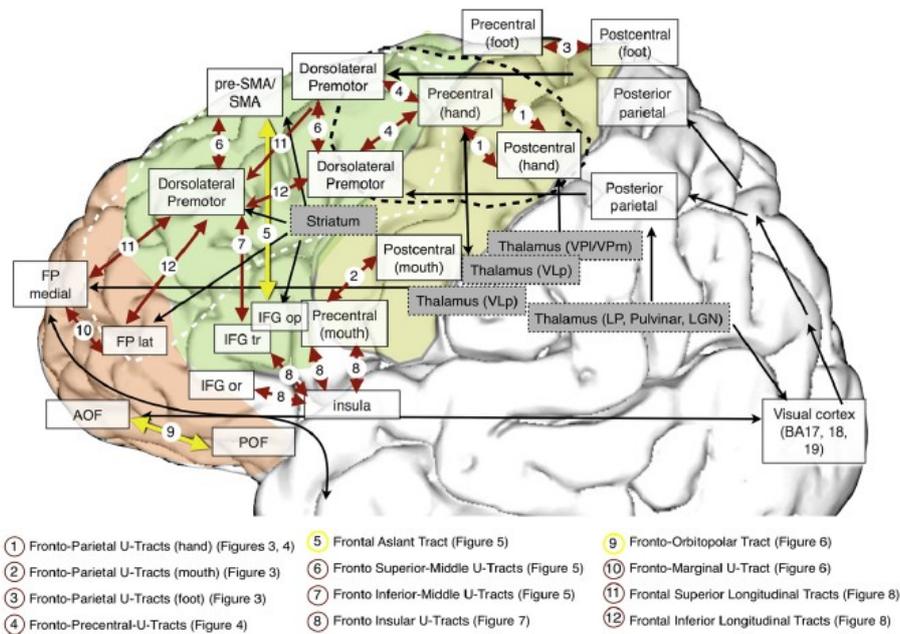


Figure 12 : Cartographie des fibres d'association courtes (rouge) du lobe frontal obtenues par tractographie et confirmées par dissection KLINGLER. Figure reproduite de (Catani et al. 2012).

### 1.4.2.2 Fibres en U et neurodéveloppement

L'IRM de diffusion a permis d'apprécier l'évolution des fibres en U au cours du développement (Lebel et al. 2019) et notamment de la gestation (Dubois et al. 2014). La présence de fibres d'associations courtes selon l'axe antéro-postérieur dans les régions dorsales du cerveau ainsi que dans le lobe frontal inférieur a été mise en évidence au cours de la 24<sup>e</sup> semaine gestationnelle, préalablement au plissement cortical (Takahashi et al. 2012). Lors de la 31<sup>e</sup> semaine, des fibres en U ont été observées dans le fond des premiers sillons formés tels que le sillon central et le sillon pariéto-occipital, fibres en U dont la mise en place se poursuit jusqu'à la 40<sup>e</sup> semaine de gestation. La myélinisation de ces fibres est plus tardive et peut se prolonger jusqu'à l'âge de deux ans pour les fibres de la partie antérieure du lobe frontal et jusqu'à l'âge de quarante ans pour celles ayant la durée de myélinisation la plus longue (p. ex. (Dubois et al. 2014; Lebel et al. 2019)).

Des modifications des propriétés de diffusion de la structure de la substance blanche superficielle (et donc possiblement des fibres en U) ou directement de la structure des fibres en U ont été reportées dans les troubles du neurodéveloppement comme le trouble du spectre de l'autisme (p. ex. (Thompson et al. 2017; Hau et al. 2019)).

### 1.4.2.3 Fibres en U et pathologies de la substance blanche

Les pathologies affectant la substance blanche peuvent être réparties en trois catégories : les pathologies affectant la structure de la myéline des fibres, celles affectant le métabolisme de la myéline et les pathologies vasculaires (Riley et al. 2018). Du fait de leur myélinisation tardive les fibres en U sont généralement peu affectées par les pathologies modifiant le métabolisme de la myéline des fibres. RILEY et coll. ont montré que la structure de ces fibres constituait un indicateur permettant de préciser un diagnostic différentiel des pathologies de la substance blanche (Riley et al. 2018). (O'Halloran et al. 2017) ont reporté, dans l'épilepsie non lésionnelle, une diminution du nombre de streamlines des faisceaux en U situés dans l'hémisphère ipsilatéral à l'origine de la crise.

## 1.5 Conclusion

Ce chapitre a introduit les concepts neuroanatomiques essentiels pour appréhender les échelles, principes anatomiques et limitations des données et méthodes intervenant dans la reconstruction de la structure de la substance blanche par IRM pondérée en diffusion. Comme illustré par le nombre de travaux traitant de la substance blanche en contexte de recherche et clinique et qui reposent sur l'IRM de diffusion<sup>11</sup>, cette modalité d'imagerie est devenue incontournable pour l'exploration de la substance blanche chez l'humain. Le chapitre suivant sera donc consacré aux principes physiques qui sous-tendent cette modalité d'imagerie ainsi qu'aux techniques de modélisation et de reconstruction associées.

---

<sup>11</sup> À titre d'estimation, 2403 articles de recherche dont le titre contient les mots clés « *diffusion MRI* » et « *white matter* » sont référencés au 01/09/2019 sur ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>).

## 2 L'IRM pondérée en diffusion, modalité d'exploration de la substance blanche

La mise au point de l'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion (IRMd)(Basser et al. 1994a) modalité d'imagerie non invasive, a permis un nouvel essor de l'exploration de la structure de la substance blanche du cerveau humain (Assaf et al. 2019). L'IRMd a notamment conduit à un approfondissement de la connaissance des principaux faisceaux de la substance blanche et ouvert la voie de la caractérisation de leur variabilité inter-individuelle (p. ex. (Thiebaut de Schotten et al. 2011)) et temporelle (p. ex. (Steele and Zatorre 2018; Lebel et al. 2019)). Cette modalité d'imagerie joue également un rôle prépondérant dans l'appréhension des pathologies affectant la substance blanche comme l'arrêt cardiaque (p. ex. (Velly et al. 2018)) ou les syndromes dits de déconnexion (cf. (Assaf et al. 2019) et les références qu'il contient).

Ce chapitre, après une introduction des principes physiques de l'IRM pondérée en diffusion, présente les modèles locaux et les algorithmes de tractographie utilisés pour produire des estimations de la trajectoire des faisceaux de la substance blanche dans l'optique de reconstruire des fibres d'associations courtes.

### 2.1 Diffusion et inférence de la structure du milieu

Les molécules d'un milieu liquide ou gazeux sont soumises à des collisions intermoléculaires, qui surviennent lorsque la température du milieu est différente du zéro absolu (agitation thermique). Ces collisions confèrent aux molécules du milieu un mouvement aléatoire appelé *diffusion moléculaire* ou *diffusion*. Ce phénomène constitue un processus de transport de masse sans mouvement d'ensemble, qui a lieu y compris à l'équilibre thermodynamique. La diffusion en l'absence de gradient chimique (milieu homogène) est appelée *autodiffusion*. Le phénomène de diffusion peut être isotrope ou anisotrope, libre (milieu sans contraintes spatiales), entravé ou restreint (présence de frontières, d'interfaces)<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> La qualification de la diffusion nécessite la définition d'une échelle spatiale d'étude. À l'échelle nanométrique la diffusion dans les tissus de la substance blanche est considérée comme isotropique et libre hypothèse non réaliste à l'échelle millimétrique (cf. le développement traitant de l'agrandissement dans (Novikov et al. 2019)).

EINSTEIN (Einstein 1905) a proposé une approche probabiliste pour décrire le mouvement de diffusion d'un ensemble de particules dans un liquide via une probabilité de déplacement  $P(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, t)$  ou *propagateur de diffusion* qui vérifie l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t}P = D_0 \nabla^2 P$$

avec  $\mathbf{r} - \mathbf{r}_0$  le déplacement relatif au temps  $t$ ,  $D_0$  le coefficient de diffusivité scalaire, paramètre dépendant de la température, de la taille des particules et de la viscosité du liquide. Cette équation différentielle admet, dans le cas de la diffusion libre, une solution connue qui suit une loi de probabilité gaussienne multivariée.

Dans un milieu complexe, une particule interagit avec les autres particules du fluide mais également avec le milieu physique (réflexion, absorption)(Grebekov 2016). Des modèles microscopiques et macroscopiques directs de la diffusion dans des milieux complexes ont été proposés notamment les mouvements browniens à réflexion partielle (Grebekov 2006). Les trajectoires des molécules d'eau diffusant dans la substance blanche du cerveau humain reflètent de façon indirecte la structure de cette dernière et de ces constituants, par exemple le diamètre des corps cellulaires, des axones, l'agencement des oligodendrocytes (cf. (Novikov et al. 2019) pour une discussion sur les paramètres estimables à échelle spatiale et temporelle fixée). L'inférence de la structure de la substance blanche du cerveau humain à partir de l'observation du processus de diffusion à l'intérieure de cette dernière constitue un (premier) problème inverse (Tartakovsky and Dentz 2019).

## 2.2 De la magnétique nucléaire à l'IRM pondérée en diffusion

Cette section introduit les concepts clés de la mesure en imagerie par résonance magnétique (IRM) de la diffusion des molécules d'eau. La présentation qui en est faite est non exhaustive et par certains aspects, simpliste. En particulier, le lecteur désireux d'aborder en détail la magnétique nucléaire, la modélisation des phénomènes de relaxation et les séquences d'acquisition en IRM pourra se reporter à (McRobbie 2006; Grebekov 2007; Kastler et al. 2011; Johansen-Berg and Behrens 2014).

### 2.2.1 Magnétique nucléaire

Un atome de nombre de masse impair<sup>13</sup> induit un champ magnétique, appelé moment magnétique élémentaire et représentable par un vecteur d'aimantation microscopique  $\boldsymbol{\mu}$ .

---

<sup>13</sup> Dans la suite de cette section, on ne considère que le cas de l'atome d'hydrogène, de nombre de masse 1.

En l'absence de champ magnétique externe, la distribution des moments magnétiques élémentaires d'un milieu est aléatoire et n'engendre pas de magnétisation à l'échelle macroscopique (cf. Figure 13).

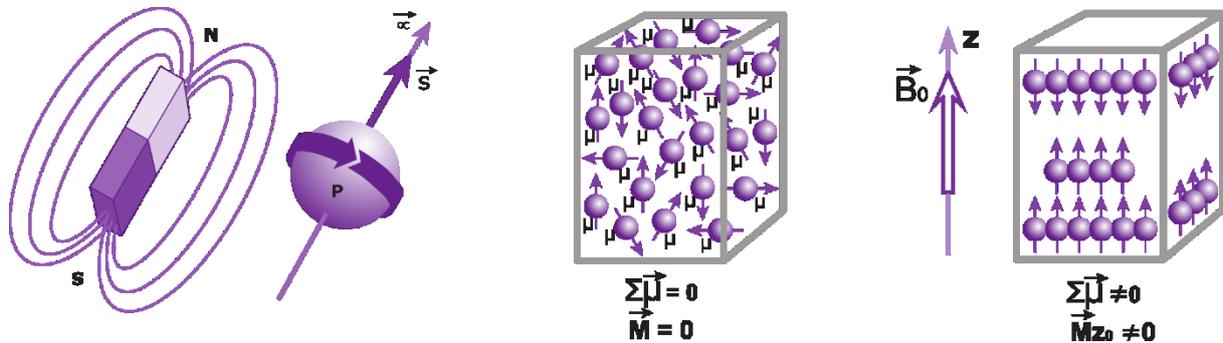


Figure 13 : Résonance magnétique nucléaire. Gauche : champ magnétique élémentaire induit et représentation par le vecteur d'aimantation microscopique. Centre : en l'absence de champ magnétique externe la magnétisation macroscopique est nulle. En présence d'un champ magnétique (statique), les vecteurs d'aimantation magnétique s'alignent générant une magnétisation macroscopique. Images reproduites de (Kastler et al. 2011).

## 2.2.2 Résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire (RMN) consiste en l'étude de la magnétisation macroscopique induite par les atomes d'hydrogène d'un milieu à l'aide d'un champ magnétique statique de forte intensité<sup>14</sup>  $\mathbf{B}_0$  et d'un champ magnétique tournant  $\mathbf{B}_1$  de plus faible intensité. Le comportement de la magnétisation macroscopique  $\mathbf{M}$  soumise à un champ magnétique  $\mathbf{B}$  est décrit mathématiquement par les équations de BLOCH (Bloch 1946).

En présence de  $\mathbf{B}_0$ , les moments magnétiques élémentaires s'alignent produisant une magnétisation macroscopique  $\mathbf{M}$  colinéaire à  $\mathbf{B}_0$  et de même sens. La valeur de la norme de  $\mathbf{M}$  n'est cependant pas directement mesurable car négligeable devant celle de  $\mathbf{B}_0$ . Dans cette configuration d'équilibre, les atomes d'hydrogène précessent autour de  $\mathbf{B}_0$  à une fréquence angulaire  $\omega_0$  appelée fréquence de LARMOR et dont la valeur en fonction de  $\mathbf{B}_0$  est donnée par la relation homonyme :

$$\omega_0 = \gamma \|\mathbf{B}_0\|$$

où  $\gamma$ , le rapport gyromagnétique, vaut dans le cas de l'atome d'hydrogène environ  $2,68.10^8 \text{ rad.s}^{-1}.\text{T}^{-1}$  et  $\|\cdot\|$  dénote l'application norme.

L'application d'un champ magnétique tournant  $\mathbf{B}_1$  orthogonal à  $\mathbf{B}_0$  à la fréquence angulaire  $\omega_0$  bascule la magnétisation macroscopique  $\mathbf{M}$  vers le plan orthogonal à  $\mathbf{B}_0$  d'un angle dont la valeur dépend de l'intensité de  $\mathbf{B}_1$  et de sa durée d'application. À l'arrêt de

<sup>14</sup> Le champ statique a généralement une valeur de 1,5 ou 3 T soit 30000 et 60000 fois la valeur moyenne du champ magnétique terrestre.

l'application de  $\mathbf{B}_1$ , la composante de  $\mathbf{M}$  orthogonale à  $\mathbf{B}_0$  (composante transversale) décroît tandis que la composante colinéaire à  $\mathbf{B}_0$  croît. Ces deux phénomènes de relaxation sont simultanés mais présentent des temps caractéristiques, respectivement  $T_2$  et  $T_1$  d'ordre de grandeur différents. Pour des tissus biologiques, les valeurs du temps caractéristique  $T_1$  sont de l'ordre de 500 à 1000 ms (Kastler et al. 2011, p. 21) celles du temps caractéristique  $T_2$  de l'ordre de 50 à 100 ms (Kastler et al. 2011, p. 23)<sup>15</sup>. Les variations de la composante transversale de  $\mathbf{M}$  sont acquises sous forme d'onde radiofréquence.

### 2.2.3 Imagerie par résonance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonance magnétique produit des volumes spatialement structurés dont la valeur des constituants élémentaires (voxels) reflète des différences de propriétés magnétiques des constituants de l'objet d'intérêt, par exemple les tissus du cerveau humain. Pour cela, l'IRM combine RMN et encodage de l'origine spatiale de la magnétisation transverse par l'introduction d'un champ magnétique  $\mathbf{B}_G$ , qui se superpose au champ statique  $\mathbf{B}_0$ , et dont l'intensité dépend linéairement de la position spatiale :

$$\mathbf{B}_G(t, x, y, z) = G_x(t)x\mathbf{e}_x + G_y(t)y\mathbf{e}_y + G_z(t)z\mathbf{e}_z$$

avec  $G_x, G_y, G_z$  les coefficients de  $\mathbf{B}_G$  selon les directions  $\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z$ . Il découle de la relation de LARMOR que la fréquence de résonance des atomes d'hydrogène dépend de leur position spatiale. Le signal correspondant à un voxel peut être obtenu par identification de fréquence par transformée de FOURIER. Une image est déterminée par la séquence d'acquisition utilisée à savoir l'agencement temporel des impulsions du champ  $\mathbf{B}_1$  (onde radiofréquence) et d'application des gradients.

### 2.2.4 Pondération de diffusion en IRM

La quantification de la diffusion en IRM découle de la dépendance spatiale du champ de fréquence de résonance : la phase totale d'un atome d'hydrogène qui diffuse dépend de sa trajectoire (Grebekov 2016). Cette propriété peut être utilisée pour estimer le déplacement des protons par application d'un champ magnétique linéaire selon une direction  $\mathbf{e}_r$ , puis par application d'un champ magnétique opposé selon la même direction : une particule immobile sera déphasée puis exactement rephasée, les champs magnétiques étant opposés. Une particule mobile ne sera quant à elle pas parfaitement rephasée ce qui se traduira par une atténuation du signal acquis. Ce principe est utilisé

---

<sup>15</sup> Les valeurs des temps caractéristiques  $T_1$  et  $T_2$  sont données à titre indicatif, elles sont susceptibles de varier en fonction de la structure moléculaire du milieu biologique et de son état physique (solide, liquide). La valeur du temps  $T_1$  est également dépendante de la valeur de  $\mathbf{B}_0$  (Kastler et al. 2011, p. 22).

dans la séquence historique d'acquisition *pulse gradient spin echo* (PGSE)<sup>16</sup> proposée par STEJSKAL et TANNER (Stejskal 1965). La séquence PGSE est paramétrée par le gradient du champ magnétique  $G$ , la durée de son application  $\delta$  et la durée  $\Delta$  inter-applications du gradient.

L'IRM pondérée en diffusion ou IRM de diffusion est donc une modalité destructive, la quantité mesurée étant une atténuation de signal, projective, la quantité mesurée étant la composante du déplacement des particules selon la direction de pondération  $e_r$ , et symétrique, la mesure ne permettant pas de distinguer les orientations  $e_r$  et  $-e_r$ .

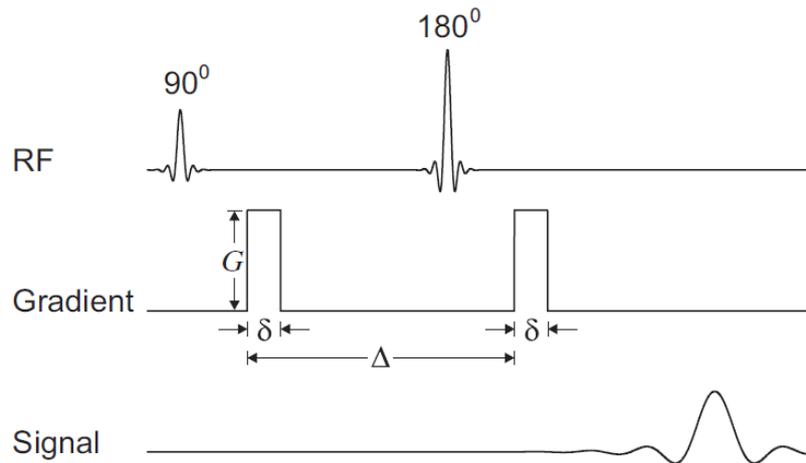


Figure 14 : Séquence de pondération en diffusion Pulse Gradient Spin Echo (PGSE) (Stejskal 1965). Deux impulsions de gradient d'intensité  $G$  sont appliquées de part et d'autre de l'impulsion radiofréquence de refocalisation ( $180^\circ$ ).

<sup>16</sup> De nombreuses autres séquences de pondération existent, le lecteur intéressé pourra se reporter à (Johansen-Berg and Behrens 2014; Mori and Tournier 2014).

## 2.3 Artéfacts EPI en IRM de diffusion

Les séquences d'acquisition d'écho planaire (EPI)(Stehling et al. 1991), préférentiellement utilisées en IRM de diffusion pour leur capacité à échantillonner densément l'espace  $Q$  (cf. les sections 2.4 et la Figure 18) sont fortement sensibles aux inhomogénéités du champ magnétique dans la direction d'encodage de phase choisie (Johansen-Berg and Behrens 2014, chap. Geometric distortions in Diffusion MRI). En effet, leur bande de fréquence limitée dans cette direction, rend l'intensité des inhomogénéités comparable à celle du gradient d'encodage effectif (cf. (Johansen-Berg and Behrens 2014, chap. Geometric distortions in Diffusion MRI) pour une explication détaillée), ce qui se traduit notamment par des distorsions géométriques importantes des images du cerveau dans cette même direction (cf. Figure 15 pour une illustration du principe et Figure 16 pour ). Ces artéfacts d'acquisition étant susceptibles d'affecter les étapes ultérieures de modélisation locale (Pierpaoli 2010) et de tractographie et donc possiblement les conclusions neuroscientifiques d'une étude (p. ex. (Yendiki et al. 2014)) ; il convient de les corriger, que cela soit par l'utilisation d'autres séquences d'acquisition (cf. p. ex. (Bruce et al. 2018)), par l'acquisition de données supplémentaires et/ou via des procédures algorithmiques de traitement à posteriori du signal. Cette section présente les différentes distorsions géométriques rencontrées en IRMd en lien avec les sources

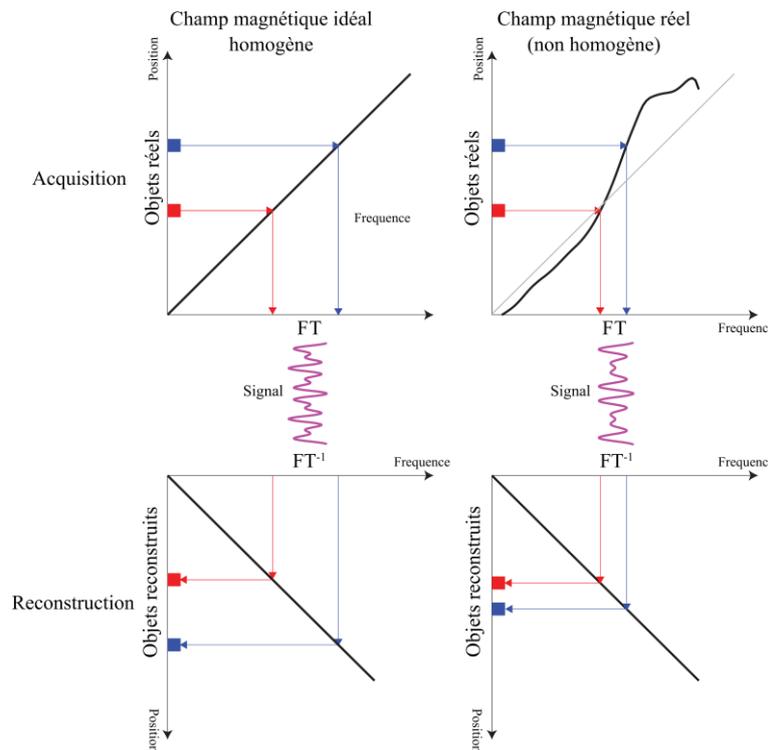


Figure 15 : Distorsions géométriques induites par la non-homogénéité du champ magnétique. Principe illustré pour un cas unidimensionnel. Figure adaptée de (Johansen-Berg and Behrens 2014).

d'inhomogénéités du champ magnétique induites par le sujet ou l'imageur IRM. Les principales méthodes de corrections de distorsions à posteriori sont également décrites.

### 2.3.1 Sources d'inhomogénéité du champ magnétique

On distingue quatre sources principales<sup>17</sup> d'inhomogénéité c'est à dire de déviation dépendante de la position spatiale par rapport au champ magnétique théorique linéaire :

1. Les courants induits par les gradients de pondération en diffusion (scanner) : le champ magnétique temporellement variable, produit par l'alternance des gradients, induit des courants électriques dits courants de FOUCAULT, également temporellement variables, qui en vertu de l'équation de MAXWELL-AMPERE (p. ex. (Jackson et al. 2001), créent à leur tour un champ magnétique qui affecte le champ homogène et induit des distorsions géométriques (contraction, dilatation, déplacement, distorsion) de l'image qui dépendent de l'intensité des gradients et de leur direction d'application (p. ex. (Johansen-Berg and Behrens 2014, chap. Geometric distorsions in Diffusion MRI)).
2. La non-linéarité spatiale des gradients de champ magnétique (scanner)(cf. p. ex. (Bammer et al. 2003)): le profil des gradients diffère du profil théorique, linéaire, avec l'éloignement du centre magnétique du scanner, induisant des distorsions géométriques (effet de pelote) dont l'intensité dépend de la distance au centre magnétique et des gradients appliqués. La non-linéarité des gradients affecte également l'intensité et la direction de la pondération de diffusion appliquée pouvant entraîner des variations de la diffusivité moyenne de l'ordre de dix pourcent pour un champ de vue de 25 centimètres (Bammer et al. 2003).
3. L'inhomogénéité du champ de susceptibilité magnétique (sujet) (Jezzard and Balaban 1995) : en présence d'un champ magnétique, les atomes d'hydrogène comme ceux contenus dans les tissus du sujet, s'alignent selon ce champ créant une magnétisation macroscopique (cf. section 2.2). L'intensité de la magnétisation induite dépend du tissu considéré. Il en résulte un champ magnétique spatialement variable. Les distorsions géométriques induites sont d'autant plus importantes que la magnitude du gradient de champ de susceptibilité est élevée p. ex. à l'interface air/os au niveau des sinus. Cette inhomogénéité est également appelée inhomogénéité du champ statique car reflète, en l'absence de mouvement, une correction des perturbations du champ statique imparfaite (très faibles variations).
4. Le mouvement du sujet (cf. p. ex. (Andersson et al. 2017, 2018)) : un mouvement du sujet modifie le champ magnétique (les différentes sources de distorsions sont interdépendantes) et a plusieurs conséquences sur l'image

---

<sup>17</sup> L'effet des champs magnétiques concomitants n'est pas abordé. Le lecteur intéressé pourra se reporter à (Baron et al. 2012).

acquises selon l'intensité, la durée et la nature du mouvement ainsi que l'instant auquel il survient au cours de la séquence d'acquisition :

- a. Mouvement inter-volumes : distorsions géométriques dépendantes de la nature du mouvement, de l'intensité et de la direction des gradients,
- b. Mouvement intra-volume :
  - i. Mouvement inter-coupes : échantillonnage spatialement inégal des coupes,
  - ii. Mouvement intra-coupes : perte ou atténuation du signal IRM.

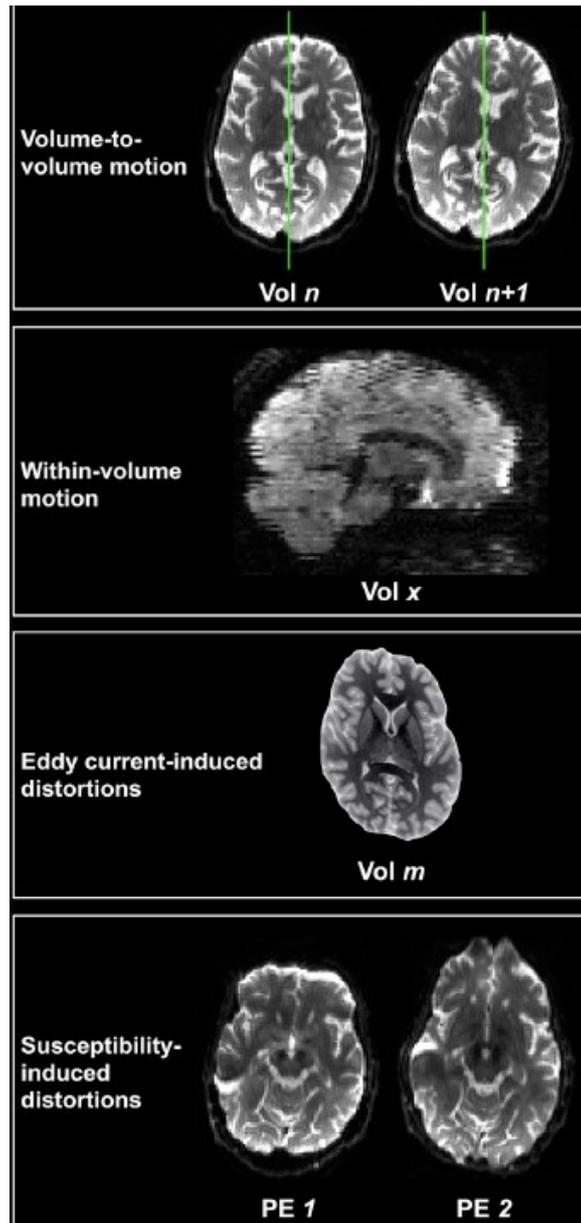


Figure 16 : Illustration des distorsions géométriques présentes en IRMd acquises via une séquence EPI selon leur origine. L'effet des courants de Foucault est illustré par déformation manuelle d'une image T2. Figure adaptée de (Bastiani et al. 2019).

## 2.3.2 Stratégies de correction des artéfacts en IRM de diffusion

Les images IRMd sont affectées par des distorsions géométriques importantes, en comparaison avec les contrastes IRM dits structurels ( $T_1$ ,  $T_2$ ) ainsi que des modifications de la valeur du signal. Ces artéfacts, résultent, comme détaillé ci-dessus, de l'inhomogénéité du champ magnétique au cours de l'acquisition que cela soit en raison du sujet (champ de susceptibilité magnétique non homogène, mouvement) ou du scanner IRM (courants de FOUCAULT, non-linéarité des gradients). Ces phénomènes, bien qu'ayant des origines distinctes sont, en vertu des lois de l'électromagnétisme, interdépendants : le champ de susceptibilité magnétique induit par le sujet est par exemple lié à sa position et son orientation car il est fonction du champ magnétique total composé notamment du champ induit par les courants de FOUCAULT affecté par la non-linéarité des gradients. Ainsi, recouvrer les véritables géométrie et contraste de l'image IRMd nécessite la connaissance de la valeur du champ magnétique dues aux inhomogénéités ou du champ de déformation associé tout au long de la séquence d'acquisition avec une résolution spatiale importante, ce qui est irréalisable et inintéressant en pratique, notamment dans un contexte clinique.

Plusieurs approximations ont été proposées dans la littérature afin de découpler les sources d'inhomogénéité du champ magnétique et de proposer des modèles directs des distorsions induites par les différentes sources rendant ainsi la correction des images IRMd possible en un temps acceptable :

- Le champ de susceptibilité magnétique est constant au cours de la séquence d'acquisition, indépendant du champ magnétique induit par les courants de FOUCAULT, de la position et de l'orientation du sujet.
- Le champ magnétique induit par courant de Foucault dépend uniquement de la position spatiale, de l'intensité et de la direction de pondération. Le champ de déformation induit par le mouvement du sujet et les courants de FOUCAULT linéaire est relativement simple comparé au champ de déformation induit par le champ de susceptibilité magnétique et peut être décrit par un champ de faible ordre (linéaire quadratique ou cubique).
- Le champ magnétique induit par la non-linéarité des gradients est négligeable devant celui dû aux courants de FOUCAULT.

Ces simplifications ont plusieurs conséquences importantes :

1. Le champ de déformations induit par le champ de susceptibilité magnétique et celui induit par les courants de Foucault et le mouvement du sujet peuvent être estimés séparément.
2. La correction de non-linéarité des gradients, nécessaire pour les séquences à forte pondération et haut champ magnétique (cf. p. ex. (Lau et al. 2018)) peut

être effectuée à posteriori, stratégie notamment mise en place par le *Human Connectome Project* et justifiée dans (Glasser et al. 2013).

### 2.3.2.1 Correction des distorsions dues à l'inhomogénéité du champ statique $B_0$

Les méthodes de correction de l'inhomogénéité du champ statique estiment le champ de déformation induit par la présence de ce dernier. On distingue dans la littérature les approches selon le type de données disponible :

1. Estimation d'une carte de champ magnétique statique (et du champ de déformation associé) à partir d'une séquence double écho, p. ex. (Jezzard and Balaban 1995; Pintjens et al. 2008; Techavipoo et al. 2009).
2. Estimation d'une carte de champ magnétique statique à partir de données ayant une pondération de diffusion identique mais une direction d'encodage de phase différente, le plus souvent opposée p. ex. (Andersson et al. 2003; Holland et al. 2010).
3. Estimation du champ de déformation induit par recalage difféomorphique symétrique à partir de données ayant une pondération de diffusion identique mais une direction d'encodage de phase différente, le plus souvent opposée p. ex. (Lyksborg et al. 2012; Ruthotto et al. 2012; Irfanoglu et al. 2015).
4. Estimation d'un champ de déformation par recalage entre données non pondérées en diffusion de la séquence IRMd ( $b=0$ ) et données non distordues (données pondérées en T1 et T2) p. ex. (Wu et al. 2008; Irfanoglu et al. 2011)

ANDERSSON et coll. (Andersson et al. 2003) ont démontré que les approches par carte de champ associées à des données IRM acquises avec une unique direction d'encodage de phase ne permettait pas de corriger le signal IRMd dans les zones de compression, l'estimation du signal s'apparentant à un système mal posé au sens de HADAMARD. En revanche, cette estimation est rendue possible par l'acquisition de données IRMd avec des pondérations de diffusion identiques mais des directions d'encodage de phase différentes, le plus souvent opposées, les zones de compression dans une direction d'encodage devenant une zone de dilution dans la direction d'encodage opposée. Dans le cas où les données ne sont pas acquises en double encodage de phase, WU et coll. (Wu et al. 2008) ont notamment montré que les approches par recalage entre les volumes non pondérés en diffusion et une image IRM structurale ( $T_1, T_2$ ) pouvait se révéler aussi performante que l'approche par carte de champ. Cette dernière, de prime abord plus simple, se révèle en réalité complexe car fait appel à des heuristiques pour le déploiement de la phase (cf.

p. ex. (Johansen-Berg and Behrens 2014) et les références qu'il contient pour une explicitation des heuristiques de déploiement de phase).

### 2.3.2.2 Correction des distorsions dues au champ induit par les courants de Foucault et le mouvement du sujet

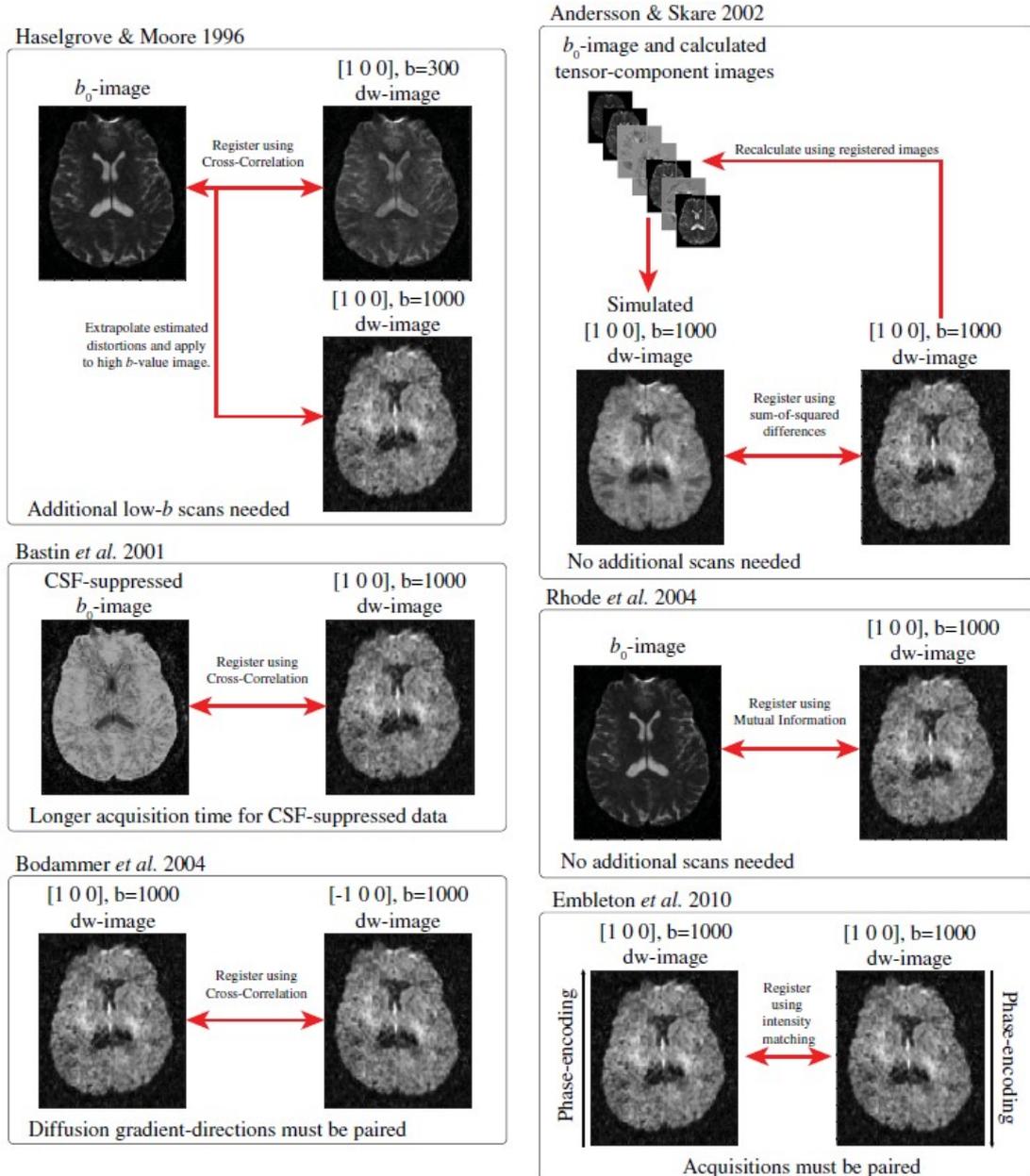


Figure 17 : Stratégies de correction des distorsions dues au champ magnétique induit par les courants de Foucault, par estimation du champ de déformation par recalage. Figure reproduite de (Johansen-Berg and Behrens 2014).

Les méthodes de correction des distorsions géométriques induites par l'alternance des gradients et le mouvement du sujet reposent essentiellement sur des techniques de recalage (Johansen-Berg and Behrens 2014). Cependant, les images IRM<sub>d</sub> ne présentent

pas nécessairement, contrairement aux hypothèses classiquement faites lors du recalage d'images issues de la même modalité d'imagerie, un contraste et une géométrie globalement similaires (Johansen-Berg and Behrens 2014). La correction de ces distorsions passe donc par la spécification de modèles de champs de déformation adaptés (régularisation), par l'utilisation de métrique multimodale ou par l'utilisation d'images IRM au contraste similaire. Les principales approches de correction de ces distorsions proposées dans la littérature sont résumées Figure 17. Essentiellement ces méthodes supposent que le champ de distorsion induit par le champ magnétique généré par les courants de Foucault est une transformation affine, quadratique ou cubique, le mouvement du sujet est quant à lui modélisé par une transformation rigide, p. ex. (Andersson et al. 2017).

L'approche par recalage initialement proposée dans (Andersson et al. 2003) et améliorée pour incorporer la détection et la correction des pertes de signal (Andersson et al. 2016), le mouvement du sujet inter-coupes (Andersson et al. 2017) n'est pas représentée Figure 17. Dans cette approche, le champ de distorsion dû à l'alternance des gradients est un champ quadratique combiné au champ de mouvement du sujet dont les paramètres sont optimisés itérativement pour maximiser le recalage entre les données IRMd dans chacune des directions et les données produite par un modèle (Andersson and Sotiropoulos 2015). Cette approche permet de dissocier les origines physiques des distorsions tout en générant des données IRMd de contraste similaire.

### **2.3.3 Dépendance des stratégies de correction aux données acquises**

L'inférence de structures de la substance blanche comme les fibres d'association courtes possédant une faible extension spatiale et situées à proximité immédiate d'interfaces entre les tissus, nécessite, des images IRMd à la résolution spatiale et angulaire conséquente (p. ex. (Schilling et al. 2018a)). Les séquences EPI constituent alors une solution d'acquisition afin d'obtenir un rapport signal sur bruit correct (p. ex. (Glasser et al. 2013)). Les données IRMd acquises au moyen de séquences EPI sont toutefois, comme illustré dans cette section, fortement sensibles à l'inhomogénéité du champ magnétique ce qui se traduit par des distorsions géométriques importantes dans la direction d'encodage de phase dont la correction apparait indispensable (p. ex. (Maximov et al. 2019)).

La plupart des méthodes de correction séparent habituellement la correction des artéfacts dits de susceptibilité magnétique de ceux dus au système de gradient et au mouvement du sujet. Chaque méthode de correction des artéfacts de susceptibilité magnétique requiert des données supplémentaires spécifiques (p. ex. données IRM structurales, données avec double encodage de phase, données avec deux temps d'écho).

Deux questions découlent de cette constatation : étant donné une problématique neuroanatomique ou clinique et un temps d'acquisition imposé, quelles données acquérir afin de minimiser l'impact de ces distorsions ? Dans le cas de données acquises au préalable, quelle méthode de correction de distorsion adopter ? Ces problématiques seront abordées dans le chapitre 4.

## 2.4 Vers la modélisation locale : propagateur de diffusion moyen et espace Q

On considère un voxel d'un volume IRM pondéré en diffusion acquis par séquence PGSE. D'après (Stejskal 1965; Callaghan et al. 1988) l'atténuation du signal  $E(\mathbf{G}, \Delta, \delta)$  définie par  $E(\mathbf{G}, \Delta, \delta) = S(\mathbf{G}, \Delta, \delta) / S_0$  avec  $S(\mathbf{G}, \Delta, \delta)$  le signal mesuré dans le voxel et  $S_0$  la valeur du signal non pondéré en diffusion, est donnée par :

$$E(\mathbf{G}, \Delta, \delta) = \int \rho(\mathbf{r}_0) \int p(\mathbf{r}_\Delta | \mathbf{r}_0) \exp\left(i\gamma (\mathbf{r}_\Delta - \mathbf{r}_0) \cdot \int_0^\delta \mathbf{G}(t) dt\right) d\mathbf{r}_\Delta d\mathbf{r}_0$$

Par changement de variable  $\mathbf{r} = \mathbf{r}_\Delta - \mathbf{r}_0$  on introduit  $p(\mathbf{r} | \mathbf{r}_0, t)$ , le *propagateur de diffusion ou distribution de probabilité de déplacement*, probabilité qu'une particule initialement située à la position  $\mathbf{r}_0$  présente un déplacement  $\mathbf{r}$  pendant le temps  $t$ . Puis en introduisant le *propagateur de diffusion moyen*  $p(\mathbf{r}, t)$ , probabilité qu'une particule du voxel considéré présente un déplacement  $\mathbf{r}$  pendant le temps  $t$ , définie par :

$$p(\mathbf{r}, t) = \int p(\mathbf{r} | \mathbf{r}_0) \rho(\mathbf{r}_0) d\mathbf{r}_0$$

On obtient :

$$E(\mathbf{G}, \Delta, \delta) = \int p(\mathbf{r}, \Delta) \exp\left(i\gamma \mathbf{r} \cdot \int_0^\delta \mathbf{bG}(t) dt\right) d\mathbf{r}$$

Dans l'approximation des impulsions de courte durée ( $\delta \ll \Delta$ ), les molécules sont considérées statiques pendant la durée  $\delta$  d'application du gradient, on obtient alors :

$$E(\mathbf{G}, \Delta, \delta) = \int p(\mathbf{r}, \Delta) \exp(i\gamma \delta \mathbf{r} \cdot \mathbf{G}) d\mathbf{r} = \text{TF}[p(\mathbf{r}, \Delta)]$$

L'atténuation du signal pondéré en diffusion est reliée au propagateur de diffusion moyen par transformée de FOURIER (TF). L'approximation des impulsions de courte durée n'est que peu souvent valide ; toutefois la transformée de FOURIER demeure une relation pertinente entre atténuation du signal et propagateur de diffusion moyen (Bar-Shir et al. 2008).

La quantité  $\mathbf{q} = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^\delta \mathbf{G}(t) dt = \frac{\gamma \delta}{2\pi} \mathbf{G}$  correspond alors à un vecteur (d'onde) de l'espace tridimensionnel  $Q$ .

Une quantité scalaire, notée  $b$ , est usuellement utilisée pour résumer la pondération de diffusion d'une séquence :

$$b = \int_0^T \left( \int_0^t G(u) du \right)^2 dt$$

où  $T$  correspond généralement au temps d'écho de spin. Dans le cas de la séquence PGSE décrite précédemment,  $b$  a pour valeur :

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

La densité de probabilité<sup>18</sup> de diffusion angulaire (dODF), quantité d'intérêt pour la modélisation locale et la tractographie est obtenue à partir du propagateur de diffusion moyen par :

$$\text{dODF}(\mathbf{e}_r, \Delta) = \int p(r\mathbf{e}_r, \Delta) r^2 dr$$

avec  $\mathbf{e}_r$  un vecteur unitaire en coordonnées sphériques.

La dODF ne doit pas être confondue avec son équivalent pour les fibres de la matière blanche, la fODF ou FOD, densité de probabilité angulaire de fibres à l'intérieur d'un voxel. Le lien entre dODF et fODF est a priori complexe et son explicitation suppose l'introduction d'un modèle biophysique de la diffusion (Dell'Acqua and Tournier 2019). En règle générale, un modèle simple est implicitement utilisé en supposant qu'un maximum local de la dODF correspond à un maximum local de la fODF. Ce modèle n'est pas nécessairement pertinent (Zhan and Yang 2006) et des modèles plus complexes, comme la déconvolution sphérique de la dODF (Descoteaux et al. 2009), ont été proposés pour relier ces deux entités.

De façon générale, l'inférence de la structure de la substance blanche à partir du signal pondéré en diffusion constitue un *double* problème inverse (mal posé au sens de HADAMARD). La première composante correspond à l'estimation de la trajectoire des molécules d'eau à partir de la mesure en IRM de projections de cette dernière selon un ensemble discret de directions et à des temps de mesure discrets (généralement une mesure). Le cadre particulier de l'approximation de courtes impulsions de gradient fournit un lien analytique simple entre le signal IRMd mesuré et le propagateur de diffusion moyenné à l'échelle du voxel. La seconde composante correspond à l'estimation de la structure de la substance blanche à partir de l'information de diffusion à savoir dans la majorité des cas le propagateur de diffusion ou la dODF.

---

<sup>18</sup> Telles qu'introduites ici dODF et fODF sont des densités de probabilités, dont l'intégrale est par définition unitaire. Cette convention n'est pas nécessairement suivie dans la littérature, cf. (Dell'Acqua and Tournier 2019).

## 2.5 Modèles locaux pour la reconstruction des fibres en U

La modélisation locale a pour objectif de proposer une représentation du signal IRM d'un voxel permettant de caractériser la micro- et la macrostructure de la substance blanche contenue dans ce dernier. La littérature des modèles locaux en IRM est particulièrement riche (Ghosh and Deriche 2016) ce qui témoigne du dynamisme de ce champ de recherche autant que de la difficulté à proposer un modèle approprié. Cette section introduit les différentes familles de modèles locaux, leurs principaux représentants et souligne leurs avantages et inconvénients respectifs avant d'explicitier le choix du modèle de déconvolution sphérique contrainte multi couche multi tissus (MSMT-CSD) pour l'estimation de la trajectoire de fibres courtes à proximité du cortex cérébral humain. Le choix du modèle local étant dépendant du schéma d'acquisition utilisé (cf. Figure 18 pour un aperçu historique des principaux schémas d'échantillonnage de l'espace Q), on précise que le schéma d'échantillonnage sur lequel se base ce chapitre est celui multicouche des données IRM Jeunes *adultes* du projet *Connectome Humain* (HCP)<sup>19</sup>. Une description complète de cette séquence d'acquisition est disponible dans (Van Essen et al. 2013) ainsi que dans le manuel de référence du projet<sup>20</sup>. Le contenu de cette section est essentiellement fondé sur les articles et ouvrages de revue suivants (Yablonskiy and Sukstanskii 2010; Assemlal et al. 2011; Johansen-Berg and Behrens 2014; Mori and Tournier 2014; Ghosh and Deriche 2016; Jelescu and Budde 2017; Alexander et al. 2019; Novikov et al. 2019; Tournier 2019) ainsi que les références qu'ils contiennent.

---

<sup>19</sup> <https://www.humanconnectome.org>

<sup>20</sup> [http://www.humanconnectome.org/storage/app/media/documentation/s1200/HCP\\_S1200\\_Release\\_Reference\\_Manual.pdf](http://www.humanconnectome.org/storage/app/media/documentation/s1200/HCP_S1200_Release_Reference_Manual.pdf)

## 2.5.1 Taxonomie des modèles locaux du signal

Les modèles locaux se répartissent en deux catégories principales, les modèles dits biophysiques et les représentations<sup>21</sup> mathématiques. Les modèles biophysiques explicitent la valeur du signal en fonction de compartiments relatifs à la structure de la substance blanche et/ou de la substance grise (cf. Figure 19) tandis que les représentations mathématiques produisent une décomposition du signal dans une base mathématique fonctionnelle, décomposition qui ne correspond généralement pas à une réalité biologique. Les représentations mathématiques assument, pour la plupart, que l'approximation des impulsions courtes est vérifiée afin d'obtenir des expressions analytiques du propagateur de diffusion et de quantités dérivées comme la dODF. À noter qu'il existe des modèles dits hybrides qui associent modélisation du signal d'un sous-compartiment et décomposition mathématique du signal. Ces modèles ont généralement pour but de supprimer l'effet d'une composante de diffusion indésirable comme c'est par exemple le cas du modèle du tenseur de diffusion avec élimination de la diffusion libre (Hoy et al. 2014).

Nous proposons, p. 47, un aperçu non exhaustif des principaux modèles de diffusion rencontrés dans la littérature. Pour chaque catégorie de modèles un ou plusieurs articles de revue récents sont mentionnés, ainsi que les articles correspondants à chaque modèle. Dans le cas d'un modèle ayant évolué comme c'est le cas de l'imagerie *Q-ball*, les différentes versions du modèle sont mentionnées. Un même modèle peut toutefois conduire à des implémentations logicielles différentes et donc des résultats différents (cf. p. ex. (Jones et al. 2013) pour une discussion sur les méthodes d'estimation du tenseur de diffusion).

---

<sup>21</sup> Les représentations mathématiques aussi appelées représentations *sans modèle* sont contrairement à cette dénomination des modèles du signal IRM. La dénomination *sans modèle* fait référence à l'absence de paramètres directement liés à la structure de la substance blanche.

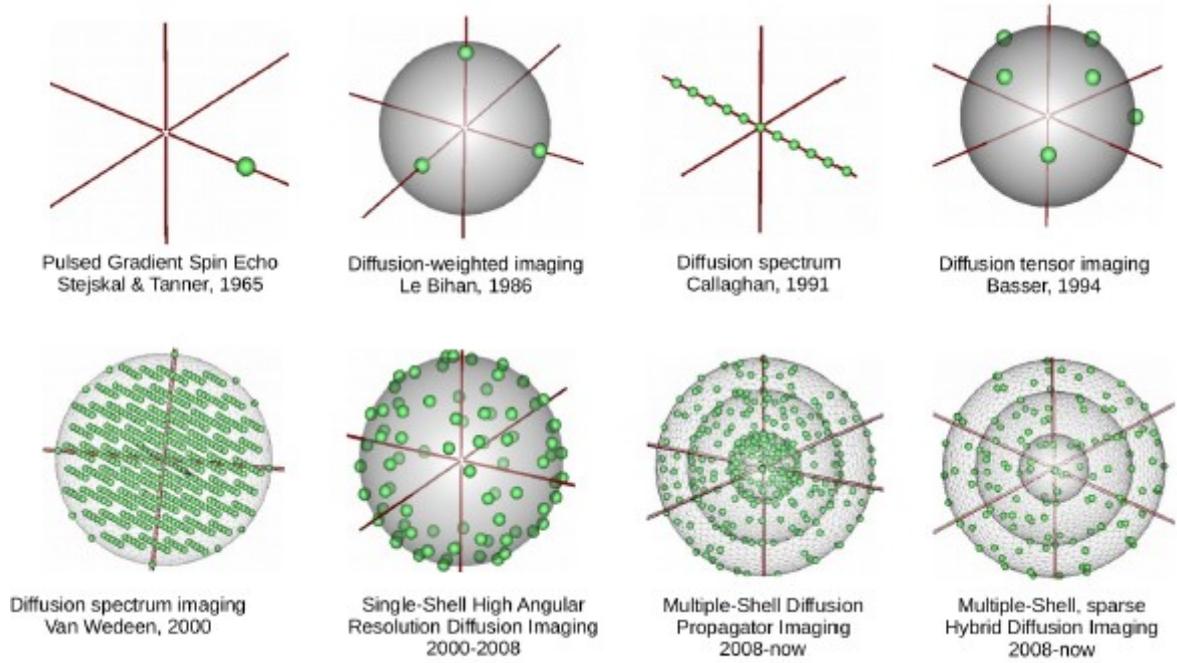


Figure 18 : Historique des schémas d'acquisition utilisés pour échantillonner l'espace Q.  
Figure reproduite de (Teillac 2017).

## Multi-compartements Models

MRI signal is assumed to be the sum of the signal from elementary compartments (no exchanges) e.g. dots, sticks, cylinders, tensors. (Panagiotaki et al. 2012; Ferizi et al. 2017; Jelescu and Budde 2017)

**Ball and Sticks** (Behrens et al. 2003)  
**Ball and Rackets** (Sotiropoulos et al. 2012)

**GMM** (Tuch et al. 2002)  
**DBF** (Ramirez-Manzanares et al. 2007)

**CHARMED** (Assaf and Basser 2005)  
**AxCaliber** (Assaf et al. 2008)  
**ActivAx** (Alexander et al. 2010)

**MMWMD** (Alexander et al. 2010)

**WMTI** (Fieremans et al. 2011)

**FORECAST** (Anderson 2005; Kaden et al. 2016)

**Spherical Deconvolution**  
(Canales-Rodriguez et al. 2019)

**MRI signal spherical deconvolution**  
DRL-SD (Dell'Acqua et al. 2010)  
CSD (Tournier et al. 2007)  
NNSD (Cheng et al. 2014)  
MSMT-CSD (Jeurissen et al. 2014)  
SS3T-CSD (Dhollander et al. 2019)  
ARJUMBA-SD (Canales-Rodriguez et al. 2015)  
SFRI (Deslauriers-Gauthier et al. 2016)

**d-ODF spherical deconvolution**  
SDT (Descoteaux et al. 2009)  
(Yeh et al. 2011)

**NODDI** (Zhang et al. 2012)  
Bingham-NODDI (Tariq et al. 2016)  
NODDIDA (Jelescu et al. 2016)  
NODDI-DTI (Edwards et al. 2017)  
MultiFiber-NODDI (Reddy and Rathj 2016)  
NODDI-SH (Zucchelli et al. 2017)

**LEMONADE** (Novikov et al. 2016)  
**RoTINV** (Reisert et al. 2017)  
**SMT** (Kaden et al. 2016)

## Model Free Approaches

MRI signal attenuation is linked to the mean diffusion propagator by Fourier Transform (Ghosh and Deriche 2016; Tian et al. 2019).

**DSI** (Wedeen et al. 2008)  
**HYDI** (Wu and Alexander 2007)  
**GQI** (Fang-Cheng Yeh et al. 2010)  
gDSI (Tian et al. 2019)

**QBI** (Tuch 2004)  
aQBI (Descoteaux et al. 2007)  
CSA-QBI (Aganj et al. 2010)

## Mathematical representations

MRI signal is decomposed as a linear sum of functions with good properties w.r.t. Fourier Transform (Ning, Laun, et al. 2015; Ghosh and Deriche 2016; Jelescu and Budde 2017).

### ADC Modeling

**GDTI** (Ozarslan et al. 2004)  
**Cumulant Expansion** (Kiselev 2010)  
DKI Jensen et al. 2005

**DOT** Ozarslan et al. 2006; Canales-Rodriguez et al. 2010

**PAS-MRI** (Jansons and Alexander 2003)

**DRB** (Ning et al. 2014, 2015)

**SPFI** (Cheng et al. 2010)  
**mSPFI** (Canuyer and Deriche 2012)

**DPI** (Descoteaux et al. 2011)

**BFOR** (Hosseinbor et al. 2013)

**SR** (Michailovich and Rathj 2010)  
**SRR** (Rathj et al. 2014)

**3D-SHORE**  
**MAP-MRI** (Ozarslan et al. 2013)  
**MAPL** (Frick et al. 2016)

**SHARD** (Christiaens et al. 2019)

Figure 19 : Taxonomie non exhaustive des modèles locaux de diffusion. Représentation du signal par décomposition linéaire sur des bases fonctionnelles (bleu). Approches d'imagerie directe (vert) (pas de modélisation explicite du signal (sauf éventuellement QBI). Modèles biophysiques, le signal est décomposé sur un ensemble de signaux élémentaires correspondants à des composants du tissu. Les modèles à échange de type Kärger (e.g. (Schiavi 2016)) et les modèles dit mixtes ne sont pas inclus dans la taxonomie.

## 2.5.2 Le tenseur de diffusion, modèle historique de la diffusion directionnelle

Le tenseur de diffusion (Basser et al. 1994b) fut le premier modèle à décrire la dépendance directionnelle du signal IRM pondéré en diffusion. Il demeure, en raison de sa simplicité et de son interprétabilité, l'un des principaux modèles locaux utilisés, notamment en contexte clinique. Le tenseur de diffusion approxime le signal IRM par une gaussienne de matrice de covariance non dégénérée  $\mathbf{D}$ . La diagonalisation de  $\mathbf{D}$  donne accès à trois directions orthogonales et à leurs diffusivités correspondantes qui permettent de construire des indices scalaires tels que la diffusivité moyenne et la fraction d'anisotropie (cf. (Mori and Tournier 2014, chap. New Image Contrasts from Diffusion Tensor Imaging: Theory, Meaning, and Usefulness of DTI-based Image Contrast)) et d'extraire la direction principale de diffusion du voxel. Le tenseur de diffusion n'est cependant pas adapté pour décrire le signal de voxels contenant des configurations complexes de fibres (Mori and Tournier 2014, chap. Moving Beyond DTI: High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)) comme des croisements, configurations que présenteraient la majorité des voxels de la substance blanche d'une image IRM pondérée en diffusion (Descoteaux et al. 2007b; Behrens et al. 2007; Dell'Acqua et al. 2013; Jeurissen et al. 2013). De plus, l'approximation gaussienne du signal n'est pas valide à valeur de pondération  $b$  élevée (Jensen et al. 2005; Grebenkov 2018), approximativement  $b$  supérieur à  $1500 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ . Enfin le tenseur de diffusion présente un intérêt limité à proximité du cortex, car est fortement affecté par le phénomène de volume partiel (Alexander et al. 2001), présent en cas de mélange de tissus aux propriétés de diffusion différentes.

## 2.5.3 Représentations mathématiques du signal

### 2.5.3.1 Au-delà du tenseur de diffusion : le tenseur de diffusion généralisé

La dénomination tenseur de diffusion généralisé (gDTI) regroupe deux extensions différentes du tenseur de diffusion. La première approche étend la description du profil de diffusivité apparente  $D(\mathbf{g})$ , dont l'expression est donnée, dans le cas du tenseur, par la forme quadratique  $D(\mathbf{g}) = \mathbf{g}^t \mathbf{D} \mathbf{g}$  avec  $\mathbf{D}$  la matrice de covariance (tenseur d'ordre 2) en l'exprimant au moyen :

- D'une base d'harmoniques sphériques réelles et symétriques (Descoteaux et al. 2006),
- D'une série de tenseurs d'ordre pair, supérieur à deux,

- D'une série de polynômes homogènes d'ordre pair, supérieur à deux (Özarslan and Mareci 2003).

Ces trois représentations sont équivalentes (Özarslan and Mareci 2003; Descoteaux et al. 2006) et permettent d'introduire, à valeur de pondération  $b$  fixée, des profils plus complexes du coefficient de diffusion apparent. La décroissance selon la valeur de  $b$  demeure néanmoins mono-exponentielle. Des méthodes d'estimation des directions maximales de diffusion par reconstruction numérique (Ozarslan et al. 2004) ou analytique (Barmpoutis et al. 2008; Ghosh and Deriche 2012) du propagateur de diffusion moyen tronqué ont été proposées pour des tenseurs d'ordre 4. Des métriques scalaires construites à partir des tenseurs d'ordre supérieur pair ont été introduites dans (Özarslan et al. 2005; Ghosh et al. 2012; Papadopoulo et al. 2014).

La seconde approche consiste en une expansion des cumulants du signal pondéré en diffusion (Kiselev 2010) (série de TAYLOR des cumulants), représentés par des tenseurs d'ordre supérieur à deux. Cette approche permet également d'obtenir une expression analytique du propagateur de diffusion moyen au moyen de séries de GRAM-CHARLIER. Un exemple particulièrement utilisé dans la littérature est le modèle dit du kurtosis de diffusion (DKI) (Lu et al. 2006), expansion de cumulant tronquée à l'ordre quatre du signal de diffusion. Ce modèle étend le tenseur de diffusion et permet de quantifier le caractère non gaussien du signal. Le modèle du kurtosis de diffusion permet de dériver des métriques scalaires qui étendent celle du tenseur de diffusion telles que la trace généralisée, le kurtosis moyen. Une approximation de la dODF à partir du modèle du kurtosis a été proposée dans (Lazar et al. 2008).

Les deux approches dites du tenseur de diffusion généralisé permettent une modélisation plus pertinente du signal de diffusion, cependant, malgré l'existence d'expressions analytiques du propagateur de diffusion moyen pour des tenseurs d'ordre 4 et une expression approchée pour le kurtosis de diffusion, l'obtention de quantités géométriques d'intérêt pour la tractographie comme la dODF n'est pas directe.

### **2.5.3.2 Au-delà du tenseur de diffusion : vers l'estimation du propagateur de diffusion moyen**

Cette famille de modèles, fondée sur l'approximation des impulsions de gradients courtes vise à estimer le propagateur de diffusion moyen et la dODF via des expressions analytiques. La plupart de ces modèles sont adaptés à des schémas d'acquisition en couches (Tian et al. 2019).

#### **2.5.3.2.1 Imagerie du spectre de diffusion (DSI)**

L'*imagerie du spectre de diffusion* (DSI) (Wedeen et al. 2008) ne constitue pas un modèle du signal de diffusion mais une technique d'acquisition d'IRM de diffusion basée sur le lien analytique par transformée de FOURIER entre l'atténuation du signal IRM et le propagateur de diffusion moyen (cf. section 2.4). Le signal est échantillonné sur une grille cartésienne et le propagateur de diffusion moyen est reconstruit par transformée de Fourier numérique. La DSI requiert un nombre importants d'échantillon de l'espace  $Q$  (p. ex. 515 échantillons) et est soumise aux artefacts de reconstructions classiques de la transformée de FOURIER numérique (phénomène de GIBBS (GIBBS 1898)). De plus, le prétraitement des données pondérées en diffusion au moyen d'un schéma DSI est complexe, les méthodes principales de corrections de distorsions, étant adaptées à des données acquises en couches dans l'espace  $Q$ . Toutefois des versions parcimonieuses de la DSI (Gramfort et al. 2012; Paquette et al. 2015), ou adaptées à des schémas d'acquisition multicouches (Baete et al. 2016; Tian et al. 2019) ont été proposées dans la littérature rendant cette technique sans modèle additionnel du signal, pertinente pour la reconstruction du propagateur de diffusion moyen et de la dODF. Des post-traitements (Paquette et al. 2016) permettant de limiter les artefacts d'intégration survenant lors de l'estimation du propagateur de diffusion et de la d-ODF ont également été proposés.

#### **2.5.3.2.2 Imagerie du Q-ball (QBI)**

Le modèle dit du *Q-ball* (Tuch 2004) a été introduit pour pallier au fort temps d'acquisition initialement requis pour une acquisition DSI. Le modèle du Q-Ball fournit, à partir de données acquises dans l'espace  $Q$  selon un schéma monocouche, une approximation de la d-ODF basée sur la transformée de FUNK-RADON (Funk 1913). Des extensions du modèle initial ont été proposées afin d'obtenir une expression analytique de la dODF (Descoteaux et al. 2007a), d'intégrer des schémas d'acquisition multicouches et d'estimer la véritable dODF, projection radiale du propagateur de diffusion (Aganj et al. 2009). Cette dernière avancée a permis d'augmenter la résolution angulaire de la méthode, le modèle initial du Q-Ball nécessitant des acquisitions à forte pondération en valeur de  $b$  ( $b \sim 6000 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) pour obtenir des d-ODF à la résolution angulaire équivalente à d'autres modèles p. ex. DOT (cf. section suivante). Des transformations

linéaires autres que celle de FUNK-RADON sont possibles (cf. p. ex. , (Haldar and Leahy 2013)) mais leur utilisation demeure, en pratique, marginale.

### 2.5.3.2.3 Décompositions du signal sur une base fonctionnelle

Le signal IRM pondéré en diffusion est considéré comme la discrétisation d'un signal continu et est décomposé dans une base fonctionnelle qui possède une expression explicite par transformée de FOURIER. Le lecteur intéressé par les formulations mathématiques des différents modèles<sup>22</sup> cités ci-dessous pourra se reporter à (Assemlal et al. 2011; Ghosh and Deriche 2016) et aux références spécifiées. Ci-dessous, une liste non exhaustive de modèles décomposant le signal de diffusion dans des bases fonctionnelles que cela soit dans l'espace  $Q$  complet ou sur une sphère de l'espace  $Q$ .

- *Diffusion Orientation Transform* (DOT) (Özarslan et al. 2006; Canales-Rodríguez et al. 2010) : Le signal est supposé décroître radialement de façon mono ou multi exponentielle, le profil angulaire de diffusion est décomposé dans une base d'harmonique sphériques symétriques réelles.
- *Diffusion Propagator Imaging* (DPI) (Descoteaux et al. 2011) : Le signal est supposé décroître radialement de façon mono-exponentielle modulé par une somme de polynôme de LAGUERRE, le profil angulaire de diffusion est décomposé dans une base d'harmoniques sphériques symétriques et réelles.
- *Spherical Polar Fourier Imaging* (SPFI) (Cheng et al. 2010) : Le signal est supposé solution d'une équation de LAPLACE en coordonnées sphériques. Le signal est décomposé selon une base d'harmoniques solides, le profil angulaire de diffusion est décomposé dans une base d'harmoniques sphériques symétriques et réelles.
- *Bessel Fourier Orientation Reconstruction* (BFOR) (Hosseinbor et al. 2013) : Le signal est solution de l'équation de la chaleur en coordonnées sphériques. le profil radial est décomposé selon des fonctions de BESSEL, le profil angulaire de diffusion est décomposé dans une base d'harmoniques sphériques
- *Simple Harmonic Oscillator-based Reconstruction and Estimation* (SHORE-3D)(Ozarslan et al. 2009; Özarslan et al. 2013) : Le signal est supposé décroître radialement de façon mono-exponentielle modulé par une somme de polynôme de Laguerre, le profil angulaire de diffusion est décomposé dans une base d'harmoniques sphériques symétriques et réelles.
- *Mean Apparent Propagator MRI* (MAP-MRI) (Özarslan et al. 2013) : Le signal est décomposé dans une base de polynôme d'Hermite qui sont les vecteurs propres de la transformée de FOURIER en coordonnées cartésiennes.

---

<sup>22</sup> Les noms et acronymes anglais sont conservés par souci de clarté vis-à-vis de la littérature

- Directional Radial Basis functions (DRB)(Ning et al. 2014, 2015b) : Le signal est décomposé dans une base de fonctions gaussiennes de centres couvrant l'espace  $Q$  de façon régulière et dense.
- Spherical Harmonics and Radial Decomposition (SHARD)(Christiaens et al. 2019) : Le profil angulaire de diffusion est décomposé dans une base d'harmoniques sphériques symétriques et réelles, la partie radiale du signal est décomposée dans une base orthonormale construite à partir des données par décomposition en valeurs singulières.
- Spherical Ridgelets with Radial decay (SRR)(Rathi et al. 2014) : Le signal est supposé suivre une décroissance radiale mono-exponentielle, le signal sur chaque sphère est décomposé dans une base de *ridgelettes*.

L'estimation des coefficients intervenant dans la décomposition linéaire fonctionnelle du signal s'inscrit dans le cadre plus large de l'apprentissage par dictionnaire (apprentissage par dictionnaire paramétrique). Ces dernières années l'accent a été mis sur la parcimonie de la reconstruction proposée afin d'amener ces modèles dans le contexte clinique (cf. p. ex. (Merlet and Deriche 2013; Gramfort et al. 2014)).

Les représentations mathématiques du signal visent à reconstruire de façon analytique le propagateur de diffusion moyen résolvant ainsi un premier problème celui de l'estimation d'un processus de diffusion à partir de mesures d'aimantation magnétique. Cependant ces modèles ne constituent que des représentations indirectes de la structure du tissu considéré car ils ne permettent pas de résoudre le problème inverse d'estimation de cette structure à partir du processus de diffusion. Ainsi les métriques dérivées de tels modèles ne reflètent pas nécessairement la structure biologique sous-jacente : une fraction d'anisotropie faible peut refléter une atteinte de la substance blanche ou une incapacité du tenseur de diffusion à modéliser la configuration de fibres sous-jacente.

## 2.5.4 Modèles biophysiques

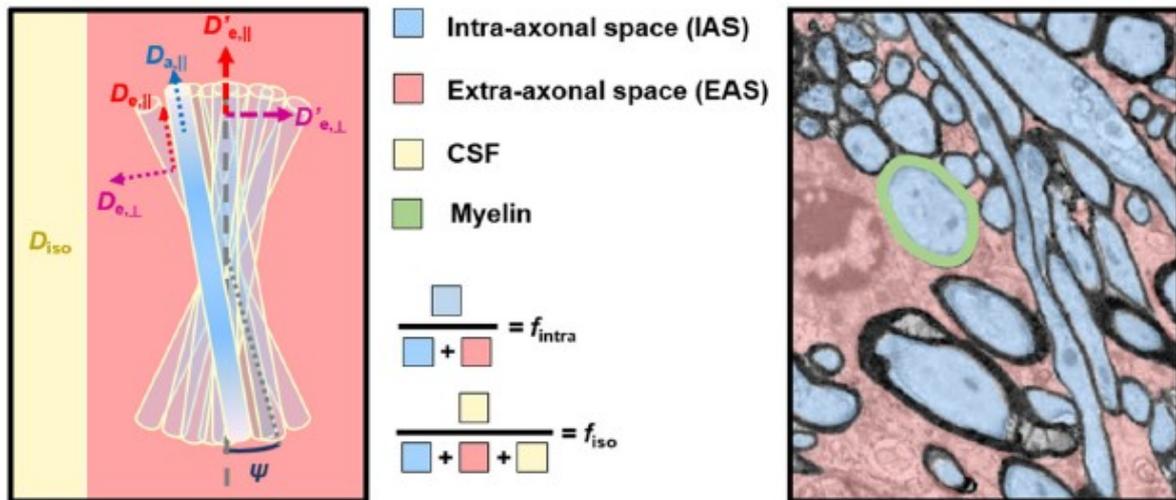


Figure 19 : Principe d'un modèle biophysique ou multi compartimental: chaque composant de la matière blanche est modélisé par un compartiment selon ces supposées propriétés de diffusion. Exemple d'un modèle à trois compartiments. Illustration reproduite de (Jelescu and Budde 2017).

Les modèles biophysiques sont des modèles *directs* du signal IRM car ils attribuent à un constituant de la substance blanche un signal déterminé par un modèle, le signal issu d'un voxel étant ensuite reconstruit comme un mélange de ces constituants. Sous réserve que le modèle de chaque constituant soit approprié et en l'absence d'interactions entre les compartiments non modélisable elles-mêmes par un compartiment, les modèles biophysiques permettent donc d'obtenir des informations directes sur la structure de la substance blanche (ou grise). Pour un aperçu complet des modèles biophysiques des tissus du cerveau le lecteur pourra se reporter à (Panagiotaki et al. 2012; Ferizi et al. 2014, 2017; Jelescu and Budde 2017; Alexander et al. 2019).

Les modèles biophysiques modélisent ainsi la diffusion à l'échelle voxelique des constituants microscopiques des tissus du cerveau (cf. section 1.3) à savoir de façon générale les cellules neurogliales et dans le cas de la substance blanche les axones, dans la substance grise les corps cellulaires et leurs dendrites. Il existe donc des modèles pertinents dans la matière blanche, dans la matière grise et des modèles hybrides.

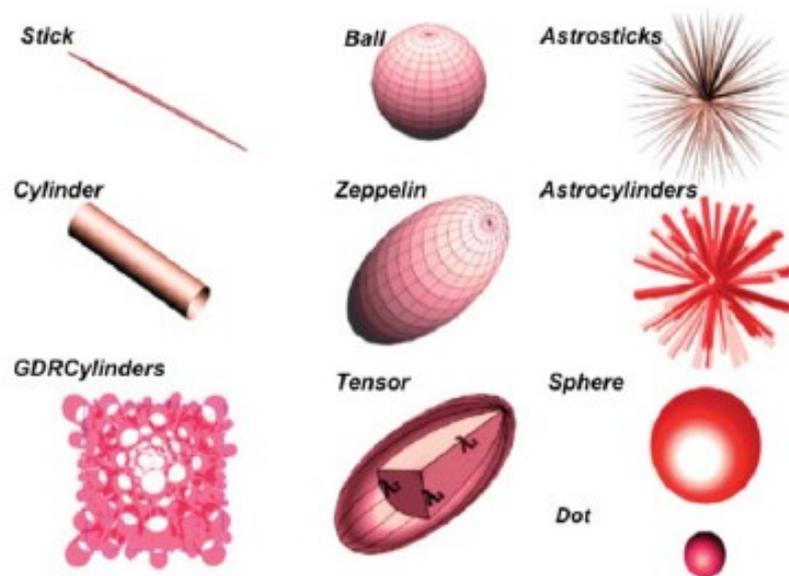


Figure 20 : Compartiments élémentaires modélisant le signal de diffusion en fonction des constituants du tissu. Les modèles biophysiques à compartiments sont obtenus par combinaison de ces compartiments associés à une méthode d'estimation des paramètres. Les échanges entre compartiments sont supposés négligeables. Figure reproduite de (Ferizi et al. 2014).

Pour reconstruire de façon pertinente des fibres près du cortex par tractographie, il est nécessaire d'utiliser un modèle pouvant gérer le volume partiel et donc approprié pour les substances grise et blanche. De plus afin de reconstruire les trajectoires de fibres par tractographie probabiliste, il est préférable d'avoir une distribution angulaire de fibres continue (Dell'Acqua and Tournier 2019). La plupart des modèles biophysiques classiquement utilisés sont avant tout dédié à la substance blanche et ne fournissent qu'une distribution de fibres discrète. Le modèle *neurite orientation dispersion and density imaging* (NODDI) (Zhang et al. 2012; Tariq et al. 2016), permet de modéliser la substance blanche et la substance grise, produit une fODF continue mais permet seulement d'appréhender la dispersion d'une population de fibre, les croisements et configurations complexes n'étant pas gérés. À noter l'existence d'extensions du modèle NODDI permettant la prise en compte de populations de fibres multiples dans un même voxel (Reddy and Rathi 2016; Zucchelli et al. 2017).

Une famille de modèle pertinente par rapport aux critères proposés est l'approche par déconvolution sphérique (cf. (Canales-Rodríguez et al. 2019; Dell'Acqua and Tournier 2019) pour une revue récente des méthodes de déconvolution sphérique en IRM de diffusion). Cette famille de modèle modélise le signal d'intérêt (signal du voxel, signal du compartiment intra-axonal) par un mélange linéaire continu de fibres à l'orientation différente mais générant un même signal de diffusion ce qui se traduit mathématiquement par une convolution entre la fODF et le signal macroscopique généré par une fibre supposée identique au sein du cerveau (réponse impulsionnelle). L'estimation de la fODF

se fait par résolution d'un système d'équation linéaire, ce qui constitue un problème inverse mal posé (Daducci et al. 2014) et nécessite l'introduction d'a priori sous la forme de termes de régularisation (positivité, parcimonie de la représentation de la f-ODF etc.).

Plusieurs algorithmes ont été proposés dans la littérature (Tournier et al. 2007; Dell'Acqua et al. 2010; Cheng et al. 2014; Jeurissen et al. 2014b; Roine et al. 2015; Deslauriers-Gauthier et al. 2016; Canales-Rodríguez et al. 2019; Baete et al. 2019). Le choix d'une méthode de déconvolution dépend du schéma d'acquisition, du nombre de population de fibres par voxel, de l'angle de croisement entre les populations de fibres ainsi que de la présence de volume partiel avec le liquide cébrospinal ou la substance grise. Deux études récentes (Mastropietro et al. 2017; Canales-Rodríguez et al. 2019) ont montré qu'il n'existe pas d'algorithme de déconvolution optimal pour l'ensemble des paramètres, les algorithmes parcimonieux étant, par exemple, plus adaptés pour de petits angles de croisement (30-45 degrés) mais peu performants pour la reconstruction de fibres secondaires dans un voxel contenant une population de fibres dominante, configuration observée près du cortex chez le primate non humain (Reveley et al. 2015). En l'absence de consensus sur la stratégie de déconvolution sphérique à utiliser, et avant la publication de ces études, notre choix de la méthode de déconvolution sphérique s'est restreint aux méthodes principalement utilisées dans la littérature car implémentées dans des logiciels majeurs de traitement des données de diffusion à savoir une version amortie de l'algorithme de Richardson-Lucy (RL) (Dell'Acqua et al. 2010) et la méthode de déconvolution sphérique sous contrainte (CSD) de positivité (Tournier et al. 2007; Jeurissen et al. 2014b). Une comparaison de ces deux méthodes (Parker et al. 2013) a montré que l'algorithme RL est moins sensible à la réponse impulsionnelle utilisée, et conduit à des f-ODF présentant moins de faux maxima locaux de direction de fibres mais est de fait moins performante pour recouvrir l'orientation de fibres dans les zones à faible anisotropie (fraction d'anisotropie inférieure à 0.5) telles que l'interface entre la substance grise et la substance blanche. L'algorithme CSD semble donc plus pertinent pour estimer la direction des fibres à proximité du cortex cérébral humain.

### **2.5.5 MSMT-CSD : un modèle pertinent à proximité du cortex**

À ce stade, trois stratégies sont possibles pour obtenir un champ de fODFs continues, élément nécessaire pour reconstruire les faisceaux de fibres de la substance blanche par tractographie :

- Estimer une dODF en utilisant une représentation mathématique (p. ex. SHORE, QBI) et assimiler cette dernière à une fODF.

- Estimer une dODF en utilisant une représentation mathématique (p. ex. : SHORE, MAP-MRI, QBI) et obtenir une fODF par déconvolution sphérique de la dODF (Descoteaux et al. 2007b)
- Estimer une f-ODF par déconvolution sphérique du signal du voxel ou du compartiment intra-axonal.

Une comparaison (Ning et al. 2015a) sur modèle physique de seize modèles locaux parmi lesquels les modèles SHORE, MAP-MRI et CSD pour un schéma d'acquisition multicouche similaire (trois couches  $b=1000, 2000, 3000 \text{ s.mm}^{-2}$ , soixante mesures par couche) à celui du *Human Connectome Project*, notre référence, a montré que l'algorithme CSD permettait une estimation des directions principales de diffusion de façon plus précise et avec un taux de faux-positifs moins important que les autres méthodes (cf. Figure 21).

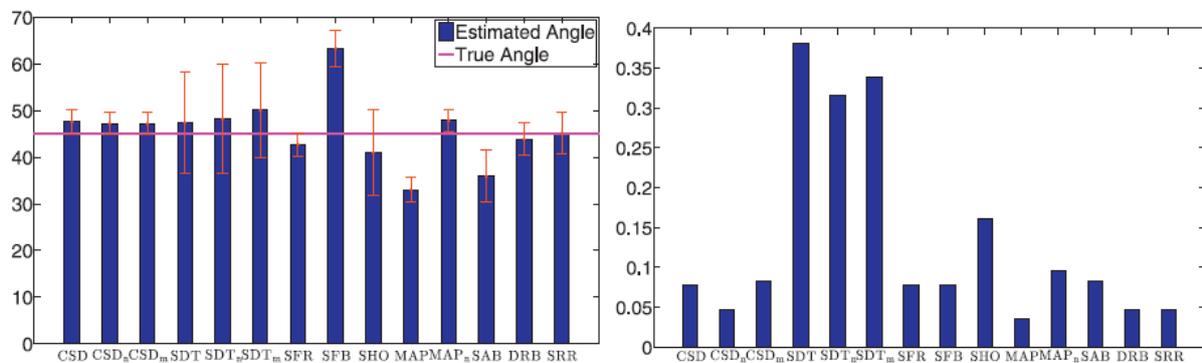


Figure 21 : Performance d'estimation des angles de population de fibres : une comparaison de modèles locaux basée sur 180 mesures équiréparties selon trois couches ( $b=1000, 2000, 3000$ ) avec notamment les modèles CSD, SHORE (SHO), MAP-MRI (MAP). Gauche : Angle moyen et écart type des maxima locaux de fibre. Droite : Taux de faux-positifs dans la détection des maxima locaux de fibre. Figure reproduite de (Ning et al. 2015).

Une étude récente (Schilling et al. 2018b) a par ailleurs comparé les f-ODF reconstruites par huit modèles locaux (QBI régularisé, QBI angle solide constant, DOT, DOTr1, déconvolution sphérique (RL, CSD)) à une fODF histologique obtenue à partir de tissus *ex vivo* de trois saïmiris (singes-écureuils) dans plusieurs régions d'intérêt présentant des configurations de fibres distinctes. Le schéma d'acquisition utilisé est monocouche avec des valeurs de pondération comparables à celles des acquisitions *in vivo* du HCP (facteur multiplicatif d'environ quatre entre les valeurs de pondération utilisées *in vivo* et *ex vivo* pour tenir compte des différences de diffusivité). L'effet du nombre de mesures, de la pondération en diffusion étant également quantifié. À nombre de mesures par couche fixé ( $N = 100$ ), nombre similaire à celui du HCP ( $N = 90$ ), et pour des valeurs de pondération similaires ( $b > 6000 \text{ s.mm}^{-2}$  *ex vivo* ce qui correspond approximativement à  $b > 1500 \text{ s.mm}^{-2}$  *in vivo*).

<sup>2</sup> *in vivo*) le modèle CSD permet une reconstruction pertinente des configurations mono et multifibres. En particulier la direction des fibres est correctement estimée avec une erreur angulaire faible (<20 degrés) y compris pour des croisements de fibres à faible

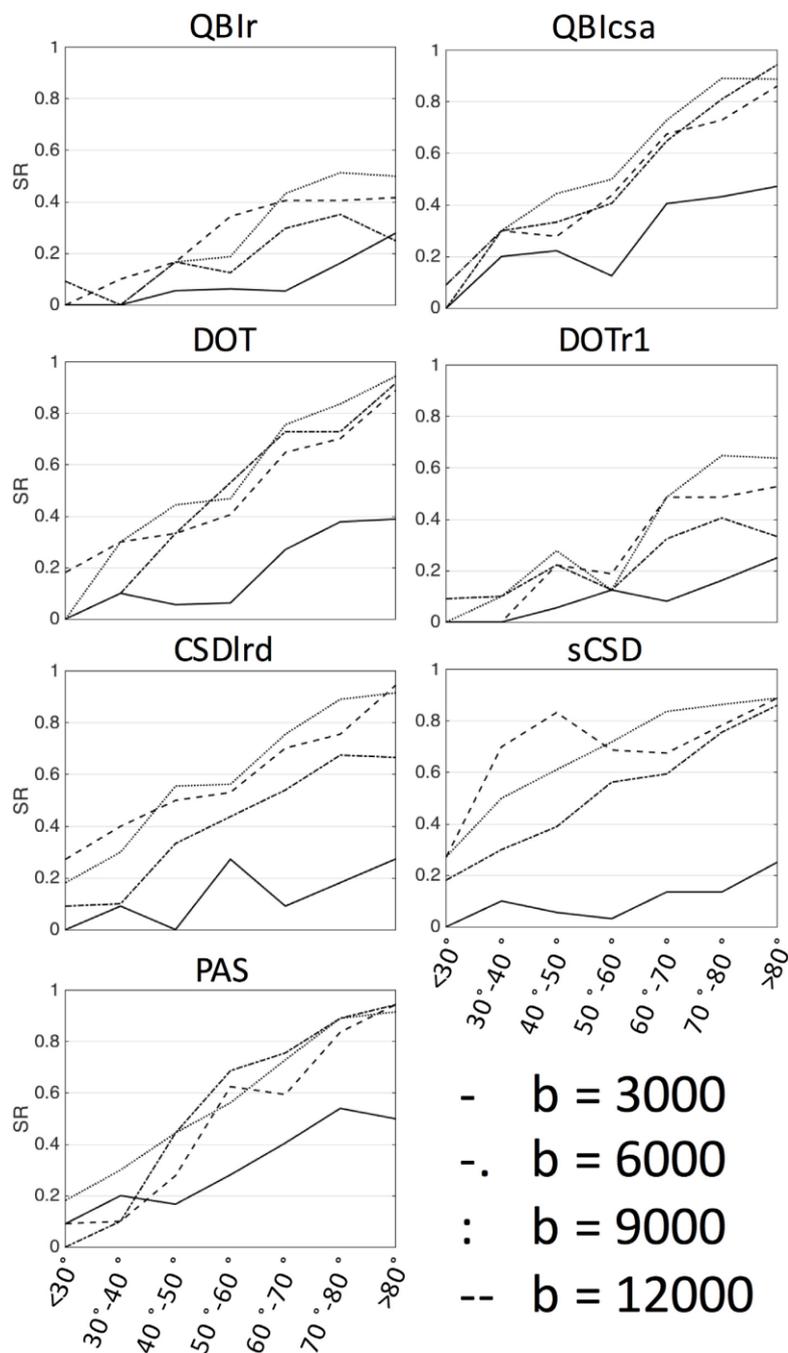


Figure 22 : Taux de succès (nombre de maximum d'orientation local identique à la valeur de référence et différence en l'orientation des maxima estimés et la valeur de référence inférieure à 25 degrés) selon l'angle de séparation des fibres et la valeur déconvolution sphérique par algorithme de Richardson-Lucy des configurations de fibres avec des écarts angulaires entre 30 et 60 degrés. Figure reproduite de (Schilling, Janve, et al. 2018).

angles (30 à 50 degrés) (cf. Figure 22). Ces résultats sont obtenus sur des données ex-vivo, ce qui est notamment susceptible d'affecter le rapport signal sur bruit.

La méthode CSD, modèle en passe de devenir le nouveau standard de la modélisation locale pour l'estimation de la fODF, apparaît comme un excellent compromis pour l'estimation de la fODF à proximité du cortex et ce d'autant plus qu'une extension de la méthode CSD classique la CSD multi tissu multi couches (MSMT-CSD), permet de tirer parti du schéma d'acquisition multicouche utilisé dans notre étude et de s'affranchir de

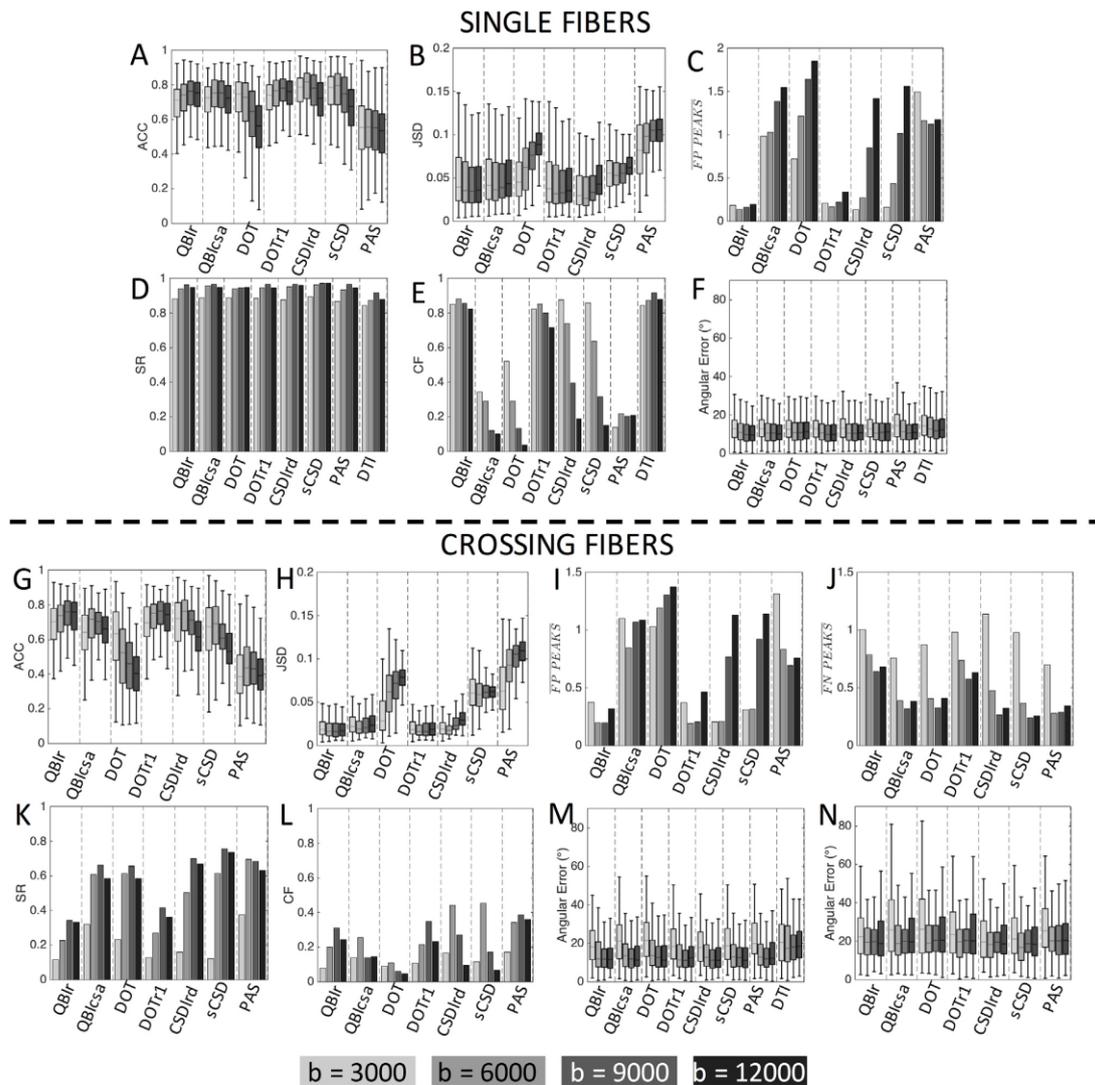


Figure 23 : Influence de la pondération en diffusion  $b$  (approche monocouche) et performances d'estimation des directions principales des fibres dans le cas de voxels contenant une (Haut) et deux fibres (Bas). C et I, taux de faux positifs, J, taux de faux négatifs. D,K taux de succès (nombre de fibres dans le voxel correctement estimé et différence angulaire entre la direction estimée et la véritable direction inférieure à 25 degrés). F, M, N : erreur angulaire (degrés) entre la direction de fibre estimée et la véritable direction de fibre. Figure reproduite de (Schilling, Janve, et al. 2018).

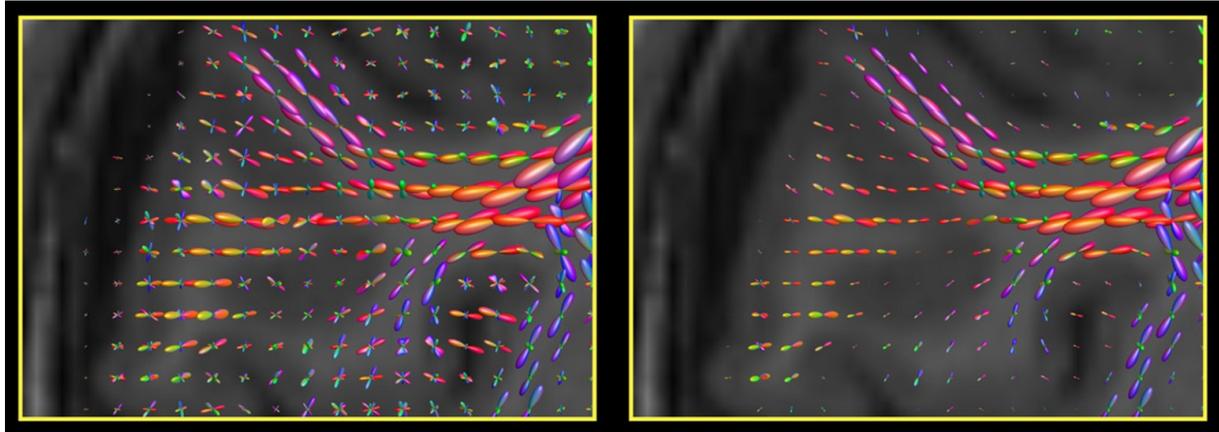


Figure 24 : f-ODF obtenues par deux algorithmes de déconvolution sphérique contrainte implémentés dans Mrtrix. Couleurs : gauche/droite : rouge, antérieur/postérieur : vert, inférieur/supérieur : bleu. Gauche : algorithme CSD , Droite : algorithme MSMT-CSD. Figure reproduite de (Jeurissen et al. 2014).

l'effet du volume partiel à l'interface substance grise substance blanche en modélisant explicitement la contribution des principaux composants du cerveau en IRM pondéré en diffusion (substance blanche, substance grise et liquide cébrospinal). Comme visible sur la Figure 24, la fODF des voxels situés dans la substance blanche est inchangée, tandis que celle des voxels situés dans des zones de volume partiel est amputée des contributions de la diffusion de la substance grise. Supprimer la contribution du signal issu de la matière grise est intéressant à proximité du cortex, pour permettre une terminaison des streamlines plus fiable et définie en majorité à partir de la fODF de la substance blanche. En effet, les algorithmes de tractographie locaux interpolent pour la plupart, trilineairement, la fODF à un point donné à partir de la fODF des voxels voisins. Ainsi dans le cas d'une lame gyrale la fODF d'un point à proximité immédiate du cortex est essentiellement défini par les valeurs de fODF contenues dans la substance grise.

## 2.6 Estimation de la trajectoire des fibres en U par tractographie

La *tractographie* ou suivi de fibres désigne un ensemble d'algorithmes dont le but est d'estimer une approximation macroscopique des trajectoires des fibres de la substance blanche à partir d'informations, issues d'un modèle local du signal de diffusion, et généralement relatives à l'orientation (distribution angulaire de probabilité des fibres, f-ODF), et éventuellement la microstructure de ces faisceaux. Les trajectoires obtenues sont appelées *streamlines* et s'organisent en *faisceaux*, tandis que l'ensemble des streamlines reconstruites constitue un *tractogramme*, estimation macroscopique du *connectome* tel que défini dans (Sporns et al. 2005). La tractographie est, actuellement, la seule approche permettant d'étudier la structure macroscopique de la substance blanche *in vivo* et constitue une étape indispensable pour l'étude de la connectivité anatomique (Sotiropoulos and Zalesky 2019). Ce chapitre présente les différentes familles d'algorithmes de tractographie, leurs principes, avantages et limitations respectives toujours dans la perspective de ces travaux de thèse, de reconstruire la trajectoire de fibres d'associations courtes situées à proximité du cortex. Cette présentation s'inspire de (Johansen-Berg and Behrens 2014; Jeurissen et al. 2019).

De façon générique, un algorithme de tractographie propose une stratégie d'intégration de l'information locale d'orientation des fibres assortie de contraintes locales ou globales, qui sont l'expression d'à priori biologiques tels que la terminaison grossière des faisceaux de fibres dans la substance grise. On distingue, selon la stratégie d'intégration mise en œuvre, trois familles d'algorithmes de tractographie :

1. Les méthodes de tractographie locales : reconstruction séquentielle et indépendante des streamlines par intégration pas à pas de l'information directionnelle locale,
2. Les méthodes de tractographie semilocales : reconstruction séquentielle et indépendante des streamlines par intégration globale de l'information directionnelle locale,
3. Les méthodes de tractographie globales : reconstruction concurrentielle des streamlines par intégration globale des informations locales.

À noter, l'émergence de la tractographie par apprentissage automatique, approche prometteuse mais non encore adoptée par la communauté de traitement de l'IRMd et dont une revue est disponible dans (Poulin et al. 2019).

## 2.6.1 Algorithmes de tractographie locaux

Les algorithmes de tractographie locaux reconstruisent les *streamlines* d'un tractogramme indépendamment les uns des autres par intégration itérative de champs (vectoriels) d'orientation des fibres, dérivés du champ de fODF. On distingue parmi les algorithmes de tractographie locaux, les algorithmes *déterministes* et les algorithmes *probabilistes*. Les premiers reconstruisent les trajectoires des streamlines en considérant uniquement les orientations des maxima locaux de la fODF. La seconde catégorie d'algorithmes regroupe sous une même dénomination deux approches en réalité différentes (Jeurissen et al. 2019) :

1. la première approche suppose que la véritable fODF d'un voxel est par nature discrète. Le caractère éventuellement continu de la f-ODF estimée résulte alors de la troncation de la représentation mathématique utilisée et du bruit d'acquisition. Les maxima locaux de la fODF estimée sont jugés seule quantité d'intérêt, une distribution de ces maxima locaux est construite par Bootstrap, paramétrique ou non paramétrique, afin de quantifier l'incertitude (uODF) introduite par le bruit d'acquisition et la procédure d'estimation de la fODF. Il s'agit notamment de la conception implémentée dans FSL<sup>23</sup> (Jenkinson et al. 2012) par les algorithmes BEDPOSTX et PROBTRACKX (Behrens et al. 2007).
2. La seconde approche suppose que la véritable fODF d'un voxel est continue, la fODF estimée est donc une version basse fréquence (possiblement affectée par le bruit d'acquisition) de la véritable fODF. Il s'agit par exemple de la conception implémentée dans Mrtrix<sup>24</sup>(Tournier et al. 2012).

Dans les deux approches, les directions d'intégration sont choisies par tirage probabiliste sous contrainte selon la distribution des orientations (uODF ou fODF) ce qui permet d'augmenter le nombre de directions considérées. Ces deux approches sont complémentaires et peuvent être combinées pour obtenir une quantification de l'incertitude dans la reconstruction de trajectoires prenant en compte des configurations complexes comme la dispersion des faisceaux. Il s'agit alors de tractographie Bootstrap sur la f-ODF (cf. p. ex. (Lazar and Alexander 2005)), approche notamment implémentée pour les modèles Q-ball par l'algorithme *qboot* de FSL.

---

<sup>23</sup> <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>

<sup>24</sup> <http://www.mrtrix.org>

Les algorithmes de tractographie locaux, sont du fait de leur antériorité, de leur simplicité d'utilisation et d'implémentation, les algorithmes les plus utilisés pour reconstruire les faisceaux de la substance blanche. Un algorithme de tractographie local nécessite :

1. Un point d'initialisation de l'intégration, appelé graine,
2. Une méthode d'interpolation (p. ex. plus proche voisin, trilineaire) et une entité sur laquelle l'appliquer (p. ex. signal, fODF, direction),
3. Une méthode (p. ex. méthode d'EULER ou de RUNGE-KUTTA) et un pas d'intégration (taille du voxel, dixième de taille du voxel) de l'information de direction,
4. Une condition d'arrêt (seuil sur la fraction d'anisotropie, seuil sur l'amplitude des maxima locaux de la fODF, terminaison dans la substance grise),
5. Des contraintes correspondant à des à priori biologiques (p. ex. courbure locale maximale, longueur).

Une streamline est reconstruite pas à pas, à partir du point d'initialisation par intégration de l'information de direction interpolée et ce tant que les conditions d'arrêt ne sont pas vérifiées et que les contraintes le sont. Cette stratégie, très rapide, présente néanmoins des limitations susceptibles de biaiser le tractogramme reconstruit :

- Une sensibilité importante aux paramètres d'intégration et d'interpolation : la figure ci-contre, reproduite de (Jeurissen et al. 2019), illustre sur deux exemples simplistes l'influence des paramètres de pas, de la stratégie d'intégration et de l'interpolation du champ d'orientation sur l'estimation d'une trajectoire dans le cas déterministe avec une seule orientation par pixel. A noter que les schémas d'intégrations avancés (ordre 2 et 4) ne sont, à notre connaissance, pas disponibles pour la tractographie probabiliste à l'exception de la méthode d'ordre 2, iFOD2 (Tournier et al. 2010). Par défaut, la méthode d'interpolation des champs d'orientation proposée est trilineaire<sup>25</sup>. La principale difficulté est le réglage du pas d'intégration en conjonction avec l'angle de contrainte pour obtenir une reconstruction plausible : en l'absence de vérité terrain il est complexe de fixer le paramètre pour un tractogramme ou un faisceau entier sachant que ces paramètres varient en fonction de la géométrie inter et intra faisceau (Rheault et al. 2019).
- Une sensibilité aux perturbations locales : que cela soit en raison du bruit d'acquisition, de l'estimation de la f-ODF ou de la méthode d'extraction des maxima locaux, la tractographie locale va par essence propager les perturbations du champ d'orientation et les erreurs d'estimation ce qui peut rendre la reconstruction des faisceaux très courts (<30 mm) et essentiellement des faisceaux longs (>100 mm)

---

<sup>25</sup> Ou interpolation plus proche voisin probabiliste pour la tractographie probabiliste p. ex. cf. <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr03tb1/tr03tb1/node14.html> pour le logiciel FSL)

complexe et erronée. La tractographie probabiliste, quelle que soit la conception entendue, permet de *limiter* la propagation des erreurs en permettant une exploration plus complète de la distribution des orientations.

- Une dépendance importante à l'initialisation : la reconstruction se faisant pas à pas selon un ensemble de contraintes sans prise en compte d'information globale, ou semi-globale, la reconstruction d'un véritable faisceau sera à priori dépendante de la position de la graine, ce qui implique notamment que la tractographie n'est pas, vis-à-vis d'une trajectoire, symétrique. De plus, la position spatiale d'une graine combinée à l'interpolation de la f-ODF impose au sein d'un voxel, une configuration de fibre, configuration qui ne correspond pas nécessairement à une réalité biologique. Les graines devraient donc être situées à des positions pour lesquelles l'orientation interpolée correspond à l'orientation locale par exemple à l'interface du cortex et de la substance blanche. Enfin le positionnement des graines a une influence sur la distribution des streamlines reconstruites, les streamlines longues étant par exemple sur-représentées lors de l'utilisation de schéma d'initialisation dans l'ensemble des voxels du cerveau entier ou de la substance blanche (Smith et al. 2012; Girard et al. 2014).
- Une non prise en compte de l'intensité du signal : à notre connaissance les principaux algorithmes de tractographie locale ne tiennent pas compte (même de façon itérative) de l'intensité (ou valeur moyenne) de la f-ODF mais seulement de sa distribution. Il en résulte que seule l'information directionnelle est prise en compte lors de l'estimation de la trajectoire ce qui se traduit concrètement par la production d'un streamline, ligne unidimensionnelle sans volume ou contribution quantifiable au signal. Un tractogramme est donc une représentation géométrique non quantitative de la structure de la substance blanche qui dépend

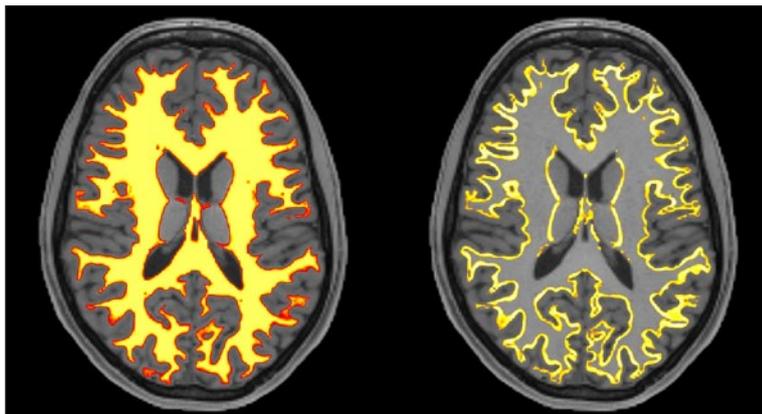


Figure 25 : Deux stratégies d'initialisation de tractographie : Gauche : par positionnement de graines dans l'ensemble de la substance blanche avec plusieurs possibilités, par positionnement aléatoire, aléatoire par voxel ou également espacé par voxel. Droite : par positionnement à l'interface de la substance blanche et grise (corticale et sous corticale) avec plusieurs possibilités (positionnement aléatoire ou déterministe depuis un maillage de l'interface ou une carte des tissus). Image reproduite de (Jeurissen et al. 2019)

essentiellement du nombre de graines imposé ce qui rend complexe les opérations de quantification de la connectivité structurelle (Smith et al. 2013).

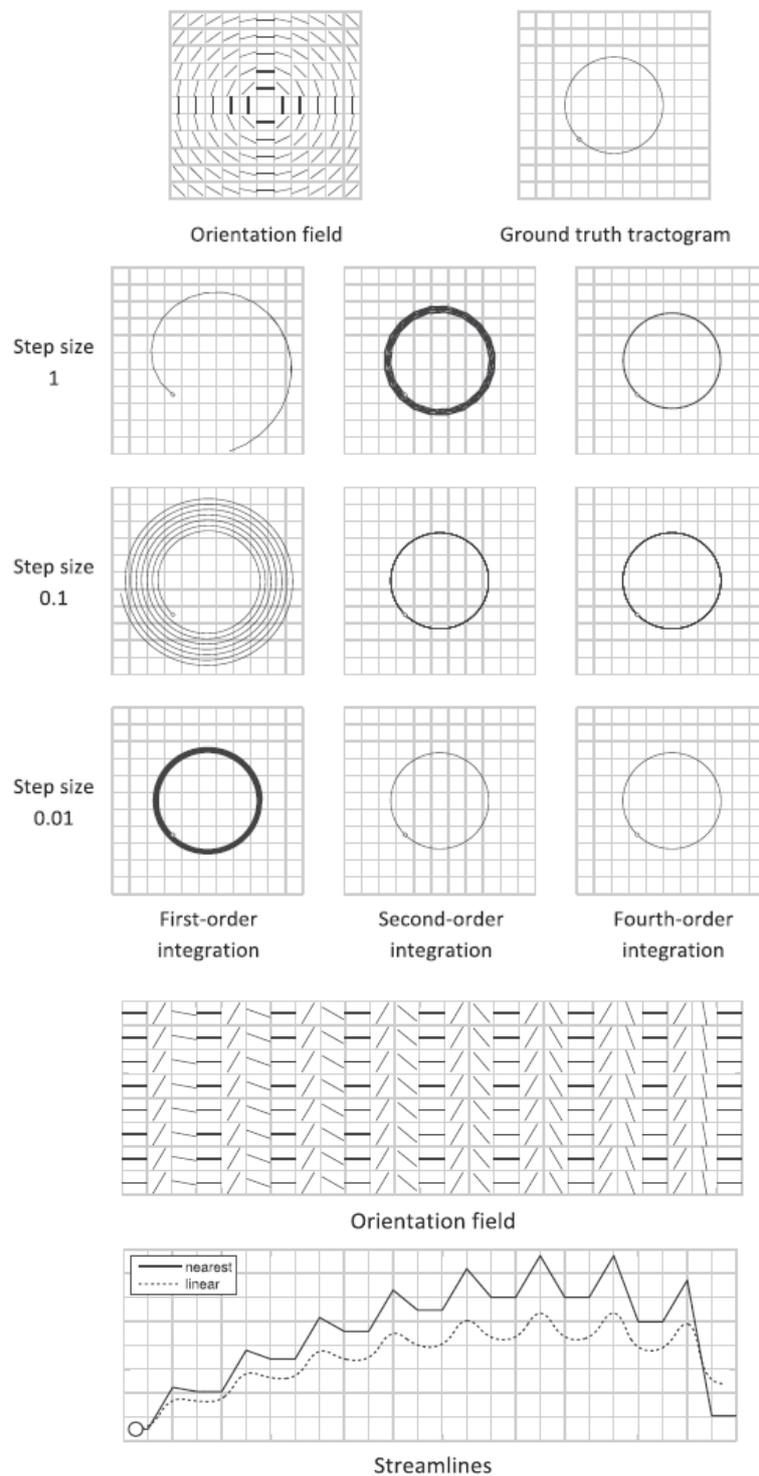


Figure 26 : Influence des paramètres sur les trajectoires estimées par tractographie locale déterministe (pas d'intégration, méthodes d'intégration et d'interpolation du champ de direction) pour des cas simples. Figure reproduite de (Jeurissen et al. 2019).

## 2.6.2 Algorithmes de tractographie semilocaux

Cette famille de méthodes regroupe les algorithmes de plus court chemin entre deux positions qui proposent une estimation optimale de la trajectoire d'une streamline entre deux points mais reconstruit chaque streamline séparément. Il s'agit des algorithmes de propagation de front (Jackowski et al. 2005; Jbabdi et al. 2008), de diffusion simulée, de distance géodésique selon une métrique dérivée de l'information d'orientation des fibres (ou de diffusion) et de plus courts chemins dans des graphes (Sotiropoulos et al. 2010) construits sur la base de ces mêmes profils. Ces méthodes ont l'avantage d'être plus robustes au bruit d'acquisition et à l'effet de volume partiel que les algorithmes de tractographie locaux mais demeurent peu utilisées car non implémentées dans les logiciels majeurs de traitement des données d'IRM pondéré en diffusion. De plus, deux points du cortex étant nécessairement reliés par un plus court chemin, l'utilisation des algorithmes de type plus court chemin nécessite une heuristique pour la sélection des connexions valides. Une présentation plus complète de cette famille de méthodes est disponible dans (Girard 2016, sec. La tractographie globale).

## 2.6.3 Algorithmes de tractographie globaux

Cette famille de méthodes (cf. (Mangin et al. 2013) pour une revue) regroupe les algorithmes proposant une estimation concurrentielle des streamlines d'un tractogramme afin d'utiliser la régularité spatiale supposée des faisceaux (p. ex. la continuité géométrique d'un faisceau, la continuité microstructurale) pour dépasser la nature mal posée du processus de tractographie. En effet, à une distribution moyenne des orientations des fibres mesurée obtenue au niveau du voxel, correspondent plusieurs configurations de fibres possibles. La régularité spatiale permet d'exclure un certains nombres de configurations non compatibles au niveau d'un voisinage ou du cerveau. Une approche prometteuse est celle dite *ascendante par minimisation d'énergie* (Reisert et al. 2011; Mangin et al. 2013; Christiaens et al. 2015; Teillac 2017; Konopleva et al. 2018). Les streamlines y sont reconstruites à partir d'un ensemble de streamlines atomiques dans une configuration spatiale donnée (position, orientation, poids) par optimisation d'une fonctionnelle d'énergie. La fonctionnelle d'énergie se compose d'un terme d'attache aux données et d'un terme de régularisation. Le premier terme mesure l'écart entre les données<sup>26</sup> et les données simulées selon le modèle génératif utilisé tandis que le terme de régularisation contient les à priori sur la structure des streamlines, typiquement la faible courbure des faisceaux, la terminaison des streamlines dans la substance blanche. Le lecteur intéressé par une présentation détaillée des termes d'énergie selon le modèle génératif utilisé pourra se reporter à (Reisert et al. 2011; Christiaens et al. 2015) et à

---

<sup>26</sup> Le terme données désigne le signal pondéré en diffusion ou une quantité dérivée comme la fODF

(Teillac 2017) pour un détail des termes d'énergie liés à des a priori avancés (p. ex. une courbure plus importante des faisceaux à proximité du cortex cérébral).

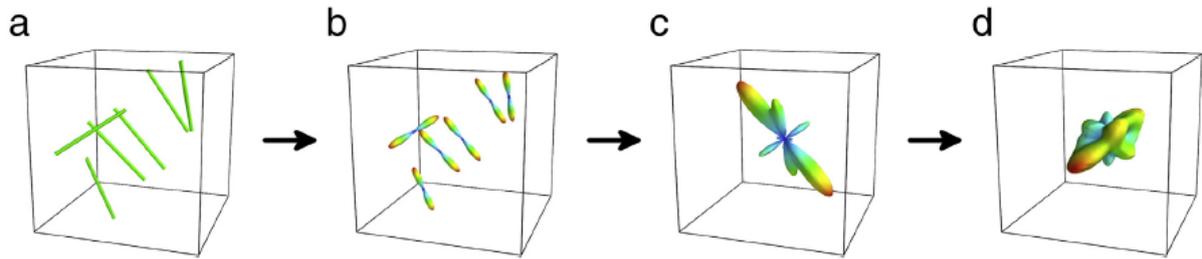


Figure 27 : Modèle génératif du signal IRM à l'échelle voxelique. a) une configuration spatiale de morceaux de fibres b) la représentation de leurs orientations par des distributions de Dirac tronquées dans une base d'harmoniques sphériques c) la distribution moyenne des orientations d) le signal IRM pondéré en diffusion obtenu par convolution sphérique avec la réponse impulsionnelle. Figure extraite de (Christiaens et al. 2015).

Les méthodes de tractographie globale dites ascendantes possèdent des avantages conceptuels, notamment par rapport aux algorithmes de tractographie locaux : la formulation de la tractographie en termes de problème inverse permet l'exploration des configurations géométrique des fibres intra-voxel, les fibres correspondant à une quantité

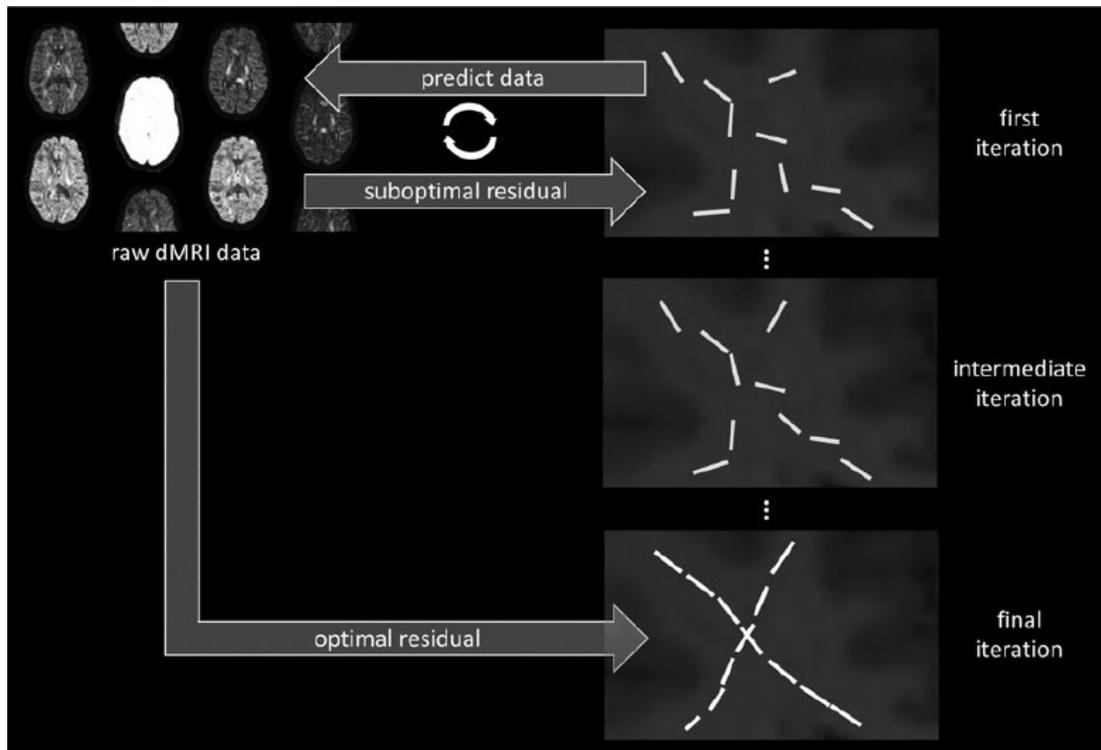


Figure 28 : Principe de la tractographie globale : une configuration initiale de streamlines élémentaire est perturbée itérativement (rotation, création, fusion, suppression) afin d'optimiser une énergie d'attache aux données et de régularisation. Figure extraite de (Jeurissen et al. 2019).

de signal ou de densité de fibres, elles peuvent être associées à un volume produisant des tractogrammes plus léger. Ces méthodes sont également plus robustes au bruit et au volume partiel. Toutefois, la convergence vers un minimum global de la fonctionnelle d'énergie n'est pas assurée, et les termes d'énergie font intervenir tout comme la tractographie locale de nombreux paramètres susceptibles d'influer fortement sur le tractogramme obtenu comme le nombre et la taille de streamlines élémentaires, le modèle de diffusion utilisé, la pondération relative des différents termes d'énergie intervenant dans la fonction objectif dont l'influence sur le tractogramme obtenu et la quantification de cette dernière n'est pas directe.

Les études conduites après optimisation des paramètres montrent une reconstruction pertinente des principaux faisceaux de la substance blanche (faisceaux de projection, commissures et certains faisceaux d'association long) mais la pertinence de la reconstruction des faisceaux d'association courts situés à proximité immédiate du cortex cérébral reste à évaluer. La tractographie globale introduit une dépendance spatiale dans l'estimation des fibres afin de résoudre des configurations de fibres complexes inaccessibles aux algorithmes de tractographie locaux classique. L'influence des faux-positifs reconstruits sur le tractogramme, notamment les fibres courtes, reste également à évaluer. Enfin, si quelques algorithmes de tractographie globale comme celui proposé dans (Teillac 2017) imposent des contraintes anatomiques sur la terminaison des fibres via l'ajout de termes d'énergie, cette contrainte n'est pas, à notre connaissance, explicitement formulée dans les principales implémentations disponibles de tractographie globale (Reisert et al. 2011; Christiaens et al. 2015).

## **2.6.4 Biais induits par les algorithmes de tractographie**

Après avoir présenté les principales classes d'algorithmes de tractographie, et leurs avantages et inconvénients respectifs, on s'attache dans cette section à décrire les biais inhérents aux algorithmes de tractographie actuels et qui ont notamment été soulignés (Jones et al. 2013) et investigués dans une série d'études récentes (cf. p. ex. (Girard et al. 2014; Thomas et al. 2014; Donahue et al. 2016; Maier-Hein et al. 2017; Schilling et al. 2019a, b)). À noter toutefois que ces études traitent essentiellement des algorithmes de tractographie locaux, les algorithmes globaux demeurant, en comparaison, peu utilisés et étudiés dans la littérature. On peut néanmoins raisonnablement supposer (cf. p. ex. les données supplémentaires de (Maier-Hein et al. 2017), (Reisert et al. 2011; Christiaens et al. 2015)), que les algorithmes de tractographie globaux sont également affectés par ces biais. Les biais en question sont les biais de forme, de longueur, de largeur (Girard et al. 2014) et de terminaison (aussi appelé biais gyral) des streamlines ; biais qui peuvent être interdépendants (cf. p. ex. (Schilling et al. 2018a) pour une explicitation de l'accentuation du biais gyral en raison du biais de longueur).

### 2.6.4.1 Biais de forme

Le biais de forme est la difficulté à reconstruire certains faisceaux de la substance blanche en raison de leur géométrie (cf. Figure 29). Ce biais est notamment induit par l'insuffisance de l'information directionnelle, issue de l'anisotropie de diffusion, pour discriminer la trajectoire des fibres. Il est alors nécessaire de spécifier des contraintes géométriques a priori qui ne sont pas adaptées à l'ensemble des faisceaux du cerveau (cf. p. ex. (Rheault et al. 2019)). Ce biais peut également être dû à la propension des algorithmes de tractographie, selon leur implémentation, à favoriser la trajectoire de plus faible courbure (locale ou globale), principe non nécessairement valable pour l'ensemble des fibres du cerveau. Cette inadéquation de l'information géométrique est également une des causes de la présence de faisceaux de fibres géométriquement mais non biologiquement plausibles (cf. section 2.6.5).

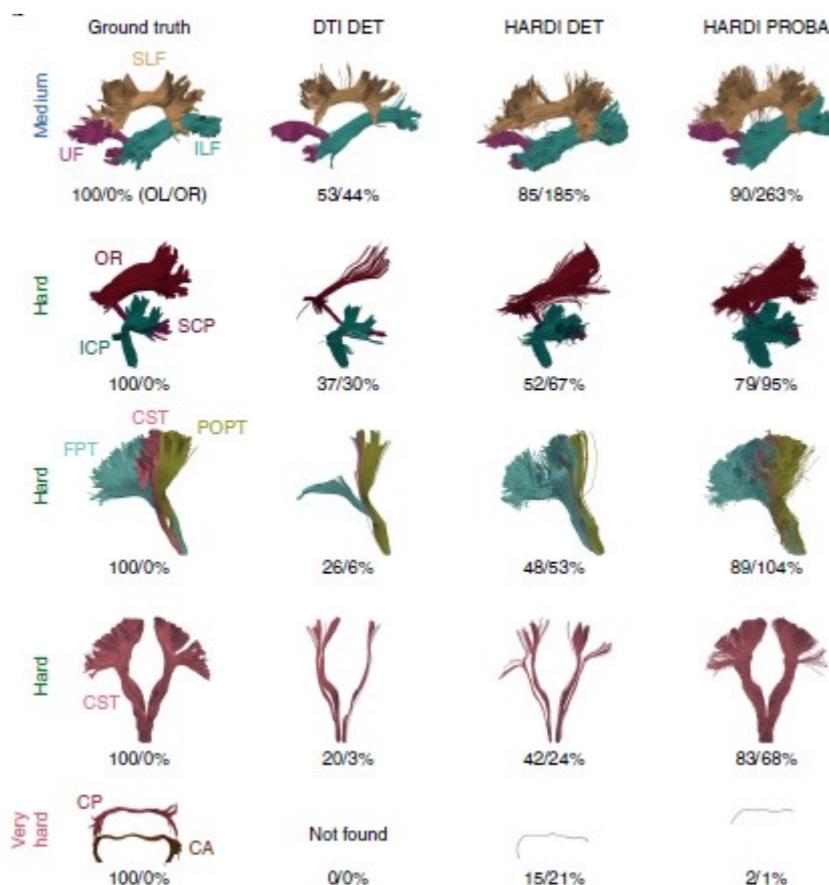


Figure 29 : Qualité d'estimation de faisceaux issus d'un modèle numérique selon la géométrie du faisceau et la méthodologie de tractographie locale (modèle local, tractographie déterministe ou probabiliste). Figure reproduite de (Maier-Hein et al. 2017).

### 2.6.4.2 Biais de longueur et de largeur

Les biais de longueur et de largeur des faisceaux désignent la propension des algorithmes de tractographie, notamment locaux, à surreprésenter les fibres longues et larges du fait de la stratégie d'initialisation par graine, notamment dans la matière blanche. Ceci nécessite une définition de la notion de streamline qui permette de distinguer des doublons, ce qui implique d'associer à chaque streamline un volume. (Smith et al. 2012; Girard et al. 2014) ont montré que pour les algorithmes de tractographie locaux, une stratégie d'initialisation à l'interface gris/blanc permettait de réduire ces biais.

### 2.6.4.3 Biais gyral

Le biais gyral désigne le phénomène de terminaison préférentielle des streamlines reconstruites par tractographie dans les crêtes des gyri plutôt que sur les parois et dans le fond des sillons. Le biais gyral a fait l'objet d'une étude récente (Schilling et al. 2018a) de laquelle il ressort que :

- Les gyri possèdent en moyenne une connectivité anatomique plus importante que les murs et le fond des sillons, cette différence biologique n'est cependant pas du même ordre que les différences observées via tractographie.
- Les axones ne franchissent pas nécessairement l'interface substance blanche/cortex de façon orthogonale à cette dernière, l'angle entre la normale à l'interface et les axones étant toutefois plus faibles dans les gyri que sur les parois des sillons.
- Le biais gyral affecte différenciellement l'ensemble des catégories de fibres (fibres longues, moyennes et courtes) et est plus important pour les fibres longues.
- Le biais gyral observé dépend de la stratégie d'initialisation utilisé.
- L'utilisation de modèle locaux prenant en compte le croisement de fibres réduit le biais gyral mais à proximité du cortex l'estimation des f-ODF n'est pas nécessairement pertinente.

Au regard des méthodes de tractographie locale et des modèles locaux utilisés dans (Schilling et al. 2018a), il ressort qu'une source probable du biais gyral serait l'incapacité de la majorité des algorithmes de tractographie actuels à sélectionner une direction de propagation éloignée de la direction d'arrivée et/ou d'intensité moindre, comme dans le cas de configurations de fibres avec deux faisceaux, un majeur, l'autre mineur ce qui conduit probablement à des configurations pour lesquelles les fibres sont interrompues prématurément et non prises en compte (Reveley et al. 2015).

## 2.6.5 Filtrage des tractogrammes

Les algorithmes de tractographie reconstruisent des trajectoires de fibres virtuelles (streamlines) à partir du signal IRM pondéré en diffusion ainsi que de contraintes reflétant des à priori biologiques sur la structure et l'organisation des fibres de la substance blanche (courbure, terminaisons des faisceaux dans la substance grise, etc.). Les streamlines obtenues n'ont cependant pas nécessairement de réalité biologique (faux positifs) et/ou ne fournissent pas une représentation quantitative de la densité de fibres sous-jacente. Des faux positifs sont ainsi générés par l'ensemble des algorithmes de tractographie actuels et leur nombre au sein d'un tractogramme, est généralement plus important que celui des connections valides (Maier-Hein et al. 2017); tandis que le nombre de streamlines reconstruites par les algorithmes de tractographie locaux, abondamment utilisés dans la littérature, dépend de la stratégie d'initialisation et du nombre de graines utilisées (Smith et al. 2013), reflétant un procédé algorithmique.

Afin d'obtenir des tractogrammes permettant de tirer des conclusions neuroscientifiques pertinentes, par exemple dans le cadre de l'étude de la connectivité structurelle, des techniques de filtrage basées essentiellement sur trois catégories d'à priori biologiques ont été proposées :

1. Adéquation du nombre de streamlines estimées au signal (FOD)/volume des tissus : (Sherbondy et al. 2008; Smith et al. 2013, 2015a; Pestilli et al. 2014; Daducci et al. 2015; Schurr et al. 2018; Schiavi et al. 2019).
2. Continuité de la géométrie (clustering sur les distances inter-streamlines p. ex. (Garyfallidis et al. 2012)) et de la topologie des faisceaux (Wang et al. 2018).
3. Filtrage selon l'anatomie (terminaisons grossières des fibres dans la substance grise, zones de passage et heuristiques construites sur l'anatomie).

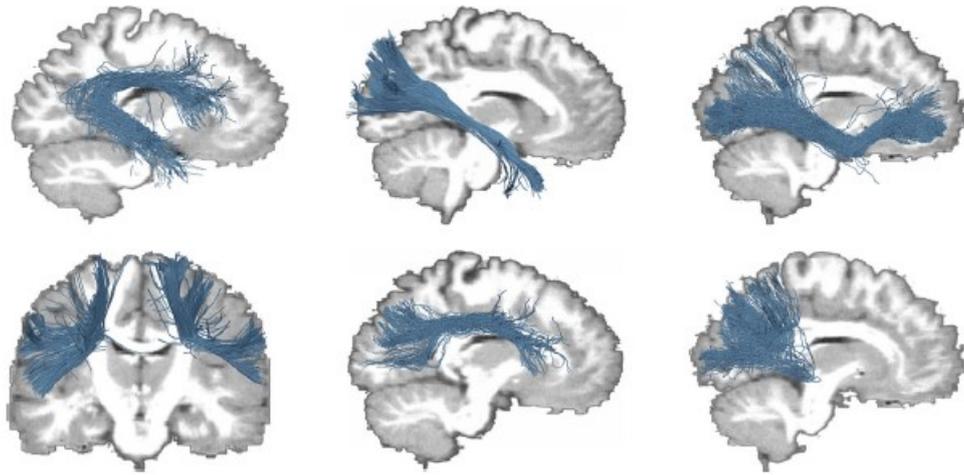


Figure 30 : Faisceaux géométriquement plausibles obtenus par tractographie mais n'ayant pas d'existence biologique (faux positifs). Figure adaptée de (Maier-Hein et al. 2017).

Les techniques de filtrages peuvent être combinées p. ex. (Lemkaddem et al. 2014)<sup>27</sup>. Ces techniques de filtrage présentent toutefois des limitations (Smith et al. 2015a; Daducci et al. 2016) : la technique d'adéquation à la fODF *Spherical deconvolution Informed Filtering of Tractograms (SIFT)* est un processus itératif d'exclusion de streamlines basé sur l'optimisation d'une métrique par descente de gradient qui ne garantit pas l'obtention d'un minimum global. De plus elle requiert un tractogramme initial comportant un nombre important de streamlines (environ 100 millions) afin d'éviter un nombre final de streamlines trop faible pour une étude reproductible de la connectivité (Smith et al. 2015a). La technique *Convex Optimization for Microstructure Informed Tractography (COMMIT)* produit, quant à elle, un optimum global mais nécessite de choisir un modèle local de diffusion pour réaliser le filtrage, modèle qui peut être non pertinent dans certaines régions du cerveau (interface des substances blanche et grises, dispersion de faisceaux) ou incompatible avec le modèle utilisé pour générer le tractogramme. De plus, la qualité du tractogramme obtenu est fortement dépendante de l'algorithme de tractographie utilisée pour le générer.

L'impact des stratégies de filtrage sur les tractogrammes a essentiellement été étudié en terme méthodologiques (reproductibilité, comparaison inter-méthodes, comparaison sur modèle numérique) mais peu de comparaisons avec la réalité anatomique sous-jacente ont été effectuées. MAIER-HEIN et coll. (Maier-Hein et al. 2016) ont ainsi montré, en utilisant un modèle numérique, que les techniques de filtrage avancées (SIFT notamment) affectaient de façon significative le nombre de faux positifs mais également de véritables connections. FRIGO et coll. (Frigo et al. 2019) ont, dans une étude préliminaire, montré un effet différentiel de trois technique de filtrage (SIFT2, COMMIT et une version de COMMIT préservant la structure des faisceaux (Schiavi et al. 2019)) sur la topologie des tractogrammes obtenus. À notre connaissance seuls SMITH et coll. ont proposé dans (Smith et al. 2015b) une évaluation méthodologique et biologique de la méthode SIFT, mais la

<sup>27</sup> Cf. les annexes de (Maier-Hein et al. 2017) pour un résumé récent des techniques de filtrages mises en œuvre par des équipes de recherche expertes en tractographie.

validation biologique demeure, du propre aveu des auteurs, sommaire (comparaison avec des proportions de nombre de fibres biologiques estimées dans la littérature pour plusieurs faisceaux dont le corps calleux). La comparaison à une réalité anatomique pose une fois encore, les questions de la validation des algorithmes et de l'absence de vérité anatomique auxquelles d'autres modalités d'imagerie par exemple l'approche par lumière polarisée (PLI)(Axer 2011) pourraient apporter des réponses.

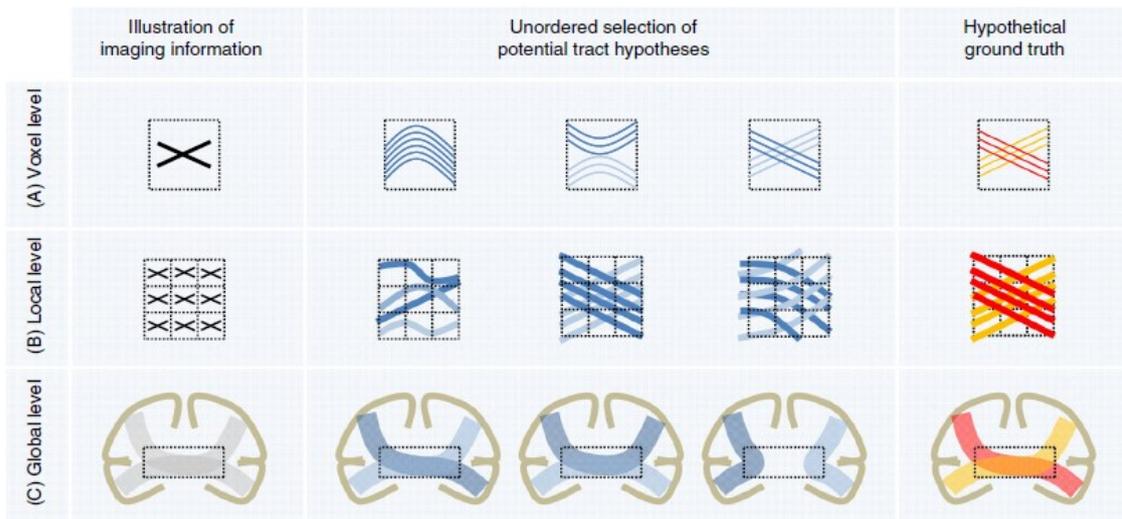


Figure 31 : Estimation de la structure de la substance blanche à partir de l'information d'orientation moyenne : au niveau voxelique (ligne du haut), d'un voisinage du voxel (ligne du centre) et global (ligne de bas) plusieurs configurations géométriques de fibres correspondent à une même information moyenne d'orientation. Il est nécessaire d'introduire des à priori (faible dispersion, faible courbure) ou des quantités d'intérêt autres (microstructure) afin de sélectionner la bonne configuration. Figure reproduite de (Maier-Hein et al. 2017).

L'étape de filtrage à postériori peut s'apparenter à une compensation, certes partielle et imparfaite, des biais induits par les algorithmes de tractographie actuels. Cette compensation, généralement coûteuse en ressources informatiques (30 Go de mémoire vive pour le filtrage d'un tractogramme de 100 millions de streamlines avec SIFT) pourrait être rendue obsolète par la prochaine génération d'algorithmes de tractographie, telle que tractographie globale avec à priori anatomiques et microstructuraux initiée dans (Teillac 2017).

## 2.7 Reconstruction des fibres en U par tractographie

Au regard des familles d'algorithmes de tractographie présentées dans ce chapitre, il apparaît que les algorithmes de tractographie globale sont, d'un point de vue conceptuel, plus pertinent pour la reconstruction de la trajectoire des faisceaux de la substance blanche : les streamlines sont estimées de façon concurrentielle via un procédé d'optimisation d'énergie global ce qui permet de tenir compte de contraintes et d'informations multi-échelles et d'attribuer un volume à chacune des streamlines. De plus, la méthodologie d'optimisation globale est flexible et permet l'inclusion aisée d'a priori complexes ou de quantités d'intérêt microstructurales. Pour l'étude de faisceaux majeurs de la substance blanche, les algorithmes de tractographie globale constituent donc une solution méthodologique appropriée.

Parmi les algorithmes de tractographie globale (approche par verre de spin) présents dans la littérature p. ex. (Reisert et al. 2011; Christiaens et al. 2015; Teillac 2017), celui proposé par CHRISTIAENS et al. permet d'utiliser une réponse impulsionnelle pour les principaux tissus de la substance blanche estimée à partir des données et ce en tenant compte des différentes couches d'acquisition. Ceci permet de façon similaire au modèle MSMT de gérer le volume partiel à proximité des tissus. D'un point de vue pratique, cet algorithme est implémenté dans le logiciel Mrtrix<sup>28</sup>, ce qui évite une implémentation cette dernière pouvant se révéler particulièrement complexe.

Une comparaison conduite sur fantôme numérique ainsi que sur des acquisitions in-vivo entre cet algorithme et celui proposé par (Reisert et al. 2011), implémenté dans MITK<sup>29</sup>, montre de meilleurs performances de reconstruction des faisceaux de la part du premier algorithme, et ce notamment pour les fibres à proximité du cortex cérébral (Christiaens et al. 2015). Cependant, la tractographie globale tend à régulariser l'information de diffusion ce qui se traduit près du cortex par une suppression des directions de diffusion secondaire (cf. Figure 32) quasiment orthogonales au cortex cérébral, empêchant la reconstruction de potentielles fibres d'associations courtes issues des parois des sillons. De plus, les implémentations disponibles de tractographie globales, n'imposent pas de contraintes sur la terminaison des fibres dans la substance grise ce qui en limite l'intérêt pour des fibres courtes terminées prématurément dans la substance blanche ou dans une zone de volume partiel sous le cortex qui doivent alors être supprimées ou prolongées en se basant sur des a priori géométriques non nécessairement valides. Enfin, les algorithmes de tractographie globale dépendent de paramètres qui régissent la reconstruction cerveau entier d'un tractogramme, leur optimisation dans

---

<sup>28</sup> <https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/tckglobal.html>

<sup>29</sup> [http://mitk.org/wiki/The\\_Medical\\_Imaging\\_Interaction\\_Toolkit\\_\(MITK\)](http://mitk.org/wiki/The_Medical_Imaging_Interaction_Toolkit_(MITK))

l'objectif de reconstruire des faisceaux de fibres courts, sans échantillon d'apprentissage, se révèle complexe.

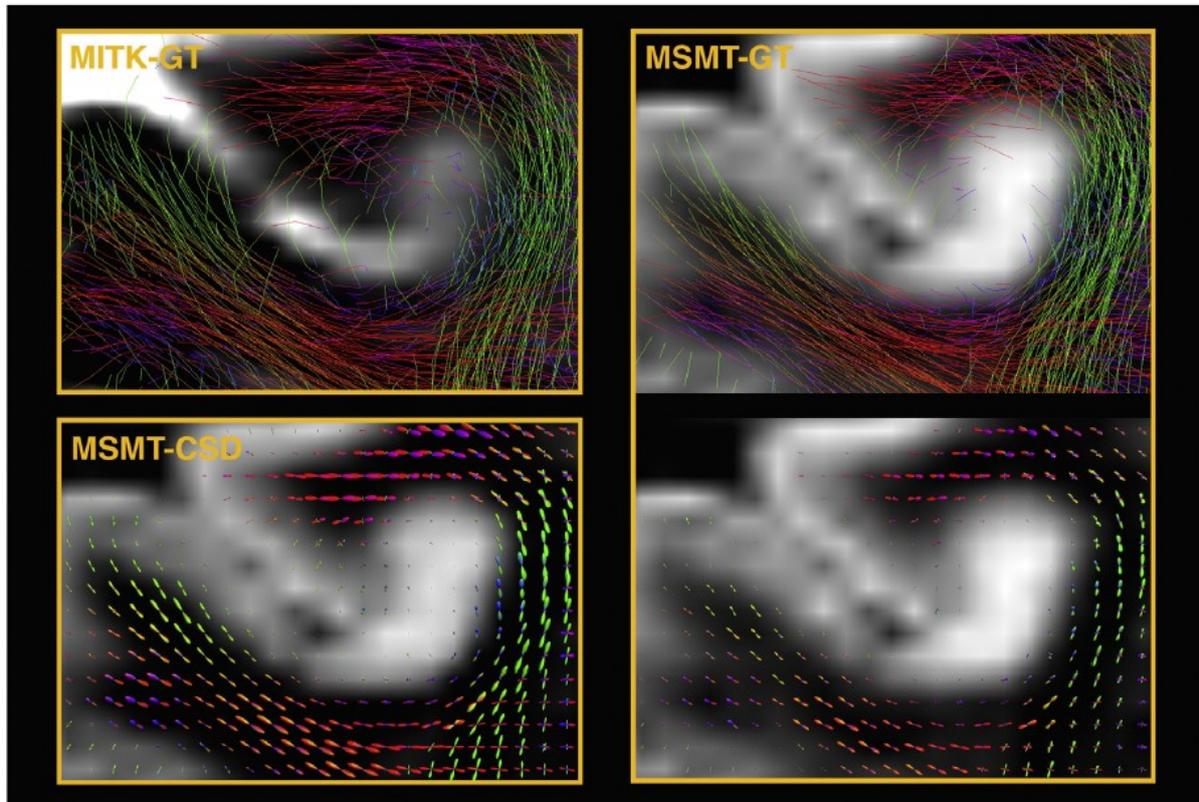


Figure 32 : Haut : Fibres en U du sillon central reconstruites par tractographie globale selon les algorithmes de (Reisert et al. 2011) (gauche) et de (Christiaens et al. 2015) . Bas : champs de f-ODF obtenus par tractographie locale probabiliste basée sur le modèle MSMT et par calcul de la densité de fibre angulaire à l'issue de la tractographie globale. Dans la zone de volume partiel, les directions orthogonales au cortex des f-ODF issues de la tractographie globale ont été atténuées ou supprimées en comparaison avec celle des f-ODF issues de la tractographie locale. Figure reproduite de (Christiaens et al. 2015).

Pour ces raisons, il a été choisi, d'utiliser un algorithme de tractographie locale probabiliste pour permettre une reconstruction extensive des faisceaux et tenter de reconstruire les fibres secondaires orthogonales qui appartiennent potentiellement aux faisceaux de fibre en U. De plus les paramètres des algorithmes de tractographie locale sont plus directement interprétables. L'algorithme iFOD2 (Tournier et al. 2010) a été sélectionné pour sa capacité à gérer les fortes courbures à des valeurs de contraintes de courbure plus faibles. La reconstruction des streamlines était contrainte par des cartes de volumes partiels des tissus du cerveau comme détaillé dans (Smith et al. 2012) et les graines ont été placées à l'interface de la substance grise et de la substance blanche à partir des mêmes cartes de tissus les fibres en U étant courtes et situées à proximité du cortex. Aucun a priori n'a été ajouté sur l'orientation des fibres (p. ex. orthogonalité des fibres et de la surface de l'interface) au niveau des graines. Le détail des paramètres utilisés est présenté dans la section 6.3.4.3.

## 2.8 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons proposé une revue non exhaustive des principaux modèles locaux et algorithmes de tractographie présent dans la littérature afin d'en présenter les caractéristiques, avantages et inconvénients pour la reconstruction des faisceaux d'association courts de la substance blanche. Nous avons montré que le modèle local de déconvolution sphérique contrainte constituait un candidat pertinent pour l'estimation de la fODF dans la substance blanche superficielle à partir des données IRMd de la cohorte *Jeunes Adultes* du HCP. Pour l'estimation de la trajectoires de ces fibres, un algorithme de tractographie locale probabiliste associé à une stratégie d'initialisation à partir de l'interface cortex/substance blanche et à un filtrage des streamlines par contrainte anatomique semble judicieux car permet de d'explorer l'ensemble des configurations plausibles du point de vue du signal et permettre éventuellement de reconstruire une partie des fibres d'association partant des parois des sillons (Dejerine and Déjerine-Klumpke 1895, p. 748).

Si le choix du modèle local et de l'algorithme de tractographie ont une influence sur les trajectoires estimées des faisceaux de fibres, les prétraitements des données IRMd et notamment l'étape de correction des artéfacts EPI ont potentiellement un impact non négligeable sur ces dernières. Le chapitre 4 présente un résumé de (Brun et al. 2019), étude ayant quantifié cet impact en se fondant sur les données du HCP. Le chapitre suivant introduit la boîte à outil *Diffuse* outil logiciel sur lequel s'appuie cette étude.

# 3 *Diffuse*, une boîte à outil BrainVISA pour le traitement de données IRMd

## 3.1 Introduction

*Diffuse* est une boîte à outil pour la suite logicielle de neuroimagerie BrainVISA<sup>30</sup> (Cointepas et al. 2010; Geffroy et al. 2011), dédiée au traitement des données IRM pondérées en diffusion. *Diffuse* interface des logiciels phares du traitement des données IRMd (dcm2niix<sup>31</sup>, FSL<sup>32</sup>(Jenkinson et al. 2012), Dipy<sup>33</sup>(Garyfallidis et al. 2014)) et permet à l'utilisateur d'accéder, de façon cohérente, au moyen d'une interface graphique, à l'ensemble des étapes de la chaîne de traitement des données IRMd (import, contrôle de la cohérence des métadonnées, corrections des distorsions, recalage avec des images IRM structurales, estimation de modèles locaux, estimation des trajectoires des fibres, analyse de connectivité, visualisation 3D). *Diffuse* met ainsi à disposition de l'utilisateur néophyte, soucieux de tirer le maximum de ses données, des chaînes de traitement adaptées tout en proposant à l'utilisateur averti de personnaliser de nombreux paramètres ou de réutiliser des blocs élémentaires pour créer sa propre chaîne de traitement. Le code de *Diffuse* et la documentation associée sont accessibles sur la plateforme GitHub<sup>34</sup>.

## 3.2 Contributions

*Diffuse* a été développée en collaboration avec Lucile BRUN, ingénieure de recherche au sein des équipes MeCA<sup>35</sup> et SCALP<sup>36</sup> de l'institut de neurosciences de la Timone (INT)<sup>37</sup>. Lucile BRUN a implémenté les blocs logiciels d'import de données, de correction de distorsions et de recalage entre les espaces structural et de diffusion ainsi que les outils de visualisation associés. J'ai, pour ma part, implémenté les blocs de modélisation locale et de tractographie ainsi que les outils de visualisation associés.

---

<sup>30</sup> <http://brainvisa.info>

<sup>31</sup> <https://github.com/rordenlab/dcm2niix>

<sup>32</sup> <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>

<sup>33</sup> <https://nipy.org/dipy>

<sup>34</sup> <https://github.com/MecaLab/Brainvisa-Diffuse>

<sup>35</sup> <https://meca-brain.org>

<sup>36</sup> <http://www.int.univ-amu.fr/SCALP>

<sup>37</sup> <http://www.int.univ-amu.fr>

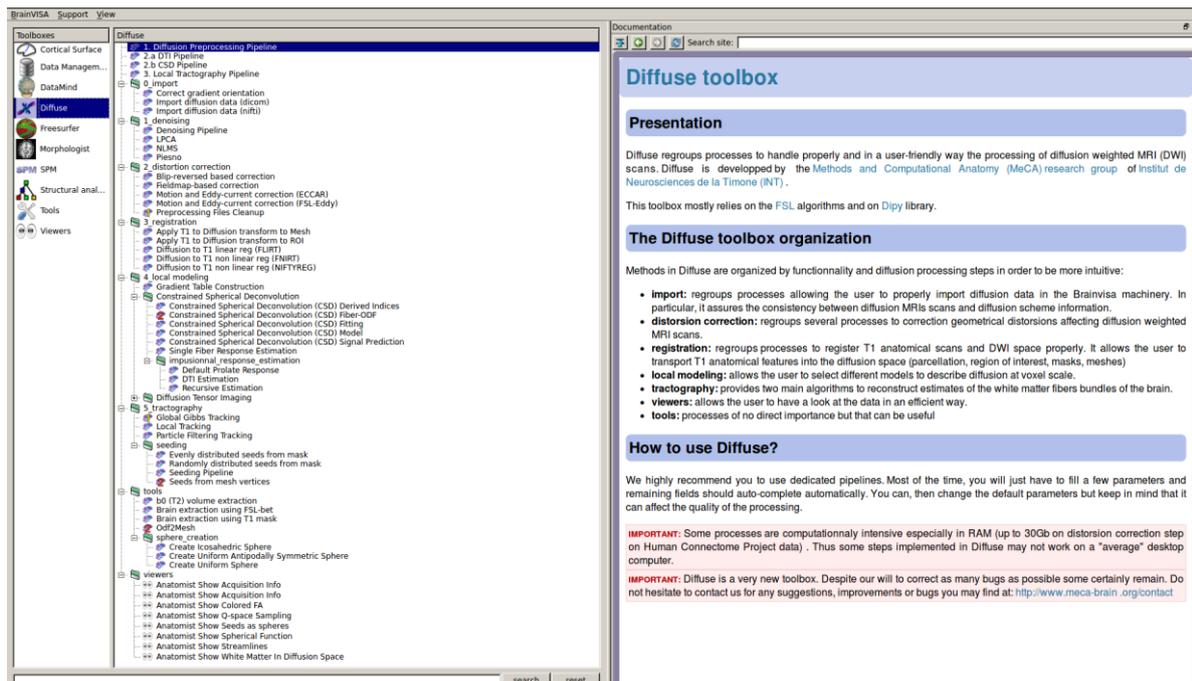


Figure 33 : Interface graphique de la version stable de Diffuse. Gauche : Ensemble des briques logicielles et chaînes de traitement disponibles dans Diffuse. Droite : documentation correspondante. Chaque niveau (boîte à outil, chaîne de traitement, sous-ensemble de fonctionnalités et fonctionnalités élémentaires) bénéficie d'une page de documentation.

### 3.3 Motivations

Les fibres en U de la substance blanche forment des faisceaux courts, situés à proximité immédiate du cortex (cf. section 1.4). Si la reconstruction de certains de ces faisceaux est possible en utilisant des données de faible résolution spatiale et angulaire et le tenseur de diffusion comme modèle local, (p. ex. (Oishi et al. 2008)), une reconstruction précise de l'extension spatiale de ces faisceaux et de leurs terminaisons requiert, toutefois, des données à la résolution spatiale et angulaire élevée et des modèles gérant les croisements de fibres p. ex. (Catani et al. 2012) et le volume partiel (cf. section 2.5.5).

Au début de l'année 2016, date du lancement du développement de *Diffuse*, il existait une myriade de logiciels dédiés au traitement des données IRM pondérées en diffusion (cf. (Soares et al. 2013) pour une liste non exhaustive des principaux d'entre eux<sup>38</sup>). Toutefois, parmi les logiciels disponibles, aucun ne regroupait, à notre connaissance, des méthodes de l'état de l'art pour chacune des étapes de la chaîne de traitement ce qui imposait d'utiliser une combinaison de logiciels pour effectuer une étude, s'exposant ainsi à des sources d'erreur insoupçonnées (conventions d'orientations différentes, recalage de données vectorielles, format des données et métadonnées incohérents) pouvant affecter

<sup>38</sup> Les fonctionnalités des logiciels décrits dans la référence datent de 2013 et ne sont par conséquent pas représentatives des fonctionnalités actuelles.

les conclusions neuroscientifiques. De plus aucun logiciel de diffusion<sup>39</sup> ne proposait alors, de fonctionnalités de visualisation avancées permettant, par exemple, d'explorer en temps réel, la trajectoire des faisceaux, les champs de distributions sphériques d'orientation de diffusion ou de fibre, et un maillage figurant l'interface entre le cortex et la substance blanche.

*Diffuse* fut initialement envisagée et développée comme un outil interne aux équipes MeCA et SCALP qui interfaçait, au sein d'une même suite logicielle, BrainVISA, des logiciels ou code de traitement de diffusion disponibles afin de construire des chaînes de traitement des données IRMd qui regroupaient des méthodes de l'état de l'art de façon cohérente (p. ex. gestion transparente et cohérente des référentiels des différents type de données). Cependant, dans le cadre de collaborations, notamment avec l'équipe de recherche BANCO<sup>40</sup> de l'INT, ou lors de formations à l'IRM de diffusion, il apparut qu'un outil logiciel, muni d'une interface graphique et guidant l'utilisateur dans le choix de la méthode de prétraitement, du modèle local en fonctions des données préalablement acquises avait un intérêt certain. L'IRM de diffusion est, en effet, une modalité complexe pour laquelle les prétraitements et modèles locaux adaptés dépendent de façon non triviale des données disponibles : le modèle du tenseur de diffusion n'est pas pertinent à de faibles ou fortes valeurs de pondération en diffusion ; les valeur des métriques dérivées dépendent de la méthode d'estimation du tenseur choisie (p. ex. (Jones et al. 2013)). Un choix de (pré)traitement sous-optimal au regard des données disponibles peut donc affecter les conclusions neuroscientifiques comme quantifié dans le chapitre 4.

### **3.4 BrainVISA, une plateforme de neuroimagerie adaptée à l'intégration logicielle**

BrainVISA est une suite logicielle de neuroimagerie qui regroupe notamment des outils pour la segmentation du cerveau, la reconstruction de surfaces, l'extraction et la reconnaissance automatique des sulci (Fischer et al. 2012), le traitement de données surfaciques anatomiques et fonctionnelles<sup>41</sup> et la visualisation avancée de données surfaciques et volumiques (Rivière et al. 2011). De plus BrainVISA facilite l'intégration de logiciels neuroscientifiques majeurs (Poldrack et al. 2019) tels FreeSurfer (Fischl 2012), FSL (Jenkinson et al. 2012). BrainVISA met à disposition des développeurs/utilisateurs une architecture logicielle permettant :

1. Une gestion des données par bases de données et ontologies,
2. Une gestion avancée des transformation et référentiels via une base de données,

---

<sup>39</sup> À l'exception peut-être du logiciel [MedInria](#) et dans une moindre mesure du logiciel [ExploreDTI](#).

<sup>40</sup> <https://neuralbasesofcommunication.eu/>

<sup>41</sup> [http://brainvisa.info/web/cortical\\_surface.html](http://brainvisa.info/web/cortical_surface.html)

3. Des systèmes de processus et de chaînes de traitements (*pipelines*) (Axon et Capsul) permettant un contrôle fin des processus en interaction avec la base de données (complétion automatique selon le type de données) et l'utilisateur (paramètres cachés, niveaux d'utilisateur, choix multiples, visualisation de données), le calcul distribué, système de sauvegarde des paramètres utilisés en interface graphique, lancement des processus via des scripts python,
4. Un système de documentation complet pour les utilisateurs et les développeurs<sup>42</sup>.

Les dernières versions des logiciels de traitement de diffusion ou les scripts mis à disposition par les équipes de recherche en diffusion (cf. p. ex. Mrtrix<sup>43</sup>, Scilpy<sup>44</sup> tendent à implémenter les mécanismes disponibles dans BrainVISA comme des visualiseurs de données complexes avec une interface python (*FSLEyes* pour FSL, *Mrview* pour Mrtrix) ou des mécanismes de chaînes de traitement paramétrables (p. ex. les *workflows* de Dipy, *scripts* python de Mrtrix) et l'interfaçage de logiciels de références p. ex. FSL pour les prétraitements (Mrtrix, Dipy notamment). Enfin, BrainVISA et les interfaces Python associées de traitement de données de neuroimagerie, PyAims<sup>45</sup> et de visualisation, PyAnatomist<sup>46</sup> sont préférentiellement utilisés au sein de l'équipe MeCA, faisant de BrainVISA, la plateforme logicielle idéale pour intégrer les outils de traitement de données pondérées en diffusion.

### 3.5 Logiciels interfacés par *Diffuse*

Diffuse couvre les principales étapes de la chaîne de traitement d'une image IRM pondérée en diffusion de l'import des données à la manipulation des trajectoires de fibres estimées par tractographie. Les étapes de la chaîne de traitement globales sont résumées Figure 35. Selon l'étape considérée, des logiciels spécifiques ont été utilisés. Les critères ayant conduit à leur sélection sont : fonctionnalités supportées par rapport aux logiciels concurrents, facilité d'intégration dans BrainVISA (code python, exécutable binaire, code matlab, code C/C++ du plus au moins facilement intégrable), license logicielle, dynamisme du développement, documentation du code et nombre de dépendances logicielle final. À cet égard et dans l'optique de fournir aux utilisateurs une chaîne de traitements robuste, les logiciels externes suivants ont été sélectionnés :

1. **Import de données DICOM** : *dcm2niix* logiciel libre, sous license logicielle BSD, dédié à la conversion des données DICOM, gérant les métadonnées de diffusion (fichiers d'encodage des gradient et leur réorientation), disponible sous forme

---

<sup>42</sup> <http://brainvisa.info/web/documentation.html>

<sup>43</sup> <http://www.mrtrix.org/>

<sup>44</sup> <https://github.com/scilus/scilpy>

<sup>45</sup> <http://brainvisa.info/pyaims-4.6/sphinx/index.html#>

<sup>46</sup> <http://brainvisa.info/pyanatomist-4.6/sphinx/index.html>

d'exécutable binaire, documenté via un dépôt GitHub<sup>47</sup> actif (environ 20 contributeurs) et une publication (Li et al. 2016).

2. **Débruitage des données de diffusion** : *Dipy*<sup>48</sup>, package python libre dédié au traitement des données de diffusion disponible et documenté via un dépôt GitHub très actif (environ 10 développeurs centraux, une nouvelle version du package est délivrée tous les 6 mois). *Dipy* propose plusieurs algorithmes d'estimation (Koay et al. 2009) et de réduction du bruit basés notamment sur les publications suivantes (Manjón et al. 2010, 2013). L'algorithme de réduction de bruit NLSAM (St-Jean et al. 2016) devrait également être, à terme, intégré dans *Dipy* et peut optionnellement être installé depuis le dépôt GitHub<sup>49</sup> de son auteur.
3. **Correction des artéfacts liés aux champs magnétique de susceptibilité, de courants de Foucault et au mouvement du sujet** : FSL, logiciel phare du traitement de données de diffusion (Poldrack et al. 2019), qui a notamment été sélectionné comme outil de correction de distorsions dans des chaînes de traitements IRMd proposées par le *Human Connectome Project* et le *UK BioBank* (Glasser et al. 2013; Alfaro-Almagro et al. 2018; Bastiani et al. 2019). FSL est également utilisé par un nombre important d'équipes de recherche expertes en traitement d'IRM de diffusion (p. ex. le contenu supplémentaire de (Maier-Hein et al. 2017)). FSL permet :
  - a. La production de carte de champ de susceptibilité magnétique à partir des données issues d'une séquence double écho, ou d'une acquisition avec double encodage de phase (commandes *fsl\_prepare\_fieldmap* et *topup*).
  - b. L'utilisation d'une carte de champ pour la correction des distorsions d'une image IRMd EPI simple ou acquise avec double encodage de phase (commandes *fugue* ou *apply\_topup*).
  - c. La correction itérative via un modèle génératif des distorsions dues aux courants de Foucault et au mouvement du sujet inter-volumes en tenant compte si fournie d'une carte de champ (commande *eddy* (Andersson and Sotiropoulos 2016)).
  - d. La correction des pertes de signal dues au mouvement intra coupe (commande *eddy*, (Andersson et al. 2016)).
  - e. La correction du mouvement du sujet inter-coupes (commande *eddy*, (Andersson et al. 2017)).
  - f. L'implémentation de stratégies complémentaires de correction de distorsion alternatives (cf. p. ex. (Irfanoglu et al. 2015)) pour la correction de l'effet de l'inhomogénéité du champ statique et des

---

<sup>47</sup> <https://github.com/rordenlab/dcm2niix>

<sup>48</sup> <https://nipy.org/dipy>

<sup>49</sup> <https://github.com/samuelstjean/nlsam>

courants en utilisant les fonctionnalités de recalage non-linéaire incluses dans FSL, p. ex. FNIRT (Andersson et al. 2007)<sup>50</sup>.

4. **Modélisation locale** : Dipy implémente plus de 20 modèles locaux du signal IRMd essentiellement des représentations mathématiques du signal, p. ex. le tenseur de diffusion (DTI), le kurtosis de diffusion (DKI) (Jensen et al. 2005), l'imagerie du spectre de diffusion (DSI) (Wedeen et al. 2008), la reconstruction basée sur un oscillateur harmonique simple (SHORE) (Merlet and Deriche 2013), le propagateur de diffusion moyen (MAP-MRI) (Özarslan et al. 2013), la déconvolution sphérique contrainte (CSD) (Tournier et al. 2007) et permet un accès direct à des paramètres avancés (p. ex. la sphère de régularisation du modèle CSD). Les modèles sont implémentés en python orienté objet, les différentes fonctionnalités d'un modèle (spécification des paramètres, instanciation, estimation, obtention de quantités scalaires dérivées) sont séparées et implémentées de façon générique.
5. **Tractographie** : Dipy implémente plusieurs algorithmes de tractographie locale, probabiliste et déterministe qui génèrent des streamlines. Les algorithmes de tractographie semilocale et globale ne sont pas disponibles dans la version courante (v0.16) de Dipy. De même, Dipy ne propose pas dans sa version courante de stratégie d'intégration locale avancés (p. ex. méthode Runge-Kutta d'ordre 2 et 4). Cependant, Dipy donne accès à l'utilisateur à la quasi-totalité des paramètres de tractographie locale que cela soit des paramètres classiquement cités dans les publications (p. ex. pas d'intégration, angle de courbure, seuil sur l'amplitude de la f-ODF) mais également des paramètres avancés susceptibles d'influer fortement sur les tractogrammes obtenus (p. ex. méthode de détection de maxima locaux de la f-ODF, méthode de sélection de la direction de propagation) ce qui permet par exemple d'adapter les paramètres de tractographie aux faisceaux considérés dans l'esprit de (Rheault et al. 2019). Enfin l'essentiel du code de tractographie est écrit en Python avec des appels au langage C++ ce qui facilite l'exploration du code.
  - a. Initialisation : stratégies de positionnement aléatoire et déterministe des graines à partir de volume d'intérêts définis par l'utilisateur. Dipy contrairement à d'autres logiciels, sépare l'initialisation de la reconstruction des fibres.
  - b. Conditions d'arrêt et contraintes anatomiques : classificateurs permettant de partitionner l'espace IRMd afin de décider de la poursuite ou de l'interruption de la tractographie, les mécanismes (une méthode

---

<sup>50</sup> ou via les méthodes de recalage disponibles dans *Dipy* p. ex. (Avants et al. 2008).

d'interpolation associée à un volume exprimant une contrainte) peuvent être génériques (masque binaire, seuillage d'une carte scalaire p. ex. la fraction d'anisotropie) ou plus spécifiques (contraintes anatomiques construites à partir de cartes probabilistes des tissus du cerveau et de seuils définis dans (Smith et al. 2012; Girard et al. 2014).

- c. Sélection de la direction de reconstruction d'une streamline : choix déterministe et probabiliste selon l'ensemble des directions de la f-ODF, choix du maximum local le plus proche de la direction courante, prise en compte du bruit d'acquisition, tractographie particulière pour optimiser le temps de reconstruction tout en intégrant les contraintes anatomiques (Girard et al. 2014).

6. **Recalage entre l'espace des données de diffusion et des données structurales** (contraste T1 et éventuellement T2) : FSL par l'intermédiaire de ces algorithmes FLIRT (Jenkinson et al. 2002)<sup>51</sup> et FNIRT (Andersson et al. 2007)<sup>52</sup> permet des recalages respectivement affine et non linéaire des espaces dits de diffusion et structurels, permettant de transporter dans l'espace de diffusion des cartes probabilistes de tissu ou des maillages issus du traitement des données structurales en prenant en compte les différences de contraste entre les deux modalités via des fonctions de coût adaptées (p. ex. Information Mutuelle de Mattes (Mattes et al. 2001)). Optionnellement, nous suggérons l'utilisation de la commande *reg\_f3d* (Modat et al. 2010) du logiciel niftyreg<sup>53</sup> pour un recalage non linéaire plus pertinent que celui réalisé par FNIRT entre les deux espaces (p. ex. (Ou et al. 2014) pour une comparaison des méthodes de recalage en IRM).

*Diffuse* interface donc au sein de la suite logicielle BrainVISA, les logiciels *dcm2niix*, FSL et le package python *Dipy* afin de proposer des chaînes de traitements des données de diffusion à l'utilisateur, dont un diagramme est donné Figure 35. Dans les sections suivantes, on détaillera les algorithmes de correction de distorsions géométriques, les modèles locaux ainsi que les méthodes de tractographie interfacés dans *Diffuse*.

## 3.6 Fonctionnalités implémentées dans *Diffuse*

### 3.6.1 Correction des artéfacts EPI

---

<sup>51</sup> <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>

<sup>52</sup> <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FNIRT>

<sup>53</sup> <http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>

Dans cette section, nous présentons les méthodes de corrections des distorsions géométriques et modifications de la valeur du signal induites par le mouvement du sujet et par l'inhomogénéité du champ magnétique. Cette section constitue une version condensée de la section *Data Processing: The Diffuse Toolbox* de (Brun et al. 2019).

### **3.6.1.1 Distorsions induites par le champ de susceptibilité magnétique**

Les distorsions induites par le champ de susceptibilité magnétique sont supposées en première approximation spatialement et temporellement constantes. Diffuse propose deux méthodes de correction des artéfacts induits par le champ de susceptibilité magnétique dites par estimation d'une carte de champ magnétique statique  $B_0$ . Ces deux méthodes requièrent l'acquisition :

- d'images de magnitude et de phase obtenues par une séquence d'acquisition double écho
- de volumes non pondérés en diffusion avec un encodage de phase différent par exemple opposé (acquisition pairée).

Dans le premier cas, la carte de champ est estimée selon la procédure décrite dans (Cusack et al. 2003) et repose notamment sur la commande *fugue* de FSL. A noter que cette procédure permet de réduire les distorsions géométriques, en associant carte de champ et données IRM mais ne permet pas de les supprimer totalement (p. ex. zones de compression du signal), cf. (Andersson et al. 2003) pour une explication détaillée.

La seconde méthode permet, quant à elle, de compenser entièrement les distorsions géométriques dans l'approximation de constance du champ de susceptibilité (Andersson et al. 2003) et repose sur la commande *top-up* de FSL. Cette méthode permet également d'estimer le mouvement du sujet inter-volumes non pondérés en diffusion et d'aligner ces derniers.

### **3.6.1.2 Distorsions induites par l'alternance des gradients et le mouvement du sujet**

Diffuse implémente trois méthodes de corrections des distorsions induites par le mouvement du sujet et l'alternance des gradients du scanner. Ces trois méthodes reposent sur des algorithmes de recalage et visent à estimer directement le champ de distorsions induit.

La première d'entre elle, ECCAR, acronyme anglais de *correction des courants de Foucault par recalage affine*, suppose que le champ de distorsion et le champ de mouvement du sujet est correctement approximé par une transformation affine. Cette méthode, inspirée de la commande *eddy\_correct*, recalcule un volume pondéré en diffusion sur le volume non pondéré en diffusion le plus proche, ce dernier étant considéré comme

non affecté par les distorsions géométriques induites par courant de FOUCAULT. Le volume non pondéré en diffusion est à son tour recalé sur le premier volume non pondéré de la séquence de diffusion afin d'estimer le mouvement du sujet. Les deux transformations estimées sont ensuite concaténées afin de n'obtenir qu'une unique étape d'interpolation (méthode *spline*). Les recalages maximisent la métrique d'information mutuelle, robuste en cas de différence d'intensité et de contraste des images à recaler. A noter que ECCAR ne requiert aucun schéma d'acquisition particulier.

Les deux autres méthodes de correction, sont basées sur la commande *eddy* (Andersson and Sotiropoulos 2016) de FSL : le champ de distorsion induit par le système de gradient est supposé quadratique ou cubique, celui induit par le champ statique est supposé constant dans le temps et dans l'espace. Les paramètres du champ de mouvement du sujet et de distorsions induit par les gradients sont estimés par recalage entre les données IRM prédites par un modèle de diffusion (processus gaussien cf. (Andersson and Sotiropoulos 2016) et les références qu'il contient). On distingue le cas où les données de diffusion ont été acquises en totalité avec un double encodage de phase de celui avec un simple encodage de phase, préférentiellement sur l'ensemble de la sphère de l'espace  $Q$ . Comme pour la carte de champ statique, seul le schéma d'acquisition avec double encodage de phase permet de recouvrir les configurations complexes par estimation selon le critère des moindres carrés (Andersson and Sotiropoulos 2016).

### 3.6.1.3 Chaînes logicielles de correction des artéfacts EPI dans Diffuse

Comme détaillé dans les paragraphes ci-dessus, *Diffuse* regroupe deux méthodes de correction des distorsions dues aux susceptibilités géométriques et trois méthodes de correction des distorsions dues à l'alternance des gradients et au mouvement du sujet. De plus certaines méthodes de correction, requièrent des données spécifiques. Ainsi, en fonction du type de donnée disponibles et des méthodes de correction implémentées dans *Diffuse*, six chaînes de corrections des distorsions géométriques en IRM<sub>d</sub> ont été proposées (cf. Figure 35).

Ces chaînes de traitement, détaillées ci-après, sont nommées selon le type de données requis pour les appliquer.

1. **HS** : données pondérées en diffusion sans acquisition supplémentaire (pas d'estimation possible de carte de champ statique) ; les orientations de diffusion sont réparties sur une demi-sphère. Pas de correction des artéfacts de susceptibilité, correction des distorsions dues au mouvement et à l'alternance des gradients selon la méthode ECCAR (recalage affine).
2. **HSfmap** : données pondérées en diffusion avec séquence de carte de champ double-écho ; les orientations de diffusion sont réparties sur une demi-sphère. Correction des distorsions dues au mouvement et à l'alternance des gradients

selon la méthode ECCAR (recalage affine) puis réduction des artefacts de susceptibilité magnétique par application de la carte de champ statique. Les effets du mouvement et du champ magnétique induit par courant de FOUCAULT sont corrigés avant les artefacts de susceptibilité magnétique, leur amplitude étant généralement plus importante.

3. **FS** : données pondérées en diffusion sans acquisition supplémentaire (pas d'estimation possible de carte de champ statique) ; les orientations de diffusion sont réparties sur une sphère. Pas de correction des artefacts de susceptibilité magnétique, les effets du mouvement et du champ magnétique induit par courant de FOUCAULT sont estimés et corrigés par la commande *eddy*.
4. **FSfmap** : données pondérées en diffusion avec séquence de carte de champ double-écho ; les orientations de diffusion sont réparties sur une sphère. Les effets du mouvement et du champ magnétique induit par courant de Foucault sont estimés et corrigés par la commande *eddy* puis réduction des artefacts de susceptibilité magnétique par application de la carte de champ statique (*fugue*).
5. **FSbORPE** : données pondérées en diffusion avec des volumes non pondérés en diffusion acquis avec une direction d'encodage de phase opposée ; les orientations de diffusion sont réparties sur une sphère. Une carte de champ est estimée à partir des volumes non pondérés en diffusion (*topup*). Les effets du mouvement et du champ magnétique induit par courant de Foucault sont estimés et corrigés par la commande *eddy* en prenant en compte la carte de champ statique  $B_0$  estimée.
6. **FSFullRPE** : données pondérée en diffusion avec l'ensemble des direction acquises également avec une direction d'encodage de phase opposée. Une carte de champ est estimée à partir des volumes non pondérés en diffusion (*topup*). Les effets du mouvement et du champ magnétique induit par courant de Foucault sont estimés et corrigés par la commande *eddy* selon un procédé similaire à *topup*.

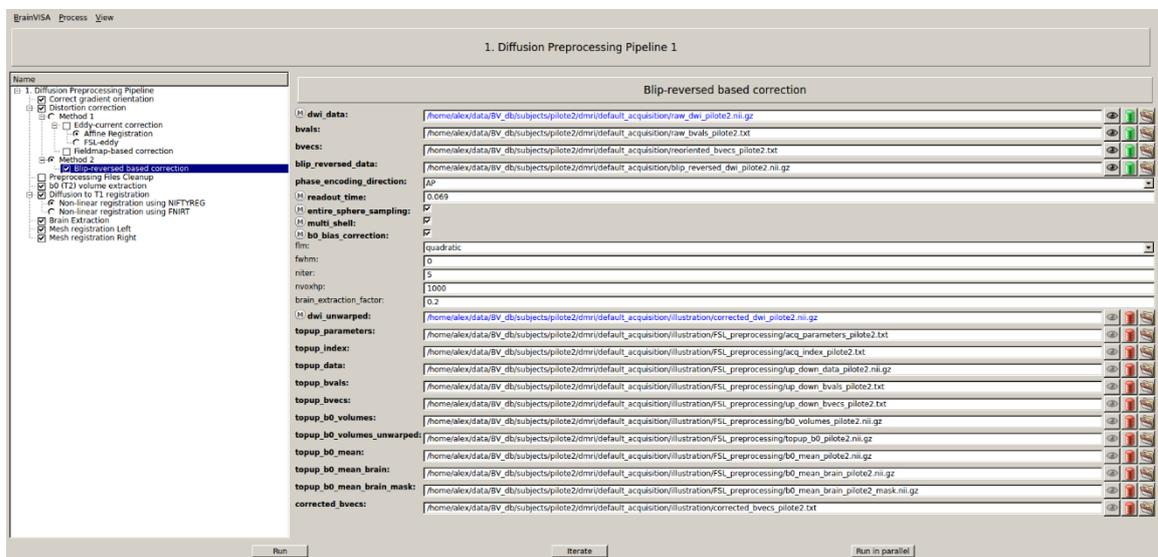
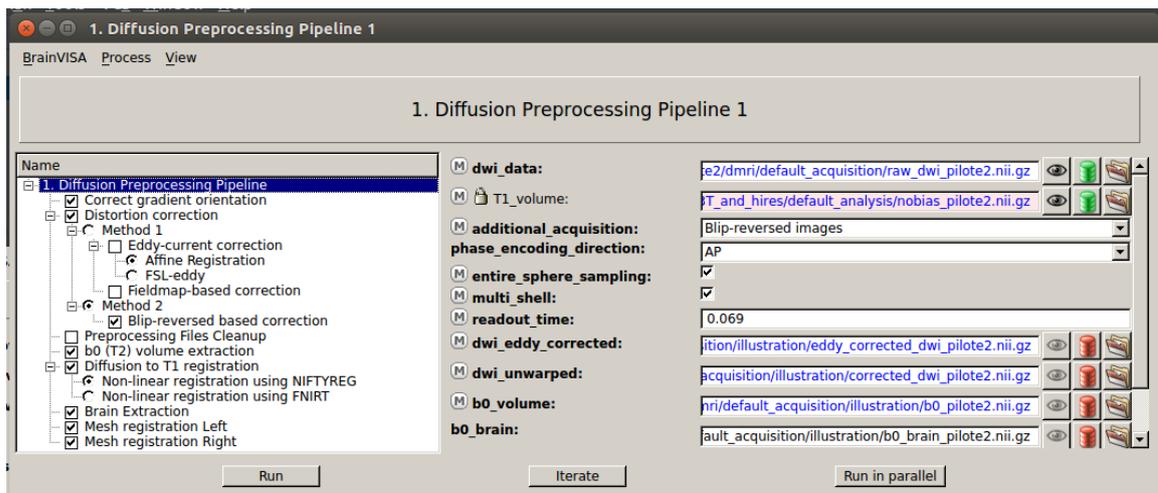


Figure 34 : Chaîne de correction des artéfacts dus aux inhomogénéités du champ magnétique (Haut) et détails du bloc de correction des artéfacts liés aux courants de FOUCAULT et au mouvement du sujet pour des données avec double encodage de phase (eddy) (Bas).

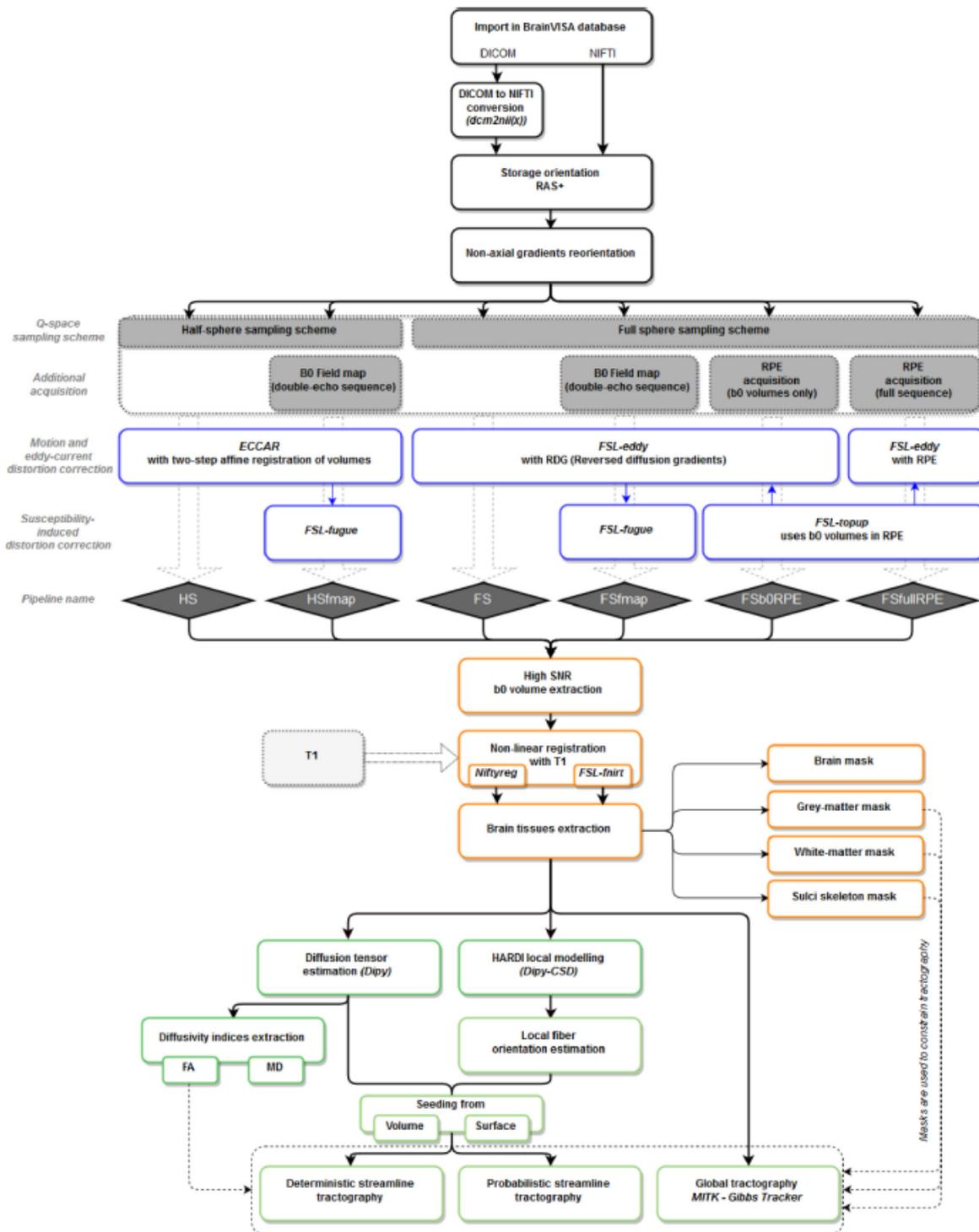


Figure 35 : Fonctionnalités implémentées dans la boîte à outil Diffuse dédiée au traitement de données IRM pondérées en diffusion et regroupées en blocs modulaires : import et vérification de la conformité des métadonnées (noir), correction des distorsions et modifications du signal dues au mouvement, aux courants de Foucault et à l’inhomogénéité du champ de susceptibilité magnétique (bleu), recalage entre l’espace de diffusion et les espaces de données IRM structurales (optionnel, orange), modélisation locale et tractographie (vert). Sur cette figure reproduite de (Brun et al. 2019), le bloc de réduction de bruit, qui survient optionnellement après l’import des données n’est pas représenté.

## 3.6.2 Modélisation locale

Dipy implémente plus d'une vingtaine de modèles locaux essentiellement orienté signal (cf. section 3.5). *Diffuse*, en version stable, interface deux modèles locaux le tenseur de diffusion (DTI)(Basser et al. 1994b) et la déconvolution sphérique sous contrainte (CSD)(Tournier et al. 2007), qui sont deux modèles parmi les plus utilisés en IRM<sub>d</sub> (Dell'Acqua and Tournier 2019). *Diffuse* propose deux chaînes de traitement, une dédiée à chacun des modèles qui regroupe l'ensemble des étapes de l'instanciation du modèle à l'obtention d'une distribution d'orientation (dODF ou fODF).

### 3.6.2.1 Tenseur de diffusion

La chaîne de traitement du modèle du tenseur de diffusion est constituée de quatre étapes, l'instanciation du modèle en fonction des paramètres choisis et de la séquence d'acquisition des données, l'estimation du modèle du tenseur, la production de quantités dérivées, que cela soit les métriques scalaires comme le fraction d'anisotropie, la direction de diffusion principale, ou la dODF associée au tenseur de diffusion. L'utilisateur peut accéder aux processus correspondant à chacune des étapes indépendamment de la chaîne de traitement, bien que cela ne soit pas recommandé. A partir du tenseur de diffusion estimé, il est possible de calculer ces quantités dans des sous-régions d'intérêt. Par défaut, le tenseur est estimé selon la méthode *Robust Estimation of Tensors by Outlier Rejection* (RESTORE) (Chang et al. 2005). En cas de schéma d'acquisition comprenant peu de directions de pondérations (<30), l'estimation par moindres carrés non linéaires robuste (estimateur de GEMAN-McCLURE) ou éventuellement moindre carré pondéré est suggéré à l'utilisateur. Par ailleurs, selon le schéma d'acquisition utilisé (p. ex. intensité de pondération en diffusion très faible (<300 s.mm<sup>-2</sup>) ou forte (pondération supérieure à 1500 s.mm<sup>-2</sup>), *Diffuse* informe l'utilisateur du choix effectué :

1. Non utilisation des couches pour lesquelles l'approximation gaussienne du signal n'est pas valide en cas de schéma multicouche comprenant au moins une couche dans l'intervalle de validité et suggestion de l'utilisation du modèle DKI (non implémenté dans la version stable)
2. Dans le cas où le schéma d'acquisition ne contient aucune couche dans la zone de validité de l'approximation gaussienne, l'estimation du modèle est effectuée et selon le cas (schéma comportant uniquement des valeurs de pondérations faibles ou élevées), l'utilisation d'un autre modèle est signifiée comme hautement recommandée à l'utilisateur.

### 3.6.2.2 Déconvolution sphérique contrainte

La chaîne de traitement du modèle CSD est composée de cinq étapes, l'estimation de la réponse impulsionnelle utilisée pour la déconvolution sphérique, l'instanciation du modèle CSD en fonction des paramètres choisis et de la séquence d'acquisition des données, l'estimation de la f-ODF, la production de métriques scalaires comme la fraction d'anisotropie généralisée. De façon similaire à la chaîne de traitement du tenseur de diffusion, l'utilisateur peut accéder à chacune des étapes de la chaîne de traitement CSD indépendamment de cette dernière bien que cela ne soit pas recommandé hormis pour un utilisateur expérimenté.

Par défaut, la réponse impulsionnelle est estimée selon la méthode récursive proposée dans (Tax et al. 2014) contrainte par un masque restrictif de la substance blanche construit à partir d'une carte de cartes de volumes partiels de tissus (substance blanche, substance grise, liquide cérebrospinal). D'autres stratégies sont également proposées comme le calcul d'un tenseur moyen dans les zones à valeurs de fraction d'anisotropie élevées (voxels supposés ne contenir qu'une seule orientation de fibre).

Le modèle CSD est instancié selon des paramètres par défaut indépendamment du schéma d'acquisition. Cependant lors de l'instanciation du modèle, la conformité des paramètres du modèle CSD utilisés et le schéma d'acquisition est effectuée. *Diffuse* informe, le cas échéant, l'utilisateur de l'inadéquation entre les paramètres du modèle utilisés en se fondant sur les recommandations dans la littérature (p. ex. valeurs de pondération de diffusion trop faibles ( $b < 2000 \text{ s.mm}^{-2}$ ), nombre de mesures trop faible pour l'ordre des harmoniques sphériques demandé ou la valeur du niveau de bruit).

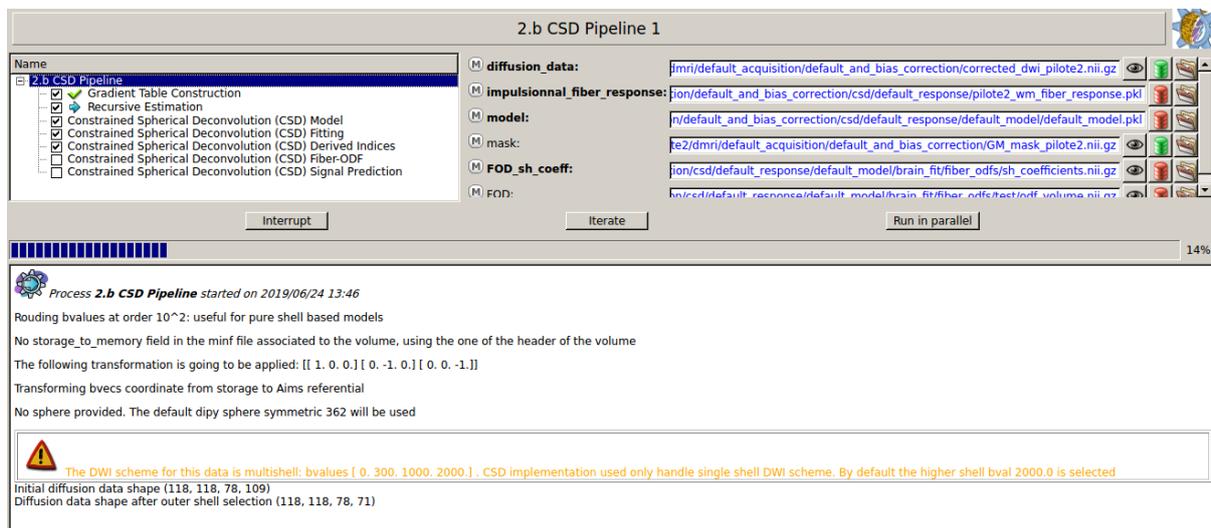


Figure 36 : Modélisation locale par déconvolution sphérique contrainte (CSD). Exemple d'information à l'utilisateur : le schéma d'acquisition comprenant trois couches dont deux avec de faibles valeurs de pondération ( $b=300, 1000 \text{ s.mm}^{-2}$ ) seule la couche externe ( $b=2000 \text{ s.mm}^{-2}$ ) est utilisée pour estimer la fODF.

### 3.6.3 Tractographie locale

La chaîne de traitement de tractographie locale proposée par *Diffuse* est constituée de deux blocs principaux que sont l'initialisation de la tractographie par précision des positions d'initialisation matérialisées par des graines sphériques et la spécification des paramètres de tractographie et des contraintes d'arrêts.

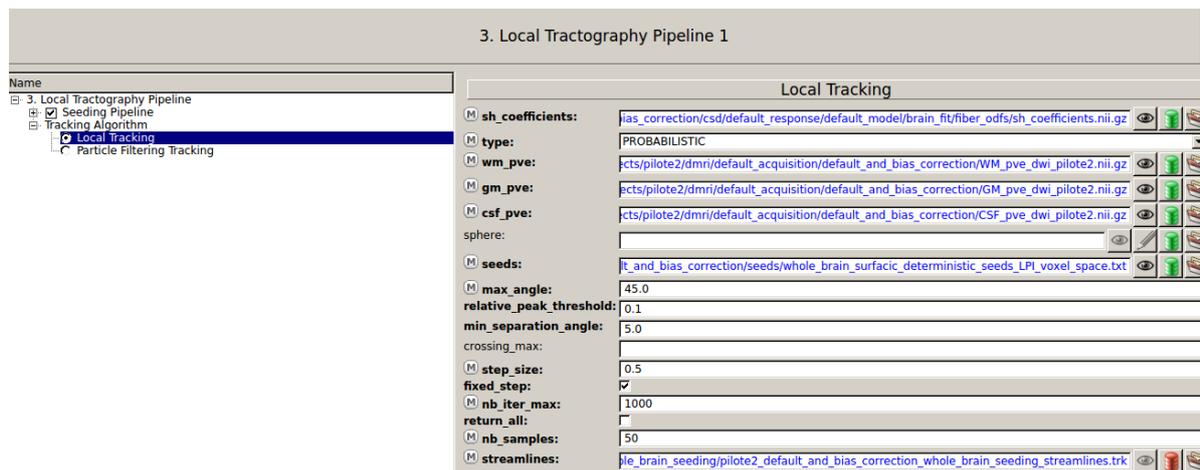


Figure 37 : Chaîne de tractographie locale à partir de la représentation en coordonnées sphérique de la fODF. Le processus principal propose plusieurs qualités de reconstruction auxquels correspondent des paramètres de tractographie (p. ex. angle de courbure maximum, pas d'intégration) détaillés dans le processus d'estimation et personnalisables par l'utilisateur.

#### 3.6.3.1 Stratégies d'initialisation

En présence de données IRM structurales (p. ex. IRM de contraste  $T_1$ ), *Diffuse* propose par défaut à l'utilisateur un mécanisme d'initialisation surfacique fondé sur le maillage triangulaire représentant l'interface de la substance blanche et du cortex et optionnellement des structures sous-corticales. Plusieurs type d'initialisation surfaciques sont possibles :

1. Les graines correspondent aux points du maillage (ou une région d'intérêt)
2. Un nombre de graine fini est attribué aléatoirement aux points du maillage selon une densité de probabilité définie par une texture. La position des graines reste néanmoins définie par les points du maillage. La texture utilisée par défaut est l'aire des cellules de VORONOÏ du maillage.
3. Les graines sont équiréparties sur les triangles d'une région d'intérêt du maillage (Weissstein).

*Diffuse* propose également des mécanismes volumiques de positionnement des graines déterministes (p. ex. nombre de graine fixe par voxel) ou probabilistes (graines réparties aléatoirement par voxel ou par volume) afin de permettre à l'utilisateur d'estimer des

streamlines partant, arrivant ou passant dans une zone d'intérêt. En l'absence de données IRM structurale permettant d'estimer un maillage fiable de l'interface substance blanche et du cortex, la stratégie d'initialisation proposée à l'utilisateur est, en l'absence de précision de région d'intérêt, un positionnement dans l'ensemble des voxels d'un masque de la substance blanche, chaque voxel contenant 27 graines uniformément réparties.

*Diffuse* permet de combiner des graines issues de plusieurs mécanismes permettant par exemple une initialisation surfacique de la tractographie à proximité du cortex et un mécanisme d'initialisation volumique pour les noyaux gris sous-corticaux. Les graines étant indépendantes du processus de tractographie en lui-même, elles peuvent notamment être définies pour un atlas ou un sujet moyen et transporté dans l'espace du sujet en vue d'une étude ultérieure.

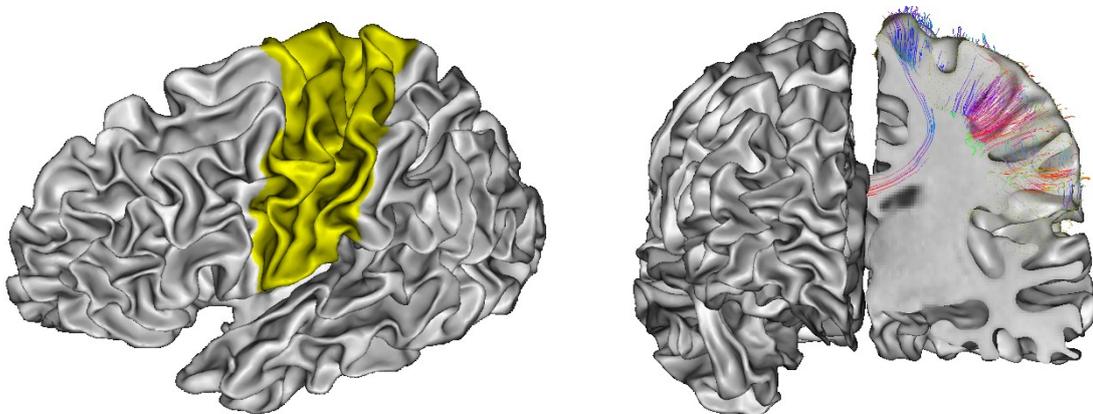


Figure 38 : (Gauche) : Positionnement des points d'initialisation (graines) à partir des points du maillage de l'interface cortex/substance blanche, stratégie par défaut, à point correspond une graine. La région d'intérêt surfacique (jaune) est issue du processus HIP-HOP (Auzias et al. 2013) de la boîte à outil Surface Corticale de BrainVISA. (Droite) : Sous ensemble du tractogramme obtenu (5000 *streamlines*) par tractographie locale déterministe sans contrainte d'angle, pas d'intégration correspondant à un dixième de la taille du voxel ; à partir des graines de la région centrale. Les streamlines sont colorées suivant leur orientation locale (rouge : droite-gauche, vert : antérieur-postérieur, bleu : supérieur-inférieur).

### 3.6.3.2 Critères d'arrêts et paramètres de tractographie

*Diffuse*, via l'interface de la chaîne de tractographie propose à l'utilisateur d'accéder à deux variantes de tractographie locale, la tractographie (déterministe ou probabiliste) classique et la tractographie avec filtrage particulière (Girard et al. 2014). Cette dernière utilisable uniquement en cas de contraintes anatomiques spécifiées (p. ex. via des cartes de volume partiel des tissus) permet de reprendre l'estimation de la streamline jugée

invalide selon les critères anatomiques à une position antérieure et d'explorer un ensemble de trajectoires localement plausibles, évitant ainsi d'exclure la streamline ce qui permet de réduire le temps de tractographie et potentiellement autorise l'exploration de nouvelles configurations de fibres.

### 3.6.3.2.1 Paramètres de tractographie

*Diffuse* propose à l'utilisateur de choisir entre plusieurs qualité de tractogramme (du tractogramme exploratoire au tractogramme plus précis) auxquels sont associés un ensemble de paramètres susceptibles d'influer sur la durée et la précision du tractogramme reconstruit (p. ex. valeur du pas, de l'angle de courbure). À noter que ces indications de qualité sont données à titre indicatif, mais peuvent ne pas augmenter la pertinence biologique des tractogrammes reconstruits, les paramètres de tractographie locale permettant une reconstruction optimale étant dépendant du faisceau. L'utilisateur peut néanmoins modifier ces paramètres via l'interface graphique. Dans la version courante de *Diffuse*, il n'est pas possible d'utiliser un jeu de paramètres pour obtenir un tractogramme plus complet selon le paradigme de (Takemura et al. 2016) mais les tractogrammes peuvent être combinés à posteriori.

### 3.6.3.2.2 Critères d'arrêts et contraintes anatomiques

En présence de cartes probabilistes de volume partiel des tissus, *Diffuse* propose par défaut de contraindre l'estimation des streamlines de façon anatomique en se basant sur le critère de la carte continu (CMC) (Girard et al. 2014). Le critère dit ACT présenté dans (Smith et al. 2012) est également disponible afin par exemple d'utiliser des conditions similaires à une étude existante en vue de la reproduire.

Au cas où aucune carte du volume partiel des tissus (probabiliste ou déterministe) n'est disponible ou si cette dernière est de mauvaise qualité, *Diffuse* propose alternativement de spécifier des contraintes fondées sur le seuillage de carte de fraction d'anisotropie ou d'un masque grossier de la substance blanche. Enfin, un utilisateur avancé peut, en fonction de ses besoins et en se basant sur les règles de décisions des différents classifieurs contenus dans *Dipy*<sup>54</sup> construire, à l'extérieur de *Diffuse*, son propre volume de contraintes et ensuite l'injecter dans la chaîne de traitement de tractographie.

---

<sup>54</sup> [https://nipy.org/dipy/examples\\_built/tracking\\_tissue\\_classifier.html?highlight=classifier](https://nipy.org/dipy/examples_built/tracking_tissue_classifier.html?highlight=classifier)

## 3.6.4 Visualisation des données

L'exploitation des données de diffusion nécessite de visualiser ces dernières à des fins de contrôle qualité (p. ex. vérification de la cohérence des données avec les métadonnées de diffusion), d'exploration et d'appréhension ou d'illustration de configurations de connectivité anatomiques (p. ex. densité surfacique des streamlines, orientations de diffusion à proximité du cortex cérébral et position de ces directions par rapport à la normale de la surface). Diffuse, en se basant sur les fonctionnalités des packages nibabel, pyAims et du logiciel Anatomist et BrainVISA qui permette à l'utilisateur d'interagir avec les données et de les visualiser via l'interface graphique. L'utilisateur peut notamment visualiser :

- les schéma d'acquisition des données (sans la composante temporelle),
- des champs de fonctions sphériques (permettant de représenter des champs de distribution angulaire de probabilité, p. ex. dODF, fODF) utilisant des sphères maillées axialement symétriques adaptées aux données de diffusion,
- des champs vectoriels et multi-vectoriels (permettant de représenter des directions de diffusion principales extraites à partir une distribution angulaire de probabilité,
- des graines sous forme de primitives sphériques,
- des tractogrammes colorés selon des métriques vectorielles (direction principale de chaque streamline, tangente en chaque point d'une streamline) ou scalaires (p. ex. longueur, courbure des streamlines),
- des maillages du cortex cérébral.

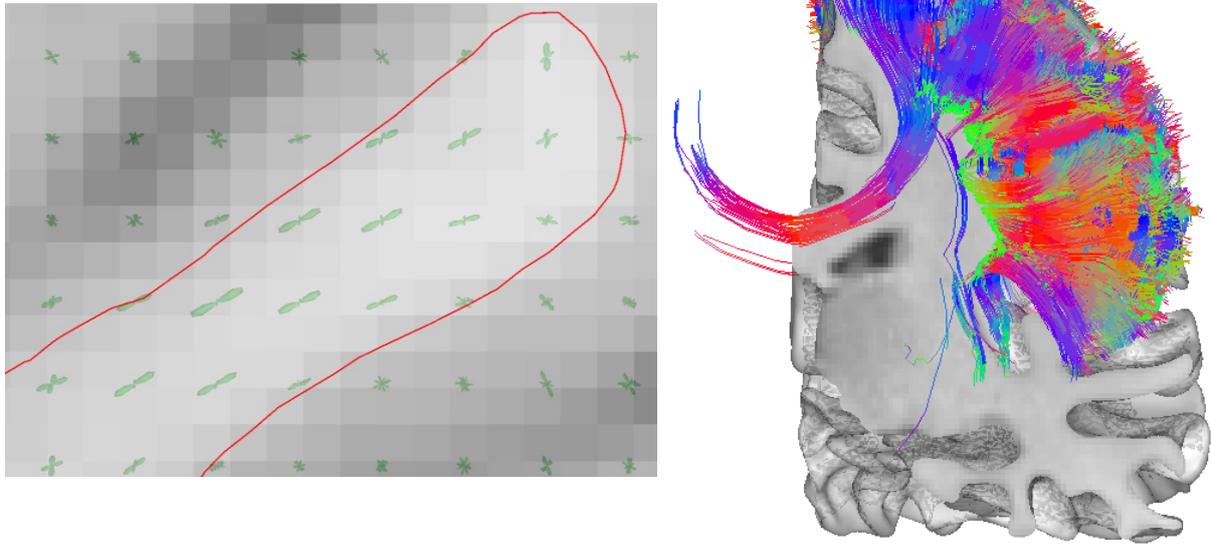


Figure 39 : Gauche : champ de f-ODF déconvolution sphérique contrainte (CSD) du signal IRM<sub>d</sub> dans une pointe gyrale (IRM T1 recalé dans l'espace de l'IRM de diffusion) en vue coronale. Le maillage de l'interface de la substance blanche et du cortex (courbe rouge) permet d'apprécier l'influence du volume partiel sur l'estimation de la f-ODF (modèle CSD classique). Droite : Intersection mouvante maillage/ volume T1 et tractogramme complet (120000 streamlines) par tractographie locale déterministe, paramètres identiques à celui de la Figure 38.

### 3.7 Études et publication

*Diffuse* a été utilisée dans (Brun et al. 2019) pour quantifier l'influence de la chaîne de traitement choisie sur les métriques scalaires issues du tenseur de diffusion et sur les trajectoires estimées de faisceaux majeurs de la substance blanche (cf. chapitre 4 pour un résumé de l'étude ou les ANNEXES). *Diffuse* a également été utilisée au cours de trois stages de Master sous la direction de M. Pascal BELIN, responsable de l'équipe BANCO<sup>55</sup> de l'INT, pour l'étude de la connectivité anatomique des régions temporales de la voix.

<sup>55</sup> <https://neuralbasesofcommunication.eu>

## 3.8 Perspectives de développement

La version courante de *Diffuse* regroupe les étapes d'import des données, de vérification de la cohérence des métadonnées, de débruitage des données, de corrections d'artéfacts induits par l'inhomogénéité du champ magnétique et les mouvements du sujet, de modélisation locale avec les deux modèles locaux préférentiellement utilisés dans la littérature (DTI et CSD) pour la construction de métriques scalaire et la tractographie ; de tractographie locale avec des méthodes génériques qui correspondent à celles mises en place par des équipes expertes en tractographie (initialisation depuis des maillages, tractographie avec filtrage particulière).

L'architecture de *Diffuse*, ses fonctionnalités ainsi que les chaînes de traitement implémentées ont été décrites dans (Brun et al. 2019). Toutefois, certaines fonctionnalités pourraient être améliorées ou ajoutées afin d'obtenir une boîte à outils proposant d'une part un accompagnement de l'utilisateur plus poussé et d'autre part mettant à disposition de ce dernier des chaînes de prétraitement rassemblant des blocs de traitement issus de l'état de l'art, robustes et adaptées aux données (p. ex. (Maier-Hein et al. 2017; Ades-Aron et al. 2018; Bastiani et al. 2019; Theaud et al. 2019; Maximov et al. 2019; Tax et al. 2019) pour des propositions de chaînes de traitements récentes<sup>56</sup>).

1. L'automatisation des tests d'adéquation d'orientation des données et des métadonnées de diffusion : ces tests sont pour le moment réalisés manuellement par l'utilisateur qui suit une procédure décrite dans la documentation de *Diffuse* afin de corriger une éventuelle incohérence entre les métadonnées de diffusion (orientation des gradients de diffusion) et le volume acquis. Une procédure automatique robuste et fiable p. ex. (Jeurissen et al. 2014a; Schilling et al. 2019c) pourrait être implémentée afin d'éviter une intervention manuelle de l'utilisateur.
2. L'automatisation de la détection de la nature du schéma d'acquisition utilisé (multicouches, valeurs de pondération exactes, schéma sphère complète ou demi-sphère) et l'adaptation de la chaîne de traitement en conséquence. L'appréciation du schéma d'acquisition utilisée est faite par l'utilisateur via un processus de visualisation. L'utilisateur sélectionne ensuite les caractéristiques observées (p. ex. acquisition hémisphérique, multicouches. Un algorithme d'interprétation du schéma d'acquisition pourrait être implémenté dont le résultat servirait de base au choix automatique d'un prétraitement optimal, ou d'un modèle adapté aux besoins de l'utilisateur (tractographie, étude de la microstructure) et aux caractéristiques des données (p. ex. nombres de couches, rapport signal sur bruit, valeurs de pondération en diffusion).

---

<sup>56</sup> (Theaud et al. 2019) insiste sur la reproductibilité des résultats issus des chaînes de traitement de diffusion

3. L'ajout d'une méthode de suppression des artéfacts de Gibbs (cf. p. ex. (Ades-Aron et al. 2018) dont la méthode est disponible dans la version 1.0 de Dipy) susceptibles d'affecter l'estimation des métriques scalaires dérivées des modèles de diffusion (Perrone et al. 2015).
4. L'implémentation d'une méthode de correction de dérive de l'intensité du signal (p. ex. (Hansen et al. 2019)).
5. L'ajout de méthodes de réduction du bruit telles que les méthodes MPPCA (Veraart et al. 2016; Cordero-Grande et al. 2019) dont une implémentation est disponible dans la version 1.0 de Dipy. A noter que les méthode PRI-NL-PCA (Manjón et al. 2015), XQ-NLM (Chen et al. 2019) ou d'autres méthodes fondées sur l'apprentissage machine profond seraient également à considérer (cf. p. ex. (Manjón and Coupe 2018)).
6. L'interfaçage de paramètres de corrections de distorsions avancés : les pipelines de correction de distorsions permettent d'accéder aux options répondant aux besoins de la plupart des utilisateurs. Cependant, la prise en compte de corrections avancées (correction du mouvement intra-volume, visualisation des valeurs de signal atypiques) permises notamment depuis la *version 5.11* de FSL nécessite d'extraire des informations des métadonnées de la séquence d'acquisition, ce qui n'est pour le moment pas supporté. Ceci permettrait également de donner accès à l'utilisateur aux algorithmes de contrôle qualité proposés par FSL.
7. L'ajout d'une correction de biais d'impulsion radiofréquence (B1) en vue d'une étude quantitative de la connectivité. (p. ex. en utilisant l'outil FAST de FSL ou l'algorithme de correction de biais (Tustison et al. 2010) du logiciel ANTS<sup>57</sup> ).
8. L'ajout de modèles locaux (p. ex. MAP-MRI, SHORE, MSMT-CSD) ainsi que l'inclusion de modèles micro-structurels en se basant par exemple sur le package *dmipy*<sup>58</sup> (Fick et al. 2018). Au-delà d'accroître les possibilités de modélisation, l'inclusion de *dmipy* permettrait d'envisager des stratégies d'initialisation et de contraintes de la tractographie quantitatives par exemple par estimation de la densité de neurites dans le cortex cérébral et projection surfacique de cette dernière sur le maillage de l'interface substance blanche cortex.
9. L'ajout d'un système de recommandation des modèles en fonction de l'objectif des utilisateurs. *Diffuse* avertit par exemple les utilisateurs lors de l'initialisation du modèle DTI si ce dernier n'est pas adapté à la séquence d'acquisition disponible (p. ex. séquence comportant des valeurs de pondérations de diffusion supérieures à 1500 s.mm<sup>-2</sup> et selon les caractéristiques de la séquence va utiliser uniquement les valeurs de pondération pour lesquelles l'approximation gaussienne est valide ou suggérer l'utilisation du modèle DKI

---

<sup>57</sup> <https://github.com/ANTsX/ANTs>

<sup>58</sup> <https://github.com/AthenaEPI/dmipy>

pour une meilleure approximation du signal IRM<sub>d</sub>. On pourrait imaginer des règles automatiques de suggestion de modèle basées sur le schéma d'acquisition et de l'objectif poursuivi par l'utilisateur à partir de recommandations existantes dans la littérature (cf. p. ex. Tableau 1 de (Jelescu and Budde 2017)).

10. L'ajout de contraintes angulaires à l'initialisation de la tractographie.
11. L'implémentation d'une stratégie de tractographie locale dédiée à l'initialisation des fibres à proximité du cortex. Les algorithmes de tractographie ne parviennent pas à reconstruire les terminaisons grossières des fibres dans le cortex cérébral en raison d'une absence d'information directionnelle non captée par le modèle locale et d'algorithmes et de paramètres de tractographie inadaptés (par exemple les algorithmes de tractographie utilisés dans (Schilling et al. 2018a) sélectionne le maximum local le plus proche de la direction courante ce qui ne permet pas de gérer les fortes courbures à proximité du cortex et ce indépendamment de la contrainte de courbure imposée). Dans le deuxième cas, il pourrait être pertinent de réaliser une tractographie spécifique à la zone sous corticale en utilisant un algorithme exploitant l'intégralité de la f-ODF, en diminuant le pas d'intégration et en relâchant la contrainte de courbure, ceci afin d'exploiter, dans les cas pertinents le signal de diffusion au lieu de reposer par exemple sur des stratégies d'initialisation ne dépendant que de la géométrie corticale (p. ex. (St-Onge et al. 2018)).
12. L'implémentation d'une stratégie de contrainte de la tractographie par maillage comme proposé dans (Yeh et al. 2017).
13. L'ajout d'une chaîne de filtrage des tractogrammes combinant des approches par atlas et classification géométrique des faisceaux de fibres et d'autre prenant en compte des paramètres micro structurels tels que le volume des streamlines (p. ex. COMMIT, SIFT) afin de réduire le taux de faux positifs et d'obtenir des estimations biologiquement plausibles.
14. L'ajout d'un algorithme de tractographie global : un premier algorithme de tractographie globale, implémentation Matlab<sup>59</sup> de (Reisert et al. 2011) a été interfacé dans Diffuse. Cependant une extension de cet algorithme est disponible dans Mrtrix (Christiaens et al. 2015).
15. L'ajout de fonctions de post-traitement des faisceaux de fibres telles que la classification, la sélection de faisceaux de fibres, la projection de streamlines sur la surface corticale, le calcul de carte de densités surfaciques. Ces fonctionnalités sont pour l'essentiel disponibles dans *Dipy* ou déjà implémentées dans le cadre d'autres projets d'étude de la connectivité anatomique.

---

<sup>59</sup> <https://www.uniklinik-freiburg.de/mr-en/research-groups/diffperf/fibertools.html>

En conclusion, *Diffuse* est une boîte à outil logicielle de traitement des données IRM<sub>d</sub> qui permet à un utilisateur d'accéder de façon graphique, simplifiée et cohérente (gestion des référentiels) aux méthodes de correction de distorsions de l'état de l'art adaptées aux données IRM<sub>d</sub> entrées, ainsi que de modéliser le signal et d'estimer la trajectoire des fibres de la substance blanche par tractographie. L'utilisateur peut, selon son expertise, modifier la grande majorité des paramètres de ces différentes étapes et ce de façon graphique. Le facteur limitant de la version stable actuelle de *Diffuse* est l'étape de modélisation locale, qui n'inclut que deux modèles locaux, le tenseur de diffusion et la déconvolution sphérique contrainte. En cas d'application spécifique, comme la reconstruction des fibres en U de la substance blanche, qui nécessite par des modèles prenant en compte le volume partiel, ceci peut constituer un frein à l'utilisation de *Diffuse* pour l'étape de modélisation, *Diffuse* pouvant être utilisée indépendamment pour la correction des artéfacts EPI. Toutefois, l'architecture modulaire adoptée par *Dipy*, rend l'intégration dans *Diffuse* des modèles disponibles dans *Dipy* aisée, ce que nous mettrons à profit dans un futur proche afin d'intégrer le modèle MSMT-CSD.

# 4 Impact des méthodes de correction des artéfacts EPI

## 4.1 Introduction

Ce chapitre constitue un résumé de l'article (Brun et al. 2019)<sup>60</sup>, publié dans le journal *Frontiers in Neuroscience*, et dont le texte intégral est reproduit en ANNEXES. Ma contribution à cette étude, dans laquelle je suis deuxième auteur, est essentiellement logicielle avec le développement de la chaîne de modélisation locale via le tenseur de diffusion de *Diffuse* (cf. 3.6.2.1). J'ai également contribué à la relecture du manuscrit ainsi qu'aux réponses aux relecteurs avec notamment l'implémentation d'une version *bootstrap* du tenseur de diffusion, comme proposé dans (Chung et al. 2006) afin d'obtenir des intervalles de confiances sur les métriques estimées dans l'article telle la fraction d'anisotropie). L'étude présentée dans cet article a également fait l'objet de communications scientifiques préalables avec notamment un poster présenté à la conférence NeuroFrance 2017 (Pron et al. 2017).

Les données IRMd acquises au moyen d'une séquence d'écho de spin planaire (EPI) sont affectées par des distorsions importantes dans la direction d'encodage de phase et des modifications de la valeur du signal IRMd (cf. section 2.3). Plusieurs méthodes de correction de ces artéfacts ont été proposées dans la littérature qui requièrent l'acquisition de données IRM supplémentaires spécifiques (cf. section 2.3.2). La correction des artéfacts EPI survenant antérieurement à la modélisation locale, la tractographie et l'analyse de connectivité, le choix d'une méthode de correction impacte potentiellement ces étapes ultérieures et les conclusions neuroscientifiques qui en découlent. La quantification de cet impact apparaît nécessaire et de première importance afin de mieux appréhender les contextes suivants :

- Études multicentriques ou méta-analyses dont les conclusions s'appuient sur des données IRMd ayant été corrigées pour les artéfacts EPI selon des méthodes différentes.
- Choix d'une méthode de correction de distorsion au regard de données IRMd acquises au préalable.

---

<sup>60</sup> Brun L, Pron A, Sein J, et al (2019) Diffusion MRI: Assessment of the Impact of Acquisition and Preprocessing Methods Using the BrainVISA-Diffuse Toolbox. *Front Neurosci* 13:536. doi: 10.3389/fnins.2019.00536

- Choix d'une méthode de correction de distorsion pour répondre à une question neuroscientifique p. ex. reconstruction des fibres en U du sillon central.

Cette étude quantifie les différences induites par six chaînes de correction des artéfacts EPI, résumées graphiquement Figure 40 et détaillées dans la section 3.6.1.3 sur :

1. Le recouvrement de la véritable géométrie du cerveau quantifié par la mesure d'information mutuelle (Mattes et al. 2001) entre le volume moyen non pondéré en diffusion obtenu après correction et recalé rigidement dans l'espace T1 et l'IRM pondérée  $T_1$  considérée comme la référence géométrique (Cusack et al. 2003).
2. L'adéquation du tenseur de diffusion au signal IRM et la régularité spatiale des valeurs de diffusivité quantifiées respectivement par l'erreur quadratique entre le signal et le signal IRM prédit par le tenseur de diffusion (TFE) (Papadakis et al. 2003), et un indice de dispersion moyen (MDI) (Basser and Pajevic 2000) ainsi que via deux métriques scalaires dérivées de ce modèle, la fraction d'anisotropie (FA) et la diffusivité moyenne (MD) ; que cela soit en moyenne au sein de la substance blanche ou de façon localisée dans 38 régions d'intérêt de la substance blanche définies à partir de l'atlas de JHU-ICBM-DTI-48 (Mori and Crain 2006).
3. La dispersion spatiale selon la direction de dispersion principale (Lazar and Alexander 2005; Irfanoglu et al. 2012) de la trajectoire estimée de six faisceaux majeurs de la substance blanche (le corps calleux, le faisceau cortico-spinal, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum, le faisceau unciné et le fornix) extraits, au moyen de graines et de points de passage issus de l'atlas JHU-ICBM-DTI-48 (Mori and Crain 2006) à partir d'un tractogramme cerveau entier obtenu par tractographie globale (Reisert et al. 2011).

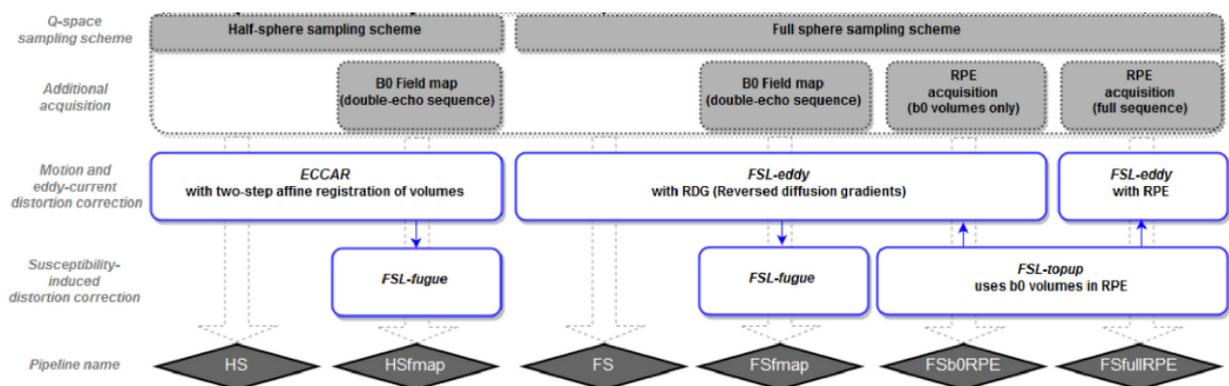


Figure 40 : Chaînes de correction des artéfacts EPI dus à l'inhomogénéité du champ magnétique. Ces six chaînes (**HS**, **HSfmap**, **FS**, **FSfmap**, **FSb0RPE**, **FSfullRPE**) sont nommées d'après les données de diffusion correspondantes. Figure adaptée de (Brun et al. 2019).

L'étude est fondée sur les données IRM de 20 participants droitiers, de sexe masculin, ayant entre 25 et 30 ans, issus de la base de données du *Human Connectome Project* ; seule base de données, à notre connaissance, pour laquelle les sujets disposent de données IRM

comprenant une acquisition structurale en contraste  $T_1$ , une carte de champ issue d'une séquence double-écho ainsi que des données IRMd entièrement acquises en double encodage de phase selon l'axe gauche-droit du sujet. Les informations détaillées d'acquisition sont disponibles dans (Brun et al. 2019) (cf. ANNEXES). Pour un sujet, six sous-ensembles de données, résumés graphiquement Figure 41 ont été constitués. Les données pondérées en diffusion des chaînes de traitement **HS**, **HSfmap**, **FS**, **FSfmap** et **FSb0RPE** sont identiques (cf. Figure 41) : les données IRMd issues du HCP sont acquises sur une sphère complète et ne sont pas modifiées pour les chaînes de traitement **HS** et **HSfmap** ; ces dernières corrigeant les données mais sans tirer parti de la propriété de symétrie antipodale du signal IRMd pour la correction des distorsions liées aux courants de FOUCAULT.

Pipeline name	HS	HSfmap	FS	FSfmap	FSb0RPE	FSfullRPE
3 × 90 DW images (L -> R)	•	•	•	•	•	•
3 × 6 b = 0 images (L -> R)	•	•	•	•	•	•
3 × 90 DW images (R -> L)						
3 × 6 b = 0 images (R -> L)						
B0 field map image		•		•		•
Total number of volumes	288	288+1	288	288+1	306	576
Scan duration	~26 mn	~26 mn + 2 mn15	~26 mn	~26 mn + 2 mn15	~28 mn	~53 mn

Figure 41 : Chaînes de correction des artefacts EPI (Figure 40) et ensembles de données correspondants. Figure reproduite de (Brun et al. 2019).

## 4.2 Impact sur le recouvrement de la géométrie du cerveau

L'observation des volumes moyens non pondérés en diffusion (b0s) corrigés par les six chaînes de traitement (cf. Figure 42) révèle que :

- Pour une direction d'encodage selon l'axe gauche-droit du sujet, les distorsions dues aux artefacts de susceptibilité magnétique sont particulièrement importantes dans les régions temporales et frontales du cerveau avec notamment des zones de compression (hypersignal) et de dilution du signal (hyposignal) visibles (chaînes **HS** et **FS**).
- la correction par carte de champ estimée à partir d'une séquence double écho (chaînes **HSfmap** et **FSfmap**) permet une correction partielle de ces distorsions, les zones préalablement compressées présentant des artefacts de reconstruction.

- la correction par carte de champ estimée à partir de données IRM<sub>d</sub> acquises en double encodage de phase (chaînes **FSbORPE** et **FSFullRPE**) permet une reconstruction de ces régions compressées.

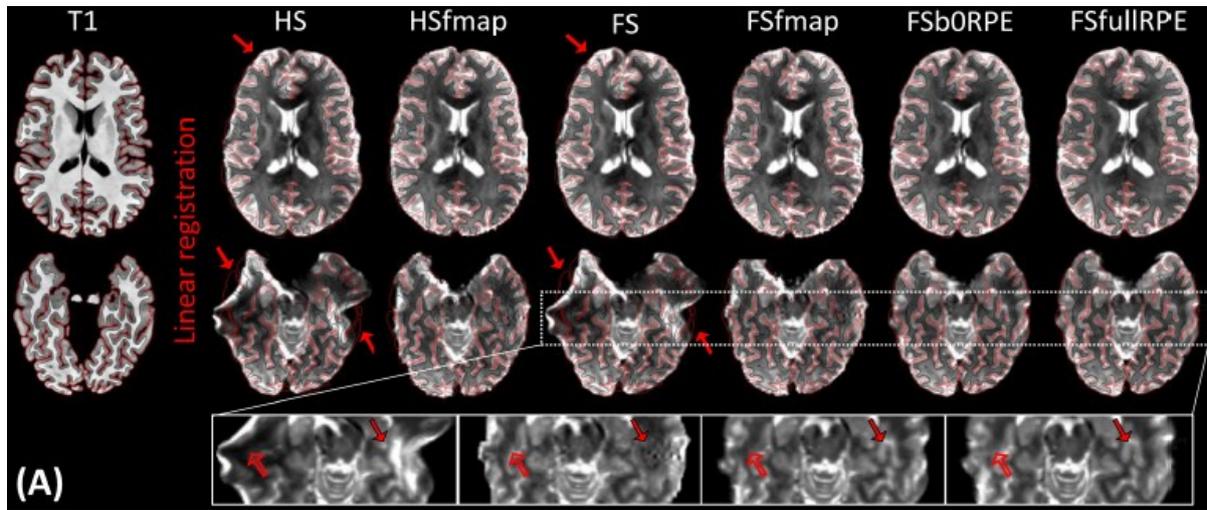


Figure 42 : Volume b<sub>0</sub> moyen corrigé recalé linéairement sur le volume T1 d'un sujet. La géométrie de l'interface cortex/substance blanche est figurée par un maillage noir tandis que celle de la surface piaie l'est par un maillage rouge. Les flèches pleines soulignent les zones particulièrement affectées par les distorsions géométriques tandis que les flèches creuses pointent vers des zones de compression ou de dilution du signal. Figure reproduite de (Brun et al. 2019).

Une analyse de variance pour mesures répétées conduite sur les valeurs d'information mutuelle obtenues entre le volume b<sub>0</sub> moyen corrigé et recalé dans l'espace T1 et l'IRM T1 a montré un effet significatif de la chaîne de traitement utilisée. Les tests de comparaisons post-hoc corrigés pour comparaison multiples ont confirmé les observations qualitatives précédentes à savoir que :

- Les méthodes de corrections des artéfacts de susceptibilité magnétique par carte de champ magnétique estimée (au moyen d'une séquence double écho ou de données de diffusion acquises avec un double encodage de phase), permettent une reconstruction plus pertinente de la géométrie du cerveau.
- La méthode de correction par estimation de la carte de champ magnétique à partir de données IRM<sub>d</sub> à double encodage de phase **FSbORPE** permet une meilleure compensation des artéfacts de susceptibilité magnétique que celle par séquence double écho **FSfmap**.
- A l'exception de celle de la chaîne **FSFullRPE**, l'étape de correction des distorsions induites par courant de Foucault et du mouvement n'a pas d'influence sur le recouvrement de la géométrie du cerveau des volumes non pondérés en diffusion.
- Le chaîne **FSFullRPE** permet un meilleur recouvrement de la géométrie du cerveau selon la métrique de l'information mutuelle.

Une analyse similaire réalisée sur le volume b0 moyen corrigé recalé non linéairement dans l'espace T1 a montré que le recalage non linéaire conduit, pour l'ensemble des chaînes de correction, à l'exception de la chaîne **FSFullRPE**, à une augmentation significative de la mesure d'information mutuelle.

### 4.3 Impact sur l'estimation du tenseur de diffusion

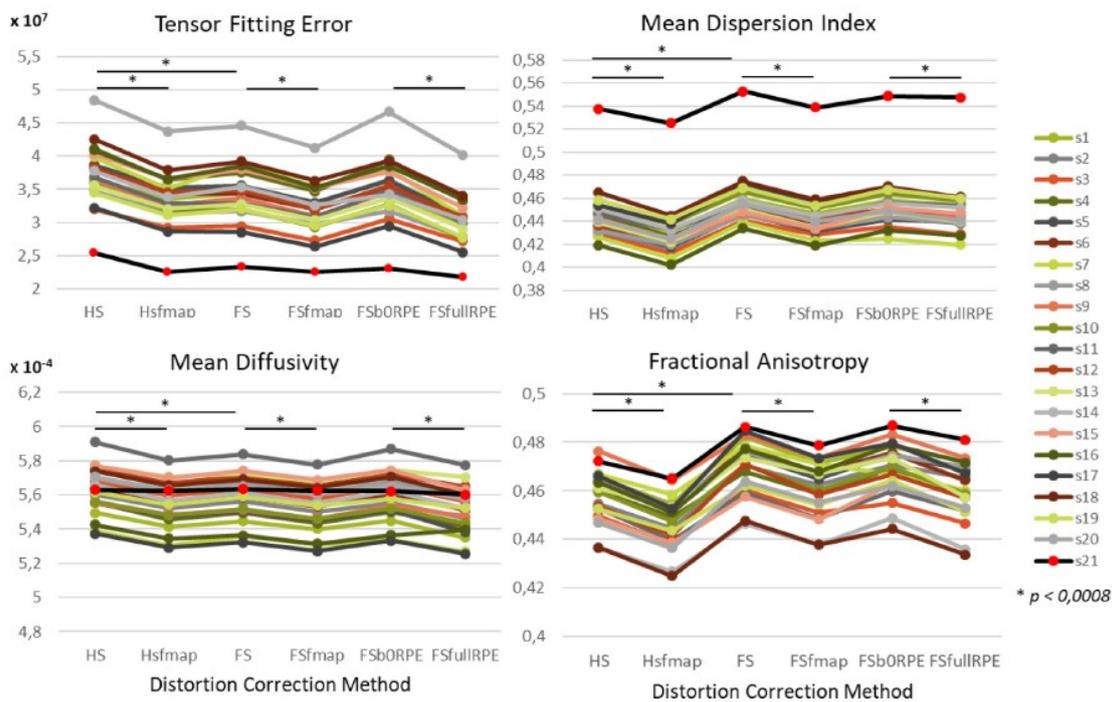


Figure 43 : Valeur moyennée au sein de la substance blanche des quatre métriques liées à l'estimation du tenseur de diffusion selon la chaîne de correction choisie. Chaque sujet est représenté par une courbe, le sujet 21 représenté par une courbe aux points rouges correspond à un sujet clinique non inclus dans les statistiques. Figure reproduite de (Brun et al. 2019).

Une analyse de variance pour mesure répétée effectuée sur chacune des quatre mesures scalaires, dérivées du tenseur de diffusion, moyennées sur l'ensemble des voxels de la substance blanche a montré un effet significatif de la chaîne de correction de distorsion sur la valeur des métriques obtenues. Les test de comparaisons post-hoc corrigés pour comparaison multiple ont souligné :

- Une diminution de la valeur des métriques TFE et MD et à l'inverse une augmentation des valeurs de la MDI et de la FA en cas de correction des distorsions dues aux courants de Foucault et au mouvement du sujet avec les

modèles de déformation quadratique de la commande *eddy* en comparaison avec une correction par recalage affine (ECCAR).

- Une diminution de l'ensemble des valeurs des métriques en cas de correction par carte de champ estimée à partir d'une séquence double écho (**HSfmap** et **FSfmap**) en comparaison avec les chaînes n'incluant pas de distorsion.
- Une absence de différence des valeurs des métriques entre les données non corrigées pour les artéfacts de susceptibilité magnétique et la correction basée sur des données non pondérées en diffusion acquises en double encodage de phase (**FSBORPE**).
- Une diminution de l'ensemble des valeurs des métriques en cas de correction par la chaîne **FSFullRPE** par rapport à la chaîne **FSBORPE**.

Une analyse identique conduite sur 38 régions d'intérêt de la substance blanche profonde issues de l'atlas JHU, recalées dans l'espace de diffusion et binarisées a montré une influence significative de la méthode de correction de distorsion sur la majeure partie de ces régions. Plus précisément, les test post-hocs corrigés pour comparaison multiples ont souligné :

- Une différence significative des valeurs des métriques TFE, MD et FA entre la correction des courants de Foucault par recalage affine (**HS**) et l'approche par recalage quadratique (**FS**) de la commande *eddy* dans le corps calleux.
- Une diminution dans la majorité des régions d'intérêt considérées de la substance blanche profonde, des valeurs des métriques TFE, MDI, FA et MD lors de la correction des artéfacts de susceptibilité magnétique par carte de champ estimée à partir d'une séquence double écho (**HSfmap** et **FSfmap**) par rapport à une absence de correction de ces artéfacts (**HS** et **FS**).
- Des variations hétérogènes selon les régions d'intérêts considérées des quatre métriques dérivées du tenseur de diffusion lors de l'utilisation d'une stratégie de correction des artéfacts de susceptibilité magnétique fondée sur les volumes non pondérés en diffusion avec double encodage de phase (**FSBORPE**) par rapport à une absence de corrections de ces artéfacts (**FS**)
- Une diminution dans la majorité des régions d'intérêts considérées de la valeur de la métrique TFE et des variations hétérogènes des valeurs de métriques MDI, MD et FA

Ces résultats quantitatifs sont illustrés Figure 44.

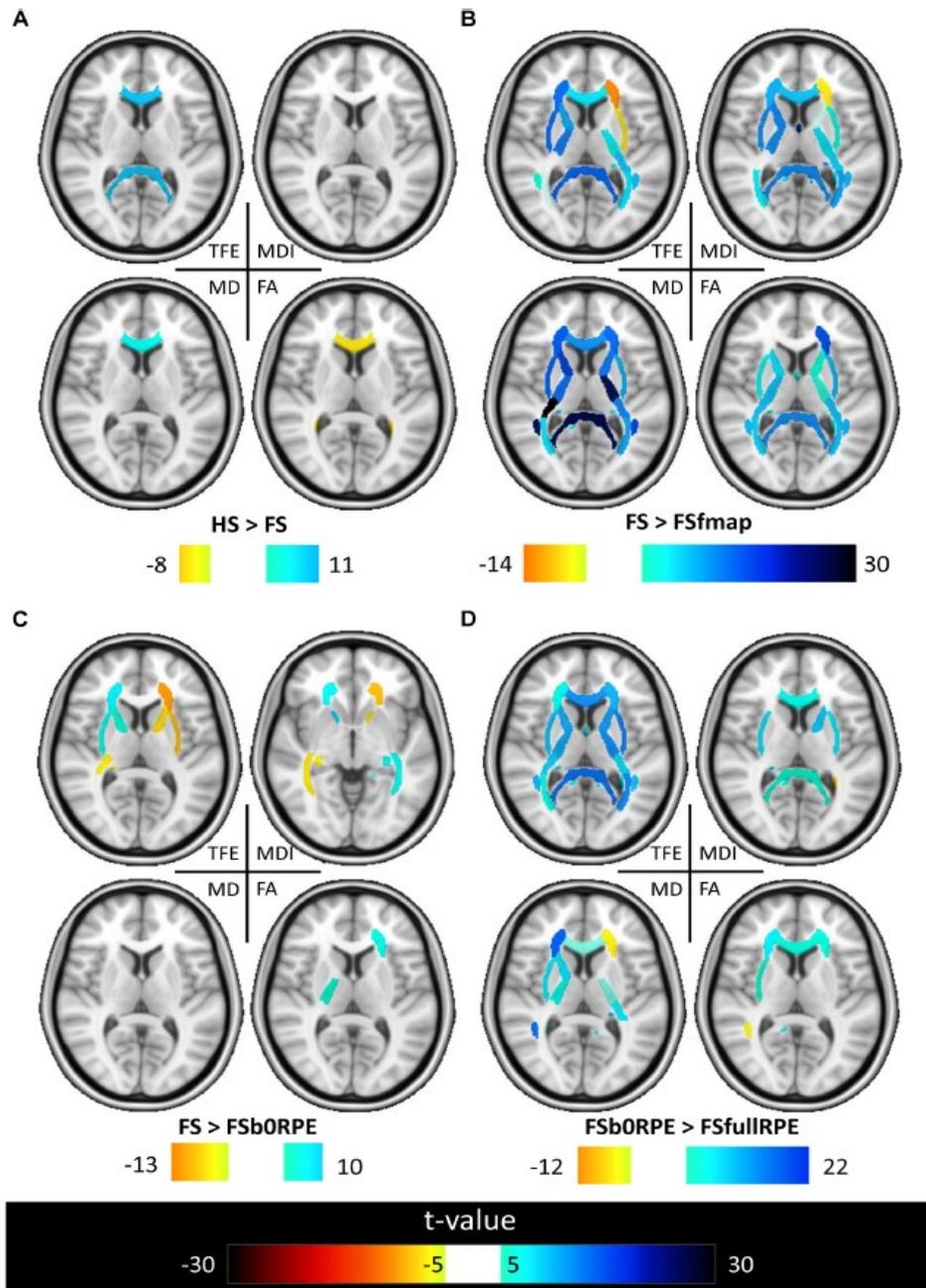


Figure 44 : Résultats des comparaisons post-hoc entre chaînes de traitement par région d'intérêt du JHU pour les métriques issues du tenseur de diffusion. Les régions d'intérêt sont colorées selon la valeur de la statistique du test de Student pour données appariées. Les régions d'intérêt aux résultats non statistiquement significatifs sont transparentes. Figure reproduite de (Brun et al. 2019).

## 4.4 Influence sur la trajectoire estimée d'un faisceau par tractographie

L'analyse de variance à mesures répétées de la dispersion spatiale totale selon la direction de dispersion principale des trajectoires de six faisceaux majeurs de la substance blanche (le corps calleux, le faisceau cortico-spinal, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum, le faisceau unciné et le fornix) a montré un effet significatif de la méthode de correction pour le corps calleux, le faisceau longitudinal supérieur et le cingulum, effet non imputable à une différence du nombre de *streamlines* entre ces faisceaux. Les tests post-hoc, non significatifs après correction pour comparaisons multiples, n'ont pas permis de différencier de façon plus précise les chaînes de traitement à l'origine de cette différence et ce quel que soit le faisceau considéré.

## 4.5 Conclusion

Cette étude a quantifié l'impact de six chaînes usuelles de correction des artéfacts EPI sur le recouvrement de la géométrie du cerveau, l'estimation du modèle local du tenseur de diffusion et la reconstruction des faisceaux de fibres par tractographie. Il ressort que le choix d'une méthode de correction d'artéfact a un impact sur chacun de ces trois aspects, empêchant la comparaison directe, au sein d'une (méta)étude neuroscientifique, de données IRMd ayant subi des corrections EPI différentes.

La correction des artéfacts de susceptibilité magnétique fondée sur des volumes non pondérés en diffusion acquis en double encodage de phase (**FSbORPE** et **FSFullRPE**) permet, pour un temps d'acquisition moindre, un meilleur recouvrement de la géométrie du cerveau et de l'intensité du signal que l'approche fondée sur l'acquisition d'une séquence double écho (**HSfmap** et **FSfmap**) particulièrement dans les zones compressées que. De plus, cette dernière affecte également les valeurs pondérées en diffusion en raison d'un lissage spatial supplémentaire des données IRMd. Pour les corrections des artéfacts dus au courant de Foucault et au mouvement du sujet, des différences sont notables pour les métriques de diffusion entre l'approche par recalage affine et celle par recalage non linéaire, notamment au niveau du corps calleux.

Au regard de ces résultats, la chaîne de traitement (**FSbORPE**) apparaît pour un temps d'acquisition similaires aux chaînes (**HS**, **FS**, **HSfmap**, **FSfmap**) comme l'alternative la plus pertinente ; d'autant qu'elle permet, en cas de volume  $b_0$  dispersé au sein de la séquence d'acquisition, une correction plus fine du mouvement du sujet.

De façon intéressante, le recouvrement géométrique de l'ensemble des chaînes, à l'exception de la chaîne **FSFullRPE**, peut être partiellement amélioré, par recalage non

linéaire et ce sans acquisition supplémentaire de données. L'impact sur les métriques du tenseur de diffusion reste cependant à quantifier.

En conclusion, cette étude souligne, dans le contexte actuel des (neuro-)sciences ouvertes et statistiquement reproductibles que les métriques issues du tenseur de diffusion et les tractogrammes reconstruits sont sensibles aux méthodes de correction utilisées avec pour conséquence immédiate la nécessité de préciser à minima les données utilisées et les méthodes de correction associées dans une étude mais également des paramètres avancés de chacune des méthodes, potentiellement omis par souci de clarté, mais qui peuvent se révéler être des facteurs confondants (p. ex. méthode d'interpolation des données pour la correction des courants de Foucault).

L'impact sur la trajectoire reconstruite des fibres en U, notamment celles du sillon central, objet du chapitre 6 de ce manuscrit, n'a pas été explicitement quantifié dans cette étude. Toutefois, les fibres en U étant situées en périphérie de la substance blanche elle seront, si l'on raisonne au niveau du cerveau entier, nécessairement affectées. Ces fibres étant courtes, une modification même subtile de l'homogénéité du champ magnétique est fortement susceptible d'affecter la reconstruction de leur trajectoires. Dans le cas d'un ensemble de fibres précis, tel que les fibres en U du sillon central, l'impact peut être limité en choisissant de façon appropriée la direction d'encodage de phase (p. ex. antéro-postérieur pour une étude sur le sillon central), néanmoins une correction appropriée des distorsions p. ex. selon la chaîne de référence **FSFullRPE** demeure la seule solution dans une approche cerveau entier. Aussi, nous nous sommes appuyés, pour la reconstruction des fibres en U sur les données IRM prétraitées du *Human Connectome Project* qui, comme précisé dans la section 6.3.4, ont été corrigées selon une procédure similaire à la chaîne **FSFullRPE** mais qui inclut additionnellement une correction pour la non-linéarité géométrique des gradients. La correction de la non-linéarité des gradients étant effectuée par le constructeur ou nécessitant un fichier propriété du constructeur, cette étape n'a pas été incluses dans *Diffuse*.

Le chapitre suivant est consacré à la construction de l'espace de connectivité, outil permettant d'étudier la connectivité anatomique des fibres en U de façon spatialement organisée à l'échelle d'un sillon.

# 5 L'espace de connectivité anatomique : un outil pour l'étude des fibres en U

## 5.1 Introduction

Les fibres en U connectent deux territoires corticaux situés dans des gyri adjacents en demeurant à proximité immédiate du cortex cérébral. Selon cette définition, adoptée dans le chapitre 1, la notion de fibre en U est intimement liée à celle de ligne de fond d'un sillon. Le sillon apparaît donc comme une échelle appropriée pour étudier et décrire l'organisation des fibres en U en lien avec la morphologie du cortex cérébral. On souhaite par exemple quantifier le caractère continu ou discret de la distribution des fibres en U le long de l'axe principal du sillon, étudier la distribution spatiale de leurs terminaisons en lien avec des amers anatomiques ou des caractéristiques morphologique ou quantifier l'orthogonalité de la direction de ces fibres et de l'axe du sillon. Ceci requiert de préciser trois éléments :

- La représentation adoptée pour une fibre,
- La représentation adoptée pour le sillon,
- Un système de coordonnées adapté au sillon permettant de décrire les quantités manipulées et d'effectuer des comparaisons géométriques pertinentes par exemple entre les fibres et la direction principale du sillon.

Dans la suite de ce chapitre, un sillon désigne un sous-ensemble connexe de la surface de l'interface gris-blanc contenant la ligne de fond du sillon ainsi que les lignes de crêtes des gyri adjacents. En pratique, l'interface gris-blanc est approximée par un maillage triangulaire comme illustré sur la Figure 46.

COTTAAR et coll. ont par exemple construit dans (Cottaar et al. 2018) un système de coordonnées à partir d'un maillage triangulaire de l'interface gris-blanc composé de trois vecteurs de base orthonormaux. Ces vecteurs de base sont obtenus à partir des gyri via le gradient d'une carte de profondeur géodésique, la normale au maillage et le vecteur orthonormal aux deux précédents, dirigé dans le sens d'un sillon. L'ensemble des points d'une fibre peut donc être exprimé dans ce système de coordonnées et utilisé pour quantifier des croisements, des orthogonalités.

Soit un ensemble de  $n$  fibres, chacune représentée par une polyligne comportant  $p$  points dont les coordonnées sont exprimées dans le système précédent. Dans le cas le plus général cet ensemble est représenté par  $n$  points d'un espace de dimension  $3p$ . Selon la question scientifique posée, il peut être pertinent de proposer une représentation réduite

de cet ensemble de fibres. Par exemple, si l'on s'intéresse aux territoires corticaux connectés par les fibres indifféremment de leur trajectoire on se restreint aux extrémités des *polylignes* et on obtient un ensemble de points vivant dans un espace de dimension quatre (une streamline est alors représentée par deux points appartenant à la surface de l'interface gris-blanc).

Une fibre en U connecte deux gyri adjacents en adoptant une trajectoire approximativement orthogonale à la direction principale du sillon (Dejerine and Déjerine-Klumpke 1895) comme illustré dans le cas du sillon central sur la Figure 45). Afin d'étudier la connectivité anatomique des fibres en U, il semble donc pertinent de s'intéresser à la distribution des extrémités de ces fibres le long de l'axe du fond du sillon. Pour ce faire, nous proposons de construire un espace bidimensionnel continu par projection des extrémités des polylignes sur les lignes de crêtes des gyri adjacents (lignes considérées comme homologues à l'axe de fond du sillon). La suite de ce chapitre est consacrée à la construction de cet espace de connectivité.

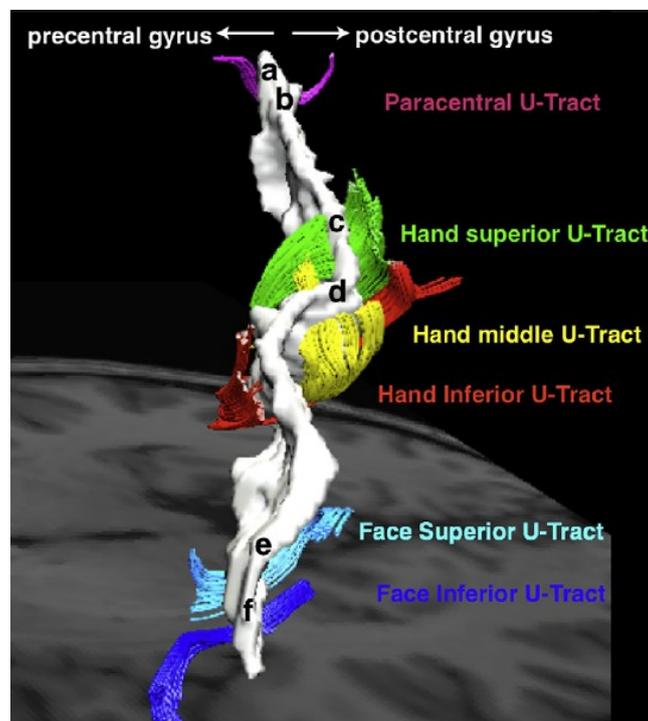


Figure 45 : Faisceaux en U du sillon central estimés par tractographie et confirmés par dissection. Les terminaisons du faisceau sont approximativement symétriques par rapport à l'axe ventro-dorsal du sillon. Figure reproduite de (Catani et al., 2012).

## 5.2 Construction de l'espace de connectivité

La construction de l'espace de connectivité associé aux fibres en U d'un sillon nécessite :

1. Un maillage triangulaire  $M$  approximant la surface de l'interface gris-blanc d'un hémisphère du cerveau.
2. Un tractogramme  $T$ , contenant à minima les streamlines en U du sillon central et à maxima l'ensemble des streamlines d'association de l'hémisphère.<sup>61</sup>
3. Les tracés sur  $M$  du fond du sillon considéré ainsi que des lignes de crête des gyri adjacents.
4. Deux régions d'intérêt surfaciques définies sur  $M$  (une pour chaque gyrus), disjointes, connexes et situées de part et d'autre de la ligne de fond du sillon.<sup>62</sup>

La construction de l'espace de connectivité se compose de trois étapes dont deux de projection :

1. Filtrage des streamlines par rapport au maillage et projection de leurs extrémités sur les points de ce dernier.
2. Paramétrisation intrinsèque de chacune des lignes de crêtes des gyri.
3. Projection des points de  $M$  appartenant aux régions d'intérêts surfaciques sur les points de la ligne de crête correspondante.

Les étapes 1 et 3 sont indépendantes de l'étape 2 et ne sont présentées dans cet ordre que pour en faciliter l'illustration.

---

<sup>61</sup> Les streamlines de projections et commissurales sont préalablement écartées pour réduire le temps de calcul.

<sup>62</sup> Les régions d'intérêt ne sont pas strictement nécessaires et peuvent par exemple être obtenues à partir des lignes de crête des gyri et de fond du sillon comme explicité dans la section 6.3.3.3.

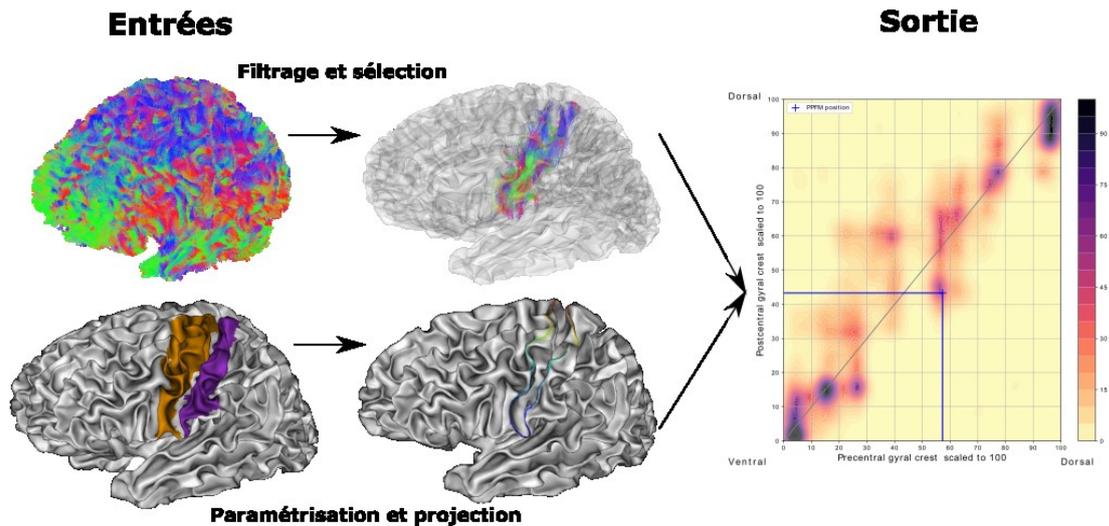


Figure 46 : Chaîne de construction de l'espace de connectivité anatomique d'un sillon.

## 5.2.1 Filtrage des streamlines et projection des extrémités sur le maillage

### 5.2.1.1 Principe

La majorité des algorithmes de tractographie, à l'exception notable de (Teillac 2017; Yeh et al. 2017), produisent des streamlines dont les extrémités ne sont pas exactement situées sur le maillage de l'interface gris-blanc. Dans le cas où la tractographie est contrainte par des cartes de volumes partiels p. ex. (Smith et al. 2012; Girard et al. 2014), les définitions volumiques et surfaciques de l'interface gris-blanc ne coïncident à priori pas ; l'approche surfacique semblant plus pertinente (Yeh et al. 2017). Il s'agit alors d'exprimer les contraintes anatomiques d'initialisation et de terminaison des fibres de façon surfacique afin de filtrer les fibres non pertinentes (p. ex. fibres intra-corticales, fibres aux intersections multiples avec le cortex). Les étapes de filtrage et de projection des extrémités des fibres sont présentées simultanément car reposent toutes deux sur le calcul d'une distance au maillage. Le déroulé est le suivant :

- Détermination du nombre d'intersections d'une polygône avec le maillage par calcul de la distance euclidienne signée des points composant la polygône aux faces du maillage.
- Découpage de la polygône en polygones élémentaires de trois types, les intersections, les polygones situées à l'extérieur du cortex (fibre intra-corticale) et les polygones de la substance blanche. Les fibres intra-corticales sont supprimées.
- Projection des extrémités des streamlines sur les faces du maillage :

- par minimisation de la distance euclidienne dans le cas où l'extrémité de la fibre n'atteint pas la surface du cortex.
- par lancer de rayon d'origine le point situé dans la substance blanche et de direction le vecteur différence entre le point situé dans la substance grise et le point situé dans la substance blanche.
- Le point obtenu sur la face est ensuite projeté sur le point du maillage le plus proche au sens de la distance euclidienne. Cette étape est nécessaire pour faciliter les traitements effectués tels que le calcul de distance géodésique.

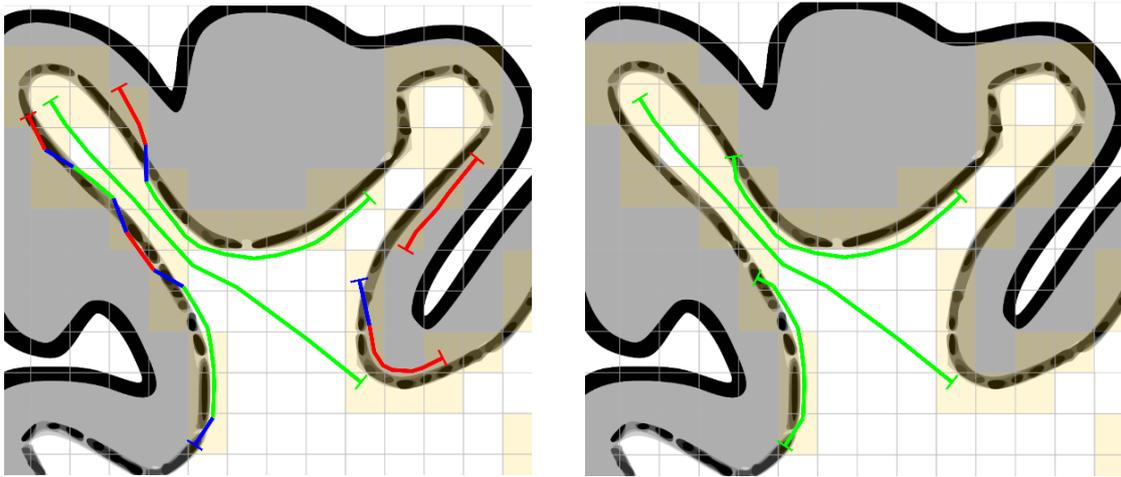


Figure 47 : Illustration sur un exemple jouet bidimensionnel du filtrage des streamlines par rapport au maillage de l'interface gris-blanc. Gauche : Les streamlines sont décomposées en composantes intra-corticales (rouge), intersection avec le maillage (bleu) et streamlines de la matière blanche. Les composantes intra-corticales sont supprimées et les intersections exactes avec le maillage sont calculées par lancer de rayon. Les fibres obtenues inférieures à la distance minimale sont également écartées. Droite : Résultat du filtrage des streamlines par rapport au maillage. La grille représente l'échantillonnage en voxels, les carrés jaunes, les zones de volume partiel. Sur le schéma, la condition d'arrêt des streamlines représentée correspond à une interpolation au plus proche voisin (en réalité trilineaire pour les cartes de volume partiel).

Aucune contrainte de distance maximale n'est ajoutée entre les polygones et la surface, les fibres sélectionnées étant considérées comme préalablement filtrées par contraintes anatomiques volumiques soit au moment de la tractographie soit à posteriori. Dans le cas contraire un seuil de distance pourrait être rajouté.

À l'issue de cette étape de projection sur les points du maillage, une sélection plus fine des fibres en U est effectuée à partir des régions d'intérêt surfacique : est considérée comme fibre en U, une fibre dont les projections surfaciques des extrémités appartiennent à des régions d'intérêt différentes. Ceci permet d'éliminer d'éventuelles fibres intragyrals ou des fibres d'association longues qui auraient été préalablement sélectionnées.

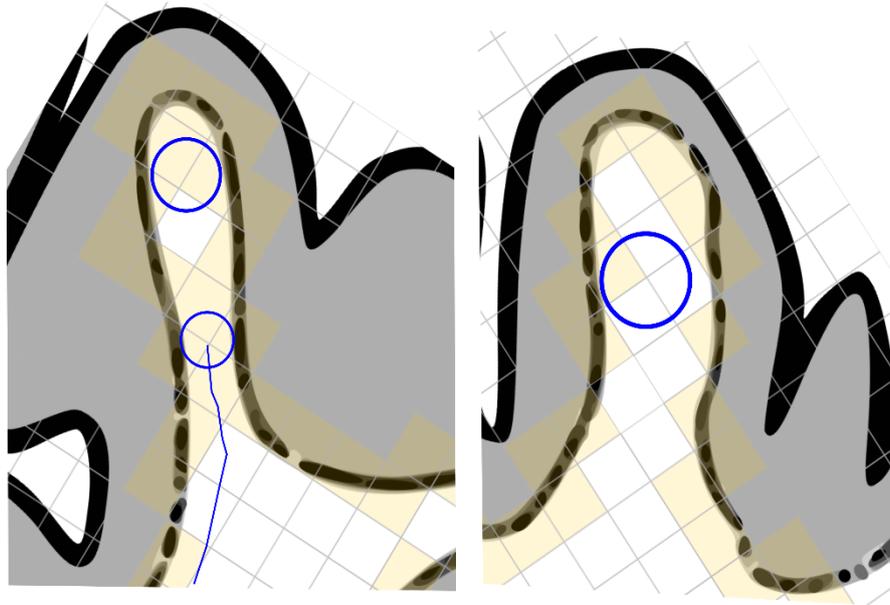


Figure 48 : Projection des terminaisons des fibres sur les faces du maillage par distance euclidienne. La zone de volume partiel, voxelique, zone des extrémités potentielles des streamlines est figurée en jaune. Gauche : la distance entre les parois de la crête gyrale est inférieure à deux fois la taille des voxels. Une extrémité d'une streamline sera, sauf dans la pointe de la crête systématiquement projetée sur les parois de cette dernière introduisant un biais. Droite : L'épaisseur de la lame gyrale est supérieure à deux fois la taille du voxel, les fibres peuvent atteindre la pointe de lame gyrale.

En raison de la projection des extrémités sur les points du maillage, la distribution des terminaisons ne peut plus être considérée comme vivant sur une surface continue. On obtient donc une matrice de connectivité associée à la parcellisation surfacique induite par les points du maillage. Le nombre d'extrémités associées à un point du maillage dépend alors de l'aire de la cellule de VORONOÏ de ce point. Afin d'éviter ce biais, il serait pertinent d'utiliser un maillage uniformément échantillonné.

### 5.2.1.2 Biais et stabilité de la projection sur le maillage par distance euclidienne

Dans le cas d'une *streamline* ayant une intersection avec le maillage, l'erreur commise par l'utilisation du point du maillage le plus proche au lieu de l'intersection exacte avec le triangle est inférieure à la distance entre le barycentre et les points composants le triangle, distance elle-même inférieure à la longueur de la plus grande arête du triangle. Selon que le maillage soit régulier ou non la borne supérieure de l'erreur absolue peut donc varier spatialement et peut être estimée en calculant la longueur maximale d'une arête du maillage. Cette erreur est supposée négligeable.

Dans le cas d'une streamline finissant dans la substance blanche, la projection constitue un modèle de prolongation de la streamline. Il n'existe à l'heure actuelle pas de modèle permettant de décrire les terminaisons des fibres de la substance blanche dans le cortex, toutefois, un à priori utilisé dans la littérature est, qu'en première approximation, les fibres traversent l'interface cortex/ substance blanche avec un angle approximativement colinéaire à la normale de cette interface (cf. (St-Onge et al. 2018) et les références qu'il

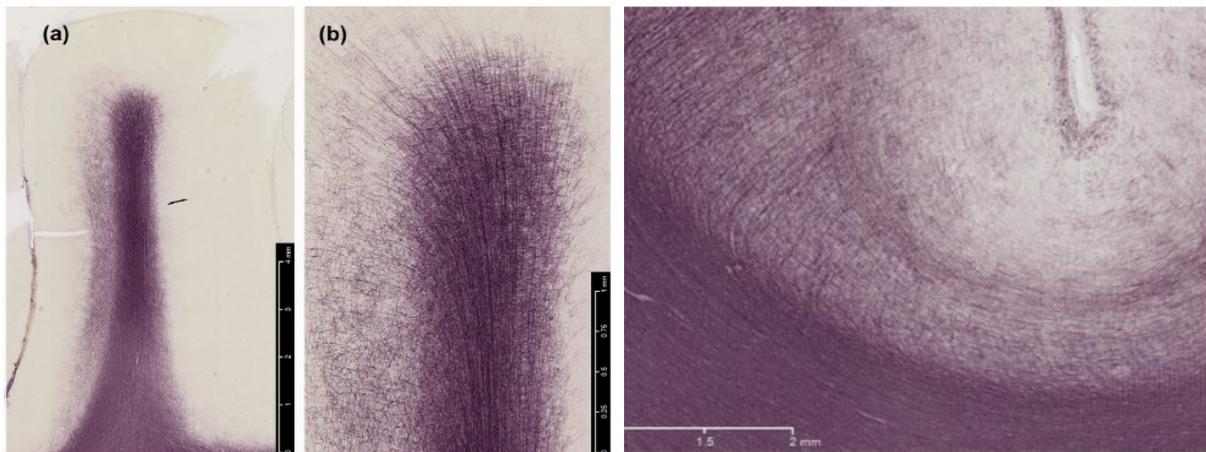


Figure 49 : Gauche : Trajectoires des axones myélinisés d'une lame gyrale du gyrus temporal supérieur d'un macaque rhésus de 6 jours Droite : Trajectoires des axones myélinisés du fond du sillon cingulaire d'un macaque rhésus de 18 mois. Figures reproduites de (Johansen-Berg and Behrens, 2014).

contient). Il serait à ce titre intéressant de comparer les projections obtenues par minimisation de la distance euclidienne et le modèle d'initialisation proposé dans cette même référence. Quantifier le biais induit par la projection euclidienne par rapport à la réalité biologique apparaît complexe en l'absence de vérité terrain. Toutefois en se fondant l'observation de la Figure 49 et l'illustration de la Figure 48, on constate qualitativement que la distance euclidienne est susceptible de biaiser la terminaison d'une fibre si la distance de cette dernière au cortex est du même ordre que la moitié de la distance minimale entre les parois. Dans le contexte de la tractographie contrainte de façon volumique cela signifie que la taille des voxels doit être inférieure à la moitié de l'épaisseur minimale de la lame gyrale d'intérêt.

Dans le cas de la crête d'un gyri, la projection par distance euclidienne sera à priori instable par rapport à la position de l'extrémité de la streamline si la distance de cette dernière au cortex est du même ordre de grandeur ou supérieure au rayon de courbure (courbures principales) du maillage (voir Figure 48).

## 5.2.2 Paramétrisation intrinsèque des lignes de crêtes des gyri

Chaque ligne de crête est paramétrisée de façon isométrique selon la méthode décrite dans (Coulon et al. 2015) afin d'obtenir un système de coordonnées unidimensionnel de référence dans l'intervalle  $[0, 100]$  qui localise un point de la ligne par sa position entre les deux extrémités de cette dernière. L'orientation des paramétrisations des deux lignes de crête est imposée par une contrainte sur les coordonnées extrinsèques des points composant les lignes p. ex. paramétrisation croissante de l'extrémité ventrale à l'extrémité dorsale des lignes des gyri précentral et postcentral par comparaison des coordonnées selon l'axe ventral-dorsal (cf. Figure 50).

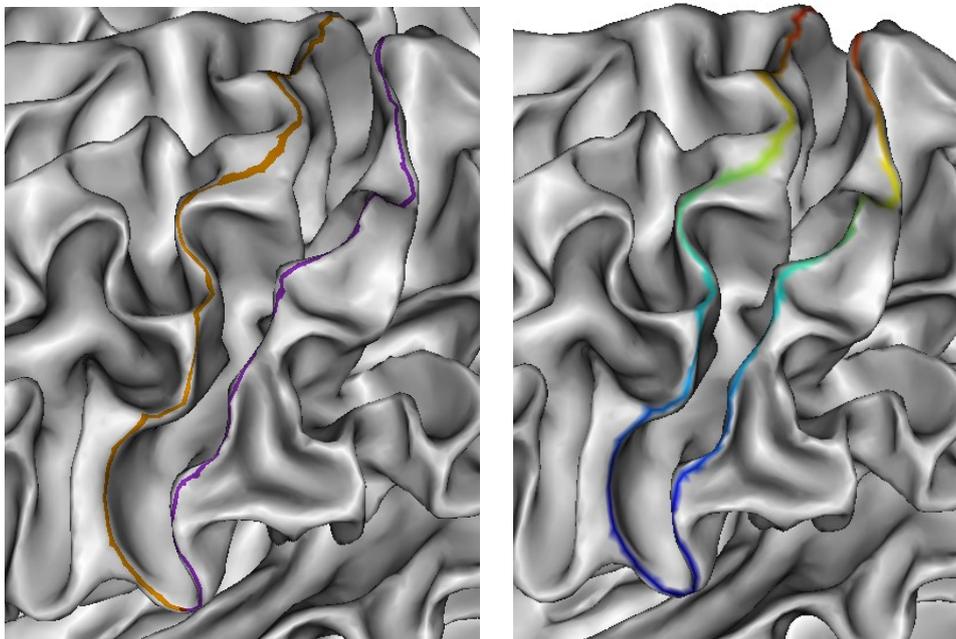


Figure 50 : Gauche : lignes de crête des gyri précentral (orange) et postcentral (violet). Droite : Paramétrisation des lignes de crête de 0 (ventral, bleu) à 100 (dorsal, rouge). Les deux lignes de crête sont considérées comme homologues.

### 5.2.3 Projection sur la ligne de crête des gyri

À la suite de l'étape de projection et de sélection initiale, une polyligne est représentée par deux points de la surface du maillage, chacun d'entre eux appartenant à une région d'intérêt surfacique différente. Ces deux points sont à leur tour projeté sur la ligne de crête de leur région d'intérêt respective par minimisation de la distance géodésique exacte entre le point et les points du maillage constituant la ligne. Une polyligne est donc à présent représentée par deux points situés chacun sur une ligne de crête différente et paramétrisée entre 0 et 100. Chaque polyligne est donc représentée par un point de  $[0,100]^2$ .

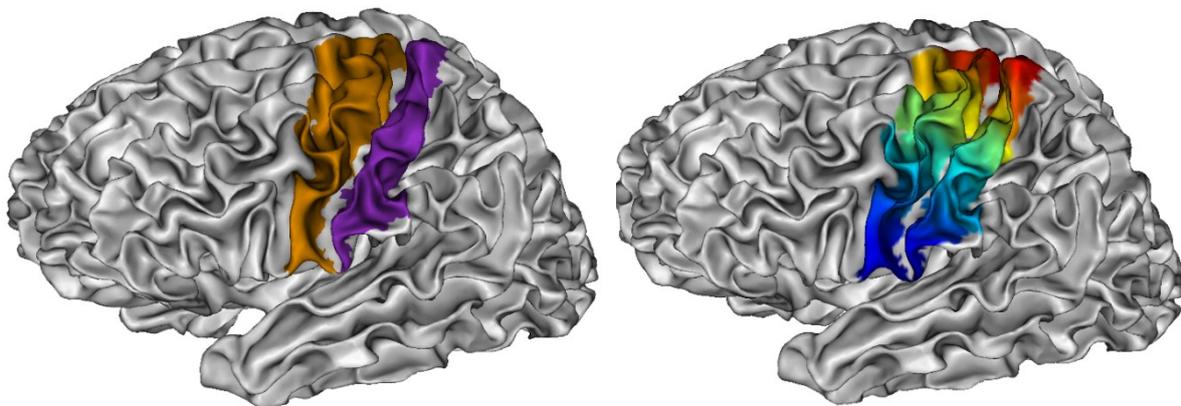


Figure 51 : Gauche : Régions d'intérêt surfaciques (gyrus précentral, orange ; gyrus postcentral, violet). Droite : Projection des points de chacune des régions d'intérêt sur la ligne de crête associée. Les points des régions d'intérêts sont colorés selon la coordonnée de leur projection sur la ligne de crête (bleu : ventral, rouge dorsal).

La construction de l'espace de connectivité repose sur les lignes des gyri, ces dernières doivent donc être extraites de la façon la plus robuste et reproductible possible. Pour l'application au sillon central (cf. chapitre 6), les lignes de crêtes ont été tracées semi-automatiquement, cependant la quantification de l'influence du tracé des lignes de crête par tracés multiples n'a pas été effectuée. Plusieurs solutions sont envisageables en cas d'influence importante du tracé des lignes de crête des gyri comme utiliser la ligne de fond de sillon, dont la délinéation est à priori plus robuste.

## 5.3 Espaces de connectivité en U d'un sillon

Une polyligne est représentée par deux points situés chacun sur une ligne de crête différente. Après paramétrisation dans l'intervalle  $[0,100]$  de chacune des deux lignes de crêtes un point est associé à sa coordonnée dans  $[0,100]$ . Une polyligne est de cette manière associée à un point de l'espace continu  $E_C = [0,100]^2$ .

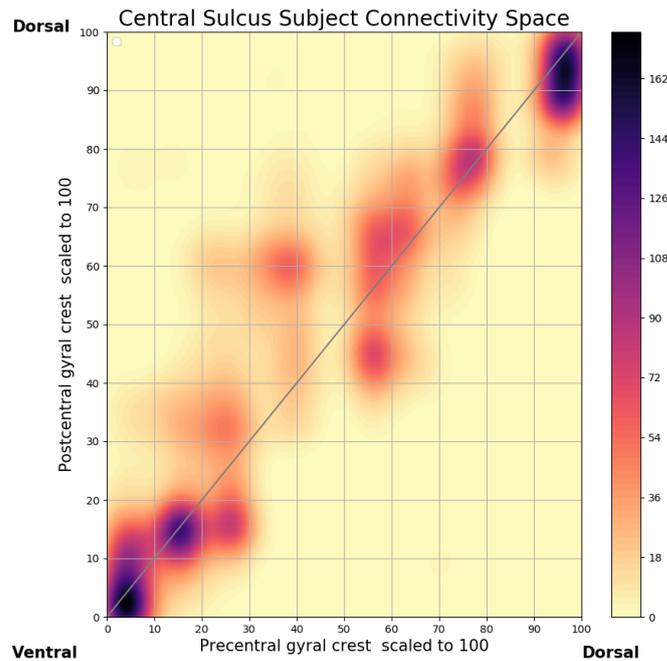


Figure 52 : Espace de connectivité : distribution spatiale continue non normalisée des coordonnées des extrémités des fibres en U selon l'axe principal du sillon central droit du sujet HCP 114621 obtenue par une interpolation à noyau gaussien isotropique d'écart type  $\sigma = 5$ .

L'ensemble des fibres en U d'un sillon apparaît alors comme un sous-ensemble de points de  $E_C$  et peut donc être visualisé par une représentation bidimensionnelle spatialement cohérente (cf. Figure 52). Deux points proches dans  $E_C$  correspondent par construction à des streamlines aux extrémités proches. L'espace  $E_C$  permet des représentations continues (par interpolation) ou discrète (par classification et par partitionnement) de toute quantité scalaire associée à une streamline telles que la connectivité binaire, la longueur, ou courbure totale).

De plus, toute information de position pouvant être projetée sur la ligne de crête des gyri peut être incorporée et représentée dans l'espace de connectivité p. ex. position de l'intersection entre la ligne de fond du sillon central et la ligne de crête du *pli de passage fronto-pariétal moyen*, un amer anatomique du sillon central (cf. Figure 53).

### 5.3.1 Homologie des espaces de connectivité

Si l'on suppose que les lignes de crêtes des gyri délimitées sont homologues entre les deux hémisphères d'un sujet et entre différents sujets alors la paramétrisation isométrique de ces dernières assure que les espaces  $E_C = [0,100] \times [0,100]$  sont homologues entre les hémisphères et les sujets. L'espace  $E_C$  apparaît alors pertinent pour conduire des études de groupe car permet :

- La création de profil de connectivité de groupe et ce sans utiliser d’algorithme de recalage. Le cas échéant des amers anatomiques peuvent être alignés afin d’améliorer la correspondance intra et inter-individuelle comme illustré sur la Figure 53.
- La classification intra et inter-sujets des fibres en *faisceaux* au sens des coordonnées des extrémités.
- L’étude de la variabilité inter hémisphérique des profils après discrétisation (classification inter-sujet des profils discrétisés et analyse des directions principales de variance des profils de connectivité).

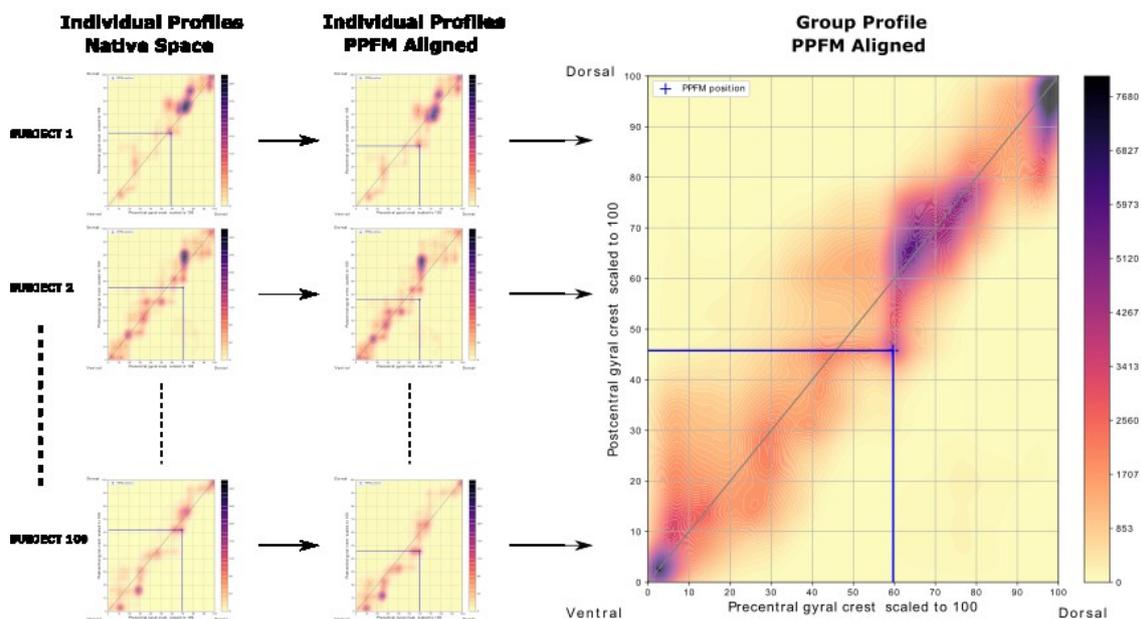


Figure 53 : Construction d’un profil de connectivité moyen continu du sillon central gauche à partir des profils de connectivité de ceux de 100 sujets. La position d’un amer anatomique dans l’espace de connectivité (croix bleu) est alignée entre les sujets reparamétrisation affine par morceaux des lignes de crêtes.

### 5.3.2 Interprétation des coordonnées

Un nouveau système de coordonnées basé sur la diagonale de l’espace de connectivité et sa direction orthogonale directe (Diag\_C) et (Orth\_C) respectivement est également introduit : une fibre n’est plus décrite par les coordonnées de ses extrémités sur l’axe principal du sillon mais par leurs coordonnées barycentriques comme illustré sur la Figure 54. La coordonnée Diag\_C correspond à la position d’une fibre le long de l’axe du sillon central connectant des territoires homologues pour la paramétrisation des lignes de crête. La coordonnée Orth\_C quantifie l’éloignement des territoires corticaux connectés et s’interprète (cf. Figure 54) comme une rotation de la fibre par rapport à la position homologue. Dans le cas d’une coordonnée Orth\_C positive, respectivement

négative c'est-à-dire le point représentant la fibre est situé au-dessus respectivement au-dessous de la diagonale, on qualifie la rotation de positive, respectivement négative.

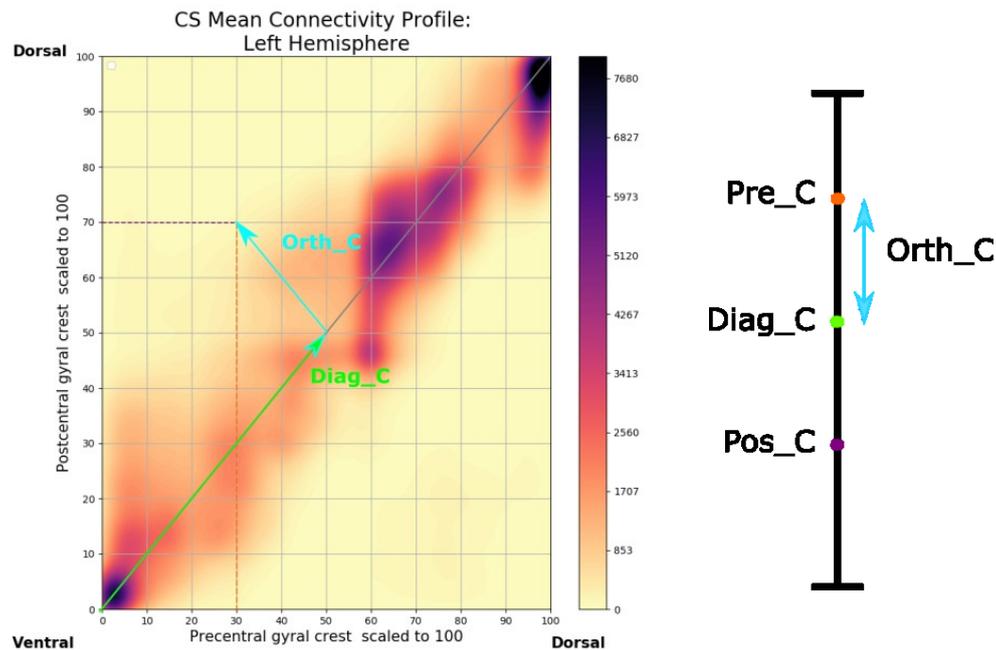


Figure 54 : Système de coordonnées fondé sur les coordonnées barycentriques des extrémités des fibres.

### 5.3.3 Limitations de la méthode

L'espace de connectivité anatomique tel qu'introduit précédemment constitue une représentation simplifiée de l'organisation des fibres en U par rapport à un sillon : son but premier est de caractériser l'organisation spatiale des extrémités des fibres selon la ligne de fond de sillon (ou de façon équivalente les lignes de crête des gyri). Il ne constitue donc pas une représentation exhaustive de la connectivité anatomique. En particulier, l'espace de connectivité agrège l'information selon l'axe orthogonal aux lignes de crête. De plus, la construction de l'espace de connectivité d'un sillon nécessite la délimitation de la ligne de fond du sillon considéré et éventuellement des crêtes des gyri adjacents. Ceci peut se révéler problématique pour les sillons et gyri adjacents présentant une forte variabilité inter-individuelle topologique et morphologique.

## 5.4 Conclusion

Nous avons introduit un espace de connectivité qui permet une représentation continue et spatialement organisée de la connectivité d'association courte d'un sillon selon l'axe principal de ce dernier. Cet espace peut être également être discrétisé afin de fournir une représentation synthétique de la connectivité des fibres courtes d'un sillon que cela soit par sous échantillonnage des axes de l'espace ou par classification des fibres. Cet espace commun entre les hémisphères et les sujets permet d'effectuer simplement des études de groupe. Cette méthode est mise en œuvre dans le chapitre suivant afin de caractériser la connectivité anatomique du sillon central humain à partir des données IRM de cent sujets issus de la base de données du *Human Connectome Project*.

# 6 Caractérisation de la connectivité des fibres en U du sillon central humain

## 6.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'organisation spatiale de la connectivité des fibres en U selon l'axe principal du sillon central humain qui, du fait de sa relative stabilité topologique et morphologique (Ono et al. 1990), nous a semblé particulièrement adapté pour une application de la méthodologie introduite dans le chapitre précédent (cf. chapitre 5). De plus, la pertinence de l'IRM de diffusion pour la reconstruction de certains faisceaux en U de ce sillon a été démontrée (Catani et al. 2012). Enfin, le sillon central a fait l'objet de nombreuses études<sup>63</sup> ce qui permet potentiellement une interprétation plus fine des résultats obtenus.

Ce chapitre est organisé de la façon suivante : après une présentation du sillon central et des territoires corticaux immédiatement adjacents, avec une emphase sur les caractéristique susceptibles d'éclairer l'interprétation de la connectivité des fibres en U ; un résumé des études ayant estimé et caractérisé ces fibres sera effectué. Dans un second temps, on détaillera la méthodologie de reconstruction des fibres en U à partir des données IRMd utilisée dans cette étude, puis l'obtention des profils de connectivité des fibres en U continu au niveau du sujet et du groupe. Enfin, le potentiel de l'outil espace de connectivité sera illustré en construisant une représentation discrète, en faisceaux des fibres en U du sillon central, faisceaux dont les propriétés telles que la position dans l'espace de connectivité, le nombre de streamlines sont caractérisées au regard de traits des sujets tel le sexe et l'âge.

---

<sup>63</sup> 4593 articles de revues et de recherche dont le titre contient sillon central (« *central sulcus* ») répertoriés sur le moteur de recherche de ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/search>) de l'année 1995 à 2019.

## 6.2 Le sillon central humain

Le *sillon central* (cs) est un sillon majeur de la face latérale de l'hémisphère cérébral des vertébrés qui s'étend, chez l'homme, dans la direction médio-latérale, du lobule paracentral au gyrus subcentral (SubCG) sans jamais atteindre ce dernier (Petrides 2013, 2019). Il est encadré dans la direction antéro-postérieure, par le gyrus précentral (PreCG) et le gyrus postcentral (PoCG). Le sillon central marque la frontière anatomique entre le lobe frontal et le lobe pariétal ainsi que la frontière fonctionnelle approximative entre les régions corticales primaires motrices (M1) et sensibles (S1). Par la suite, nous référerons à la terminaison du sillon dans le lobule paracentral comme l'extrémité dorsale du sillon central tandis que la terminaison à proximité du gyrus subcentral sera appelée extrémité ventrale.

### 6.2.1 Topologie

Le sillon central est un sillon topologiquement stable, constitué d'une unique composante connexe (Ono et al. 1990). Il présente toutefois une variante topologique à deux composantes dont l'occurrence est inférieure à un pourcent (cf. la discussion de (Schweizer et al. 2014) et les références citées)<sup>64</sup>. Cette variante topologique est induite par une remontée exceptionnelle du *pli de passage fronto-pariétal moyen* (PPFM) (Broca 1888), un gyrus enfoui (Cunningham 1890) qui connecte la paroi postérieure du gyrus précentral à la paroi antérieure du gyrus postcentral dans la partie médiane du sillon central. Dans le cas où le sillon central possède une unique composante, le PPFM demeure enfoui dans la profondeur de ce dernier, et ne provoque qu'une pseudo-interruption (Ono et al. 1990) du sillon dont la présence est indiquée par une élévation localisée du plancher sulcal (Boling and Reutens 1999). Le PPFM constitue un amer anatomique du sillon central (Cykowski et al. 2008).

---

<sup>64</sup> L'échantillon de 100 sujets, soit 200 sillons centraux, sur lequel se fonde cette étude comprend deux sillons centraux droits qui présentent une interruption complète (ID : 140319, 138231).

## 6.2.2 Morphologie

Le sillon central fut initialement décrit comme composé de trois parties : supérieure (dorsale), centrale et inférieure (ventrale), délimitées par le genou supérieur (sg) et le genou inférieur (ig) (p. ex. (Cunningham 1890; Campbell 1905; Quain et al. 1908)) comme illustré sur la Figure 55. Toutefois, comme partiellement visible sur cette même figure (cf. p. ex. la Figure 6 de (Régis et al. 2005) pour une illustration plus complète), le

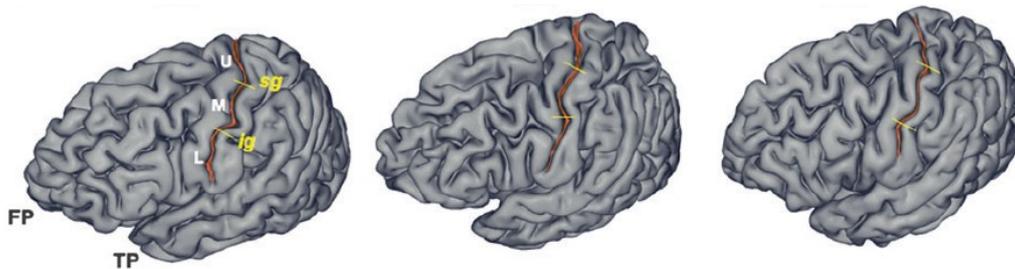


Figure 55 : Variabilité morphologique illustrée sur trois sillons centraux (objet rouge) et décomposition en les sous-parties supérieure/dorsale (U), centrale (M) et inférieure/ventrale (L) du sillon central délimitées par les genoux (traits jaunes) supérieur (sg) et inférieur (ig). FP : pôle frontal, partie la plus antérieure du lobe frontal, TP : pôle temporal : partie la plus antérieure du lobe temporal. Figure reproduite de (Cykowski et al. 2008).

sillon central présente une variabilité morphologique inter-individuelle importante (p. ex. (White 1997a; Cykowski et al. 2008)) que de nombreuses études (p. ex. (White 1997b; Amunts et al. 2000; Mangin et al. 2004; Caulo et al. 2007; Kloppel et al. 2010; Li et al. 2011; Sun et al. 2012, 2015, 2016)) ont quantifiée relativement à des caractères phénotypiques tels que le sexe, l'âge ou la latéralité manuelle. Les fibres en U du sillon central étant situées à proximité immédiate du cortex, leurs trajectoires sont à priori liées à la géométrie de ce sillon (Guevara et al. 2018). SUN et coll. (Sun et al. 2012, 2016) ont montré que la forme du sillon central variait de façon continue selon l'axe ventral-dorsal comme illustré sur la Figure 56, généralisant la classification en cinq formes de la région centrale de ce sillon proposée dans (Caulo et al. 2007). Cette variabilité morphologique a été reliée à la latéralité manuelle des sujets, les sillons des hémisphères controlatéraux de la main dominante des sujets gauchers et droitiers étant situés aux extrémités opposées de l'axe de variabilité morphologique. Cette variabilité morphologique n'est à priori pas induite par plasticité tardive car la forme du sillon central gauche d'un gaucher contrarié diffère de celle d'un droitier mais est indiscernable de celle d'un gaucher naturel (Sun et al. 2012).

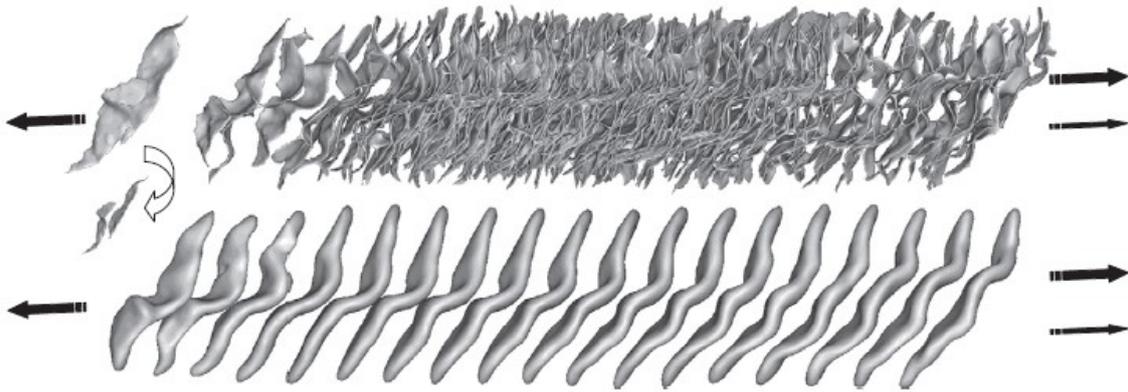


Figure 56 : Variabilité morphologique du sillon central (haut) et du sillon central moyenné (bas) le long de l'axe de variabilité principal de l'espace de forme des sillons central. Le sillon central présente une seule protubérance postérieure (knob simple, extrémité gauche de l'axe) contre deux (knob double, extrémité droite de l'axe). Figure reproduite de (Sun et al. 2012).

CAULO et coll., (Caulo et al. 2007), ont reporté, chez des sujets droitiers, une différence d'occurrence des configurations morphologiques de la région centrale du sillon central selon le sexe et ont observé que seuls les sujets de sexe féminin présentaient des configurations morphologiques concordantes entre les hémisphères. SUN et coll. (Sun et al. 2015) ont construit cinq classes de forme du sillon central de sujets droitiers en se fondant sur la forme des extrémités par rapport à la fissure interhémisphérique et au sillon latéral (Ono et al. 1990) et ont également reporté des différences d'occurrence de ces classes selon le sexe des sujets. Toujours chez les sujets droitiers, Sun et al ont reporté une asymétrie interhémisphérique de forme (mesure globale). L'asymétrie interhémisphérique de taille (p. ex. profondeur, longueur) du sillon central a également été investiguée de façon locale (p. ex. (Amunts et al. 2000; Cykowski et al. 2008; Li et al. 2011; Sun et al. 2015)) et en rapport avec le sexe et l'âge des sujets (p. ex. (Cykowski et al. 2008; Li et al. 2011)). Si les études s'accordent sur une asymétrie de profondeur gauche (sillon central gauche plus profond), il n'existe pas de consensus sur la localisation de cette asymétrie le long de l'axe du sillon central ainsi que sur l'effet du sexe sur cette asymétrie (p. ex. (Cykowski et al. 2008; Sun et al. 2015)). CYKOWSKI et coll. ont ainsi reporté une asymétrie gauche de la profondeur du sillon central dans la partie dorsale du sillon chez les hommes et dans la partie centrale du sillon chez les femmes. En utilisant une méthode analogue, Sun et coll., ont également reporté une asymétrie gauche de profondeur dans la partie dorsale chez les hommes mais font état d'une asymétrie gauche dans la région dorsale chez les femmes et d'une asymétrie droite dans la partie ventrale du sillon. Concernant l'effet de l'âge, CYKOWSKI et coll. reportent une augmentation de l'asymétrie moyenne de profondeur dans la partie dorsale avec l'âge uniquement chez les sujets de sexe masculin. SUN et coll. n'ont pas quantifié l'effet de l'âge sur la profondeur selon la position le long du sillon central mais sur des caractères du sillon tels que la longueur de la ligne de fond, l'épaisseur du sillon. Ils ont fait état d'une augmentation de l'épaisseur moyenne du sillon central, et d'une diminution de sa longueur moyenne en fonction de l'âge avec une différence selon le sexe, la corrélation avec l'âge étant plus

importante chez les hommes. À noter que ces résultats ont été établis sur une population de jeunes sujets (18-27 ans).

Au-delà des facteurs environnementaux MCKAY et coll. (McKay et al. 2013) ont montré que le profil de profondeur, était sous contrôle génétique, les zones les plus hérissables du sillon central étant situées dans la partie centrale et ventrale du sillon respectivement dans les zones fonctionnelles de la main et de la bouche (cf. section 6.2.4 ci-après).

### 6.2.3 Cyto- et myéloarchitectonie

La cytoarchitectonie est fondée sur les propriétés des corps des cellules corticales (p. ex. taille, forme, densité) afin de classifier le cortex cérébral en zones homogènes p. ex. (Geyer et al. 1999; Nieuwenhuys 2013). D'un point de vue cytoarchitectural, la région centrale, terme qui englobe le sillon central, le gyrus précentral et le gyrus postcentral, est usuellement séparée en cinq aires (aires 1, 2, 3a, 3b, 4) p. ex. (Geyer et al. 1999; Palomero-Gallagher and Zilles 2017) nommées d'après la nomenclature de Korbinian BRODMANN (Zilles 2018)<sup>65</sup>. L'aire 1 est située sur la crête du gyrus postcentral, les aires 2 et 3b respectivement sur le mur postérieur et antérieur de ce même gyrus. L'aire 3a est principalement localisée dans le fond du sillon central et sur la paroi postérieure du gyrus précentral comme illustré sur la Figure 57. Enfin, l'aire 4 est, quant à elle, localisée sur la crête et la paroi antérieure du gyrus précentral.

Ces frontières cytoarchitecturales microscopiques ne correspondent pas, dans le cas du sillon central aux frontières anatomiques macroscopiques (crêtes des gyri, fond du sillon central). Les frontières de ces aires corticales particulièrement les aires 3 et 4 présentent une variabilité intra- et interindividuelle dépendant de la position le long de l'axe ventro-dorsal du sillon et sont notamment plus variables à proximité du lobule paracentral (extrémité dorsale)(White 1997a).

La myéloarchitectonie est le pendant de la cytoarchitectonie pour l'étude des connexions neuronales (Nieuwenhuys 2013). Pour la région centrale, les parcellisations issues de la cyto- et de la myéloarchitecture du cortex concordent (Caspers and Zilles 2018). La région centrale est donc constituée de cinq aires architectoniques approximativement homogènes pour la cyto- et la myéloarchitecture.

---

<sup>65</sup> Ces aires nommées d'après la nomenclature de BRODMANN ne correspondent pas aux aires initialement décrites par ce dernier. Pour une revue des parcellisations du cortex sur la base de la cytoarchitecture et les variantes par rapport aux aires de BRODMANN initiales voir (Zilles and Amunts 2010; Zilles 2018).

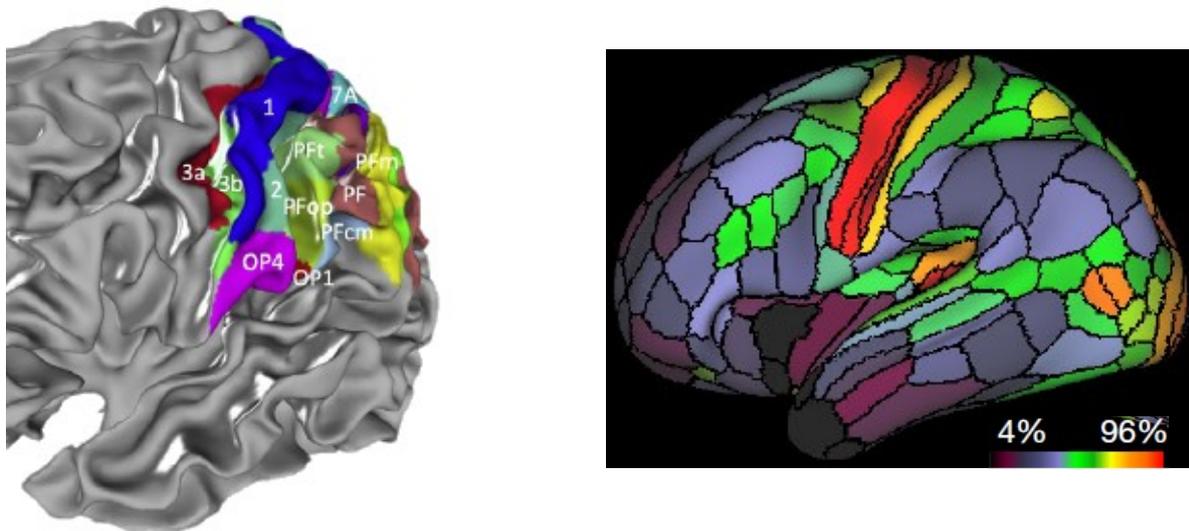


Figure 57 : Gauche : Parcellisation cytoarchitectonique du lobe pariétal incluant les aires du sillon central (3a : rouge 3b : vert) et du gyrus postcentral (1 : bleu foncé, 2 : bleu-vert) issue du JuBrain atlas (<https://iubrain.fz-juelich.de>). L'aire 4, située sur la crête et la paroi antérieure du gyrus précentral n'est pas représentée. Figure reproduite de (Caspers and Zilles 2018). Droite : Parcellisation myéloarchitectonique du cortex cérébral illustré sur la face latérale d'un hémisphère gauche gonflé. Figure adaptée de (Glasser et al. 2016).

## 6.2.4 Fonctions motrices et sensibles

Le sillon central sépare approximativement les zones primaires motrices ( $M_1$ ) et sensibles ( $S_1$ ). PENFIELD et BOLDREY (Penfield and Boldrey 1937) ont proposé une représentation fonctionnelle restée célèbre, l'homonculus moteur et sensitif des régions  $M_1$  et  $S_1$ , reproduite dans la Figure 58, dans laquelle une partie du corps humain est figurée le long de l'axe principal du sillon central active de façon proportionnelle à l'aire corticale activée par stimulation motrice et sensitive. La main et particulièrement le pouce y apparaissent disproportionnés en comparaison de l'anatomie. Bien qu'approximative (Catani 2017), cette représentation suggère une organisation somatotopique à l'échelle des membres du corps humain (main, bras, tronc, jambes) de ces deux régions fonctionnelles avec une prédominance des territoires corticaux dévolus à la main. Cette première carte fonctionnelle a depuis été précisée (cf. p. ex. (Roux et al. 2018; Sanchez Panchuelo et al. 2018)) avec notamment :

- La mise en évidence d'un invariant anatomo-fonctionnel de la zone motrice de la main, le *handknob* (p. ex. (Yousry et al. 1997; Sun et al. 2016)). Le PPFM amer anatomique du sillon central introduit dans la section 6.2.1 est également considéré comme un invariant anatomo-fonctionnel directement lié au *handknob*

(Boling and Reutens 1999) mais la faible variabilité anatomique de cet amer (Cykowski et al. 2008) en comparaison de celle de la zone motrice appelle une confirmation du premier résultat.

- la mise en évidence d'une organisation somatotopique fine de  $S_1$  et  $M_1$  selon l'axe ventro-dorsal dans la zone de la main avec une zone d'activation motrice du pouce située sur la crête et la paroi postérieure du gyrus précentral à l'extrémité ventrale de la zone de la main, les zones des quatre autres doigts de la main étant similaires mais translatées vers l'extrémité dorsale (p. ex. (Nelson and Chen 2008; Schellekens et al. 2018)).
- La mise en évidence d'une différenciation fonctionnelle de la zone motrice de la main selon l'axe antéro-postérieur (Viganò et al. 2019) (zones motrices rostrales et caudales situées respectivement sur la paroi antérieure et postérieure du gyrus précentral).
- La mise en évidence d'une somatotopie fine de la zone sensitive de la main selon l'axe antéro-postérieur dépendant de l'aire cytoarchitectonique considérée : dans l'aire 3b, la représentation de l'extrémité du doigt est antérieure à celle de la phalange adjacente tandis que dans l'aire 1, la représentation de l'extrémité du doigt est postérieure à celle de la phalange adjacente. (p. ex. (Roux et al. 2018)). Cette représentation est stable chez un sujet au cours du temps mais présente une forte variabilité inter-individuelle (Kolasinski et al. 2016).
- La mise en évidence d'une organisation somatotopique de la région sensitive de la jambe mais pas de celle du pied associée à une variabilité inter-sujet importante (Akselrod et al. 2017). Contrairement à la zone sensitive de la main, seules des différences faibles entre aires cytoarchitectoniques ont été observées.

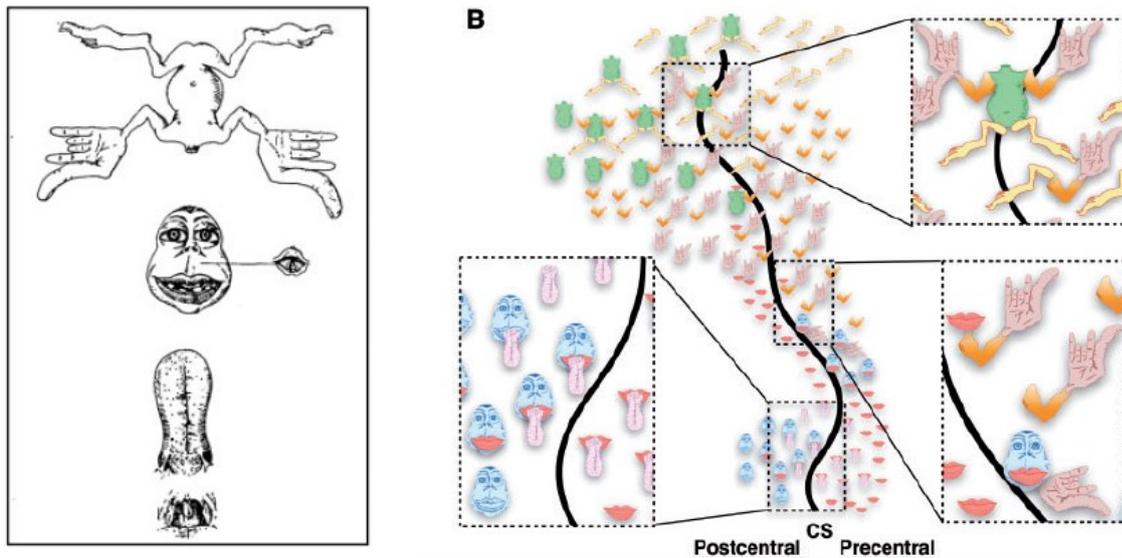


Figure 58 : Homonculus sensitif et moteur de PENFIELD montrant l'organisation spatiale et l'importance des membres du corps humain de l'extrémité ventrale à l'extrémité du sillon central humain. Le larynx et pharynx représentent respectivement la vocalisation et la déglutition. Plus qu'une classification spatiale stricte, les données associées à la construction de l'homonculus suggèrent une superposition des zones de stimulations fonctionnelles avec la prédominance d'une fonction particulière selon la position le long de l'axe ventral-dorsal du sillon (Catani 2017). Figures reproduites de (Catani 2017).

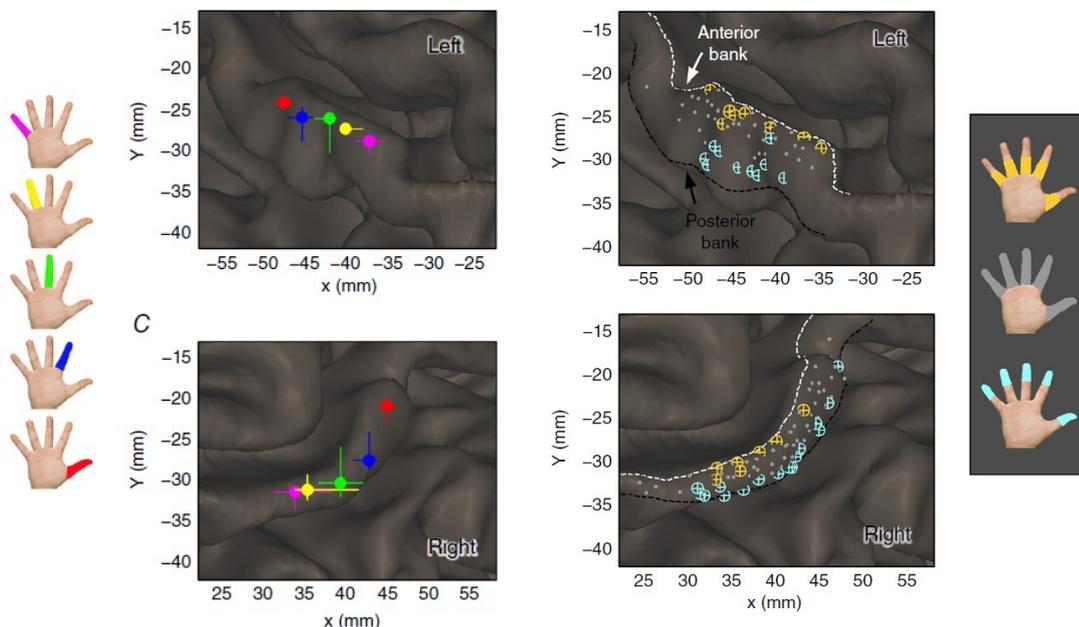


Figure 59 : Représentations corticales sensibles des doigts de la main selon l'axe ventral-dorsal (gauche) et différenciation selon l'axe antéro-postérieure des sous parties (extrémité et phalanges) d'un doigt obtenues par électrostimulation. Figure reproduite de (Roux et al. 2018).

## 6.2.5 Fibres en U du sillon central humain

### 6.2.5.1 Estimation de la trajectoire des fibres

Plusieurs études (p. ex. (Conturo et al. 1999; Catani et al. 2002; Oishi et al. 2008)) ont reconstruit les trajectoires des fibres en U du sillon central chez l'homme en s'appuyant sur le modèle local du *tenseur de diffusion* et les premiers algorithmes de tractographie tels que FACT (Mori et al. 1999). (Guevara et al. 2011; Magro et al. 2012) se sont également intéressés aux fibres en U du sillon central humain qu'ils ont estimées en utilisant respectivement les modèles du *tenseur de diffusion* et *Qball* combinés avec des méthodes de tractographie locales déterministes régularisées respectivement (Weinstein et al. 1999; Perrin et al. 2005) afin de tenir compte de l'isotropie des profils de diffusion (dODF) à proximité du cortex. Qualitativement, les faisceaux en U estimés par les études précédemment citées apparaissent relativement cohérents : OISHI et coll., GUEVARA et coll. reportent la présence de fibres en U connectant le gyrus précentral au gyrus postcentral et croisant le sillon central dans sa partie médiane, fibres également reconstruites dans (Guevara et al. 2011; Magro et al. 2012) comme illustré sur la Figure 60.

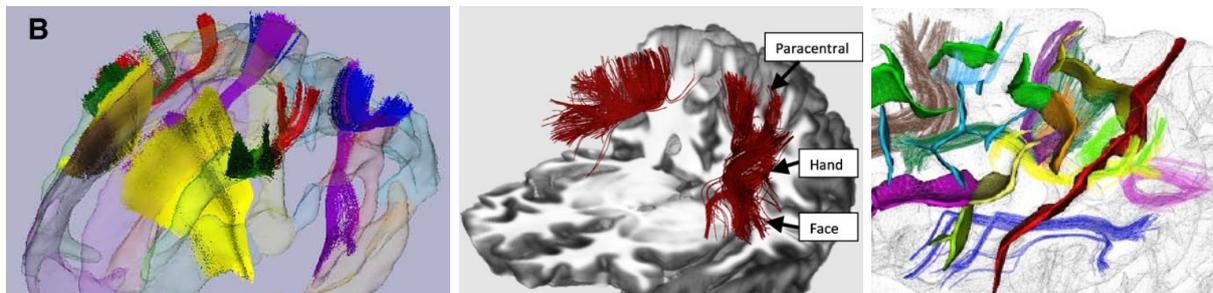


Figure 60 : Fibres d'association courtes du sillon central estimées par tractographie et sélectionnées par régions d'intérêt volumiques (Oishi et al. 2008; Magro et al. 2012) et classification géométrique (Guevara et al. 2011). Gauche : streamlines vertes foncées, Figure adaptée de (Oishi et al. 2008) ; Centre : streamlines rouges foncées, Figure adaptée de (Magro et al. 2012) ; Droite : streamlines vert clair, le sillon central est figuré en rouge, Figure adaptée de (Guevara et al. 2011).

CATANI et coll., (Catani et al. 2012) ont utilisé un modèle local de déconvolution sphérique associé à un algorithme de tractographie locale déterministe de type maximum d'orientation le plus proche de la direction d'arrivée afin de construire un tractogramme cerveau entier à partir duquel ont été extraits six faisceaux de fibres connectant le gyrus précentral au gyrus postcentral à l'aide de régions d'intérêt sphériques placées manuellement dans les crêtes du gyrus précentral et postcentral. Les faisceaux obtenus, reproduits sur la Figure 61, connectent des territoires corticaux situés dans des zones

fonctionnelles homologues de part et d'autre du sillon central (p. ex. aire motrice et sensitive de la main) avec :

- deux faisceaux dans la partie ventrale du sillon nommés faisceaux inférieur et supérieur de la région fonctionnelle du visage,
- trois faisceaux dans la zone fonctionnelle de la main (faisceaux inférieur, central et supérieur de la main) avec un croisement des faisceaux inférieur et central,
- un faisceau à proximité de l'extrémité dorsale (lobule paracentral)

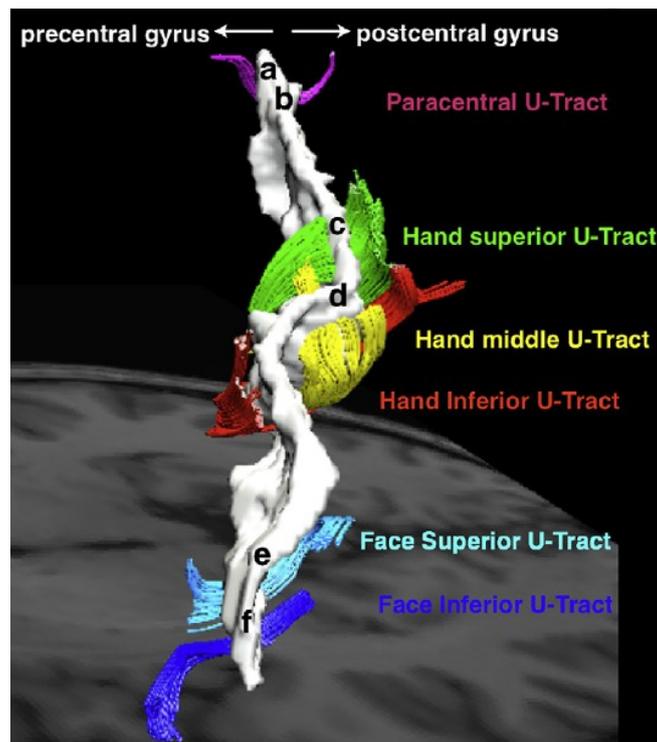


Figure 61 : Faisceaux en U du sillon central estimés par tractographie et confirmés par dissection. Figure reproduite de (Catani et al. 2012).

Comme visible sur la Figure 61, ces faisceaux sont situés à proximité de la surface du sillon central et adoptent une géométrie similaire à cette dernière. Leurs terminaisons sont, du fait des régions d'intérêt employées pour les sélectionner, situées à proximité des lignes de crêtes des gyri. L'existence de ces faisceaux ainsi que leurs trajectoires ont été confirmées par dissection. Si l'étude de CATANI et al. (Catani et al. 2012) est importante car confirme la pertinence de l'IRM pondéré en diffusion et des paramètres de reconstruction utilisés pour la reconstruction de certaines fibres en U du sillon central, elle souligne également la dépendance des fibres reconstruites à ces mêmes facteurs, les études précédentes, à l'exception de (Magro et al. 2012), n'ayant par exemple pas recouvert de fibres en U aux extrémités du sillon central.

Dans (Rojkova et al. 2016), la méthodologie utilisée dans (Catani et al. 2012) est appliquée sur les données IRM de 47 sujets pour construire un atlas des connexions d'associations du lobe frontal. La variabilité géométrique des faisceaux obtenus n'y est

pas explicitement quantifiée mais visualisable via leur projection corticale comme reproduit sur la Figure 62. On notera que les faisceaux ventraux de la face inférieure et supérieure ont été regroupés en un seul faisceau nommé faisceau de la face.

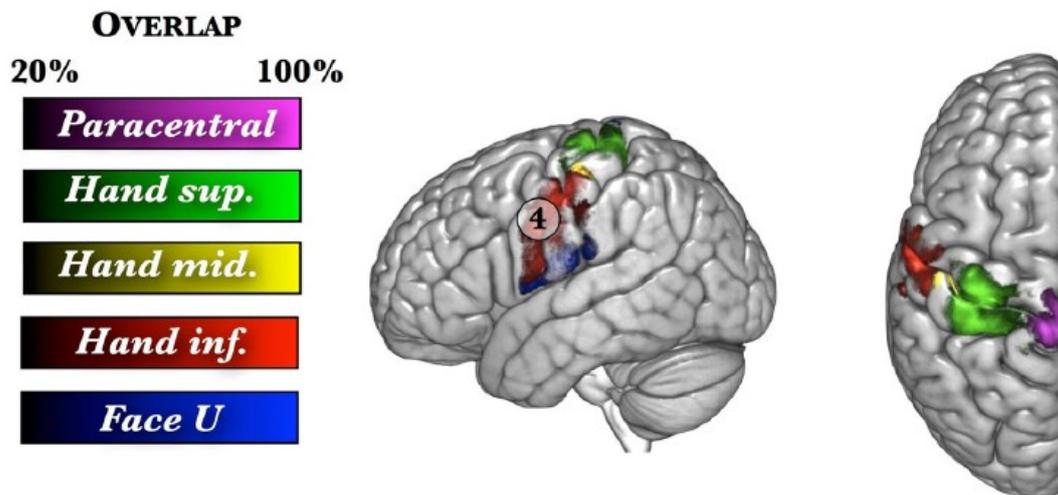


Figure 62 : Variabilité des fibres en U du sillon central : projection corticale dans l'espace stéréotaxique du MNI des 5 faisceaux en U du sillon central identifiés selon la méthodologie décrite dans (Catani et al. 2012) sur les 47 sujets de l'étude (Rojkova et al. 2016). Le pourcentage de recouvrement des faisceaux est encodé par la saturation de la teinte du faisceau. Figure reproduite de (Rojkova et al. 2016).

Il apparaît que les faisceaux de l'extrémité ventrale du sillon central semblent plus variables (faisceau de la face et inférieur de la main) tandis que les faisceaux de l'extrémité dorsale apparaissent plus stables. Les faisceaux étant sélectionnés selon leurs extrémités par des graines sphériques ceci suggère une variabilité anatomique plus importante dans la partie ventrale du sillon central. De façon intéressante la dépendance des fibres reconstruites aux données IRMd ainsi qu'à la méthode de tractographie utilisée est également soulignée par les résultats de (Thompson et al. 2017) : la méthodologie de sélection des fibres en U du sillon central de (Catani et al. 2012) a été appliquée aux tractogrammes de 60 sujets sains reconstruits à partir du modèle du tenseur de diffusion et une méthode de tractographie locale déterministe non régularisée. Le faisceau paracentral n'a pas pu être reconstruit de façon fiable chez la majorité des sujets.

ZHANG et coll. (Zhang et al. 2014) ont reconstruit des tractogrammes cerveaux entiers de sujets humains à partir de trois jeux de données IRMd de qualités différentes. Les fibres du tractogramme ont été classifiées selon leur forme au moyen d'un algorithme de propagation d'affinité et d'une distance entre streamlines dérivée de douze caractéristiques géométriques. Les fibres catégorisées comme en U ont été associées aux territoires corticaux qu'elles connectent ainsi qu'au sillon dont elles croisent l'axe principal au moyen de tubes euclidiens centrés sur les lignes de crêtes des principaux gyri et des lignes de fond des principaux sulci. La Figure 63 illustre les fibres en U du sillon central connectant le gyrus précentral au gyrus postcentral pour les hémisphères gauches et droit selon la qualité des données de diffusion utilisées pour la reconstruction.

Conjointement avec l'influence de la qualité des données et des paramètres de tractographie, on remarque l'intérêt de la prise en compte du volume partiel et de l'isotropie des profils de diffusion à proximité du cortex, pour la reconstruction des



Figure 63 : Streamlines en U associées au sillon central gauche (gauche) et droit (droite) issues de deux ensembles de données différents (haut : acquisition de de type DTI, 2 mm isotropique, 30 directions  $b=1000 \text{ s.mm}^{-2}$ ), (bas : acquisition DSI du HCP). L'algorithme de tractographie utilisé diffère en fonction du jeu de données.

trajectoires des fibres en U du sillon central ; les streamlines obtenues à partir du jeu de données haute qualité (données DSI du *Human Connectome Project*) apparaissant moins ressemblantes à celle obtenues dans (Catani et al. 2012) que les streamlines générées à partir des données de qualité moins élevée mais en utilisant un algorithme de tractographie régularisé.

GUEVARA et coll. ont proposé plusieurs variantes (Guevara et al. 2012, 2017; Román et al. 2017) de l'algorithme de classification introduit dans (Guevara et al. 2011), afin d'identifier les faisceaux de la matière blanche superficielle à partir de leur géométrie et de leurs terminaisons. Dans (Guevara et al. 2017), un atlas des fibres présentant peu de variabilité géométrique est construit par classification intra- puis inter-sujet des faisceaux courts de la substance blanche à partir des données IRM de 79 sujets. Parmi ces fibres figurent des faisceaux en U connectant le gyrus précentral au gyrus postcentral comme illustré sur la Figure 64. On y dénombre 4 faisceaux en U dans l'hémisphère gauche, et

trois dans l'hémisphère droit. À noter l'absence de faisceau reproductible à proximité du lobule paracentral. (Román et al. 2017) ont également construit un atlas des faisceaux de la matière blanche superficielle. Le processus de construction de cet atlas est similaire à celui utilisé dans (Guevara et al. 2017), et 4 faisceaux reproductibles sont également obtenus pour le sillon central. On note également l'absence de faisceaux reproductibles dans la région du lobule paracentral.

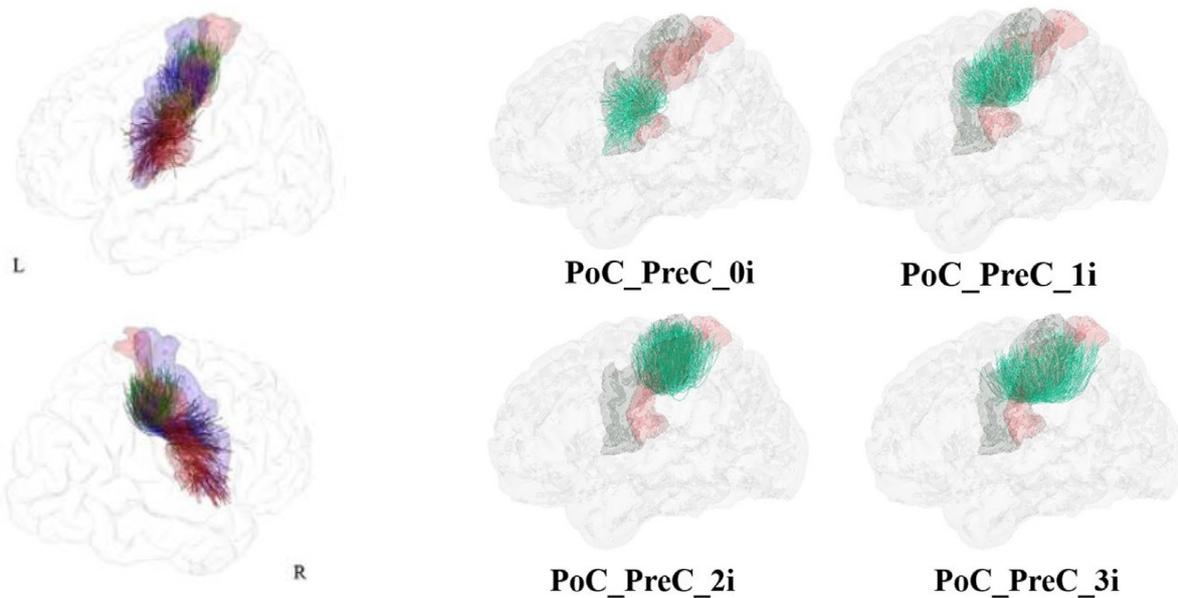


Figure 64 : Gauche : Faisceaux en U du sillon central de l'hémisphère gauche (haut) et de l'hémisphère droit de l'atlas LNAO-SW79, figure adaptée de (Guevara et al. 2017). Droite : Faisceaux en U du sillon central présents dans les deux hémisphères de l'atlas construit dans (Román et al. 2017). Figure reproduite de (Román et al. 2017).

### 6.2.5.2 Fibres en U : variabilité et lien avec les fonctions sensorimotrices

Les reconstructions des faisceaux de fibre en U du sillon central obtenues à partir de données IRMd ont été utilisées pour caractériser quantitativement l'influence de traits phénotypiques, la latéralité manuelle, l'âge ; notamment sur le volume voxelique de ces faisceaux. Ainsi, une asymétrie volumique significative en faveur de l'hémisphère gauche (Catani et al. 2012) des faisceaux en U de la région de la main a été rapportée dans pour 12 sujets droitiers alors qu'aucune asymétrie volumique des autres faisceaux de l'extrémité ventrale et dorsale n'a été observée. MAGRO et coll., (Magro et al. 2012) ont observé une asymétrie du nombre de streamlines en U significative en faveur de l'hémisphère gauche uniquement chez les sujets gauchers. Cette asymétrie était de plus

corrélée au score de latéralité manuelle. Deux faisceaux ayant une terminaison dans la zone la main possédaient de plus un nombre significativement plus élevé de streamlines que les autres faisceaux et ce de façon bilatérale. Dans (Román et al. 2017), un atlas des fibres superficielles de la substance blanche présentant peu de variabilité géométrique a été construit à partir de 74 sujets par classification des streamlines à partir de leur géométrie. Une étude de l'asymétrie des faisceaux bilatéraux de l'atlas a mis en évidence une asymétrie volumique en faveur de l'hémisphère droit pour deux des faisceaux de la région de la main (PoC\_Prec\_2i, PoC\_Prec\_3i cf. Figure 64).

Dans (Rojkova et al. 2016), la méthodologie de (Catani et al. 2012) a été appliquée à 47 sujets pour évaluer les effets de l'âge et de l'éducation sur le volume et sur les mesures scalaires dérivées du tenseur de diffusion (p. ex. FA) des fibres d'association du lobe frontal. Aucun effet significatif de l'âge ou du niveau de scolarité n'a été reporté pour les faisceaux en U du sillon central. THOMPSON et al. (Thompson et al. 2017) ont reporté une corrélation entre les scores de dextérité manuelle des deux mains et les caractéristiques microstructurales des faisceaux en U de l'hémisphère gauche dans la zone de la main mais pas dans celle du visage.

Une étude préliminaire, (Guevara et al. 2018), qui s'appuie sur le paradigme utilisé dans (Sun et al. 2012) et une version modifiée de l'algorithme de classification de (Román et al. 2017) s'est intéressé à la variation des faisceaux en U du sillon central relativement à la forme de ce dernier. Six faisceaux en U stables ont été identifiés dont la variation principale de forme consiste qualitativement en une translation des extrémités selon l'axe principal du sillon central (cf. Figure 65).

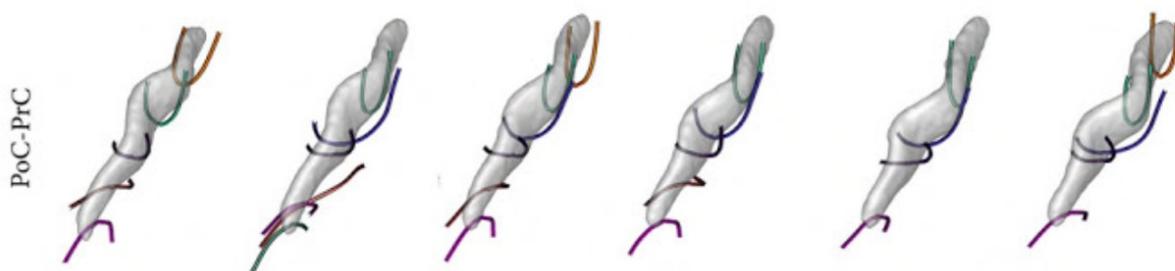


Figure 65 : Centroides des faisceaux en U obtenus selon la forme du sillon central, les six configurations représentées constituent une partition de l'axe principal de variabilité morphologique du sillon. Les faisceaux homologues entre les configurations sont colorés de façon identique. Figure reproduite de (Guevara et al. 2018).

## 6.2.6 Conclusion

Comme illustré dans les deux sections précédentes, les faisceaux en U du sillon central estimés par tractographie à partir de données IRM<sub>d</sub> sont dépendants :

- des caractéristiques des données de diffusion,
- des prétraitements (p. ex. correction de distorsions)
- du modèle local utilisé,
- de l'algorithme de tractographie et des paramètres utilisés (p. ex. longueur minimale, pas, angle pour un algorithme de tractographie locale),
- de la méthode de sélection des fibres utilisée p. ex. région d'intérêt positionnées manuellement, par recalage, parcellisation corticale, classification des fibres.

La plupart des études qui se sont intéressées aux fibres en U du sillon central chez l'homme en s'appuyant sur l'IRM pondérée en diffusion comme modalité d'imagerie ont été réalisées à partir de données possédant une résolution spatiale, angulaire ainsi qu'un nombre de mesures plus faibles que les données IRM mises à disposition au sein de grande bases de données comme la base *Jeunes Adultes* du *Human Connectome Project*. Aussi, nous proposons de reconstruire les faisceaux en U du sillon central à partir de données IRM pondérées en diffusion de haute qualité sur un échantillon de taille moyenne ( $N=100$ ) de sujets en utilisant un modèle local approprié au volume partiel afin 1) de tenter de reconstruire des faisceaux supplémentaires 2) caractériser quantitativement l'organisation spatiale de la connectivité de ces fibres au niveau du sillon central en utilisant l'espace de connectivité précédemment introduit.

## 6.3 Matériel et méthodes

### 6.3.1 Participants

Un groupe de cent sujets a été sélectionné dans la base de données IRM du projet *Jeunes Adultes*, publiquement mise à disposition par le *Human Connectome Project* (HCP) (Van Essen et al. 2013). Ce groupe est exclusivement constitué de sujets droitiers ayant obtenu un score supérieur à cinquante au questionnaire de latéralité manuelle d'Edimbourg (Oldfield 1971) et âgés de vingt-deux à trente-six ans ( $M = 28.82$ ,  $SD = 4.04$ ). Il ne comprend aucun sujet ayant déclaré avoir un jumeau et comporte un nombre égal de sujets de sexe masculin et féminin aux distributions des âges statistiquement similaires, test de Kolmogorov-Smirnov non paramétrique ( $D = 0.12$ ,  $p = 0.8$ ).

### 6.3.2 Acquisition des données

Les données IRM ont été acquises par le HCP au moyen d'une version modifiée du scanner Siemens Skyra 3T (Siemens, Erlangen, Allemagne) possédant une intensité maximale de gradient de  $100 \text{ mT.m}^{-1}$ , une vitesse de balayage de  $200 \text{ T.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$  (réduite à  $91 \text{ T.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$  pour les séquences de diffusion afin d'éviter des stimulations nerveuses périphériques) et une bobine à 32 canaux. Les images IRM pondérées  $T_1$  (T1w) ont été acquises en utilisant la séquence MPRAGE 3D suivante (TR/TE = 2400/2,14 ms, angle de bascule =  $8^\circ$ , résolution = 0.7 mm isotrope, FOV =  $224 \times 224 \text{ mm}^2$ ). Les IRM pondérées  $T_2$  (T2w) ont été acquises à l'aide d'une séquence turbo spin-echo à angle de rotation variable (TR/TE = 3200/565 ms, résolution = 0.7 mm isotrope, même valeur FOV que pour les images T1w). Les données IRM pondérées en diffusion ont quant à elles été acquises au moyen d'une séquence d'imagerie par écho planaire à écho de spin selon un schéma d'échantillonnage de l'espace  $Q$  composé de 3 sphères comprenant 90 volumes chacune ( $b=1000$ , 2000 et  $3000 \text{ s.mm}^{-2}$ ) et de 36 volumes entrelacés non pondérés en diffusion ( $b=0 \text{ s.mm}^{-2}$ ) (TR/TE = 5520/89.5 ms, résolution = 1.25 mm isotrope, FOV =  $210 \times 180 \text{ mm}^2$ , 111 coupes axiales, facteur multi-bande = 3, Fourier partiel = 6/8, distance d'écho = 0.78 ms). Les directions des gradients ont été échantillonnées sur l'ensemble de la sphère, en utilisant une méthode de répulsion électrostatique (Caruyer et al. 2013). L'intégralité de la séquence de diffusion a été acquise avec une double direction d'encodage de phase (opposées, de gauche à droite et de droite à gauche). De plus amples informations sur l'acquisition des données sont disponibles dans (Glasser et al. 2013). L'ensemble des données sélectionnées a été soumis au contrôle qualité effectué par le HCP (Marcus et al. 2013) et aucune anomalie de quelque type que ce soit n'a été reportée.

## 6.3.3 Traitement des données d'IRM structurelles

### 6.3.3.1 Segmentation tissulaire et génération des surfaces

Les données IRM T1w et T2w dans l'espace natif du sujet produites par la version 3.1.3 du script *PreFreeSurfer*<sup>66</sup> (Glasser et al. 2013)<sup>67</sup>, ont été traitées avec FreeSurfer 6.0.0 (Fischl 2012) afin bénéficier du support complet de la résolution submillimétrique apportée par cette version. La segmentation tissulaire générée par FreeSurfer, comprenant notamment la substance grise corticale, la substance blanche, le liquide cébrospinal ainsi que les structures sous-corticales telles que le *putamen*, le *noyau caudé* et le *thalamus* a été importée dans la suite logicielle BrainVISA 4.5.1<sup>68</sup> (Geffroy et al. 2011) en utilisant la boîte à outil FreeSurfer de cette dernière. Les maillages de l'interface entre la matière grise corticale et la substance blanche (maillage de l'interface gris-blanc) et de la surface piale des deux hémisphères de chacun des sujets ont été générés en utilisant la chaîne de traitement *Morphologist* (Fischer et al. 2012) de BrainVISA à partir de la segmentation tissulaire de FreeSurfer. Un contrôle qualité visuel

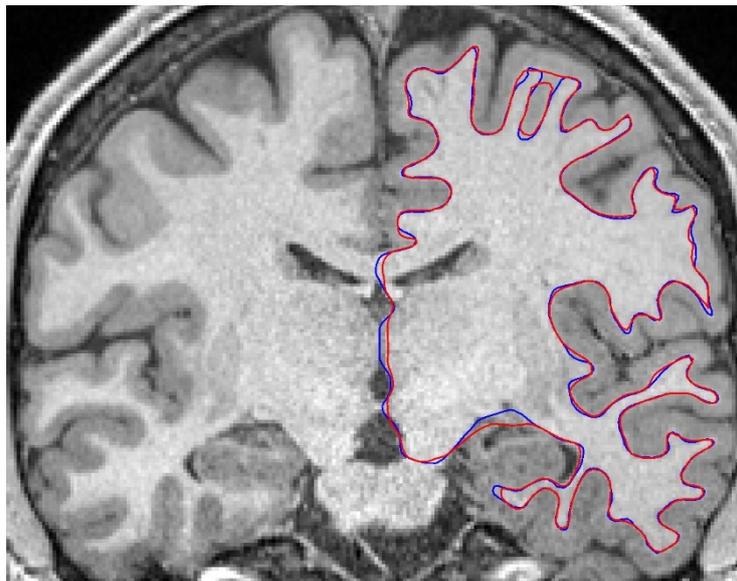


Figure 66 : Comparaison des maillages triangulaires générés dans BrainVISA à partir de la segmentation tissulaire issue de la chaîne de traitement minimale du HCP v3.1.3 (rouge) et de FreeSurfer 6.0.0 (bleu). Coupe coronale des maillages de l'hémisphère gauche et de l'IRM T1w, sujet HCP 102006.

<sup>66</sup> <https://github.com/Washington-University/HCPpipelines>

<sup>67</sup> C'est-à-dire corrigées pour les distorsions dues à la non-linéarité des gradients, aux artéfacts de susceptibilité magnétique et pour les inhomogénéités du champ magnétique radiofréquence (biais  $B_1$ ) puis recalées rigidement dans l'espace de l'atlas MNI.

<sup>68</sup> <http://brainvisa.info>

a été effectué sur chaque maillage généré pour s'assurer qu'il était exempt de tout défaut topologique ou géométrique.

Des cartes surfaciques de courbure moyenne et gaussienne, de profondeur géodésique, de potentiel de profondeur (DPF) (Boucher et al. 2009) ainsi que des mesures dérivées du maillage (surface, aire de Voronoï des points du maillage) ont été obtenues à l'aide de la boîte à outil *Cortical Surface* de BrainVISA. Pour l'ensemble de ces données, les paramètres par défaut proposés pour chacun des traitements ont été utilisés.

Les principaux sillons du cerveau ont également été extraits et labellisés automatiquement en utilisant l'approche SPAMS (Perrot et al. 2011) par recalage local et global afin d'obtenir des objets sillons tridimensionnels pour les visualisations.

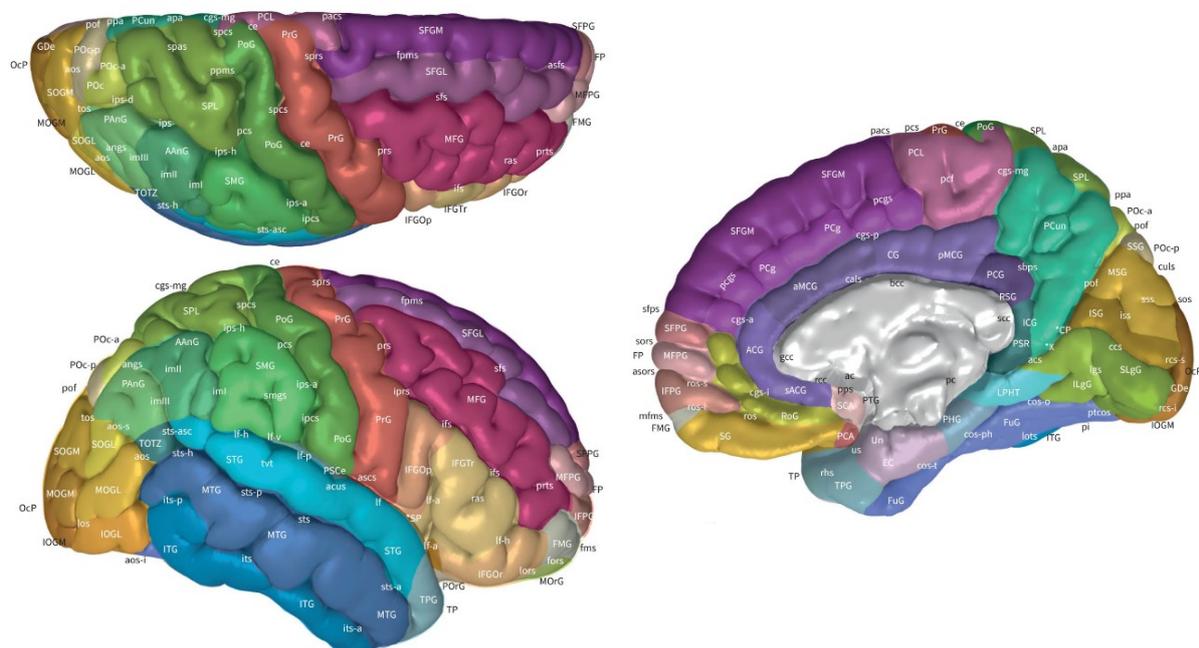


Figure 67 : Surfaces piales parcellisées en gyri illustrant les terminaisons ventrales et dorsales du gyrus précentral (rouge) et du gyrus postcentral (vert) ainsi que le décroché effectué par le sillon central sur la face médiale au niveau du lobule paracentral (droite). Images reproduites de (Mai and Majtanik 2017).

### 6.3.3.2 Délimitation des repères anatomiques du sillon central

Les lignes de fond des principaux sillons du cerveau, notamment le sillon central ont initialement été extraites automatiquement en utilisant l'implémentation BrainVISA de la méthode proposée dans (Le Troter et al. 2012). Toutefois comme explicité dans (Le Troter et al. 2012) et visible sur la Figure 68, l'extraction de la ligne de fond est limitée à la partie stable du sillon, les extrémités de ce dernier n'étant pas considérées. Afin d'obtenir une délimitation extensive des lignes de fond du sillon central, ces dernières ont été extraites selon une méthodologie similaire à celle décrite dans (Le Troter et al. 2012) et proposée

dans (Shattuck et al. 2009) : après positionnement manuel des extrémités du sillon sur le maillage de l'interface gris-blanc (cf. section suivante) au moyen de l'outil interactif de tracé sur une surface triangulaire *SurfPaint* (Le Troter et al. 2011) ; la ligne fond du sillon est déterminée par minimisation de la distance géodésique contrainte par l'information de DPF entre les deux extrémités. Les lignes de crêtes du gyrus précentral et du gyrus postcentral ont été extraites de façon similaire, mais par maximisation de la distance géodésique contrainte par la DPF entre ces deux mêmes extrémités afin de tenir compte de l'inversion du signe de la DPF sur la crête d'un gyrus comparativement au fond d'un sillon. La position du PPFM (cf. section 6.2.1) un gyrus enfoui dans le fond du sillon central qui connecte les parois des gyri précentral et postcentral, a également été dessinée sur la ligne de fond du sillon central et projetée sur chacune des deux lignes de crête gyrale délimitée. La section suivante explicite le placement des extrémités.

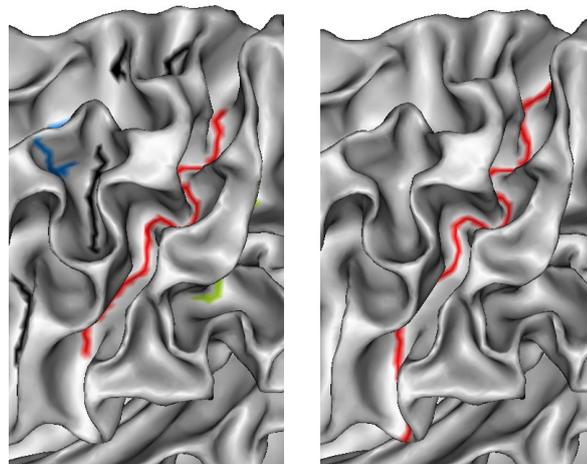


Figure 68 : Extraction de la ligne de fond du sillon central (rouge) gauche du sujet HCP 114621 à partir du maillage de l'interface gris/blanc. Gauche : Méthode automatique implémentée dans BrainVISA (Le Troter et al. 2012) ; Droite : Méthode semi-automatique par placement manuel des extrémités.

### 6.3.3.2.1 Extrémités du sillon central

Les extrémités de la ligne de fond du sillon central sont communes avec celles des lignes de crête du gyrus précentral et du gyrus postcentral. L'extrémité dorsale est située à la pointe de l'encoche caractéristique faite par le sillon central sur la face médiale du maillage blanc. L'extrémité ventrale est quant à elle située sur la crête de la jonction entre le gyrus précentral et le gyrus postcentral (cf. Figure 67).

Le positionnement précis des extrémités est obtenu au moyen de la fonction de potentiel de profondeur (DPF)(Boucher et al. 2009), un champ scalaire régularisé qui comprend à la fois des informations de courbure et de convexité moyenne de la surface sur lequel il est défini. Un point d'une zone extrême (p. ex. la crête du gyrus subcentral) est considéré comme extrémité s'il s'agit du point le plus proche de la ligne de niveau zéro de la DPF et dont la valeur de DPF est négative (cf. Figure 69).

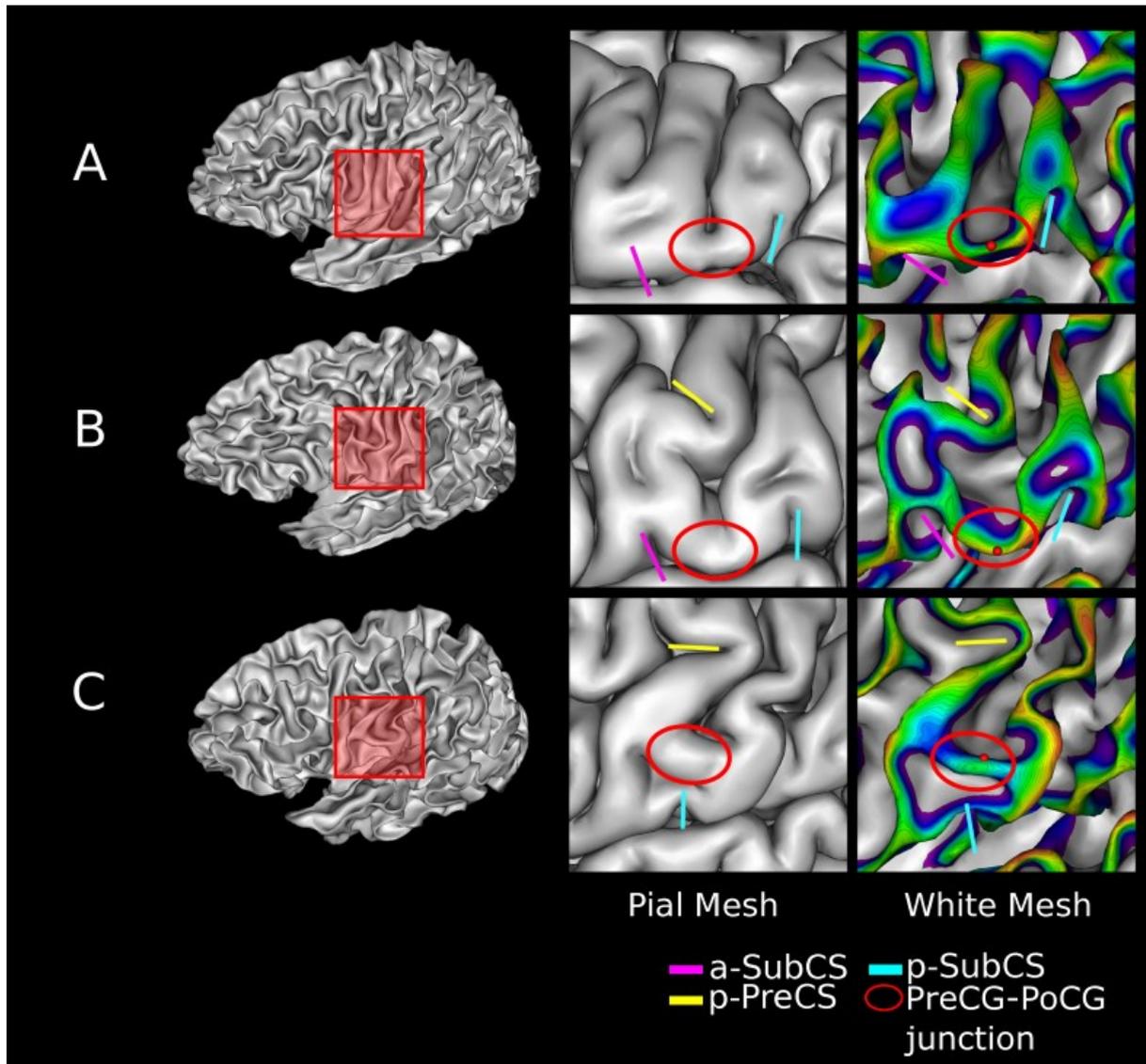


Figure 69 : Positionnement de l'extrémité ventrale du sillon central (sphère rouge) sur trois maillages blanc présentant des configurations morphologiques différentes. La jonction entre le gyrus précentral (PreCG) et le gyrus postcentral (PoCG) (ellipse rouge) est localisée sur le maillage pial (milieu) à l'aide des sillons adjacents (sillons subcentral antérieur et postérieur). La branche postérieure du sillon précentral (p-precS) a également été représentée quand visible. La sphère est située sur la crête de la jonction et minimise la distance à la courbe de niveau zéro de la DPF.

Contrairement au lobule paracentral, la partie ventrale du sillon central présentait une variabilité morphologique plus importante comme illustré sur la Figure 69. Des descriptions anatomiques issues de (Duvernoy et al. 1999; Scarabino 2006; Mai and Majtanik 2017; Petrides 2019) ont été utilisées pour localiser la jonction entre les gyri précentral et postcentral et la différencier du gyrus subcentral. Tout d'abord, les principaux gyri et sillons de la zone centrale, c'est-à-dire le gyrus précentral, le gyrus postcentral, le sillon précentral (precS) et le sillon postcentral (pocs) ont été identifiés sur le maillage de la surface piale (cf. Figure 69). Les sillons subcentral antérieur (a-subcs) et

subcentral postérieur (p-subcs) ont ensuite été localisés comme deux encoches sur le bord supérieur de la fissure latérale médiane. Plus précisément, l'encoche du sillon subcentral antérieur était visible entre le sillon précentral inférieur et le gyrus précentral tandis que celle du sillon subcentral postérieure l'était entre le gyrus postcentral inférieur et le sillon postcentral. Chez certains sujets, au moins une encoche n'était pas directement visible sur le maillage pial. Le gyrus subcentral était localisé entre ces deux sillons. La jonction entre le gyrus précentral et le gyrus postcentral était donc la jonction immédiatement plus dorsale au gyrus subcentral. Dans de rares cas, plus de deux interruptions de l'espace entre le gyrus précentral et le gyrus postcentral ont été observées. L'interruption la plus ventrale était imputée au gyrus subcentral et la jonction immédiatement dorsale à ce dernier a été considérée comme étant la jonction entre le gyrus précentral et le gyrus postcentral.

#### **6.3.3.2 Points de contrôle pour l'extraction des lignes de crêtes**

Le fond du sillon central a été automatiquement délimité sur le maillage de l'interface entre le cortex et la substance blanche comme le chemin le plus court entre les deux points extrêmes pour la distance géodésique pondérée par la DPF (Shattuck et al. 2009). Les crêtes des gyri précentral et postcentral ont été extraites de façon similaire, mais quatre points de contrôle spécifiés manuellement ont été ajoutés pour différencier les gyri et assurer une délimitation précise dans les zones de forte courbure. Les points de contrôle du gyrus précentral ont été placés de l'extrémité ventrale à l'extrémité dorsale comme suit : 1) à l'intersection avec la banche postérieure du sillon précentral, 2) à l'extrémité ventrale du premier genou de la zone fonctionnelle de la main (*handknob*), 3) à l'extrémité dorsale du dernier genou de la zone fonctionnelle de la main et 4) à l'intersection avec le gyrus frontal supérieur. Les points de contrôle du gyrus postcentral ont été placés aux principaux points de flexion, et forment en règle générale le pendant des points de contrôle du gyrus précentral comme illustré sur la Figure 70.

#### **6.3.3.3 Tracé du PPFM**

La position du PPFM le long de la ligne de fond du sillon central a été spécifiée manuellement selon la procédure décrite ci-après. Le *handknob*, un renflement postérieur du gyrus précentral (Yousry et al. 1997) généralement situé près du point médian selon l'axe principal du sillon central, a premièrement été identifié sur le maillage de l'interface gris-blanc. Dans le cas d'une configuration à double renflement (*double-knob*), comme décrite dans (Sun et al. 2012), le renflement avec la protubérance la plus importante a été préféré. Les protubérances postérieures du gyrus précentral et celles antérieures du gyrus postcentral forment un motif d'interdigitation (White 1997a) comme visible sur la Figure 70. L'emplacement du PPFM a été établi au point de croisement entre la ligne de fond du sillon central et une ligne, fictive, sur le fond du sillon, qui relierait la protubérance

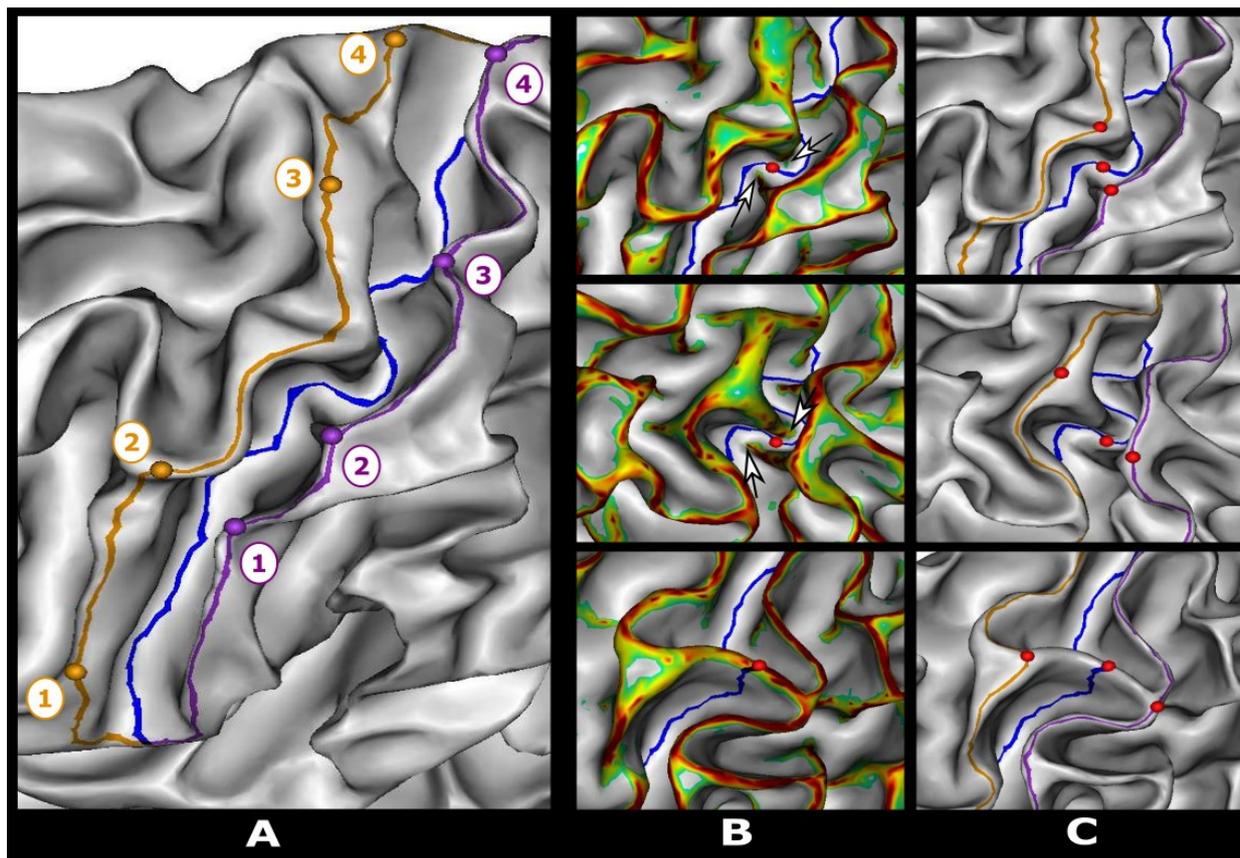


Figure 70 : Gauche : Délimitation semi-automatique de la ligne de fond du sillon central (bleu) et des lignes de crêtes des gyri adjacents (PreCG orange, PoCG violet) et leurs points de contrôle associés numérotés dans l'ordre croissant de l'extrémité ventrale à l'extrémité dorsale du sillon central. Droite : Positionnement manuel de l'intersection du pli de passage fronto pariétal moyen (PPFM) avec la ligne de fond du sillon central (sphère rouge) à partir des protubérances gyrales (flèches blanches) repérées par une carte de courbure moyenne seuillée. La position du PPFM est ensuite projetée sur les lignes de crêtes par minimisation de la distance géodésique pondérée par la courbure moyenne.

du gyrus précentral à celle homologue appartenant au gyrus postcentral, à l'endroit où une légère élévation focalisée du plancher sulcal peut être observée (Boling and Reutens 1999). Lorsque le sillon central était séparé en deux composantes distinctes au niveau du handknob (2 hémisphères sur 200), la position du PPFM a été fixée à l'intersection de la ligne de fond du sillon et de la crête du pli comme indiqué sur la ligne inférieure de la Figure 70. Les PPFM des 100 sujets ont été localisés par deux opérateurs (O. COULON. ou A. PRON). Aucune différence statistiquement significative de position entre les opérateurs n'a été rapportée dans les deux hémisphères (tests de Mann-Whitney effectué entre les positions des PPFM reportées par les opérateurs, par hémisphère,  $U_L=747$ ,  $p_L = 0.24$ ,  $U_R=632$ ,  $p_R = 0.17$ ). En revanche, aucun contrôle de fiabilité des opérateurs n'a pu être effectué, les opérateurs ayant tracé la position du PPFM sur des sujets et hémisphères différents.

La position du PPFM le long de la ligne de fond du sillon central a ensuite été projetée sur les deux lignes de crêtes gyrales adjacentes par minimisation de la distance géodésique pondérée par la courbure moyenne à ces lignes (Shattuck et al. 2009). La contrainte de courbure moyenne permet de réduire la variabilité de la projection induite par la seule géométrie du maillage et permet de projeter de façon consistante le PPFM sur la partie centrale du handknob sur le gyrus précentral et sur le centre du renflement en vis-à-vis sur le gyrus postcentral.

### 6.3.3.3 Délimitation des régions d'intérêt pré- et post-centrales

Comme évoqué dans le chapitre 5, il est nécessaire de construire des régions d'intérêt surfaciques qui vont permettre de restreindre la sélection aux seules fibres en U du sillon central. Ces deux régions d'intérêt doivent d'après la définition adoptée des fibres en U :

- être disjointes (ceci exclut le cas plausible d'une fibre en U supposément très courte dont les extrémités sont associées à un même vertex de la ligne de fond du sillon. En pratique ce cas est très peu probable hors *streamline* aberrante car les streamlines reconstruites par tractographie mesurent au minimum 2.50 mm (taille de deux voxels) valeur à mettre en regard avec la longueur moyenne d'une arête pour les maillages considérés (1,41 mm).
- être situées de part et d'autre de la ligne de fond du sillon central afin de refléter la condition de croisement de la ligne de fond du sillon,
- recouvrir chacune une zone correspondant approximativement au gyrus précentral et au gyrus postcentral

De telles régions surfaciques peuvent être obtenues à partir d'une parcellisation du maillage de l'interface gris-blanc en gyri ou une sur-parcellisation de cette dernière (p. ex. atlas de Desikan (Desikan et al. 2006), de Destrieux (Destrieux et al. 2010), atlas multimodal construit à partir des données du HCP (Glasser et al. 2016a)).

Nous avons choisi de construire les régions d'intérêt surfaciques à partir des lignes de crête des gyri précentral et postcentral ainsi que de fond du sillon central, précédemment tracées. Pour chaque ligne de crête (gyri précentral et postcentral) un point du maillage de l'interface gris-blanc est associé au point de la ligne le plus proche selon la distance géodésique exacte, produisant une parcellisation du maillage selon les points de la ligne de crête. La distance géodésique entre chacun des points de la ligne de crête considérée et la ligne de fond du sillon central est alors calculée. La carte de distance géodésique à la ligne de crête est seuillée en combinant la parcellisation et la distance à la ligne de fond de sillon pour chacun des points. Par rapport à un seuil fixe sur la carte de distance géodésique, cette approche permet d'appliquer un seuil tenant compte de la morphologie des gyri et de limiter l'extension spatiale de la région d'intérêt au niveau des extrémités du sillon central. La Figure 71 illustre les régions obtenues pour l'hémisphère gauche d'un des sujets.

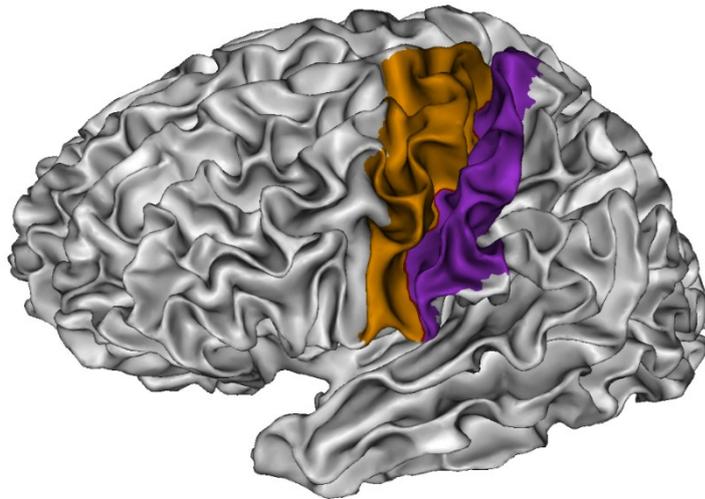


Figure 71 : Régions d'intérêt surfaciques associées au gyrus précentral (orange) et au gyrus postcentral (violet) utilisées pour la sélection des fibres en U du sillon central ; vue latérale du maillage blanc gauche, sujet 114621.

Il faut toutefois signaler que cette méthode ignore l'asymétrie de profondeur des parois par exemple entre la paroi antérieure et la paroi postérieure du gyrus précentral. Dans la partie médiane, le sillon central étant plus profond que les sillons adjacents cela assure que l'intégralité des fibres en U du sillon central seront incluses avec cette région d'intérêt, néanmoins, des fibres d'association de voisinage peuvent également être incluses. En revanche, à proximité des extrémités, les lignes des gyri et la ligne de fond du sillon ayant des extrémités communes, cela peut conduire à des seuils de distance faibles et ainsi ne sélectionner qu'une sous-partie des fibres en U potentielles du sillon central. Enfin cette construction des régions d'intérêt est compatible avec une définition des fibres en U connectant deux gyri adjacent délimités de façon macroscopique. Les fibres intragyrales, selon ces critères, seront exclues de la sélection.

## 6.3.4 Traitement des données IRMd

Les données IRMd prétraitées par le HCP, c'est-à-dire corrigées pour le mouvement du sujet, les artefacts induits par l'inhomogénéité du champ magnétique (champ de susceptibilité magnétique, alternance rapide des gradients), le profil non linéaire des gradients (Jenkinson et al. 2012; Glasser et al. 2013) et recalées dans l'espace natif du sujet ont été utilisées pour construire des tractogrammes cerveau entier avec la version *3.0\_RC1-127-g85d17db9* du logiciel Mrtrix<sup>69</sup> (Tournier et al. 2012). Nous avons choisi d'utiliser Mrtrix par rapport à la boîte à outil *Diffuse* (cf. chapitre 3) afin de bénéficier du modèle MSMT-CSD<sup>70</sup> pour la modélisation du volume partiel à l'interface gris-blanc ainsi que de la tractographie probabiliste avec stratégie d'intégration d'ordre deux pour une meilleure prise en compte de la courbure des streamlines, éléments permettant potentiellement une reconstruction plus précise des fibres en U. Une approche cerveau entier a été préférée à une reconstruction dédiée des fibres en U du sillon central afin de pouvoir filtrer le tractogramme par rapport au signal et ainsi compenser en partie les biais induits par la stratégie d'initialisation et la prise en compte de la seule information directionnelle lors de la reconstruction des streamlines (p. ex. (Jeurissen et al. 2019)).

### 6.3.4.1 Correction de biais

Préalablement à toute modélisation, l'intensité non uniforme des données IRMd prétraitées a été corrigée afin de ne pas introduire de dépendance spatiale dans l'amplitude estimée des fODFs (Jeurissen et al. 2014b). Une carte de champ de biais multiplicatif a été estimée au moyen de l'algorithme de correction de biais N4ITK (Tustison et al. 2010) implémenté dans le logiciel ANTS<sup>71</sup> (Avants et al. 2011) à partir des volumes non pondérés en diffusion ( $b=0$  s.mm<sup>-2</sup>) et appliquée à l'ensemble des volumes IRMd.

### 6.3.4.2 Modélisation locale

Pour chaque sujet, une fonction de réponse impulsionnelle a été estimée pour le liquide cébrospinal, la substance grise et la substance blanche à partir de la segmentation tissulaire de FreeSurfer et de la commande *dwi2response (option 5tt)* de Mrtrix avec les paramètres par défaut. Les réponses impulsionnelles obtenues ont ensuite été utilisées pour déconvoluer le signal de diffusion selon le modèle de déconvolution sphérique à tissus et couches d'acquisition multiples (MSMT-CSD) (Jeurissen et al. 2014b) afin d'obtenir une fODF de la substance blanche du cerveau. La déconvolution sphérique

---

<sup>69</sup> <http://www.mrtrix.org>

<sup>70</sup> La version 1.0 de *Dipy* rendue publique le contient une implémentation du modèle MSMT-CSD qui sera incluse à court terme dans *Diffuse*.

<sup>71</sup> <https://github.com/ANTsX/ANTs>

du signal a été effectuée pour l'ensemble des voxels compris dans un masque du cerveau construit à partir des données non pondérées en diffusion ( $b=0 \text{ s.mm}^{-2}$ ) faisant partie des données prétraitées, afin de réduire le temps de calcul tout en conservant les régions du cerveau susceptibles de contenir des fibres telles que les zones de volume partiel entre la substance blanche et la substance grise corticale.

### 6.3.4.3 Tractographie

#### 6.3.4.3.1 Paramètres utilisés

Un tractogramme cerveau entier a été estimé par tractographie locale probabiliste avec une stratégie d'intégration d'ordre 2 (Tournier et al. 2010) à l'aide de la commande *tckgen*<sup>72</sup> et les paramètres suivants (algorithme = iFOD2, pas = 0.625 mm, angle = 45°, nb\_streamlines =  $5 \times 10^6$ , cutoff=0.05, seed\_cutoff=0.05, maxlength=300). L'initialisation de la reconstruction a été faite à partir de l'interface volumique entre le cortex et la substance blanche (Smith et al. 2012) : les graines sont placées aléatoirement dans un volume à la résolution spatiale de l'IRM T1w (0.7 mm) et leur position est optimisée pour se situer à proximité de l'interface de la substance blanche et de la substance grise en se fondant sur les cartes de volumes partiels obtenues à partir de la segmentation tissulaire générée par FreeSurfer (Smith et al. 2012). Les trajectoires des fibres reconstruites étaient également contraintes à partir des mêmes cartes de volume partiel (Smith et al. 2012).

#### 6.3.4.3.2 Choix des paramètres

##### Nombre de *streamlines*

Dans la suite de ce paragraphe, nous nous plaçons dans le cas d'une initialisation de la tractographie à partir de l'interface volumique entre la substance grise et la substance blanche. Le processus de tractographie locale ne prenant pas en compte le volume occupé par une streamline, il peut être vu comme un échantillonnage discret de l'ensemble des trajectoires plausibles selon le signal et les contraintes imposées. Cet espace est différent de l'espace des trajectoires des fibres biologiques.

En l'absence d'à priori sur la densité de fibres à l'interface, une stratégie d'échantillonnage de l'espace des fibres consiste à échantillonner uniformément (de façon aléatoire ou déterministe) l'ensemble des points de départ des fibres. Des stratégies permettent de moduler le tirage aléatoire des graines en utilisant l'intensité du signal (p.ex. (Smith et al. 2015a)) ont également été proposées. Cette méthode de positionnement des graines n'a pas été utilisée dans le cadre de cette étude.

---

<sup>72</sup> <https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/tckgen.html>

La commande *tckgen* du logiciel Mrtrix, positionne aléatoirement les graines à proximité immédiate de l'interface. Aussi, afin d'assurer un échantillonnage quasi-uniforme de l'interface, un nombre  $N$  de streamlines élevé est nécessaire. Dans cette étude nous avons fixé  $N = 5 \times 10^6$  streamlines a été requis. Ceci signifie, d'après les paramètres de Mrtrix, qu'au moins  $5 \times 10^6$  graines ont été positionnées aléatoirement dans l'interface volumique. Il n'existe pas à notre connaissance d'heuristique pour le choix du nombre  $N$ . Toutefois les publications telles que (Smith et al. 2013; Takemura et al. 2016) qui s'inscrivent dans le cadre de l'échantillonnage dense de l'ensemble des trajectoires et de leur filtrage à posteriori suggèrent que plus la valeur de  $N$  est élevée plus la reconstruction est pertinente, la valeur de  $N$  étant alors déterminée par les facteurs techniques limitants des outils disponibles pour les générer et les traiter. Concrètement, une part conséquente des publications récentes effectuées par des groupes de recherche experts en diffusion reposent, hors tractographie globale, sur des tractogrammes contenant de 1 à 10 millions de fibres après filtrage. Des essais de tractographie cerveau entier avait été effectué en début de thèse avec 50 millions de streamlines avant filtrage. Un tel tractogramme occupe, après sous-échantillonnage, environ 30Go d'espace disque rendant complexe la gestion des traitements et des ressources informatiques, notamment le stockage à l'échelle d'une étude de 100 sujets.

Enfin, le filtrage d'un tractogramme selon le paradigme COMMIT requiert la résolution d'un système linéaire qui devient sous-déterminé dès lors que le nombre de streamlines  $n_s$  est trop important ce qui nécessite de recourir à des techniques de régularisation qui peuvent affecter la qualité de la reconstruction (Daducci et al. 2015) ( $n_s$  de l'ordre de  $n_q \times \frac{(n_v-1)}{2}$ ) avec  $n_q$  le nombre de d'échantillon de diffusion et  $n_v$  le nombre de voxels dans la substance blanche) Dans le cas des données IRM du HPC,  $n_q$  vaut 270, une valeur basse pour  $n_v$  est d'environ  $1.25 \cdot 10^5$  ce qui conduit à un nombre maximal d'environ  $16,8 \cdot 10^6$  streamlines.

La valeur de  $N=5 \times 10^6$  a donc été fixée comme un compromis entre le nombre minimum pour assurer un échantillonnage dense de l'interface corticale, le nombre maximal de streamlines pour pouvoir filtrer un tractogramme avec COMMIT sans régularisation et les contraintes de stockage (environ 350Go nécessaires stocker l'ensemble des tractogrammes compressés, non filtrés de cette étude).

### **Pas d'intégration et angle**

Par défaut, Mrtrix recommande les valeurs de pas d'intégration *step* et d'angle *theta* entre deux directions successives de reconstruction correspondant respectivement à la moitié de la taille d'un voxel du volume de diffusion et à un angle de 90 degrés à l'intérieur d'un voxel. Ces paramètres étant recommandés indépendamment des faisceaux de la substance blanche reconstruits, nous nous sommes demandé si une modification de ces paramètres permettait une reconstruction plus complète des fibres en U du sillon central et permettait par exemple de reconstruire des fibres non obtenues par défaut en

permettant une meilleure gestion des fortes courbure des fibres en U terminant sur les parois du sillon central. Afin de tester l'influence des paramètres *step* et *theta* sur la reconstruction des fibres en U du sillon central, les trois premiers sujets de l'échantillon trié par ordre d'identifiant HCP croissant (sujets HCP : 100206, 103111, 103414) ont été sélectionnés. Nous avons fait varier la valeur du paramètre *step* entre 0,125 mm (un dixième de la taille du voxel du volume pondéré en diffusion) et 0,625 mm par pas de 0,125mm et la valeur du paramètre *theta*, de 10 à 45 degrés par pas de 5 degrés. Un tractogramme cerveau entier contenant  $10^5$  streamlines a été généré pour chacune des combinaisons des paramètres (40 tractogrammes par sujet). Ces tractogrammes ont été filtrés en utilisant le paradigme COMMIT et pour chaque hémisphère les fibres en U ont été sélectionnées à partir des régions surfaciques construites dans la section 6.3.3.3. Les fibres en U obtenues pour chacune des combinaison de paramètres ont alors été comparées visuellement par hémisphère et par sujet comme illustré sur la Figure 72 pour l'hémisphère gauche du sujet 100206. Au regard de cette comparaison qualitative, nous avons choisi de conserver les paramètres proposés par défaut par Mrtrix à savoir  $step=0.625mm$  et  $theta=45^\circ$ .

La méthodologie de test précédente est cependant biaisée par le positionnement aléatoire des graines effectué par Mrtrix ainsi que la nature probabiliste de méthode de tractographie utilisée : l'échantillonnage de la distribution des trajectoires dépend des paramètres *step* et *theta*. Il est donc nécessaire soit de fixer les graines et de reconstruire un nombre suffisamment important de streamlines, soit de reconstruire un nombre potentiellement encore plus élevé de streamlines afin de s'affranchir du caractère aléatoire du positionnement des graines. De plus la principale difficulté de reconstruction des fibres en U concerne la terminaison de ces fibres dans les parois des sillons en effectuant un virage à angle important au moment d'entrer dans le cortex et de façon moindre l'interruption prématurée des fibres en raison des contraintes volumiques. La direction de la fODF orthogonale au cortex n'est pas, lorsqu'elle est présente et d'amplitude supérieure au seuil autorisant la tractographie, la direction d'amplitude maximale. La probabilité de reconstruire une fibre à partir d'une graine dans cette direction est donc faible ce qui nécessite également un nombre de streamlines important pour pouvoir reconstruire ces fibres éventuellement combiné avec l'ajout d'à priori concernant la direction initiale et la terminaison des trajectoires afin de réduire le nombre de streamlines nécessaire et donc l'importance du filtrage à postériori.

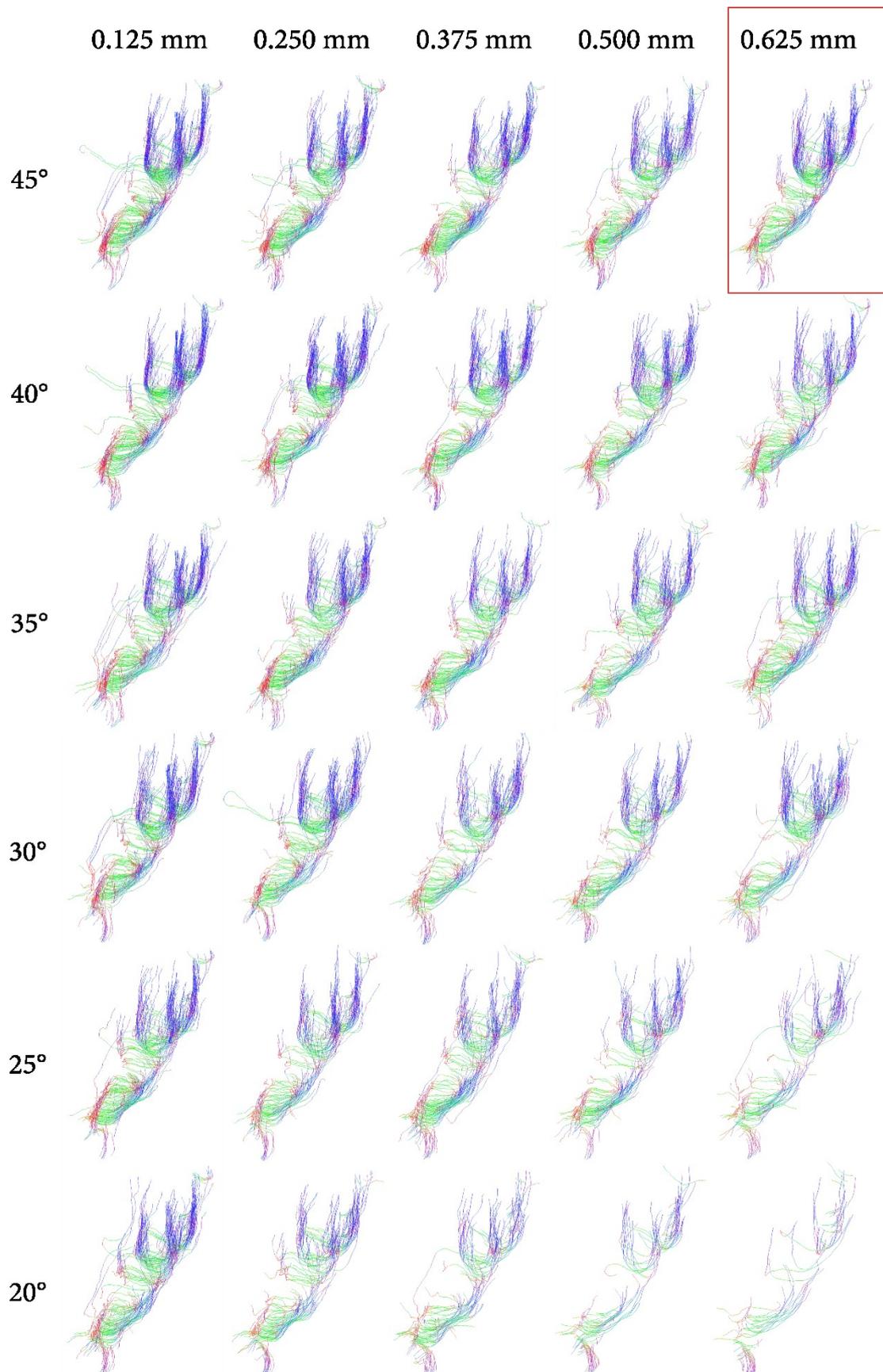


Figure 72 : Fibres en U du sillon central gauche du sujet HCP 100206 en vue de dessus (extrémité ventrale à l'avant plan) obtenues à partir d'un tractogramme cerveau entier de  $10^5$  streamlines généré par tractographie probabiliste (iFOD2) en faisant varier les valeurs de pas d'intégration (colonnes) et d'angle entre deux directions successives (lignes). La configuration par défaut de Mrtrix est encadrée en orange.

Afin de tester la reconstruction des fibres en U selon les paramètres de tractographie à l'aide du logiciel Mrtrix et de l'algorithme iFOD2, nous proposons le protocole ci-dessous. Il n'a pas été mis en œuvre au cours de ces travaux de thèse mais nous le suggérons à titre d'amélioration future.

Générer un nombre  $N$  de graines de façon aléatoire uniforme ou uniforme équirépartie sur le maillage de l'interface gris-blanc (p. ex. fonctions *sample\_surface* et *sample\_uniform* de la bibliothèque python trimesh (Dawson-Haggerty et al. 2019)) dépendant de l'aire de la zone centrale (gyrus précentral et postcentral) selon une densité surfacique  $d=100$  graines. $\text{mm}^{-2}$ . La génération des graines depuis un maillage plutôt que depuis l'interface volumique cortex/substance blanche via la fonctionnalité *SeedTest* de Mrtrix permet d'avoir directement accès aux normales des triangles auxquels appartiennent graines, information pertinente pour l'ajout de contraintes d'initialisation ou de terminaison de la tractographie.

Générer pour chaque graine  $N_s = 10000$  streamlines afin d'assurer un échantillonnage pertinent de la f-ODF lors des premiers pas de tractographie. Ceci est réalisé par tirage aléatoire dans une sphère de centre de coordonnées la graine surfacique et de rayon infinitésimal ( $R=0.00001$ ), Mrtrix ne permettant pas de contrôler le placement des graines. Les streamlines sont générées pour respecter la condition en U à partir de volumes de contrainte à la résolution de l'IRM T1w générés à partir du maillage.

Construire une matrice de connectivité à partir de la parcellisation en vertex du maillage. Un seuillage de la carte de DPF permet à partir de cette carte de connectivité d'en construire une autre séparant crêtes des gyri et fond de sillons.

### 6.3.4.4 Filtrage du tractogramme

#### 6.3.4.4.1 COMMIT

Les tractogrammes obtenus ont été filtrés dans le cadre du paradigme *Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography* (COMMIT) (Daducci et al. 2013, 2015) qui estime la contribution d'une fibre d'un tractogramme au signal par rapport à un modèle local direct. Le modèle direct choisi est le modèle *Stick-Zeppelin-Ball* (Panagiotaki et al. 2012) avec les paramètres par défaut, recommandés sur le site de COMMIT<sup>73</sup> et utilisés dans (Daducci et al. 2015, 2016) à savoir :

- diffusivité parallèle (stick) =  $1.7 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
- fraction intracellulaire = 0.7
- diffusivités isotropes =  $1.7 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ,  $3.0 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

---

<sup>73</sup> <https://github.com/daducci/COMMIT>

Les tractogrammes, contenant après filtrage à l'aide de COMMIT contenant en moyenne un million de streamlines soit un facteur de compression de cinq.

Afin de filtrer le tractogramme généré par tractographie locale, nous avons choisi de nous appuyer sur la technique de filtrage COMMIT. D'autres techniques de filtrage existent notamment les méthodes SIFT (Smith et al. 2013, 2015a). Cette dernière a l'avantage de ne pas nécessiter le choix d'un modèle local direct du signal qui est susceptible d'affecter la qualité du signal en cas d'incompatibilité avec le modèle utilisé pour générer le tractogramme et permet de filtrer des tractogrammes extrêmement volumineux (100 millions de streamlines dans (Smith et al. 2015b). Toutefois le critère d'arrêt du filtrage reste empirique et l'optimisation étant itérative, elle ne garantit pas d'obtenir un optimum global (Daducci et al. 2015). Enfin COMMIT attribuant un poids à chaque streamline, ce dernier peut être utilisé comme mesure de volume pour une streamline<sup>74</sup>. Comme décrit et discuté dans (Daducci et al. 2016), le paradigme utilisé par COMMIT n'est pas exempt de limitations : la méthode est fortement affectée par les streamlines manquantes, les streamlines terminant dans la substance blanche et la compatibilité du modèle avec le signal. Les quantités microstructurales dérivées sont également susceptibles d'être perturbées par l'inhomogénéité du signal. Afin de limiter les sources possibles de biais nous avons pris soin de :

- Limiter le nombre de streamlines à cinq millions afin de ne pas devoir utiliser des techniques de régularisation notamment par norme  $L_1$  qui ont tendance à supprimer les streamlines ayant des trajectoires similaires, les poids attribués à ces dernières étant dilué (Daducci et al. 2016).
- Corriger l'inhomogénéité du signal des données prétraitées par le HCP.
- Utiliser la version contrainte par l'anatomie de la tractographie afin de supprimer les streamlines stoppant prématurément dans la substance blanche.
- Utiliser le modèle Stick-Zeppelin Ball avec des paramètres identiques à ceux utilisés dans (Daducci et al. 2016).
- Générer les pics d'orientation utiles pour le compartiment extra-cellulaire à partir de la FOD de la substance blanche ce qui permet une orientation plus consistante dans les zones de volume partiel.

DADUCCI et coll. ont reporté dans (Daducci et al. 2016) que le filtrage d'un tractogramme issu de la tractographie locale améliorerait la plausibilité biologique du tractogramme tout en soulignant que COMMIT ne permettait pas de recouvrer des volumes biologiquement plausibles pour les compartiments intra-axonal et extra-axonal dans des régions majeures de la substance blanche repérées par des flèches blanches sur la Figure 73

---

<sup>74</sup> Le poids obtenu dépend implicitement de la taille de voxel du volume considéré.

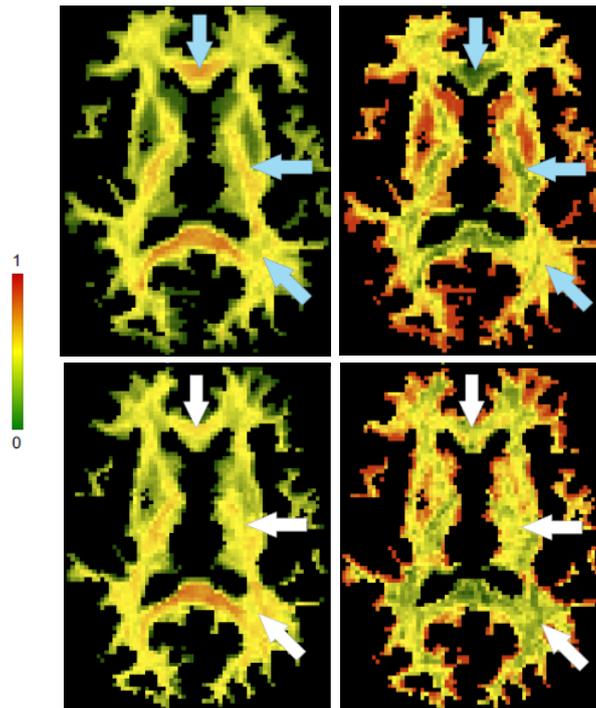


Figure 73 : Volumes des compartiments intra-axonal (colonne de gauche) et extra-axonal (colonne de droite) sur un tractogramme obtenu par tractographie globale (haut) et par tractographie locale probabiliste iFOD2 (bas). Les flèches bleu et blanche pointent respectivement des zones où la reconstruction est biologiquement pertinente ou non. Figure adaptée de (Daducci et al. 2016).

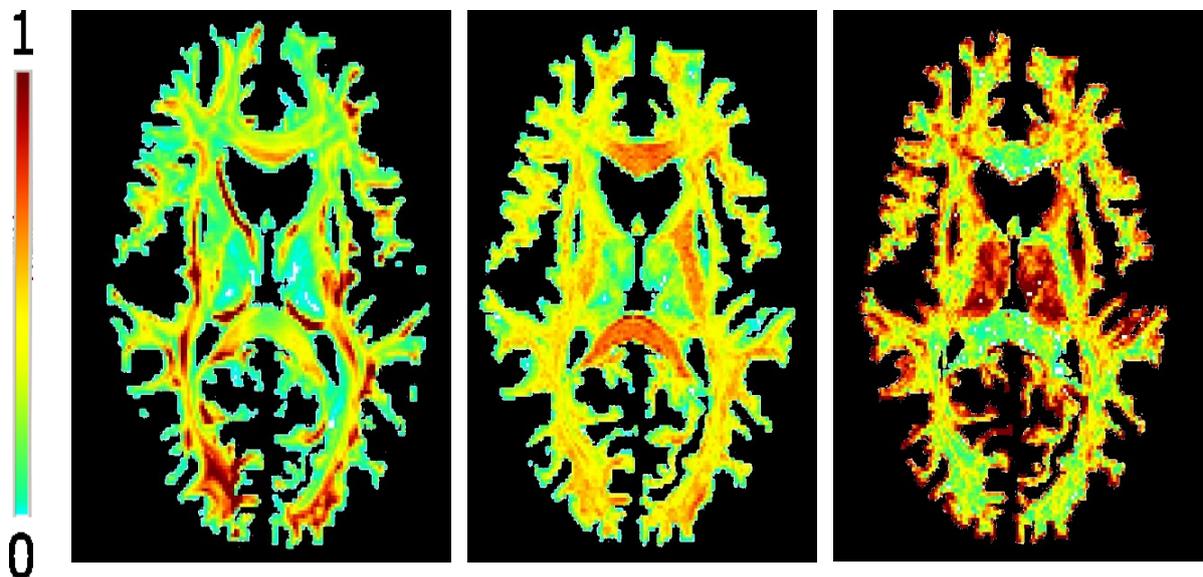


Figure 74 : Effet du filtrage par COMMIT avec modèle Stick-Zeppelin-Ball et initialisation du compartiment extra-axonal à l'aide des pics de la f-ODF de la substance blanche (MSMT-CSD), sujet HCP 102006, coupe axiale. Gauche : Densité de fibres avant le filtrage ; Centre : Poids du compartiment intra-axonal (fibres) après filtrage Droite : Poids du compartiment extra-axonal après filtrage. La somme des poids des compartiments n'est pas nécessairement unitaire (contrainte non imposée dans le modèle). Le masque utilisé pour restreindre le domaine d'utilisation pourrait toutefois être amélioré (substance grise sous-corticale incluse dans le masque).

La Figure 74 illustre, pour un sujet issu de l'ensemble sélectionné, l'effet du filtrage suivant le paradigme COMMIT. On observe que dans les zones fléchées comme incorrectes par Daducci notamment le corps calleux, le filtrage semble, pour ce sujet, relativement pertinent par comparaison avec les résultats obtenus pour la tractographie globale. Ce relativement bon comportement du filtrage est peut-être dû à l'initialisation depuis l'interface de la substance blanche, aux contraintes anatomiques ainsi qu'à la considération de l'ensemble des données d'acquisition (contre une seule sphère dans (Daducci et al. 2016)) ce qui permet potentiellement d'inclure plus de streamlines donc disposer d'un dictionnaire plus riche tout en ne devant pas recourir à un terme de régularisation.

À noter qu'aucun filtrage géométrique ou topologique p. ex. (Garyfallidis et al. 2012; Guevara et al. 2017; Wang et al. 2018) n'a été effectué préalablement au filtrage avec COMMIT pour supprimer les fibres isolées et ou géométriquement incohérentes. Ce point pourrait constituer un facteur d'amélioration du post-traitement des tractogrammes mis en place afin de réduire le nombre de streamlines biologiquement aberrantes telles que les streamlines longues effectuant des boucles, les streamlines isolées qui ont potentiellement un impact sur le filtrage avec COMMIT (Daducci et al. 2016). La classification des streamlines en faisceaux permettrait d'appliquer une stratégie de régularisation à ce niveau (Schiavi et al. 2019).

#### **6.3.4.4.2 Sélection des faisceaux d'association**

Un filtrage complémentaire a été réalisé dans le cadre de cette étude afin de ne sélectionner que les faisceaux d'association de la substance blanche. En se basant sur les segmentations volumiques des régions sous-corticales produites par FreeSurfer et importées dans BrainVISA, les streamlines de projection ont été écartées du tractogramme. Les streamlines connectant les deux hémisphères ont également été écartées à partir des masques binaires des substances grise et blanche par hémisphère. Enfin, un premier filtrage volumique des fibres intra-corticales est effectué à partir du masque (binaire) de la substance grise corticale. Ce filtrage volumique permet de réduire le temps de calcul pour les traitements par hémisphère (p. ex. projection des fibres sur le maillage). Les extrémités des streamlines conservées ont ensuite été projetées sur les points du maillage blanc par minimisation de la distance euclidienne<sup>75</sup>.

---

<sup>75</sup> Au moment du traitement des tractogrammes, nous n'avions pas d'implémentation efficace de la projection sur les triangles d'une surface et de calcul de l'intersection d'une fibre avec le triangle d'un maillage par lancé de rayon comme permis par la bibliothèque python `trimesh` (<https://github.com/mikedh/trimesh>). Une projection par minimisation de la distance euclidienne avait alors été préférée pour des raisons de temps de calcul. La technique de filtrage décrite dans la section 5.2.1 n'a par conséquent, pas été appliquée sur l'ensemble des streamlines préfiltrées d'un hémisphère.

## 6.4 Espaces de connectivité

### 6.4.1 Construction

La méthodologie décrite dans le chapitre 5 a été appliquée pour construire l'espace de connectivité du sillon central de chacun des cent sujets de l'étude à partir des tractogrammes contenant les faisceaux d'association par hémisphère :

1. Une première sélection des fibres en U a été réalisée à partir des régions d'intérêt surfacique construites dans la section 6.3.3.3.
2. Les fibres en U obtenues ont ensuite été filtrées selon la méthode décrite dans la section 5.2.1 afin de supprimer les fibres/composantes intra-corticales des fibres. Toutefois par rapport à la description qui avait été faite précédemment, la méthode a été modifiée de la façon suivante : pour chaque fibre le nombre d'intersections avec le maillage est calculé en se fondant sur la distance signée des points de la streamline au maillage. Une streamline ayant plus de deux intersections est systématiquement supprimée (au lieu de découper la streamline pour obtenir un nombre maximum d'intersection de deux), une streamline ayant deux intersections avec le maillage et dont les extrémités sont dans la substance blanche est également supprimée. Les autres cas sont traités de façon identique à la description faite dans la section 5.2.1.
3. Les fibres obtenues sont ensuite filtrées sur leur longueur, les fibres de longueur inférieure à 2.50 mm (longueur minimale d'une streamline dans le processus de tractographie contraint) sont supprimées. Ceci permet de gérer le cas de fibres majoritairement intra-corticales ayant une extension de plus de deux points dans la substance blanche et qui après découpe ne remplissent plus la condition minimum de longueur.
4. Les fibres en U reprojctées sur les points du maillage selon la méthode détaillée dans la section 5.2.1, sont alors resélectionnées à partir des régions d'intérêt surfaciques afin de gérer le cas (très peu probable) où le point le plus proche de l'intersection exacte d'une streamline avec le maillage est différent de celui obtenu par minimisation de la distance euclidienne (streamlines qui longent le maillage dans la substance grise).
5. Après visualisation des fibres obtenues, un deuxième filtrage sur la longueur de ces dernières a été effectué afin de supprimer les fibres aux trajectoires aberrantes p. ex. fibres effectuant des boucles. Un seuil correspondant à la valeur du quatre-vingt-dix neuvième percentile de la distribution empirique de la longueur des streamlines a été appliqué correspondant en moyenne à une valeur de 85 mm. Cette valeur est supérieure à la valeur maximale de 30 mm pour une fibre en U assumée par (Schuz and Braitenberg 2002) Toutefois la distance géodésique surfacique entre les deux lignes de crêtes du sillon central

atteint dans la zone de la main du sillon central une valeur moyenne de 45mm. Ceci suppose que les fibres en U de cette zone ne peuvent connecter les deux crêtes des gyri à cette position et doivent nécessairement posséder une extrémité sur les parois du sillon central. Les fibres en U reportées par CATANI et coll. (Catani et al. 2012) par dissection ne seraient alors pas des fibres en U mais des fibres d'association longues. Une autre hypothèse serait que le seuil proposé par (Schuz and Braitenberg 2002) sous-estime la longueur d'une fibre en U. ROMAN et coll., (Román et al. 2017), adoptent quant à eux un seuil supérieur de longueur des fibres en U est égal à 85 m similaire à la valeur moyenne du seuil imposé.

À partir des fibres en U filtrées, 200 profils de connectivité ont été obtenus. La position du pli de passage fronto-pariétal médian amer anatomique du sillon central, exprimée sur les lignes de crête des gyri est ajouté dans l'espace de connectivité comme illustré sur les Figure 75, Figure 76. Afin d'améliorer la correspondance interindividuelle, les positions des PPFM ont été alignées entre les sujets sur la position moyenne du PPFM (indépendamment de l'hémisphère) par reparamétrisation affine par morceaux comme décrit dans (Coulon et al. 2011). Les profils de connectivité des sillons centraux d'un sujet tiré au hasard ainsi que les streamlines en U correspondantes sont illustrés Figure 75. Les profils de connectivité de groupe de l'hémisphère gauche et de l'hémisphère droit sont obtenus à partir des cent profils individuels (cf. Figure 76).

## 6.4.2 Profils de connectivité de groupe par hémisphère

Les profils de connectivité des sillons centraux gauche et droit révèlent, au niveau du groupe, une organisation similaire entre les hémisphères, les zones de fortes densité de fibres étant situées à proximité de la diagonale de l'espace avec trois zones majeures de fortes concentrations de fibres : 1) à proximité de l'extrémité ventrale 2) de l'extrémité dorsale du sillon 3) dans la région centrale située dorsalement au PPFM. Les zones de densité les plus importantes sont par ordre décroissant la zone de l'extrémité dorsale, de l'extrémité ventrale, la zone centrale de la partie centrale, la zone dorsale de la partie centrale et enfin la zone situé à proximité immédiate du PPFM (croix bleu sur la Figure 76). Les maxima locaux principaux des densités de fibre non normalisées apparaissent qualitativement à des positions similaires entre les hémisphères et sont, à l'exception notable du maxima local situé à proximité du PPFM, localisés proches de la diagonale de l'espace de connectivité. On observe, qualitativement un nombre plus élevé de streamlines dans l'ensemble des zones de forte densité de l'hémisphère gauche, hémisphère controlatéral à la main dominante, à l'exception de la zone dorsale. Cette différence est particulièrement visible pour le cluster dorsal de la zone centrale du sillon.

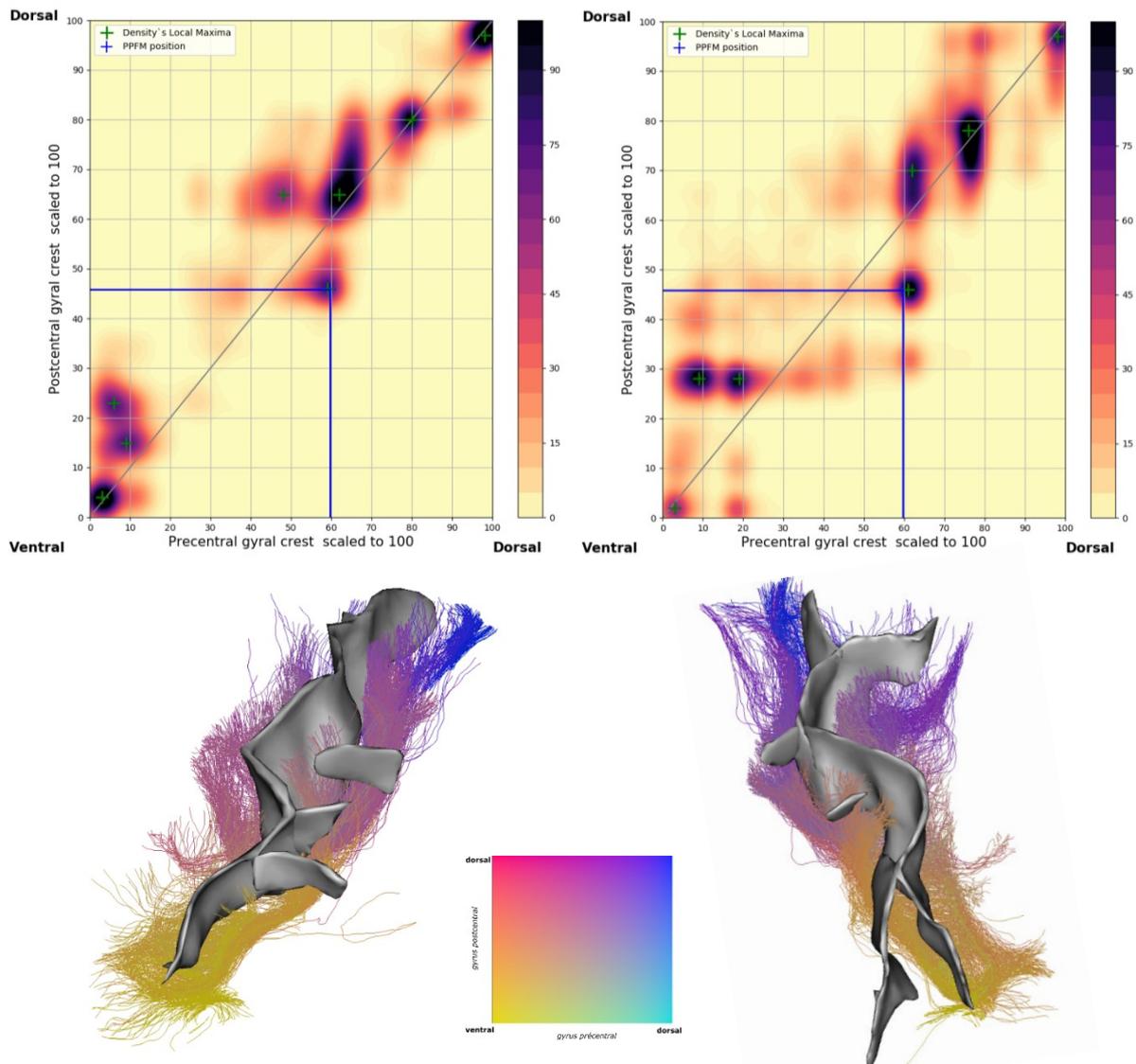


Figure 75 : Haut : Profils de connectivité court des sillons centraux gauche (gauche) et droit (droite) du sujet 118730 après alignement de la position du PPFM sur la position moyenne du PPFM au niveau du groupe, hémisphères confondus (croix bleu). La distribution spatiale des streamlines est estimée par interpolation à noyau gaussien de matrice de covariance scalaire, d'écart type  $\sigma = 5$  et dépend du nombre de streamlines. Les maxima locaux détectés sur un 2-voisinage et de valeur supérieure à 20 pourcent de la valeur du maxima global sont représentés par une croix verte. Bas : Streamlines en U du sillon central gauche (gauche) et droit (droite) du sujet 118730. Le sillon central. Les streamlines sont colorées par les coordonnées de leurs terminaisons selon la carte de couleur bidimensionnelle (centre).

Ces observations qualitatives semblent cohérentes avec les faisceaux obtenus par tractographie et confirmés par dissection par Catani et coll. (Catani et al. 2012) : trois faisceaux connectant des régions homologues dans la région de la main, un faisceau à l'extrémité dorsale dans la région du paracentral, et deux faisceaux à proximité de l'extrémité ventrale . Les cartes de groupes obtenues par interpolation avec un noyau gaussien d'écart type 5 ne permettent pas de distinguer deux faisceaux dans l'extrémité dorsale ce qui suggère que ces faisceaux sont proches en termes d'extrémités et/ou variables entre les individus.

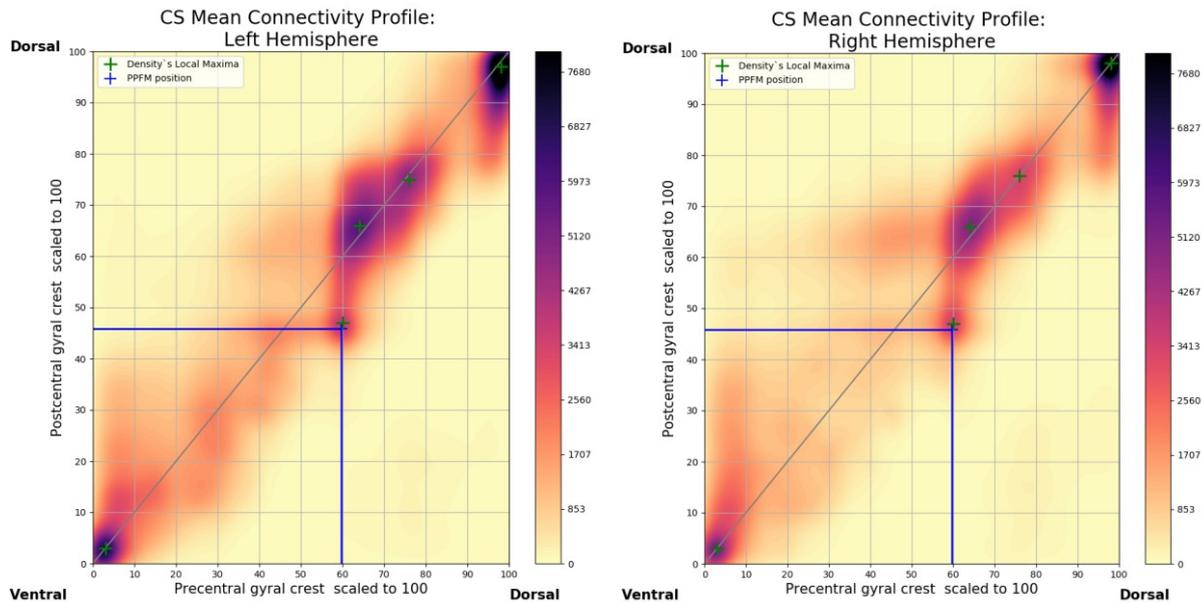


Figure 76 : Profils de connectivité du sillon central gauche et droit construits à partir des profils des 100 sujets de l'étude. La position des PPFM est identique entre les sujets et les hémisphères. Le profil continu est obtenu par interpolation par noyau gaussien de matrice de covariance scalaire et d'écart type  $\sigma = 5$  et dépend du nombre de streamlines. Les maxima locaux détectés sur un 2-voisinage et de valeur supérieure à 20 pourcent de la valeur du maxima global sont représentés par une croix verte.

### 6.4.3 Construction de faisceaux au niveau du groupe

Les profils de connectivité de groupe font apparaitre des zones de forte concentration de fibres aux extrémités ventrale et dorsale de l'espace de connectivité du sillon central ainsi que dans la partie centrale à proximité de la diagonale comme visible sur la Figure 76. Afin de préciser l'extension spatiale et le nombre de ces zones de fortes densité de fibres nous proposons de classifier les points de l'espace de connectivité afin de dégager des faisceaux, fondés sur la coordonnée selon l'axe principal du sillon des extrémités des fibres. Les profils de groupe des hémisphères gauche et droit ont été classifiés

séparément. Pour ce faire, nous nous sommes appuyé sur l'implémentation disponible dans la bibliothèque python scikit-learn (Pedregosa et al. 2011) de l'algorithme *Density Based Spatial Clustering of Applications with Noise* (DBSCAN) (Ester et al. 1996). Cette algorithme a été sélectionné en se fondant sur un article de revue des méthodes de classification des données selon leur type (Xu and Tian 2015). L'algorithme DBSCAN permet en effet d'exhiber des classes de tailles d'effectifs différentes aux géométries non nécessairement planes et convexes. De plus l'algorithme DBSCAN permet de tenir compte du bruit dans les données (p. ex. fibres isolées dans l'espace de connectivité). Enfin l'algorithme DBSCAN est adapté au traitement de grand volume de données, à titre d'exemple, le profil de groupe d'un hémisphère contient environ  $3 \times 10^5$  points.

Le principe de DBSCAN est le suivant : les points situés dans des zones de fortes densités (points centraux), c'est-à-dire contenant au moins *min\_sample* points dans un disque de centre le point considéré et de rayon  $\epsilon$  sont itérativement identifiés ; avec *min\_sample* et  $\epsilon$  les deux paramètres principaux de l'algorithme. Chaque point central constitue une classe qui est propagée par exploration du voisinage. Un point du voisinage qui est également un point central est ajouté à la classe. Dans le cas d'un point du voisinage non central (point à faible densité) ce dernier est inclus dans la classe mais son voisinage n'est pas exploré. Les points n'appartenant pas à une classe associée à un point central sont labélisés comme du bruit Ce fonctionnement implique que deux classes ayant des densités distinctes ne puissent être distinguées dès lors qu'elles sont situées à une distance inférieure à  $\epsilon$  l'une de l'autre. Le terme epsilon correspond donc idéalement à la distance minimale séparant deux classes mais également à la taille du disque sur lequel est estimée le caractère central d'un point.

Pour notre application, la valeur du paramètre  $\epsilon$  a été fixée à 3 en suivant l'heuristique proposée dans (Ester et al. 1996) pour les données d'un espace bidimensionnel. La valeur du paramètre *min\_sample* a quant à elle été fixée par exploration de l'espace  $I = [500, 100000]$  avec un pas de 100 (pour  $\epsilon = 3$ ), comme la plus petite valeur d'un ensemble glissant de 5 valeurs consécutives conduisant à une évolution régulière des frontières des classes obtenues et ce pour chaque hémisphère.

Deux évolutions de l'algorithme DBSCAN, l'algorithme OPTICS (Ankerst et al. 1999) et une version hiérarchique de DBSCAN (HDBSCAN) (Campello et al. 2013) ont été proposées afin de permettre l'estimation de classes avec des densités différentes et de façon liée de s'affranchir du paramètre d'échelle epsilon. L'implémentation de la méthode HDBSCAN proposée par McINNES et coll. (McInnes et al. 2017) a été testée sur les mêmes données. Cependant, malgré les explications détaillées fournies pour guider la sélection des paramètres de l'algorithme<sup>76</sup>, nous ne sommes pas parvenus à obtenir des classes stables ces dernières étant fortement dépendantes de la valeur du paramètre *min\_sample*. Il a donc été choisi de se restreindre à l'algorithme DBSCAN avec les paramètres précédemment fixés. La limitation principale des algorithmes de classification fondés sur la densité de points, réside dans la dépendance au paramètre *min\_sample*. Ceci est

---

<sup>76</sup> [https://hdbscan.readthedocs.io/en/latest/parameter\\_selection.html](https://hdbscan.readthedocs.io/en/latest/parameter_selection.html)

particulièrement important pour la classification par hémisphère, l'hémisphère gauche d'un sujet présentant en moyenne un nombre plus important de fibres que l'hémisphère droit.

Pour les valeurs des paramètres  $\epsilon = 3$  et  $min\_sample = 12000$ , trois classes ont été obtenues de façon bilatérale qui correspondent aux zones de fortes densités observées

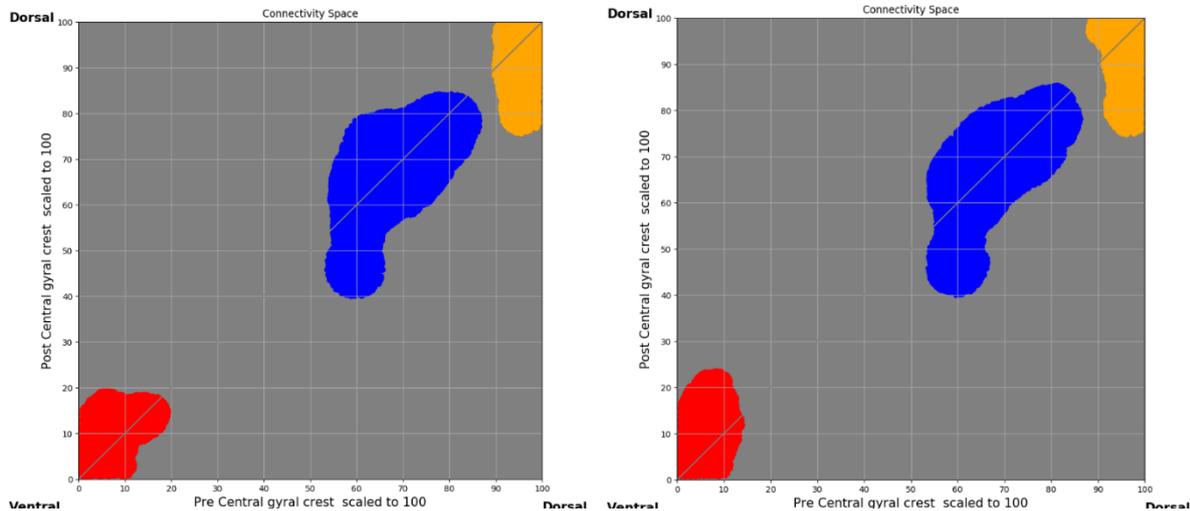


Figure 77 : Classes résultant de la classification avec DBSCAN des fibres de l'espace de connectivité courte du sillon central gauche (gauche) et droit (droite). Le nombre de classes est identique entre les deux hémisphères et leurs frontières sont similaires.

respectivement aux extrémités ventrale et dorsale et dans la zone centrale. Les contours des classes obtenues sont similaires entre hémisphères particulièrement pour la classe centrale (bleu) et la classe dorsale (jaune). Toutefois, les trois *zones de fortes densité* qualitativement observées sur le profil de densité de fibres dans la zone centrale n'ont pas été distinguées. La valeur des paramètres epsilon et min\_sample utilisé n'est vraisemblablement pas adaptée pour distinguer ces classes spatialement très proches. ESTER et coll. (Ester et al. 1996) recommandent alors d'isoler les points et de relancer la classification en modifiant les paramètres. Toutefois, DBSCAN étant susceptible de générer une classe contenant les fibres classifiées comme bruit, nous avons préféré partitionner la classe centrale de chacun des deux profils de groupe (un par hémisphère) en utilisant un modèle de mélange gaussien à trois composantes (implémentation de scikit-learn, paramètres par défaut). Le nombre de composantes a été fixé à trois car cela correspond au nombre de maxima de densité visibles et détectables automatiquement dans l'hémisphère gauche pour une interpolation par noyau gaussien de matrice de covariance scalaire d'écart type cinq (cf. Figure 76). Les cinq classes obtenues ont été triées selon la coordonnée sur la ligne du gyrus précentral de leur centroïde et ont été rétro-propagées dans l'espace de connectivité individuel de chacun des sujets (position native du PPFM). Les centroïdes des classes dans les espaces natifs ont été obtenus par moyennage des points contenus dans la classe.

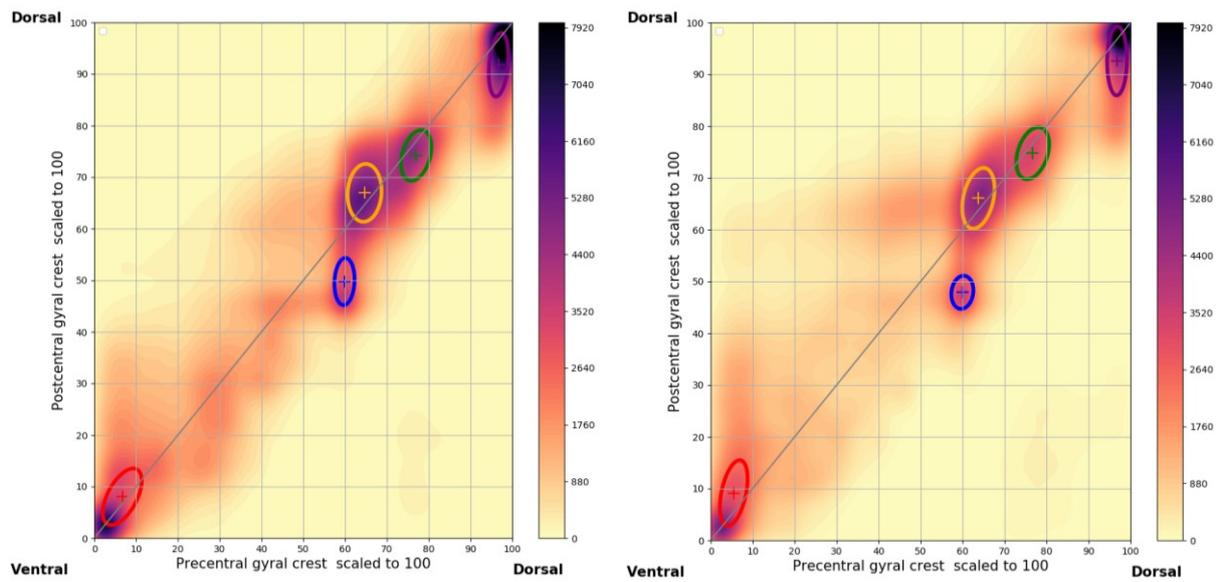


Figure 78 : Les cinq faisceaux obtenus bilatéralement par classification en deux temps des points de l'espace de connectivité de groupe. Les faisceaux sont représentés par la position moyenne et la matrice de covariance de la classe.

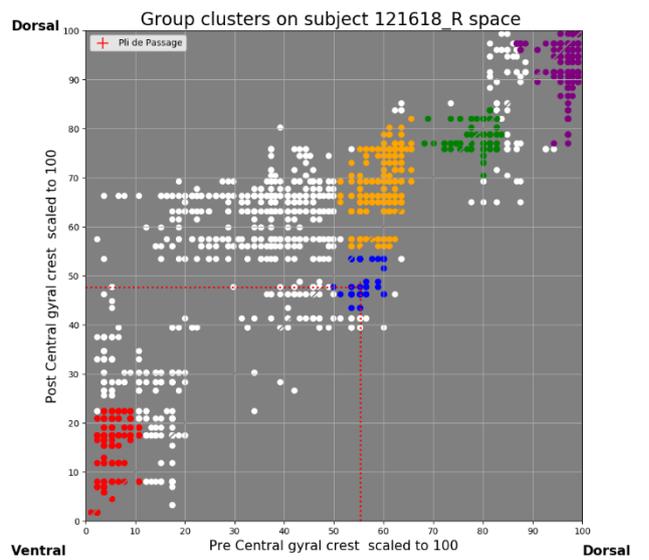
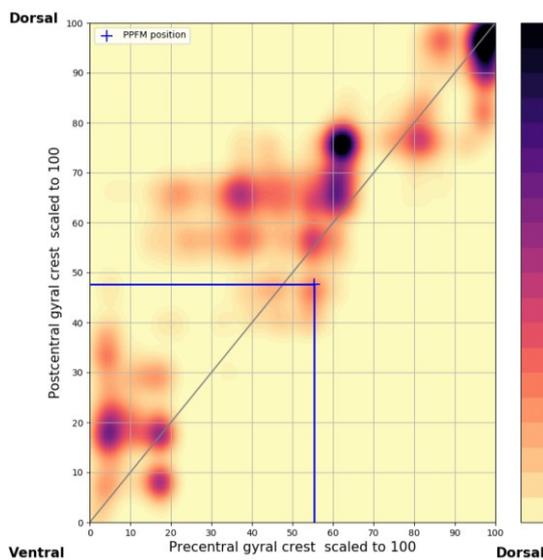
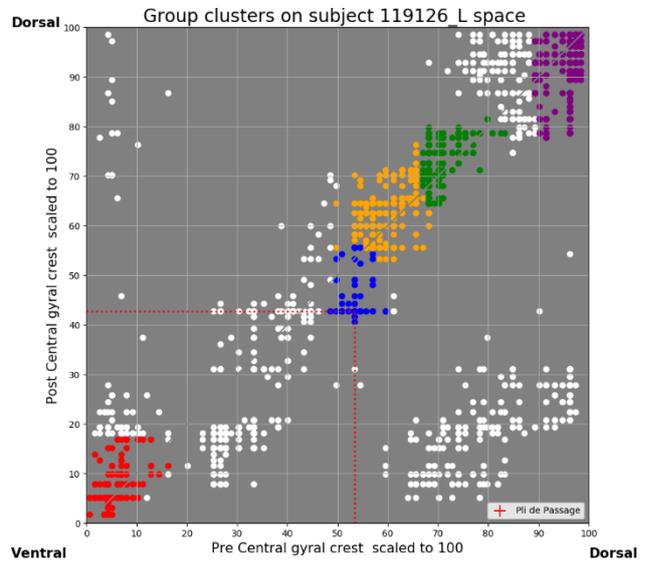
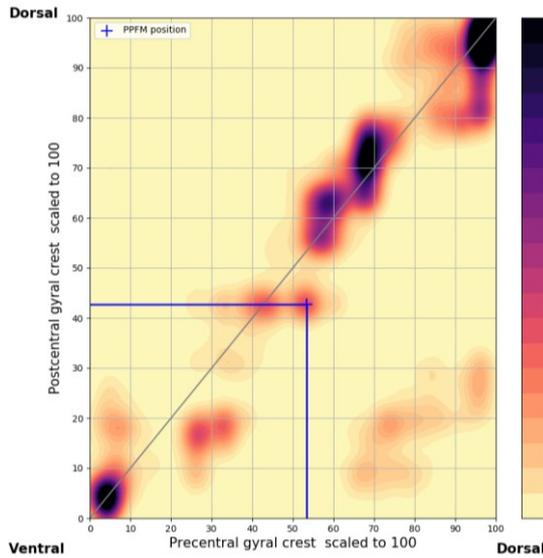
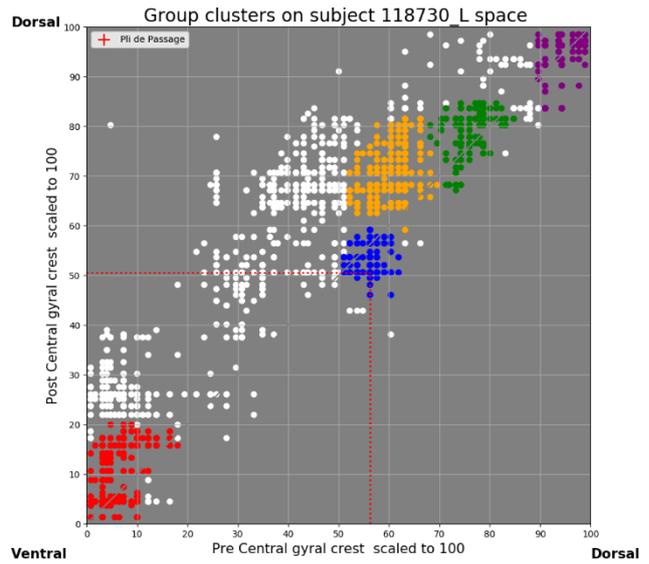
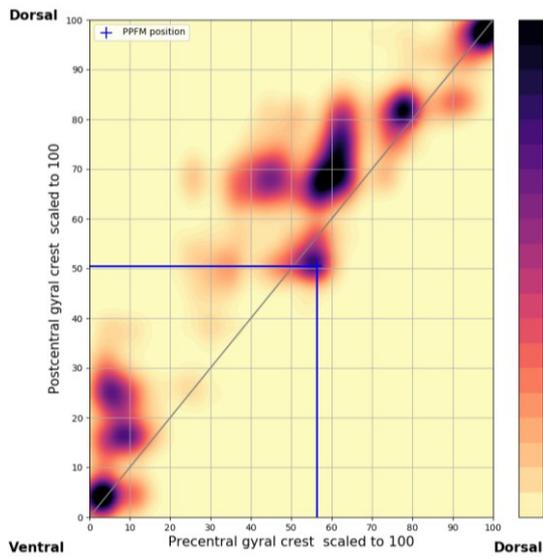


Figure 79 : Gauche : Densités de trois hémisphères Droite : Faisceaux délimités au niveau du groupe retropropagés dans l'espace sujet. Les deux premières lignes illustrent un cas dans lequel la classification de groupe fait sens au niveau de l'hémisphère d'un sujet, tandis que la dernière ligne illustre un cas pour lequel la classification est moins pertinente. Les faisceau 1 et 5 sont situés respectivement à l'extrémité ventrale et dorsale du sillon central.

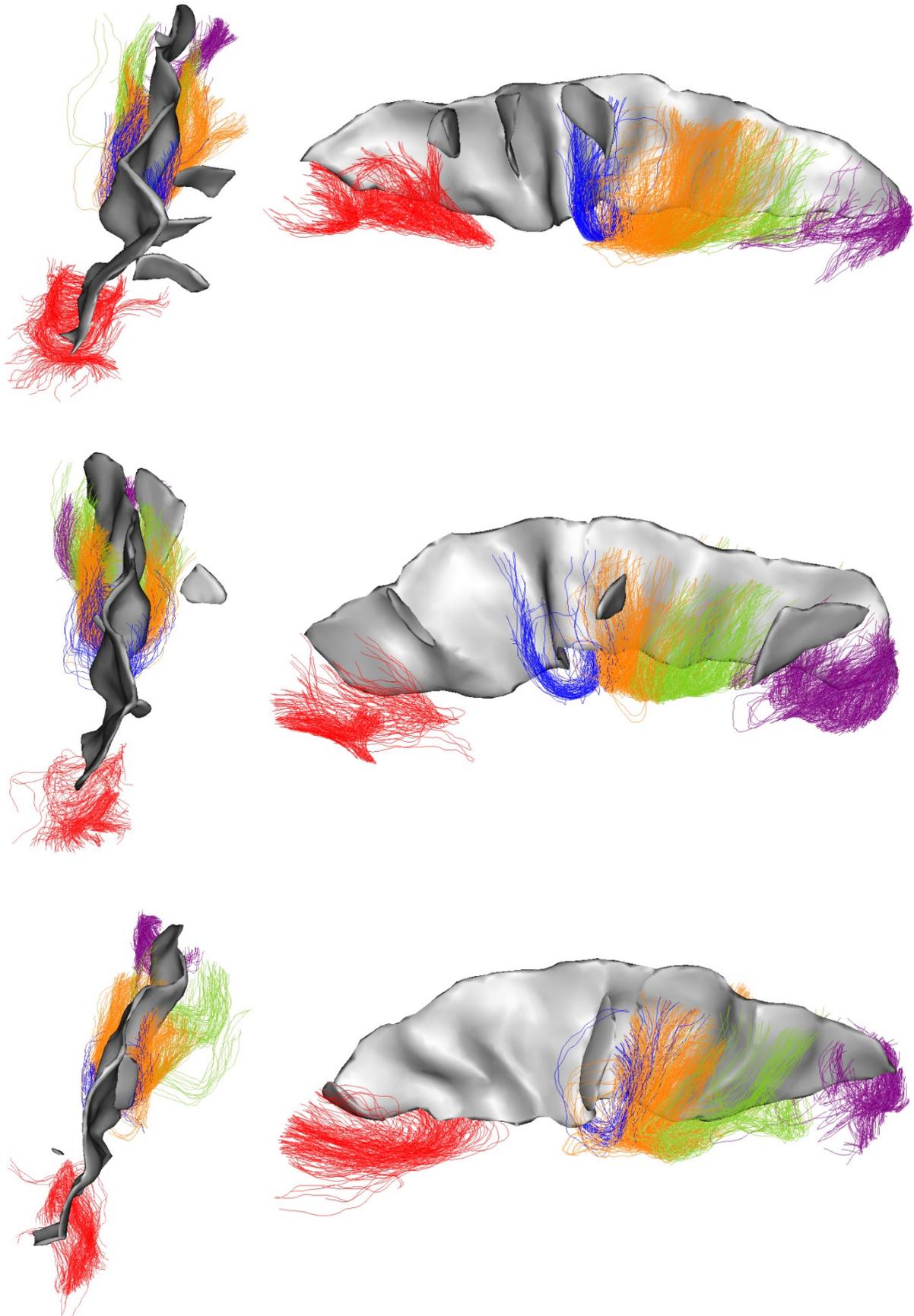


Figure 80 : Faisceaux en U du sillon central définis au niveau du groupe par classification et retropropagés dans l'espace sujet. Gauche : Vue latérale du sillon. Droite : Vue orthogonale à l'axe principale du sillon, l'extrémité ventrale du sillon est située à gauche. Les illustrations correspondent aux espaces de connectivité des hémisphères de la Figure 79. Faisceaux 1 (rouge), 2 (bleu), 3 (jaune), 4 (vert), 5 (violet). Les faisceau 1 et 5 sont situés respectivement à l'extrémité ventrale et dorsale du sillon central.

## 6.4.4 Caractérisation quantitative des faisceaux

Dans une section précédente, nous avons décrit qualitativement les profils de connectivité de groupe du sillon central gauche et droit. Dans cette section, nous utilisons les faisceaux dérivés de la classification des profils de groupe pour caractériser la connectivité du sillon central en fonction de traits phénotypiques tels que le sexe, les scores de latéralité et de dextérité manuelle.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Jamovi<sup>77</sup> et le module python statsmodels 0.9.0 (Seabold and Perktold 2010). Le score de latéralité manuelle dont les valeurs sont comprises entre 50 et 100 pour notre échantillon a été recodé en une variable catégorielle à deux niveaux (faible : [50,85], n=57 ; élevé : ]85,100], n=53) divisant l'échantillon en sujets fortement et faiblement droitiers. Le nombre de streamlines en U a été comptabilisé par faisceau et par hémisphère. Le volume d'un faisceau a été défini comme le volume en mm<sup>3</sup> des voxels contenant au moins une streamline appartenant au faisceau. Les coefficients d'asymétrie interhémisphérique normalisés AC (p. ex. (Cykowski et al. 2008; Catani et al. 2012)) du nombre de streamlines, du volume des faisceaux, ont été calculés à partir de la formule  $AC = 2 \times (R - L) / (R + L)$  où  $R$  et  $L$  réfèrent à une même grandeur mesurée respectivement dans les hémisphères droit et gauche. Une valeur négative indique une valeur plus importante dans l'hémisphère gauche, une valeur nulle l'absence d'asymétrie.

Une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA-RM) a été utilisée pour évaluer l'interaction entre l'hémisphère (hémisphère gauche, hémisphère droit), la catégorie de latéralité manuelle (droitier faible ou élevé), le sexe (homme, femme) et la position du centroïde dans l'espace des individus de chacun des cinq faisceaux. Les deux coordonnées du centroïde ont été traitées séparément. La même analyse a été effectuée sur la position relative des centroïdes par rapport au PPFM pour évaluer l'influence de la position du PPFM sur la position des faisceaux.

Une analyse de variance a été utilisée pour évaluer l'interaction entre la latéralité manuelle (droitier faible ou élevé), le sexe (homme et femme) et l'asymétrie du nombre de streamlines pour chacun des faisceaux. La taille d'effet des ANOVA a été calculée à l'aide de l'indice éta-carré partiel ( $\eta_p^2$ ) et les résultats ont été présentés en utilisant la somme des carrés de type 3.

Un modèle linéaire a été utilisé pour étudier l'association entre le nombre de fibres de chacun des trois faisceaux de la zone centrale du sillon central gauche et le score de dextérité manuelle ajusté en fonction de l'âge et du sexe. Le score de dextérité manuelle résulte du test dit *9-holes PegBoard* (Mathiowetz et al. 1985) qui mesure la dextérité fine dans la main dominante. Le score a été normalisé à l'aide de la tranche d'âge appropriée de l'échantillon de normalisation du HCP (tranches d'âge 18-29 ou 30-35 ans) ; un score de 100 indique une performance à hauteur de la moyenne nationale. Un modèle similaire

---

<sup>77</sup> <https://www.jamovi.org>

a été utilisé pour évaluer l'association entre l'asymétrie du nombre streamlines dans les trois faisceaux de la zone centrale et un score de force en mettant le sexe en covariable. Le score de force fourni par le HCP représente la force relative générée par la main dominante. Le score de force a été normalisé par rapport à la même tranche d'âge que celle décrite précédemment ; un score de 100 indique une performance à hauteur de la moyenne nationale. Pour plus d'informations sur les scores de dextérité et de force, voir le fichier dictionnaire fourni par le HCP<sup>78</sup>.

Toutes les statistiques rapportées utilisaient un niveau de significativité,  $\alpha$ , fixé à 0.05. Des tests Shapiro-Wilks ont été utilisés pour évaluer la normalité des distributions (p. ex. asymétries, résidus des analyses de variance et modèles linéaires). L'homogénéité de l'hypothèse de variance de l'analyse de variance a été évaluée à l'aide du test de Levene. L'importance des asymétries a été évaluée à l'aide d'un test t de Student ou d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney selon le résultat du test de normalité. Des comparaisons post-hoc d'ANOVA et d'ANOVA à mesures répétées ont été effectuées avec des valeurs p corrigées pour comparaisons multiples par la méthode de Bonferroni. Les résultats des tests post-hoc ont été indiqués sur le formulaire  $t(dof)=...,p=.,n.$  où n représente le nombre de tests effectués. Un nombre entier de degrés de liberté indique que le test de Student a été utilisé alors qu'un nombre décimal de degrés de liberté (*dof*) indique que le test de Welch a été utilisé.

---

<sup>78</sup> <https://wiki.humanconnectome.org/display/PublicData/HCP+Data+Dictionary+Public-+Updated+for+the+1200+Subject+Release>

## 6.5 Résultats

### 6.5.1 Position des centroïdes

Une ANOVA-RM a été réalisée sur les coordonnées diagonales (Diag\_C) et orthogonales (Orth\_C) des cinq centroïdes pour évaluer l'effet de l'hémisphère, du sexe et de la catégorie de latéralité manuelle. Les résultats par centroïde, de l'extrémité ventrale à l'extrémité dorsale, et par coordonnée sont rapportés ci-dessous.

1. Centroïde 1 :

- Diag\_C : Un effet principal significatif de l'hémisphère ( $F(1,96) = 7.618, p = 0.007, \eta_p^2 = 0.074$ ) a été rapporté de sorte que le centroïde était plus dorsal dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit. Une interaction significative entre la latéralité manuelle et le sexe ( $F(1,96) = 5.376, p = 0.023, \eta_p^2 = 0.053$ ) a été montrée mais aucun des tests post-hoc n'était statistiquement significatif avant correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples ( $p \geq 0.05$ ).
- Orth\_C : Des effets principaux significatifs de l'hémisphère ( $F(1,96) = 11.766, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.109$ ) et de la latéralité manuelle ( $F(1,96) = 10.71, p = 0.03, \eta_p^2 = 0.048$ ) ont été rapportés, la coordonnée orthogonale étant supérieure dans l'hémisphère droit et chez les sujets fortement droitiers.

2. Centroïde 2 :

- Diag\_C : Une interaction significative entre l'hémisphère et le score de latéralité manuelle ( $F(1,96) = 10,824, p = 0,001, \eta_p^2 = 0,101$ ) a été observée. Le centroïde 2 est plus dorsal dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit chez les droitiers à score de la latéralité manuelle élevé ( $t(96) = 5.28, p < 0.001, n = 4$ ) ; mais pas chez les droitiers à score de latéralité manuelle faible ( $t(96) = 1.09, p = 1.00, n = 4$ ). De plus, le centroïde 2 gauche était plus dorsal chez les droitiers à latéralité manuelle élevée que chez les droitiers à latéralité manuelle faible ( $t(185.8) = 2.81, p = 0.02, n = 4$ ) mais aucune différence de position n'a été constatée pour le centroïde 2 droit ( $t(185.8) = -1.39, p = 0.66, n = 4$ ).
- Orth\_C : Un effet principal significatif de l'hémisphère ( $F(1,96) = 64.8992, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.403$ ) a été montré, la valeur absolue de la coordonnée orthogonale du centroïde 2 était supérieure dans l'hémisphère gauche. Une interaction significative entre le sexe et le

score de latéralité manuelle ( $F(1,96) = 10,71, p = 0,036, \eta_p^2 = 0,045$ ) a également été observée : la valeur absolue de la coordonnée orthogonale était plus élevée chez les droitiers à faible latéralité manuelle que chez les droitiers à forte latéralité manuelle chez les sujets masculins ( $t(96) = -2,741, p = 0,028, n = 4$ ) mais pas chez les sujets féminins ( $t(96) = 0,192, p = 1, n = 4$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes pour la coordonnée orthogonale du centroïde 2, et ce quelle que soit la catégorie de latéralité manuelle considérée ; ( $t(96) = -1,876, p = 0,256, n = 4$ ) et ( $t(96) = 1,184, p = 1, n = 4$ ) pour respectivement les sujets à score de latéralité manuelle élevé et faible.

### 3. Centroïde 3 :

- **Diag\_C** : Une interaction significative entre l'hémisphère et le score de latéralité manuelle ( $F(1,96) = 16,965, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,150$ ) a été soulignée. Le centroïde 3 gauche des sujets à forte latéralité manuelle était plus dorsal que le centroïde 3 droit ( $t(96) = 5,003, p < 0,001, n = 4$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les centroïdes 3 gauche et droit chez les sujets à latéralité manuelle plus faible ( $t(96) = 0,500, p = 1, n = 4$ ). De plus, le centroïde 3 gauche était plus dorsal chez les sujets au score de latéralité manuelle élevé que chez les sujets au score de latéralité manuelle plus faible ( $t(190,1) = 3,026, p = 0,012, n = 4$ ). Aucune différence de position significative n'a en revanche été reportée pour le centroïde 3 droit entre les sujets au score de latéralité manuelle élevé et faible ( $t(190,1) = -1,624, p = 0,424, n = 4$ ).
- **Orth\_C** : Un effet principal significatif de l'hémisphère ( $F(1,96) = 11,283, p = 0,001, \eta_p^2 = 0,105$ ) a été montré de sorte que la coordonnée orthogonale absolue était plus élevée dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit. Un effet significatif de l'interaction entre le sexe et la latéralité manuelle ( $F(1,96) = 6,782, p = 0,011, \eta_p^2 = 0,066$ ) a également été signalé. Les sujets à faible latéralité manuelle avaient une coordonnée orthogonale absolue plus élevée que les sujets à la latéralité manuelle élevée ( $t(96) = -3,390, p = 0,004, n = 4$ ), différence observée uniquement chez les sujets de sexe masculin ( $t(96) = 0,210, p = 1, n = 4$ ). Enfin, aucune différence significative pour la coordonnée orthogonale du centroïde 3 n'a été observée entre les sujets de sexe masculin et féminin et ce quelle que soit la catégorie de latéralité manuelle considérée, ( $t(96) = 1,618, p = 0,436, n = 4$ ) et ( $t(96) = -2,113, p = 0,148, n = 4$ ).

4. Centroïde 4 :
  - Diag\_C : Une interaction significative entre l'hémisphère et le score de latéralité manuelle a été observée ( $F(1,96) = 16,935, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,119$ ). Le centroïde 4 gauche était plus dorsal que le centroïde droit chez les sujets à la latéralité manuelle élevée ( $t(96) = 4.147, p < 0.001, n = 4$ ) mais pas chez les sujets à latéralité manuelle faible ( $t(96) = -0.694, p = 1, n = 4$ ). De plus, le centroïde 4 gauche était plus dorsal chez les sujets à forte latéralité manuelle comparativement aux sujets à faible latéralité manuelle ( $t(186,8) = 3.058, p = 0.012, n = 4$ ), une différence de position non observée pour le centroïde 4 droit ( $t(186,8) = -1.586, p = 0.456, n = 4$ ).
  - Orth\_C : Aucun effet significatif du score de latéralité manuelle, du sexe ou de l'hémisphère n'a été observé sur cette coordonnée.
5. Centroïde 5 : Aucun effet significatif de l'un ou l'autre des facteurs sur les coordonnées diagonales ou orthogonales du centroïde 5 n'a été signalé.

La position de l'ensemble des centroïdes, à l'exception notable du centroïde 5 situé à l'extrémité dorsale du sillon central, dépend donc de l'hémisphère, du sexe et du score de latéralité manuelle. On remarque de plus, pour les centroïdes centraux (2,3,4) situés dans la zone fonctionnelle de la main, une asymétrie interhémisphérique de position le long de l'axe du sillon central (coordonnée Diag\_C) qui dépend du score de latéralité manuelle. Cette asymétrie est due à une position plus dorsale des centroïdes centraux gauche chez les sujets au score de latéralité manuelle élevé. Pour ces mêmes faisceaux, les tailles d'effet associées aux résultats de la coordonnée Orth\_C soulignent que la valeur de cette dernière dépend essentiellement de l'hémisphère considéré.

## 6.5.2 Nombre de streamlines et volume des faisceaux

Au niveau de l'hémisphère, des asymétries du nombre de streamlines en U et du volume voxelique de ces dernières, en faveur de l'hémisphère gauche, ont été reportées respectivement ( $t(99) = -6.83, p < 0,001$ ) et ( $t(99) = -4.16, p < 0,001$ ).

Une asymétrie gauche significative du nombre de streamlines a été observée pour le faisceau 1 ( $t(99) = -3.393, p < 0,001$ ) (extrémité ventrale), le faisceau 3 ( $t(99) = -6,621, p < 0,001$ ) et le faisceau 5 ( $W = 1203, p < 0,001$ ) (extrémité dorsale). Cette asymétrie ne dépendait dans le cas des faisceaux 1 et 3, ni du sexe, ni du score de latéralité manuelle ( $p > 0,05$ ). Concernant le faisceau 5, un effet significatif du score de latéralité manuelle ( $U=921, p=0,025$ ) mais non du sexe ( $U = 1052, p = 0,148$ ) a été observé sur l'asymétrie du nombre de streamlines.

S'agissant du volume des faisceaux, une asymétrie gauche a été reportée pour le faisceau 1 (extrémité ventrale) ( $W = 1256, p < 0,001$ ) et le faisceau 2 ( $t(99) = -8,00, p < 0,001$ ).

Aucun lien linéaire significatif entre le nombre de streamlines de chacun des faisceaux de la zone de la main (2,3,4) et le score de dextérité manuelle n'a été observé après covariation pour le facteur sexe ( $p \geq 0.05$ ). De même, aucun lien linéaire n'a pu être établi entre l'asymétrie du nombre de streamlines des faisceaux de la zone centrale et le score de force après covariation pour le facteur sexe ( $p \geq 0.05$ ).

## 6.6 Discussion

Dans cette étude, nous avons utilisé l'espace de connectivité, outil introduit dans le chapitre 5, pour caractériser l'organisation spatiale des fibres en U le long de l'axe principal du sillon central humain. Nous avons extrait cinq faisceaux de fibres en U par hémisphère par classification d'un profil de connectivité moyen fondé sur la connectivité des fibres en U de 100 sujets et avons quantifié l'évolution de la position des centroïdes, du nombre de streamlines et du volume de ces faisceaux, par rapport à la latéralisation hémisphérique, le sexe, la latéralisation manuelle et des scores de dextérité manuelle et de force relative de la main dominante.

### 6.6.1 Faisceaux obtenus au niveau du groupe

Cinq faisceaux ont été identifiés de façon bilatérale : un faisceau dans la zone fonctionnelle de la langue (extrémité ventrale), trois faisceaux dans la région fonctionnelle de la main et un dans la région fonctionnelle du pied (extrémité dorsale). Dans l'extrémité ventrale, CATANI et coll. (Catani et al. 2012) distinguent quant à eux deux faisceaux, les faisceaux du visage inférieur et supérieur. Toutefois ces faisceaux sont réduits à un unique faisceau du visage dans (Rojkova et al. 2016) suggérant une variabilité inter-individuelle importante comme précédemment illustré sur la Figure 62. De façon cohérente, (Guevara et al. 2017; Román et al. 2017) obtiennent également un unique faisceau stable dans l'extrémité ventrale du sillon. GUEVARA et coll. (Guevara et al. 2018) étudient les faisceaux stables du sillon central par rapport à des configurations morphologiques homogènes de ce dernier et exhibent des configurations avec deux faisceaux de fibres et des configurations avec un seul faisceau de fibre dans l'extrémité ventrale (cf. Figure 65): les sujets sélectionnés étant tous droitiers avec un score de latéralité manuelle supérieur à cinquante, ils présentent à priori, d'après les résultats de (Sun et al. 2012), des formes de sillons central (particulièrement le sillon gauche) situées préférentiellement vers l'extrémité droite de la Figure 65 qui ne présentent qu'un seul faisceau. Toutefois il semblerait, comme visible sur la Figure 80, que chez certains sujets,

au moins deux sous-faisceaux puissent être distingués au sein du faisceau ventral. Ceci suggère que les paramètres utilisés pour la classification ne sont pas pertinents pour distinguer ces faisceaux et/ou que ces derniers ne peuvent être distingués de façon robuste sur la base de leurs seules extrémités au regard de la variabilité inter-individuelle, d'autant plus que contrairement à la plupart des études traitant des fibres de la matière blanche superficielle (p. ex. (Guevara et al. 2017; Román et al. 2017)), nous avons conservé dans le tractogramme des streamlines habituellement écartées telles les streamlines mesurant entre 3 et 20 mm de longueur.

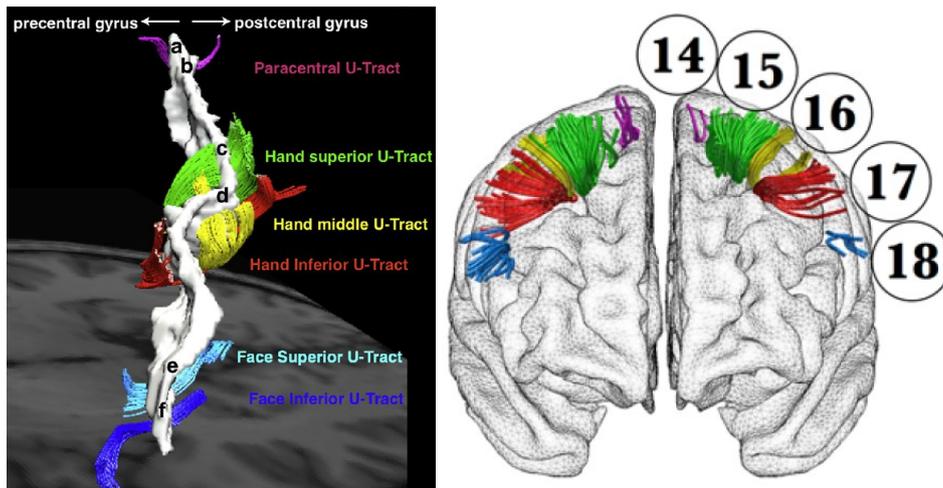


Figure 81 : Faisceaux en U du sillon central extraits selon la méthodologie décrite dans (Catani et al. 2012) illustrés chez deux sujets provenant de (Catani et al. 2012)(gauche) et (Rojkova et al. 2016)(droite).

Concernant les faisceaux de la zone centrale (ou zone fonctionnelle de la main), le faisceau ventral et le faisceau central que nous avons obtenus au niveau du groupe par classification ne se croisent pas d'après leurs coordonnées et ce que cela soit au niveau du groupe ou du sujet. Le faisceau ventral de la zone centrale ne correspond donc a priori pas au faisceau inférieur de la zone de la main tel qu'extraît par Catani et al. et vérifié par dissection. Toutefois, ROJKOVA et coll. ont également extrait le faisceau inférieur de la main en adoptant la même méthodologie que CATANI et coll. et, comme illustré sur la Figure 81, ce dernier (rouge) ne croise pas nécessairement le faisceau médian de la main (jaune) ce qui suggère comme pour le faisceau de la zone du visage, une forte variabilité intra et inter-individuelle. De plus, les études de variabilité par classification des faisceaux (Guevara et al. 2012, 2017, 2018; Román et al. 2017) ne semblent également pas obtenir de faisceaux reproductibles qui se croisent dans la zone de la main (cf. Figure 80). Les faisceaux tels qu'illustrés Figure 81 gauche, correspondraient donc à une variante de connectivité rare. Ceci pourrait être confirmé par les profils de connectivité individuels de la Figure 79 : deux des profils (haut et bas) présentent des zones de forte densité situées au-dessus de la diagonale de l'espace qui pourraient correspondre à la configuration de croisement. Dès lors, les trois faisceaux obtenus dans la zone de la main correspondraient respectivement au faisceau inférieur, médian et supérieur de la main.

Dans la zone dorsale, un faisceau de fibres a été obtenu qui par sa position correspondrait à priori au faisceau paracentral. En observant les représentations 3D de ce faisceau au travers des sujets, il apparaît que chez certains sujets ce faisceau est constitué de deux sous-faisceaux. Comme pour le faisceau ventral, les paramètres de classification utilisés ne sont sans doute pas pertinents pour une distinction fine de ces faisceaux et/ou ces faisceaux seraient mieux distingués en utilisant leur géométrie.

À partir d'une classification des terminaisons des streamlines nous avons obtenu cinq faisceaux cohérents avec les résultats reportés antérieurement dans la littérature au niveau du groupe et ce notamment grâce à la prise en compte de la position d'un amer anatomique le PPFM lié au handknob, invariant anatomo-fonctionnel (Sun et al. 2016) Cependant, la non-considération de la géométrie des fibres peut conduire à des sous-classifications particulièrement dans les zones à la géométrie variables comme les extrémités du sillon central pour lesquelles aucun amer n'a été utilisé. De plus, si les rétroprojections des faisceaux obtenus dans les espaces sujets semblent globalement pertinentes (cf. Figure 79) des faisceaux prépondérants au niveau individuels sont ignorés. La réalisation d'une approche de classification ascendante (intra puis inter-individuelle) comme mise en place par exemple dans (Guevara et al. 2017) ou une quantification de la pertinence des classes de groupe au niveau du sujet constituerait une amélioration intéressante pour le futur.

Nous avons ensuite caractérisé les cinq faisceaux obtenus au niveau du groupe, au niveau individuel afin de quantifier la position moyenne, le nombre de streamlines, le volume de ces faisceaux en fonction de l'hémisphère, du sexe et du score de latéralité manuelle. Les résultats quantitatifs obtenus dépendant de l'extraction des faisceaux par classification, certaines limitations précédemment énoncées sont susceptibles d'influencer les conclusions.

## **6.6.2 Position des extrémités des faisceaux**

Nous avons montré que les centroïdes des faisceaux de la zone de la main de l'hémisphère gauche des sujets fortement droitiers sont plus dorsaux que ceux de l'hémisphère droit et de l'hémisphère gauche des sujets faiblement droitiers et que la coordonnée orthogonale de ces faisceaux dépend quant à elle principalement de l'hémisphère considéré. De ces deux constatations résulte le résultat principal de cette étude : la latéralité manuelle, au sein même d'un groupe homogène de sujets droitiers, a un effet sur la position des extrémités des fibres en U de la zone de la main du sillon central qui se traduit essentiellement par une translation dorsale des extrémités de ces fibres dans l'hémisphère gauche en cas de latéralité manuelle élevée. Dans (Guevara et al. 2018), GUEVARA et al., ont suggéré et illustré (cf. Figure 65) une translation des extrémités des faisceaux de la zone de la main en fonction de la variation de la morphologie du sillon central. Le résultat que nous avons obtenu suggère également que le score de latéralité manuelle est susceptible d'être relié à la variabilité morphologique du sillon central pour

des sujets droitiers. Cette translation dorsale des fonctions motrices (et sensibles) de la main est imputée à la latéralisation majoritaire des fonctions du langage dans l'hémisphère gauche chez les droitiers (Karolis et al. 2019) avec notamment un transfert des régions motrices du larynx et des lèvres, des murs du sulcus précentral sur un renflement du gyrus précentral situé ventralement au *handknob* (Sun et al. 2016). La relation de causalité entre transfert de la fonction et de la morphologie reste toutefois à établir (Sun et al. 2016). Concernant la connectivité anatomique des fibres d'association courtes ont été observées dans le (futur) sillon central antérieurement au plissement cortical lors de la vingt-deuxième semaine de gestation (Takahashi et al. 2012). Toutefois, il semble difficile de lier ces fibres et les fibres observées chez l'adulte. Les fibres en U du sillon central achèvent leur myélinisation vers l'âge de deux ans la causalité en la fonction, la morphologie du sillon et des fibres reste à préciser. Il serait en particulier intéressant d'étudier la connectivité anatomique du sillon central dans le cadre d'études longitudinales lors de la gestation et jusqu'à deux ans afin d'observer si la connectivité et la morphologie du sillon central sont affectées lors de la mise en place des fonctions (p. ex. langage) ou si la structure (connectivité et morphologie) sont présentes préalablement à la fonction.

La position du faisceau de l'extrémité ventrale (faisceau 1) situé approximativement dans la zone fonctionnelle de la langue (Fesl et al. 2003) (cf. faisceau rouge de la Figure 80) est plus dorsale dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit. De plus les territoires corticaux connectés par ce faisceau sont plus éloignés dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit et chez les sujets fortement droitiers. Les coordonnées Diag\_C et Orth\_C ne permettent pas de conclure directement quant à la position des extrémités des différentes variante de ce faisceau mais suggère une probable lien avec la latéralisation gauche des fonctions motrices et sensitive de la langue associées au langage (Corrivetti et al. 2019; Karolis et al. 2019). Le fait que la coordonnée orthogonale soit plus élevée chez les sujets à forte latéralité manuelle et ce indépendamment de l'hémisphère considéré pourrait suggérer une variante morphologique et/ou de connectivité seule de la partie ventrale du sillon centrale en lien avec la latéralité manuelle. Là encore, le lien de causalité reste à déterminer.

Enfin, la position moyenne du faisceau 5, situé dans l'extrémité dorsale du sillon au niveau du lobule paracentral, dans la zone fonctionnelle du pied, ne dépend ni du sexe, ni de l'hémisphère ou de la latéralité manuelle. Cette relative stabilité, également suggérée par les résultats de (Rojkova et al. 2016) s'oppose à la forte variabilité fonctionnelle p. ex. (Akselrod et al. 2017) et cytoarchitectonique p. ex. (White 1997a) décrite dans cette région du sillon et suggère également une absence d'influence de la configuration morphologique et de la taille du sillon. La faible variabilité de position reportée pour ce faisceau peut être explicitée par plusieurs facteurs : 1) la région d'intérêt utilisée pour sélectionner les fibres en U du sillon central possède une extension spatiale dépendant de la distance géodésique de la ligne de crête d'un gyrus à la ligne de fond du sillon central, distance faible à proximité des extrémités du sillon ; 2) par construction, l'espace de connectivité ne permet pas de représenter la variabilité des connexions selon l'axe

orthogonal au fond du sillon ; 3) comparativement à l'extrémité ventrale, l'extrémité dorsale présentait visuellement une variabilité morphologique moindre.

### 6.6.3 Nombre de streamlines et volume

Une asymétrie en faveur de l'hémisphère gauche du nombre de streamlines du faisceau ventral localisé approximativement dans la zone fonctionnelle de la langue et du faisceau central de la région fonctionnelle de la main a été reportée. De façon liée, une asymétrie également en faveur de l'hémisphère gauche du volume du faisceau ventral et du faisceau inférieure de la zone fonctionnelle de la main a été reportée. Pour les deux variables, ces asymétries ne dépendent ni de la latéralité manuelle ni du sexe des sujets. Concernant le faisceau central de la zone de la main, le nombre de streamlines plus important dans l'hémisphère gauche et l'absence de différence volumique suggère une densité plus importante des fibres de ce faisceau dans l'hémisphère gauche. À l'inverse, le volume plus important du faisceau inférieur central couplé au nombre de streamlines identique dans ce faisceau suggère une dispersion spatiale du faisceau plus importante et ou un faisceau en moyenne plus long ce qui est cohérent avec les résultats obtenus sur les extrémités des fibres de ce faisceaux ces dernière étant plus éloignées selon l'axe du sillon dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit.

Nos résultats s'inscrivent dans la continuité de ceux de (Catani et al. 2012) mais en opposition avec ceux de (Magro et al. 2012; Román et al. 2017)<sup>79</sup> qui reportent respectivement une absence d'asymétrie du nombre de streamlines pour les sujets droitiers et une asymétrie en faveur de l'hémisphère droit du volume des faisceau inférieur et central de la région de la main. L'explicitation de la variabilité des résultats reportés est complexe car le nombre de streamlines ou le volume voxelique d'un faisceau ne reflète pas nécessairement une réalité biologique sous-jacente mais potentiellement la stratégie d'initialisation de la tractographie utilisée ainsi que des artefacts d'acquisition (Jones et al. 2013; Smith et al. 2015b). Afin de limiter l'impact des méthodes de reconstruction des streamlines sur les résultats, nous avons utilisé un algorithme de tractographie contraint, corrigé les données pour le biais d'antenne et filtré les tractogrammes obtenus relativement au signal de diffusion. Nous discutons par la suite du rôle fonctionnel des asymétries du nombre de streamlines dans la zone de la langue et de la main.

Des études réalisées sur des modèles animaux (p. ex. rongeurs, singe) qui possèdent également des connexions directes entre les zones primaires motrices et sensibles ont montré un rôle prépondérant des connexions extrinsèques locales de la zone primaire sensible vers la zone primaire motrice dans l'apprentissage moteur (cf. (Papale and Hooks 2018) pour une revue) et la préhension fine (Hikosaka et al. 1985). Chez l'humain,

---

<sup>79</sup> À noter que l'absence d'asymétrie reportée chez les droitiers dans (Magro et al. 2012) pourrait être induite par le faible nombre de sujets utilisé comme signalé par les auteurs de l'étude.

(Thompson et al. 2017) ont reporté, une corrélation entre les valeurs de métriques issues du tenseur de diffusion pour les faisceaux de la zone fonctionnelle de la main de l'hémisphère gauche et les scores de dextérité manuelle des deux mains suggérant un rôle dominant des fibres en U du sillon central gauche dans le contrôle moteur fin. Nous ne reportons pas dans cette étude de corrélation entre le nombre de streamlines dans l'hémisphère gauche et le score de dextérité manuelle fine, résultat par ailleurs cohérent avec l'absence de corrélation entre l'asymétrie du nombre de streamline du faisceau central et la latéralité manuelle; dextérité manuelle et latéralité manuelle étant liées<sup>80</sup>. Cela suggère également que la corrélation observée dans (Thompson et al. 2017) serait préférentiellement due à l'organisation spatiale des faisceaux inférieur et central de la zone de la main et/ou aux propriétés microstructurales des trois faisceaux de cette aire ou à un autre faisceau tel que les projections thalamocorticales ou le faisceau corticospinal ; les métriques utilisées dans (Thompson et al. 2017) étant définies au niveau voxelique. Si l'asymétrie du nombre de streamlines n'est pas liée à la dextérité manuelle, elle pourrait alors être impliquée dans l'apprentissage moteur : l'asymétrie est présente dans la zone de la main et de la langue deux parties du corps impliquées dans des fonctions nécessitant un apprentissage moteur complexe par exemple préhension fine, langage. L'implication supposée de ces fibres dans l'apprentissage moteur cohérent avec la temporalité de la myélinisation de ces fibres qui survient jusqu'à l'âge approximatif de deux ans. Toutefois, ceci suppose une décorrélation de l'apprentissage moteur et de la performance manuelle. L'asymétrie du seul faisceau central serait explicable dans la configuration de fibres décrite par CATANI et coll. et reproduite sur la Figure 81. Dans cette configuration, le faisceau central connecte approximativement les régions somatotopiques motrices et sensibles associées au pouce et à l'index, doigts jouant un rôle majeur dans la préhension.

## 6.7 Conclusion

Nous avons construit à partir des données de cent sujets droitiers issues du HCP, les profils de connectivité individuels et de groupe par hémisphère des fibres en U du sillon central. Les espaces étant considérés comme homologues, aucun recalage 3D n'a été employé, seul un amer anatomique, le PPFM a été aligné entre les sujets par transformation affine par morceaux pour améliorer la correspondance intra et inter-individuelle. La représentation visuelle du profil de connectivité de groupe fait ressortir des zones de forte densités de fibres aux extrémités du sillon central et dans la zone fonctionnelle de la main et ce de façon bilatérale. Des faisceaux en U du sillon ont été extraits à partir de leurs extrémités par classification de l'espace de groupe des

---

<sup>80</sup> (Magro et al. 2012) reportent toutefois, chez les sujets gauchers uniquement, une asymétrie du nombre de fibres également en faveur de l'hémisphère gauche, asymétrie corrélée au score de latéralité manuelle.

hémisphères gauche et droit. Nous avons ainsi isolé cinq faisceaux de façon bilatérale, connectant essentiellement des territoires corticaux homologues et quantifié la variabilité de position, de nombre de streamlines et de volume de ces faisceaux selon le sexe, l'hémisphère, la latéralité manuelle fine. Nous avons reporté deux asymétries indépendantes : 1) une asymétrie structurelle du nombre de streamlines en faveur de l'hémisphère gauche du faisceau connectant les zones de la langue et du faisceau central de la zone fonctionnelle de la main, 2) une asymétrie de position des faisceaux de la zone fonctionnelle de la main en lien avec la latéralité manuelle, les faisceaux des sujets à latéralité manuelle élevée ayant leurs extrémités translatées vers l'extrémité dorsale du sillon.

Cette étude comporte néanmoins un certain nombre de limitations. Si l'IRM de diffusion et les techniques de reconstruction associées (modélisation locale, tractographie) ont permis des avancées considérables dans la connaissance de la macro et de la microstructure de la substance blanche humaine (Assaf et al. 2019) elles ne sont pas exemptes de biais (Maier-Hein et al. 2017; Schilling et al. 2018a, 2019b) qui peuvent influencer les conclusions neuroscientifiques (Sinke et al. 2018). Dans cette étude, nous avons tenté de réduire l'impact des biais déjà identifiés en nous appuyant sur des données prétraitées de haute qualité disponibles dans l'ensemble de données HCP, en tenant compte de l'effet de volume partiel dans l'étape de modélisation locale et en adoptant un algorithme de suivi probabiliste à contrainte anatomique capable d'estimer des fibres très courbes tout en éliminant les lignes d'arrêt dans la substance blanche. Enfin, nous avons filtré le tractogramme à l'aide d'une technique avancée (Daducci et al. 2013, 2015). Malgré ces précautions méthodologiques, les résultats obtenus doivent être traités avec d'autant plus de prudence que les streamlines reconstruites sont situées dans des configurations complexes (Reveley et al. 2015).

Au-delà de la modalité utilisée, le cadre de l'espace de connectivité présente certaines limites. Par exemple, (Viganò et al. 2019) ont mis en évidence un gradient fonctionnel rostro-caudal dans la zone de la main, un axe le long duquel la connectivité structurelle est agrégée dans cette étude. De plus, l'espace de connectivité obtenu dépend des crêtes gyrales délimitées. Nous avons choisi, pour cette étude de tracer ces lignes de façon semi-automatique afin d'obtenir des délimitations précises. Cependant, cette procédure n'est pas extensible à des groupes de sujets plus importants comme ceux fournis par le HCP ou la base du projet *UK BioBank*<sup>81</sup>. Au lieu de cela, une procédure entièrement automatisée fondée par exemple sur des graphes gyraux (Chen et al. 2017) pourrait être utilisée pour délimiter les lignes de fond des sillons et des gyri adjacents.

De façon liée, l'espace de connectivité considère les lignes de crête homologues entre les sujets. (Sun et al. 2012) ont toutefois montré une variabilité morphologique le long de l'axe ventro-dorsal. En supposant que variabilité morphologique et connectivité anatomique sont liées nous avons utilisé le PPFM comme amer anatomique en utilisant une transformation affine. Toutefois le lien inter-sujet n'est pas nécessairement affine.

---

<sup>81</sup> <https://imaging.ukbiobank.ac.uk>

Une stratégie serait de mettre en correspondance les lignes de fond du sillon central en utilisant par exemple le paradigme proposé dans (Auzias et al. 2013) et appliqué récemment pour l'étude des fibres en U dans (Avila et al. 2019).

Enfin, nous n'avons inclus dans la caractérisation que peu de variables, la position, le nombre de streamlines et le volume des faisceaux. Il serait intéressant d'intégrer des caractéristiques microstructurale dérivées du signal de diffusion et propres aux faisceaux en U reconstruits comme l'HMOA (Dell'Acqua et al. 2013) ainsi que des métriques géométriques (p. ex. la dispersion moyenne du faisceau, le profil de dispersion moyen du faisceau). Des quantités comme la coordonnée du croisement du faisceau et de la ligne de fond du sillon ou la distance maximale à la verticale du fond du sillon pourrait également être d'intérêt pour une description plus complète de ce système de fibres.

# Conclusion générale

Nous nous sommes intéressés dans ces travaux de thèse aux fibres d'association courtes de la substance blanche également appelées fibres en U en raison de leur géométrie. Ces fibres sont situées à proximité immédiate du cortex cérébral et connectent des territoires corticaux situés dans des gyri adjacents. Elles demeurent, relativement aux faisceaux d'associations longs et de projection, peu étudiées malgré leur implication probable dans des fonctions de haut niveau, le neurodéveloppement et leur affectation différentielle dans certaines pathologies majeures de la substance blanche. Deux facteurs peuvent éventuellement expliquer ce nombre limité d'études chez l'humain : leur forte variabilité inter-individuelle ainsi que la difficulté à reconstruire leurs trajectoires complètes notamment en IRM pondérée en diffusion, unique modalité d'imagerie permettant d'accéder de façon non invasive à la structure de la substance blanche.

## Vers une réduction de la variabilité liée aux prétraitements

Afin de permettre une reconstruction optimale de ces fibres, pour un jeu de données IRM pondérées en diffusion fourni nous avons initié au cours de ces travaux de thèse, le développement d'une boîte à outil logicielle *Diffuse* qui regroupe l'ensemble des étapes de traitement de données IRM de diffusion (import, correction des orientations, correction des artefacts EPI, modélisation locale, tractographie et visualisation des données) et s'appuie pour cela sur les logiciels libres phares de la communauté de diffusion. *Diffuse* a également été utilisée pour quantifier l'impact de la méthode de correction de distorsion utilisée sur les étapes ultérieures de modélisation locale et de tractographie. Nos résultats ont suggéré que dans l'optique de reconstruire de façon la moins biaisée possible la trajectoire des fibres en U, une acquisition de l'ensemble de la séquence avec un double encodage de phase ou à défaut d'un sous ensemble de volume non pondérés en diffusion permet un meilleur recouvrement de la géométrie et du signal à posteriori, raison pour laquelle nous nous sommes par la suite orienté vers les données mises à disposition par le *Human Connectome Project* une des seules bases de données publique contenant à la fois un nombre important de sujets et aux données IRM de haute qualité comprenant l'ensemble de la séquence de diffusion en double encodage de phase.

Nos résultats ont également réaffirmé l'influence, sous-estimée, de certains paramètres comme la méthode d'interpolation utilisée dans la correction par carte de champ issue d'une acquisition double-écho. Plus généralement, les résultats de notre étude interrogent sur la validité de la comparaison de résultats issus d'études utilisant des chaînes de traitement des données IRM (de diffusion) différentes. Des stratégies de normalisation inter-études seraient alors nécessaires comme il en existe déjà dans le

cadre de l'harmonisation de données IRM multicentriques et multi-séquences (p. ex. (Tax et al. 2019)). Ceci pose également la question de facteurs confondants techniques (p. ex. système d'exploitation, architecture du processeur, bibliothèque de calcul scientifique bas niveau, options de compilation) et de la reproductibilité des résultats (Wandell 2016). Ceci plaide à moyen terme en faveur d'une harmonisation des environnements logiciels via des technologies comme celle des conteneurs logiciel (p. ex. Singularity<sup>82</sup> et Docker<sup>83</sup>)<sup>84</sup> ainsi que des briques de traitement des données IRM pondérées en diffusion selon des métriques quantifiant la reproductibilité et la robustesse aux caractéristiques des données (p. ex. (Theaud et al. 2019)).

## **Reconstruction des fibres en U en IRMd : de la nécessité d'une référence**

Une partie des limitations à la reconstruction des fibres en U peut être contournée par l'utilisation de données IRMd ayant une résolution spatiale et angulaire ainsi qu'un rapport signal sur bruit élevés en conjonction avec l'utilisation de modèle locaux modélisant explicitement la contribution des tissus à l'interface gris-blanc. La trajectoire des fibres en U suivant essentiellement la géométrie du cortex, la principale difficulté pour l'estimation de l'ensemble de leur trajectoire réside dans la détermination de leur point d'entrée et de sortie dans le cortex : les observations de la cyto- et myéloarchitecture chez le primate laisse supposer qu'à l'échelle macroscopique ces fibres traversent le cortex de façon orthogonale. La reconstruction de l'ensemble de la trajectoire des fibres en U serait donc éventuellement possible par tractographie (locale) en forçant la direction de tractographie initiale et en diminuant la valeur du pas d'intégration comme effectué pour la tractographie globale dans (Teillac 2017). Les essais que nous avons effectués ne se sont pas révélés concluants, possiblement en raison de l'inadéquation de la méthode d'interpolation trilineaire de la fODF utilisée dans la quasi-totalité des logiciels à proximité du cortex. Quoiqu'il en soit, la reconstruction des fibres en U par tractographie nécessite l'ajout d'a priori sur les terminaisons susceptibles de faire fortement varier les études de connectivité. Il semble donc nécessaire de procéder : 1) à une validation extensive de cet a priori géométrique et 2) de préciser la distribution des terminaisons des fibres en U. Pour ce faire, on pourrait par exemple sélectionner un sillon stable comme le sillon central et utiliser des données IRM post-mortem de haute qualité comme présentées dans (Beaujoin 2018) ou des données post-mortem imagées par lumière polarisée microscopique (Axer 2011). Ces modalités possèdent toutefois des limitations similaires à celles rencontrées en IRM de diffusion mais à des résolutions spatiales inférieures. De façon intéressante, la construction d'une telle référence permettrait de tester la validité d'une approche entièrement géométrique comme proposée dans (St-Onge et al. 2018) pour la reconstruction des fibres en U. Une dissection de ces fibres

---

<sup>82</sup> <https://sylabs.io/docs>

<sup>83</sup> [https://fr.wikipedia.org/wiki/Docker\\_\(logiciel\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Docker_(logiciel))

<sup>84</sup> Technologies mises en œuvre dans la suite BrainVISA à l'heure actuelle pour l'étape de compilation seulement.

pourrait être envisagée afin de confirmer la véracité et l'extension des faisceaux obtenus notamment en cas de configurations morphologiques particulières comme l'interruption totale du sillon central (p.ex. (Mangin et al. 2019)).

## **L'espace de connectivité anatomique : vers une meilleure prise en compte de la variabilité inter-individuelle morphologique**

Les fibres en U, selon la définition adoptée dans ce manuscrit, sont liées à la notion de ligne fond d'un sillon car connectent des territoires corticaux situés de part et d'autre de cette dernière. Nous nous sommes donc intéressés dans nos travaux de thèse à la distribution spatiale des terminaisons des fibres le long de l'axe défini par la ligne de fond du sillon ou de façon homologue les lignes de crête des gyri adjacents. Nous avons ainsi introduit un espace de connectivité bidimensionnel et continu dans lequel une fibre est représentée par un point ce qui constitue une version spatialement ordonnée et continue d'une matrice de connectivité. Cet espace, supposé homologue entre les hémisphères et les individus, nous a permis de construire des profils de connectivité au niveau du groupe sans mis en correspondance explicite (recalage). La construction de l'espace de connectivité nécessite, à minima, l'extraction des lignes de fond de sillon. Il est donc nécessaire de maîtriser la variabilité de la morphologie et de la topologie inter-individuelle des fonds de sillon du cortex afin d'en étudier la connectivité anatomique courte avec le cadre méthodologique proposé. Dans le cas du sillon central, topologiquement et morphologiquement stable, nous avons eu recours à une extraction semi-automatique des lignes de fond de sillon et de crête des circonvolutions adjacentes. Cette stratégie a également été utilisée pour l'étude de la connectivité courte en lien avec la morphologie du *sillon temporal supérieur* (STS)(Bodin et al. 2019) qui présente une variabilité morphologique et topologique plus importante que le sillon central (Ono et al. 1990).

Néanmoins, afin d'étudier la connectivité anatomique courte de sillons superficiels, présentant une variabilité morphologique inter-individuelle plus importante, cette dernière pourrait être réduite par l'utilisation d'une méthode de recalage difféomorphique global (p.ex. (Ashburner 2007)) ou par la mise en correspondance explicite des sillons primaires comme proposé dans (Auzias et al. 2013). Cette dernière approche, induit une paramétrisation du cortex et constituerait donc une extension naturelle du cadre méthodologique proposé dans ces travaux.

## **L'espace de connectivité anatomique : obtention de faisceaux**

L'espace de connectivité anatomique permet l'étude de faisceaux par classification. Dans l'application faite de cet outil au sillon central, nous avons construit des faisceaux au niveau du groupe par classification fondée sur la densité de fibres. Si les faisceaux obtenus sur le sillon central à l'aide de ce procédé apparaissent cohérent au regard de ceux décrits

dans la littérature, il serait intéressant de dissocier la classification des faisceaux de l'étude de la variabilité à l'aide des coordonnées afin de quantifier l'importance apportée par la trajectoire : les fibres en U demeurant proches du cortex, on peut en effet s'attendre à un apport limité pour la partie centrale du sillon mais une délimitation plus précise des faisceaux aux extrémités du sillon. De même une étape de classification intra-sujet préalable par exemple par transport optimal permettrait probablement l'obtention de faisceaux de groupe plus cohérents en préservant les faisceaux de densités intermédiaires.

### **L'espace de connectivité anatomique : applications**

La quantification de la variabilité de la position et du nombre de streamlines des faisceaux en U du sillon central via l'espace de connectivité montre une asymétrie hémisphérique du nombre de streamlines en faveur de l'hémisphère controlatéral chez des sujets droitiers pour les faisceaux de la zone de la langue et de la zone centrale de la main ainsi qu'une translation des faisceaux de la zone fonctionnelle de la main chez les sujets à latéralité manuelle élevée. La trajectoire des fibres en U étant liée à la forme du sillon et cette dernière étant peu influencée par la plasticité tardive, il serait intéressant d'observer les fibres en U au cours du développement (fin de la gestation et première année de la vie de l'enfant) afin d'affiner le lien entre forme, connectivité et fonction pour les fibres du sillon central.

L'étude de la connectivité anatomique courte du sillon central constitue une première illustration des possibilités du cadre méthodologique de l'espace de connectivité pour la caractérisation de la connectivité en U d'un sillon. Une étude de la connectivité anatomique du sillon temporal supérieur (Bodin et al. 2019), menée en collaboration avec M<sup>me</sup> Clémentine BODIN, est actuellement en cours de préparation. La généralisation de ce cadre méthodologique aux principaux sillons du cerveaux (sillons primaires et secondaires) sera effectuée dans un futur proche par application de la méthode de mise en correspondance proposée dans (Auzias et al. 2013).

# Bibliographie

- Ades-Aron B, Veraart J, Kochunov P, et al (2018) Evaluation of the accuracy and precision of the diffusion parameter EStImation with Gibbs and Noise removal pipeline. *NeuroImage* 183:532–543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.066>
- Aganj I, Lenglet C, Sapiro G, et al (2009) Multiple q-shell ODF reconstruction in q-ball imaging. Springer
- Akselrod M, Martuzzi R, Serino A, et al (2017) Anatomical and functional properties of the foot and leg representation in areas 3b, 1 and 2 of primary somatosensory cortex in humans: A 7T fMRI study. *NeuroImage* 159:473–487. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.021>
- Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, et al (2001) Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med* 45:770–780. <https://doi.org/10.1002/mrm.1105>
- Alexander DC, Dyrby TB, Nilsson M, Zhang H (2019) Imaging brain microstructure with diffusion MRI: practicality and applications. *NMR Biomed* 32:e3841. <https://doi.org/10.1002/nbm.3841>
- Alfaro-Almagro F, Jenkinson M, Bangerter NK, et al (2018) Image processing and Quality Control for the first 10,000 brain imaging datasets from UK Biobank. *NeuroImage* 166:400–424. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.034>
- Amunts K, Jäncke L, Mohlberg H, et al (2000) Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* 38:304–312. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00075-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00075-5)
- Andersson JL, Jenkinson M, Smith SM (2007) Non-linear registration aka Spatial normalisation. FMRIB Centre, Oxford
- Andersson JLR, Graham MS, Drobnyak I, et al (2017) Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: Within volume movement. *NeuroImage* 152:450–466. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.085>
- Andersson JLR, Graham MS, Drobnyak I, et al (2018) Susceptibility-induced distortion that varies due to motion: Correction in diffusion MR without acquiring additional data. *NeuroImage* 171:277–295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.040>
- Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, Sotiropoulos SN (2016) Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and

- distortion correction of diffusion MR images. *NeuroImage* 141:556–572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.058>
- Andersson JLR, Skare S, Ashburner J (2003) How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 20:870–888. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00336-7)
- Andersson JLR, Sotiropoulos SN (2015) Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes. *NeuroImage* 122:166–176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.067>
- Andersson JLR, Sotiropoulos SN (2016) An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage* 125:1063–1078. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.019>
- Ankerst M, Breunig MM, Kriegel H-P, Sander J (1999) OPTICS: Ordering Points to Identify the Clustering Structure. In: *Proceedings of the 1999 ACM SIGMOD International Conference on Management of Data*. ACM, New York, NY, USA, pp 49–60
- Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38:95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Assaf Y, Johansen-Berg H, Thiebaut de Schotten M (2019) The role of diffusion MRI in neuroscience. *NMR Biomed* 32:e3762. <https://doi.org/10.1002/nbm.3762>
- Assemlal H-E, Tschumperlé D, Brun L, Siddiqi K (2011) Recent advances in diffusion MRI modeling: Angular and radial reconstruction. *Med Image Anal* 15:369–396. <https://doi.org/10.1016/j.media.2011.02.002>
- Auzias G, Lefevre J, Le Troter A, et al (2013) Model-Driven Harmonic Parameterization of the Cortical Surface: HIP-HOP. *IEEE Trans Med Imaging* 32:873–887. <https://doi.org/10.1109/TMI.2013.2241651>
- Avants B, Epstein C, Grossman M, Gee J (2008) Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal* 12:26–41. <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>
- Avants BB, Tustison NJ, Song G, et al (2011) A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage* 54:2033–2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- Avila NL, Lebenberg J, Rivière D, et al (2019) Inference of an Extended Short Fiber Bundle Atlas Using Sulcus-Based Constraints for a Diffeomorphic Inter-subject Alignment. In: Bonet-Carne E, Grussu F, Ning L, et al. (eds) *Computational Diffusion MRI*. Springer International Publishing, Cham, pp 323–333
- Axer H (2011) Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy. *Front Neuroinformatics* 5:. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00028>

- Baete SH, Cloos MA, Lin Y-C, et al (2019) Fingerprinting Orientation Distribution Functions in diffusion MRI detects smaller crossing angles. *NeuroImage* 198:231–241. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.024>
- Baete SH, Yutzy S, Boada FE (2016) Radial q-space sampling for DSI: Radial q-Space Sampling for DSI. *Magn Reson Med* 76:769–780. <https://doi.org/10.1002/mrm.25917>
- Bammer R, Markl M, Barnett A, et al (2003) Analysis and generalized correction of the effect of spatial gradient field distortions in diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* 50:560–569. <https://doi.org/10.1002/mrm.10545>
- Barmpoutis A, Vemuri BC, Forder JR (2008) Fast displacement probability profile approximation from HARDI using 4th-order tensors. In: 2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. IEEE, Paris, France, pp 911–914
- Baron CA, Lebel RM, Wilman AH, Beaulieu C (2012) The effect of concomitant gradient fields on diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 68:1190–1201. <https://doi.org/10.1002/mrm.24120>
- Bar-Shir A, Avram L, Özarıslan E, et al (2008) The effect of the diffusion time and pulse gradient duration ratio on the diffraction pattern and the structural information estimated from q-space diffusion MR: Experiments and simulations. *J Magn Reson* 194:230–236. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.07.009>
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994a) Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103:247–254
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994b) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66:259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Basser PJ, Pajevic S (2000) Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. *Magn Reson Med* 44:41–50. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200007\)44:1<41::AID-MRM8>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200007)44:1<41::AID-MRM8>3.0.CO;2-O)
- Bastiani M, Andersson JLR, Cordero-Grande L, et al (2019) Automated processing pipeline for neonatal diffusion MRI in the developing Human Connectome Project. *NeuroImage* 185:750–763. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.064>
- Beaujoin J (2018) Post mortem inference of the human brain microstructure using ultra-high field magnetic resonance imaging with strong gradients
- Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, et al (2007) Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 34:144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- Bloch F (1946) Nuclear Induction. *Phys Rev* 70:460–474. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>

- Bodin C, Pron A, Le Mao M, et al (2019) Plis-de-passage within the STS: morphological characterization and underlying connectivity. Rome, Italy
- Boling W, Reutens D (1999) Localization of hand motor activation in Broca's pli de passage moyen. *J Neurosurg* 91:8
- Boucher M, Whitesides S, Evans A (2009) Depth potential function for folding pattern representation, registration and analysis. *Med Image Anal* 13:203–214. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.09.001>
- Broca P (1824-1880) (1888) Mémoires sur le cerveau de l'homme et des primates. Reinwald, Paris
- Bruce IP, Petty C, Song AW (2018) Simultaneous and inherent correction of B0 and eddy-current induced distortions in high-resolution diffusion MRI using reversed polarity gradients and multiplexed sensitivity encoding (RPG-MUSE). *NeuroImage* 183:985–993. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.055>
- Brun L, Pron A, Sein J, et al (2019) Diffusion MRI: Assessment of the Impact of Acquisition and Preprocessing Methods Using the BrainVISA-Diffuse Toolbox. *Front Neurosci* 13:536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00536>
- Callaghan PT, Eccles CD, Xia Y (1988) NMR microscopy of dynamic displacements: k-space and q-space imaging. *J Phys [E]* 21:820–822. <https://doi.org/10.1088/0022-3735/21/8/017>
- Campbell AW (1905) Histological studies on the localisation of cerebral function. University Press
- Campello RJGB, Moulavi D, Sander J (2013) Density-Based Clustering Based on Hierarchical Density Estimates. In: Pei J, Tseng VS, Cao L, et al. (eds) *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 160–172
- Canales-Rodríguez EJ, Legarreta JH, Pizzolato M, et al (2019) Sparse wars: A survey and comparative study of spherical deconvolution algorithms for diffusion MRI. *NeuroImage* 184:140–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.071>
- Canales-Rodríguez EJ, Lin C-P, Iturria-Medina Y, et al (2010) Diffusion orientation transform revisited. *NeuroImage* 49:1326–1339. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.067>
- Caruyer E, Lenglet C, Sapiro G, Deriche R (2013) Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI: Design of Multishell Sampling Schemes. *Magn Reson Med* 69:1534–1540. <https://doi.org/10.1002/mrm.24736>
- Caspers S, Zilles K (2018) Microarchitecture and connectivity of the parietal lobe. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp 53–72

- Catani M (2007) From hodology to function. *Brain* 130:602–605. <https://doi.org/10.1093/brain/awm008>
- Catani M (2017) A little man of some importance. *Brain* 140:3055–3061. <https://doi.org/10.1093/brain/awx270>
- Catani M, Dell'Acqua F, Vergani F, et al (2012) Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex* 48:273–291. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.001>
- Catani M, ffytche DH (2005) The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 128:2224–2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK (2002) Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *NeuroImage* 17:77–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1136>
- Catani M, Robertsson N, Beyh A, et al (2017) Short parietal lobe connections of the human and monkey brain. *Cortex* 97:339–357. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.10.022>
- Catani M, Thiebaut de Schotten M (2012) Atlas of human brain connections. Oxford Univ. Press, Oxford
- Caulo M, Briganti C, Mattei PA, et al (2007) New Morphologic Variants of the Hand Motor Cortex as Seen with MR Imaging in a Large Study Population. *Am J Neuroradiol* 28:1480–1485. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0597>
- Chang L-C, Jones DK, Pierpaoli C (2005) RESTORE: Robust estimation of tensors by outlier rejection. *Magn Reson Med* 53:1088–1095. <https://doi.org/10.1002/mrm.20426>
- Chen G, Wu Y, Shen D, Yap P-T (2019) Noise reduction in diffusion MRI using non-local self-similar information in joint  $x - q$  space. *Med Image Anal* 53:79–94. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.01.006>
- Chen H, Li Y, Ge F, et al (2017) Gyral net: A new representation of cortical folding organization. *Med Image Anal* 42:14–25. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.001>
- Cheng J, Deriche R, Jiang T, et al (2014) Non-Negative Spherical Deconvolution (NNSD) for estimation of fiber Orientation Distribution Function in single-/multi-shell diffusion MRI. *NeuroImage* 101:750–764. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.062>
- Cheng J, Ghosh A, Jiang T, Deriche R (2010) Model-Free and Analytical EAP Reconstruction via Spherical Polar Fourier Diffusion MRI. 8
- Chenot Q, Tzourio-Mazoyer N, Rheault F, et al (2019) A population-based atlas of the human pyramidal tract in 410 healthy participants. *Brain Struct Funct* 224:599–612. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1798-7>

- Christiaens D, Cordero-Grande L, Hutter J, et al (2019) Learning Compact q-Space Representations for Multi-Shell Diffusion-Weighted MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 38:834–843. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2873736>
- Christiaens D, Reisert M, Dhollander T, et al (2015) Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model. *NeuroImage* 123:89–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.008>
- Chung S, Lu Y, Henry RG (2006) Comparison of bootstrap approaches for estimation of uncertainties of DTI parameters. *NeuroImage* 33:531–541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.001>
- Cointepas Y, Geffroy D, Souedet N, et al (2010) The BrainVISA project: a shared software development infrastructure for biomedical imaging research. In: *Proc. 16th HBM*
- Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al (1999) Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci* 96:10422–10427. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.18.10422>
- Cordero-Grande L, Christiaens D, Hutter J, et al (2019) Complex diffusion-weighted image estimation via matrix recovery under general noise models. *NeuroImage* S1053811919305348. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.039>
- Corrivetti F, de Schotten MT, Poisson I, et al (2019) Dissociating motor–speech from lexico-semantic systems in the left frontal lobe: insight from a series of 17 awake intraoperative mappings in glioma patients. *Brain Struct Funct* 224:1151–1165. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01827-7>
- Cottaar M, Bastiani M, Chen C, et al (2018) A gyral coordinate system predictive of fibre orientations. *NeuroImage* 176:417–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.040>
- Coulon O, Lefevre J, Kloppel S, et al (2015) Quasi-isometric length parameterization of cortical sulci: Application to handedness and the central sulcus morphology. In: *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. IEEE, Brooklyn, NY, USA, pp 1268–1271
- Cox SR, Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, et al (2016) Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nat Commun* 7:13629. <https://doi.org/10.1038/ncomms13629>
- Crick F, Jones E (1993) Backwardness of human neuroanatomy. *Nature* 361:109–110. <https://doi.org/10.1038/361109a0>
- Cunningham DJ (1890) The Fissure of Rolando. *J Anat Physiol* 25:1–23
- Cusack R, Brett M, Osswald K (2003) An Evaluation of the Use of Magnetic Field Maps to Undistort Echo-Planar Images. *NeuroImage* 18:127–142. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1281>

- Cykowski MD, Coulon O, Kochunov PV, et al (2008) The Central Sulcus: an Observer-Independent Characterization of Sulcal Landmarks and Depth Asymmetry. *Cereb Cortex* 18:1999–2009. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm224>
- Daducci A, Dal Palu A, Descoteaux M, Thiran J-P (2016) Microstructure Informed Tractography: Pitfalls and Open Challenges. *Front Neurosci* 10:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00247>
- Daducci A, Dal Palu A, Lemkaddem A, Thiran J-P (2015) COMMIT: Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography. *IEEE Trans Med Imaging* 34:246–257. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2352414>
- Daducci A, Dal Palu A, Lemkaddem A, Thiran J-P (2013) A convex optimization framework for global tractography. In: 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging. IEEE, San Francisco, CA, USA, pp 524–527
- Daducci A, Van De Ville D, Thiran J-P, Wiaux Y (2014) Sparse regularization for fiber ODF reconstruction: From the suboptimality of and priors to. *Med Image Anal* 18:820–833. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.01.011>
- Dawson-Haggerty et al. (2019) trimesh
- Dejerine J, Déjerine-Klumpke A (1895) *Anatomie des centres nerveux*. Rueff, Paris
- Dell’Acqua F, Catani M (2019) *Human Brain Pathways: An Atlas of Long and Short Range Brain Connections*. Elsevier Science
- Dell’Acqua F, Scifo P, Rizzo G, et al (2010) A modified damped Richardson–Lucy algorithm to reduce isotropic background effects in spherical deconvolution. *NeuroImage* 49:1446–1458. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.033>
- Dell’Acqua F, Simmons A, Williams SCR, Catani M (2013) Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations? Hindrance modulated orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion: Hindrance Modulated Orientational Anisotropy. *Hum Brain Mapp* 34:2464–2483. <https://doi.org/10.1002/hbm.22080>
- Dell’Acqua F, Tournier J -Donald (2019) Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR Biomed* 32:e3945. <https://doi.org/10.1002/nbm.3945>
- Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S, Deriche R (2006) Apparent diffusion coefficients from high angular resolution diffusion imaging: Estimation and applications. *Magn Reson Med* 56:395–410. <https://doi.org/10.1002/mrm.20948>
- Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S, Deriche R (2007a) Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 58:497–510. <https://doi.org/10.1002/mrm.21277>

- Descoteaux M, Deriche R, Anwander A (2007b) Deterministic and Probabilistic Q-Ball Tractography: from Diffusion to Sharp Fiber Distribution
- Descoteaux M, Deriche R, Knosche TR, Anwander A (2009) Deterministic and Probabilistic Tractography Based on Complex Fibre Orientation Distributions. *IEEE Trans Med Imaging* 28:269–286. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2004424>
- Descoteaux M, Deriche R, Le Bihan D, et al (2011) Multiple q-shell diffusion propagator imaging. *Med Image Anal* 15:603–621. <https://doi.org/10.1016/j.media.2010.07.001>
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al (2006) An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31:968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Deslauriers-Gauthier S, Marziliano P, Paquette M, Descoteaux M (2016) The application of a new sampling theorem for non-bandlimited signals on the sphere: Improving the recovery of crossing fibers for low b-value acquisitions. *Med Image Anal* 30:46–59. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.01.002>
- Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E (2010) Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 53:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
- Donahue CJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S, et al (2016) Using Diffusion Tractography to Predict Cortical Connection Strength and Distance: A Quantitative Comparison with Tracers in the Monkey. *J Neurosci* 36:6758–6770. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0493-16.2016>
- Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, et al (2014) The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience* 276:48–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.044>
- Duvernoy HM, Bourguin P, Vannson JL (1999) *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*
- Einstein A (1905) Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann Phys* 322:549–560. <https://doi.org/10.1002/andp.19053220806>
- Ester M, Kriegel H-P, Sander J, Xu X (1996) A Density-based Algorithm for Discovering Clusters a Density-based Algorithm for Discovering Clusters in Large Spatial Databases with Noise. In: *Proceedings of the Second International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. AAAI Press, pp 226–231
- Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T (2003) Optical coherence tomography - principles and applications. *Rep Prog Phys* 66:239–303. <https://doi.org/10.1088/0034-4885/66/2/204>

- Ferizi U, Scherrer B, Schneider T, et al (2017) Diffusion MRI microstructure models with in vivo human brain Connectome data: results from a multi-group comparison: Diffusion MRI microstructure models with in vivo human brain Connectome data: results from a multi-group comparison. *NMR Biomed* 30:e3734. <https://doi.org/10.1002/nbm.3734>
- Ferizi U, Schneider T, Panagiotaki E, et al (2014) A ranking of diffusion MRI compartment models with in vivo human brain data: Diffusion MRI Compartment Models. *Magn Reson Med* 72:1785–1792. <https://doi.org/10.1002/mrm.25080>
- Fesl G, Moriggl B, Schmid UD, et al (2003) Inferior central sulcus: variations of anatomy and function on the example of the motor tongue area. *NeuroImage* 20:601–610. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00299-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00299-4)
- Fick R, Deriche R, Demian Wassermann (2018) Dmipy: An Open-Source Framework For Reproducible Dmri-Based Microstructure Research. Zenodo
- Fischer C, Operto G, Laguitton S, et al (2012) Morphologist 2012: the new morphological pipeline of BrainVISA. In: Proc. HBM
- Fischl B (2012) FreeSurfer. *NeuroImage* 62:774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fischl B, Dale AM (2000) Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci* 97:11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Forkel SJ, Mahmood S, Vergani F, Catani M (2015) The white matter of the human cerebrum: Part I The occipital lobe by Heinrich Sachs. *Cortex* 62:182–202. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.023>
- Funk P (1913) Über Flächen mit lauter geschlossenen geodätischen Linien. *Math Ann* 74:278–300. <https://doi.org/10.1007/BF01456044>
- Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, et al (2014) Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front Neuroinformatics* 8:. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>
- Garyfallidis E, Brett M, Correia MM, et al (2012) QuickBundles, a Method for Tractography Simplification. *Front Neurosci* 6:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00175>
- Geffroy D, Rivière D, Denghien I, et al (2011) BrainVISA: a complete software platform for neuroimaging. In: Python in Neuroscience workshop. Paris
- Geyer S, Schleicher A, Zilles K (1999) Areas 3a, 3b, and 1 of Human Primary Somatosensory Cortex. *NeuroImage* 10:63–83. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0440>

- Ghosh A, Deriche R (2016) A survey of current trends in diffusion MRI for structural brain connectivity. *J Neural Eng* 13:011001. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/1/011001>
- Ghosh A, Deriche R (2012) Fast and Analytical EAP Approximation from a 4Th-order Tensor. *J Biomed Imaging* 2012:1:1–1:1. <https://doi.org/10.1155/2012/192730>
- Ghosh A, Papadopoulo T, Deriche R (2012) Biomarkers for HARDI: 2nd & 4th order tensor invariants. In: 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). IEEE, Barcelona, Spain, pp 26–29
- GIBBS JW (1898) Fourier's Series. *Nature* 59:200–200. <https://doi.org/10.1038/059200b0>
- Girard G (2016) White matter tractography guided by anatomical and microstructural priors. Theses, Université Nice Sophia Antipolis
- Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M (2014) Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *NeuroImage* 98:266–278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.074>
- Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, et al (2016a) A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 536:171–178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>
- Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al (2016b) The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci* 19:1175–1187. <https://doi.org/10.1038/nn.4361>
- Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, et al (2013) The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage* 80:105–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127>
- Gramfort A, Poupon C, Descoteaux M (2014) Denoising and fast diffusion imaging with physically constrained sparse dictionary learning. *Med Image Anal* 18:36–49. <https://doi.org/10.1016/j.media.2013.08.006>
- Gramfort A, Poupon C, Descoteaux M (2012) Sparse DSI: learning DSI structure for denoising and fast imaging. *Med Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv* 15:288–296
- Grebenkov DS (2016) Chapter 3. From the Microstructure to Diffusion NMR, and Back. In: Valiullin R (ed) *New Developments in NMR*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, pp 52–110
- Grebenkov DS (2006) Partially Reflected Brownian Motion: A Stochastic Approach to Transport Phenomena. In: *Focus on probability theory*. Nova Science Publishers, New York, p 32
- Grebenkov DS (2007) NMR survey of reflected Brownian motion. *Rev Mod Phys* 79:1077–1137. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.79.1077>

- Grebenkov DS (2018) Diffusion MRI/NMR at high gradients: Challenges and perspectives. *Microporous Mesoporous Mater* 269:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.02.002>
- Griffa A, Baumann PS, Thiran J-P, Hagmann P (2013) Structural connectomics in brain diseases. *NeuroImage* 80:515–526. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.056>
- Guevara M, Román C, Houenou J, et al (2017) Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography. *NeuroImage* 147:703–725. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.066>
- Guevara M, Sun ZY, Guevara P, et al (2018) Effect of the central sulcus morphology on the underlying U-bundle organization. 1
- Guevara P, Duclap D, Poupon C, et al (2012) Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *NeuroImage* 61:1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.071>
- Guevara P, Poupon C, Rivière D, et al (2011) Robust clustering of massive tractography datasets. *NeuroImage* 54:1975–1993. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.028>
- Haldar JP, Leahy RM (2013) Linear transforms for Fourier data on the sphere: Application to high angular resolution diffusion MRI of the brain. *NeuroImage* 71:233–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.022>
- Hansen CB, Nath V, Hainline AE, et al (2019) Characterization and correlation of signal drift in diffusion weighted MRI. *Magn Reson Imaging* 57:133–142. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.11.009>
- Hau J (2015) Atlasing white matter pathways using diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) : With a focus on human association tracts in the external and extreme capsules. PhD Thesis
- Hau J, Aljawad S, Baggett N, et al (2019) The cingulum and cingulate U-fibers in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Hum Brain Mapp* hbm.24586. <https://doi.org/10.1002/hbm.24586>
- Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y (1985) Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Res* 325:375–380. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90344-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90344-0)
- Holland D, Kuperman JM, Dale AM (2010) Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging. *NeuroImage* 50:175–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.044>
- Hosseini AP, Chung MK, Wu Y-C, Alexander AL (2013) Bessel Fourier Orientation Reconstruction (BFOR): An analytical diffusion propagator reconstruction for

- hybrid diffusion imaging and computation of q-space indices. *NeuroImage* 64:650–670. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.072>
- Hoy AR, Koay CG, Kecsckemeti SR, Alexander AL (2014) Optimization of a free water elimination two-compartment model for diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 103:323–333. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.053>
- Irfanoglu MO, Modi P, Nayak A, et al (2015) DR-BUDDI (Diffeomorphic Registration for Blip-Up blip-Down Diffusion Imaging) method for correcting echo planar imaging distortions. *NeuroImage* 106:284–299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.042>
- Irfanoglu MO, Walker L, Sammet S, et al (2011) Susceptibility Distortion Correction for Echo Planar Images with Non-uniform B-Spline Grid Sampling: A Diffusion Tensor Image Study. In: Fichtinger G, Martel A, Peters T (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2011*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 174–181
- Irfanoglu MO, Walker L, Sarlls J, et al (2012) Effects of image distortions originating from susceptibility variations and concomitant fields on diffusion MRI tractography results. *NeuroImage* 61:275–288. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.054>
- Jackowski M, Kao CY, Qiu M, et al (2005) White matter tractography by anisotropic wavefront evolution and diffusion tensor imaging. *Med Image Anal* 9:427–440. <https://doi.org/10.1016/j.media.2005.05.008>
- Jackson JD, Jeanmougin C, Vigneron J-P (2001) *Electrodynamique classique: cours et exercices d'électromagnétisme*. Dunod, Paris
- Jakob C (1906) Nueva contribución á la fisio-patología de los lóbulos frontales. *Sem Médica* 13:1325e1329
- Jbabdi S, Bellec P, Toro R, et al (2008) Accurate Anisotropic Fast Marching for Diffusion-Based Geodesic Tractography. *Int J Biomed Imaging* 2008:1–12. <https://doi.org/10.1155/2008/320195>
- Jelescu IO, Budde MD (2017) Design and Validation of Diffusion MRI Models of White Matter. *Front Phys* 5:61. <https://doi.org/10.3389/fphy.2017.00061>
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* 17:825–841. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, et al (2012) FSL. *NeuroImage* 62:782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al (2005) Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 53:1432–1440. <https://doi.org/10.1002/mrm.20508>

- Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A (2019) Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed* 32:e3785. <https://doi.org/10.1002/nbm.3785>
- Jeurissen B, Leemans A, Sijbers J (2014a) Automated correction of improperly rotated diffusion gradient orientations in diffusion weighted MRI. *Med Image Anal* 18:953–962. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.05.012>
- Jeurissen B, Leemans A, Tournier J-D, et al (2013) Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging: Prevalence of Multifiber Voxels in WM. *Hum Brain Mapp* 34:2747–2766. <https://doi.org/10.1002/hbm.22099>
- Jeurissen B, Tournier J-D, Dhollander T, et al (2014b) Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage* 103:411–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.061>
- Jezzard P, Balaban RS (1995) Correction for geometric distortion in echo planar images from B<sub>0</sub> field variations. *Magn Reson Med* 34:65–73. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340111>
- Johansen-Berg H, Behrens TEJ (2014) Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy
- Jones DK, Knösche TR, Turner R (2013) White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage* 73:239–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>
- Karolis VR, Corbetta M, Thiebaut de Schotten M (2019) The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain. *Nat Commun* 10:1417. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1>
- Kastler B, Vetter D, Patay Z, Germain P (2011) *Comprendre l'IRM: manuel d'auto-apprentissage*. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux
- Kiselev VG (2010) The cumulant expansion: an overarching mathematical framework for understanding diffusion NMR. *Diffus MRI Theory Methods Appl* 152–168
- Klingler J (1935) Erleichterung der makroskopischen Präparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Orell Füssli*
- Kloppel S, Mangin J-F, Vongersicht A, et al (2010) Nurture versus Nature: Long-Term Impact of Forced Right-Handedness on Structure of Pericentral Cortex and Basal Ganglia. *J Neurosci* 30:3271–3275. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4394-09.2010>
- Koay CG, Özarıslan E, Pierpaoli C (2009) Probabilistic Identification and Estimation of Noise (PIESNO): A self-consistent approach and its applications in MRI. *J Magn Reson* 199:94–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2009.03.005>

- Kolasinski J, Makin TR, Jbabdi S, et al (2016) Investigating the Stability of Fine-Grain Digit Somatotopy in Individual Human Participants. *J Neurosci* 36:1113–1127. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1742-15.2016>
- Konopleva L, Il'yasov KA, Skibbe H, et al (2018) Model-free global tractography. *NeuroImage* 174:576–586. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.058>
- Lau JC, Khan AR, Zeng TY, et al (2018) Quantification of local geometric distortion in structural magnetic resonance images: Application to ultra-high fields. *NeuroImage* 168:141–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.066>
- Lazar M, Alexander AL (2005) Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC). *NeuroImage* 24:524–532. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.050>
- Lazar M, Jensen JH, Xuan L, Helpert JA (2008) Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging. *Magn Reson Med* 60:774–781. <https://doi.org/10.1002/mrm.21725>
- Le Troter A, Auzias G, Coulon O (2012) Automatic sulcal line extraction on cortical surfaces using geodesic path density maps. *NeuroImage* 61:941–949. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.021>
- Le Troter A, Rivière D, Coulon O (2011) An interactive sulcal fundi editor in BrainVisa. *Organization for Human Brain Mapping*
- Lebel C, Treit S, Beaulieu C (2019) A review of diffusion MRI of typical white matter development from early childhood to young adulthood. *NMR Biomed* 32:e3778. <https://doi.org/10.1002/nbm.3778>
- Lemkaddem A, Skiddebrand D, Dal Palu A, et al (2014) Global Tractography with Embedded Anatomical Priors for Quantitative Connectivity Analysis. *Front Neurol* 5:. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00232>
- Li S, Xia M, Pu F, et al (2011) Age-related changes in the surface morphology of the central sulcus. *NeuroImage* 58:381–390. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.041>
- Li X, Morgan PS, Ashburner J, et al (2016) The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIFTI conversion. *J Neurosci Methods* 264:47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.001>
- Lu H, Jensen JH, Ramani A, Helpert JA (2006) Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. *NMR Biomed* 19:236–247. <https://doi.org/10.1002/nbm.1020>
- Lyksborg M, Lundell H, Reislev N, et al (2012) Correcting geometric distortions of Echo Planar Imaging using demons and reversed phase encoding. 1

- Magro E, Moreau T, Seizeur R, et al (2012) Characterization of short white matter fiber bundles in the central area from diffusion tensor MRI. *Neuroradiology* 54:1275–1285. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1073-1>
- Mai JK, Majtanik M (2017) *Human Brain in Standard MNI Space: A Comprehensive Pocket Atlas*. Elsevier Science
- Maier-Hein K, Neher P, Houde J-C, et al (2016) Tractography-based connectomes are dominated by false-positive connections. *bioRxiv* 084137
- Maier-Hein KH, Neher PF, Houde J-C, et al (2017) The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun* 8:. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x>
- Mandonnet E, Sarubbo S, Petit L (2018) The Nomenclature of Human White Matter Association Pathways: Proposal for a Systematic Taxonomic Anatomical Classification. *Front Neuroanat* 12:94. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00094>
- Mangin J, Poupon F, Duchesnay E, et al (2004) Brain morphometry using 3D moment invariants. *Med Image Anal* 8:187–196. <https://doi.org/10.1016/j.media.2004.06.016>
- Mangin J-F, Fillard P, Cointepas Y, et al (2013) Toward global tractography. *NeuroImage* 80:290–296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.009>
- Mangin J-F, Le Guen Y, Labra N, et al (2019) “Plis de passage” Deserve a Role in Models of the Cortical Folding Process. *Brain Topogr*. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00734-8>
- Manjón JV, Coupe P (2018) MRI Denoising Using Deep Learning. In: Bai W, Sanroma G, Wu G, et al. (eds) *Patch-Based Techniques in Medical Imaging*. Springer International Publishing, Cham, pp 12–19
- Manjón JV, Coupé P, Buades A (2015) MRI noise estimation and denoising using non-local PCA. *Med Image Anal* 22:35–47. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.01.004>
- Manjón JV, Coupé P, Concha L, et al (2013) Diffusion Weighted Image Denoising Using Overcomplete Local PCA. *PLoS ONE* 8:e73021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073021>
- Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, et al (2010) Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels: Spatially Adaptive Nonlocal Denoising. *J Magn Reson Imaging* 31:192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>
- Marcus DS, Harms MP, Snyder AZ, et al (2013) Human Connectome Project informatics: Quality control, database services, and data visualization. *NeuroImage* 80:202–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.077>

- Mastropietro A, Scifo P, Rizzo G (2017) Quantitative Comparison of Spherical Deconvolution Approaches to Resolve Complex Fiber Configurations in Diffusion MRI: ISRA-Based vs L2L0 Sparse Methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 64:2847–2857. <https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2676980>
- Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G (1985) Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. *Occup Ther J Res* 5:24–38. <https://doi.org/10.1177/153944928500500102>
- Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, et al (2001) Nonrigid multimodality image registration. In: Sonka M, Hanson KM (eds). San Diego, CA, pp 1609–1620
- Maximov II, Alnæs D, Westlye LT (2019) Towards an optimised processing pipeline for diffusion magnetic resonance imaging data: Effects of artefact corrections on diffusion metrics and their age associations in UK Biobank. *Hum Brain Mapp* hbm.24691. <https://doi.org/10.1002/hbm.24691>
- McInnes L, Healy J, Astels S (2017) hdbscan: Hierarchical density based clustering. *J Open Source Softw* 2:. <https://doi.org/10.21105/joss.00205>
- McKay DR, Kochunov P, Cykowski MD, et al (2013) Sulcal Depth-Position Profile Is a Genetically Mediated Neuroscientific Trait: Description and Characterization in the Central Sulcus. *J Neurosci* 33:15618–15625. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1616-13.2013>
- McRobbie DW (2006) MRI from picture to proton. Cambridge University Press, Cambridge, UK; New York
- Merlet SylvainL, Deriche R (2013) Continuous diffusion signal, EAP and ODF estimation via Compressive Sensing in diffusion MRI. *Med Image Anal* 17:556–572. <https://doi.org/10.1016/j.media.2013.02.010>
- Meynert TD (1885) A Clinical Treatise on Diseases of the Fore-brain Based upon a Study of its Structure, Functions, and Nutrition.
- Modat M, Ridgway GR, Taylor ZA, et al (2010) Fast free-form deformation using graphics processing units. *Comput Methods Programs Biomed* 98:278–284. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.09.002>
- Mori S, Crain BJ (2006) MRI atlas of human white matter. Elsevier, Amsterdam
- Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl PC (1999) Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc* 45:265–269
- Mori S, Tournier J-D (eds) (2014) Introduction to diffusion tensor imaging and higher order models, 2nd edition. Elsevier/Academic Press, Amsterdam ; Boston

- Muradas Mujika K, Juanes Méndez JA, Framiñan de Miguel A (2019) Advances in the Visualization and the Study of the Pyramidal Tract with Magnetic Resonance Tractography. *J Med Syst* 43:106. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1242-4>
- Nelson AJ, Chen R (2008) Digit Somatotopy within Cortical Areas of the Postcentral Gyrus in Humans. *Cereb Cortex* 18:2341–2351. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm257>
- Nieuwenhuys R (2013) The myeloarchitectonic studies on the human cerebral cortex of the Vogt–Vogt school, and their significance for the interpretation of functional neuroimaging data. *Brain Struct Funct* 218:303–352. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0460-z>
- Ning L, Laun F, Gur Y, et al (2015a) Sparse Reconstruction Challenge for diffusion MRI: Validation on a physical phantom to determine which acquisition scheme and analysis method to use? *Med Image Anal* 26:316–331. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.10.012>
- Ning L, Michailovich O, Westin C-F, Rathi Y (2014) Diffusion Propagator Estimation Using Gaussians Scattered in q-Space. In: O’Donnell L, Nedjati-Gilani G, Rathi Y, et al. (eds) *Computational Diffusion MRI*. Springer International Publishing, Cham, pp 141–150
- Ning L, Westin C-F, Rathi Y (2015b) Estimating Diffusion Propagator and Its Moments Using Directional Radial Basis Functions. *IEEE Trans Med Imaging* 34:2058–2078. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2418674>
- Novikov DS, Fieremans E, Jespersen SN, Kiselev VG (2019) Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. *NMR Biomed* 32:e3998. <https://doi.org/10.1002/nbm.3998>
- O’Halloran R, Feldman R, Marcuse L, et al (2017) A method for u-fiber quantification from 7 T diffusion-weighted MRI data tested in patients with nonlesional focal epilepsy: *NeuroReport* 28:457–461. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000788>
- Oishi K, Zilles K, Amunts K, et al (2008) Human brain white matter atlas: Identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *NeuroImage* 43:447–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.009>
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Ono MD Michio, Abernathey CD, Kubik S (1990) *Atlas of the cerebral sulci*. Stuttgart : G. Thieme Verlag ; New York : Thieme Medical Publishers
- Ou Y, Akbari H, Bilello M, et al (2014) Comparative Evaluation of Registration Algorithms in Different Brain Databases With Varying Difficulty: Results and Insights. *IEEE Trans Med Imaging* 33:2039–2065. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2330355>

- Ozarslan E, Koay C, Shepherd TM, et al Simple harmonic oscillator based reconstruction and estimation for three-dimensional q-space MRI
- Özarslan E, Koay CG, Shepherd TM, et al (2013) Mean apparent propagator (MAP) MRI: A novel diffusion imaging method for mapping tissue microstructure. *NeuroImage* 78:16–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.016>
- Özarslan E, Mareci TH (2003) Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging: Generalized DTI and HARDI. *Magn Reson Med* 50:955–965. <https://doi.org/10.1002/mrm.10596>
- Özarslan E, Shepherd TM, Vemuri BC, et al (2006) Resolution of complex tissue microarchitecture using the diffusion orientation transform (DOT). *NeuroImage* 31:1086–1103. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.024>
- Ozarslan E, Vemuri BC, Mareci TH (2004) Fiber orientation mapping using generalized diffusion tensor imaging. In: 2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Macro to Nano (IEEE Cat No. 04EX821). IEEE, Arlington, VA, USA, pp 1036–1039
- Özarslan E, Vemuri BC, Mareci TH (2005) Generalized scalar measures for diffusion MRI using trace, variance, and entropy: Generalized Scalar Measures for Diffusion MRI. *Magn Reson Med* 53:866–876. <https://doi.org/10.1002/mrm.20411>
- Palomero-Gallagher N, Zilles K (2017) Cortical layers: Cyto-, myelo-, receptor- and synaptic architecture in human cortical areas. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.035>
- Panagiotaki E, Schneider T, Siow B, et al (2012) Compartment models of the diffusion MR signal in brain white matter: A taxonomy and comparison. *NeuroImage* 59:2241–2254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.081>
- Papadakis NG, Martin KM, Wilkinson ID, Huang CL-H (2003) A measure of curve fitting error for noise filtering diffusion tensor MRI data. *J Magn Reson* 164:1–9. [https://doi.org/10.1016/S1090-7807\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1090-7807(03)00202-7)
- Papadopoulo T, Ghosh A, Deriche R (2014) Complete Set of Invariants of a 4 th Order Tensor: The 12 Tasks of HARDI from Ternary Quartics. In: Golland P, Hata N, Barillot C, et al. (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2014*. Springer International Publishing, Cham, pp 233–240
- Papale AE, Hooks BM (2018) Circuit Changes in Motor Cortex During Motor Skill Learning. *Neuroscience* 368:283–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.010>
- Paquette M, Gilbert G, Descoteaux M (2016) Optimal DSI reconstruction parameter recommendations: Better ODFs and better connectivity. *NeuroImage* 142:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.048>

- Paquette M, Merlet S, Gilbert G, et al (2015) Comparison of sampling strategies and sparsifying transforms to improve compressed sensing diffusion spectrum imaging: Sampling Strategies and Sparsifying Transforms for CS-DSI. *Magn Reson Med* 73:401–416. <https://doi.org/10.1002/mrm.25093>
- Parker GD, Marshall D, Rosin PL, et al (2013) A pitfall in the reconstruction of fibre ODFs using spherical deconvolution of diffusion MRI data. *NeuroImage* 65:433–448. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.022>
- Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, et al (2011) Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J Mach Learn Res* 12:2825–2830
- Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389–443. <https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389>
- Perrin M, Poupon C, Cointepas Y, et al (2005) Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories. In: *Information Processing in Medical Imaging*. Springer, pp 52–63
- Perrone D, Aelterman J, Pižurica A, et al (2015) The effect of Gibbs ringing artifacts on measures derived from diffusion MRI. *NeuroImage* 120:441–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.068>
- Perrot M, Rivière D, Mangin J-F (2011) Cortical sulci recognition and spatial normalization. *Med Image Anal* 15:529–550. <https://doi.org/10.1016/j.media.2011.02.008>
- Pestilli F, Yeatman JD, Rokem A, et al (2014) Evaluation and statistical inference for human connectomes. *Nat Methods* 11:1058–1063. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3098>
- Petrides M (2013) *Neuroanatomy of Language Regions of the Human Brain*. Elsevier Science
- Petrides M (2019) *Atlas of the morphology of the human cerebral cortex on the average MNI brain*
- Pierpaoli C (2010) Artifacts in Diffusion MRI. In: Jones, PhD DK (ed) *Diffusion MRI*. Oxford University Press, pp 303–318
- Pintjens W, Poot DHJ, Verhoye M, et al (2008) Susceptibility correction for improved tractography using high field DT-EPI. In: Reinhardt JM, Pluim JPW (eds). San Diego, CA, p 69142I
- Poldrack RA, Gorgolewski KJ, Varoquaux G (2019) Computational and Informatic Advances for Reproducible Data Analysis in Neuroimaging. *Annu Rev Biomed Data Sci* 2:annurev-biodatasci-072018-021237. <https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-072018-021237>

- Poulin P, Jörgens D, Jodoin P-M, Descoteaux M (2019) Tractography and machine learning: Current state and open challenges. *Magn Reson Imaging* S0730725X19300050. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.04.013>
- Pron A, Brun L, Deruelle C, Coulon O (2018) Dense and structured representations of U-Shape fibers connectivity in the central sulcus. *IEEE*, Washington D.C., United States
- Pron A, Brun L, Sein J, et al (2017) Diffusion MRI: comparaison of preprocessing pipelines using the Brainvisa-Diffuse toolbox. Bordeaux, France
- Quain J, Walmsey T, Bryce TH, et al (1908) *Quain's Elements of anatomy*. Longmans, Green, and co., London, New York [etc.]
- Rathi Y, Michailovich O, Laun F, et al (2014) Multi-shell diffusion signal recovery from sparse measurements. *Med Image Anal* 18:1143–1156. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.06.003>
- Reddy CP, Rathi Y (2016) Joint Multi-Fiber NODDI Parameter Estimation and Tractography Using the Unscented Information Filter. *Front Neurosci* 10:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00166>
- Régis J, Mangin J-F, Ochiai T, et al (2005) “Sulcal Root” Generic Model: a Hypothesis to Overcome the Variability of the Human Cortex Folding Patterns. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45:1–17. <https://doi.org/10.2176/nmc.45.1>
- Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, et al (2011) Global fiber reconstruction becomes practical. *NeuroImage* 54:955–962. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.016>
- Resche F (2016) *Le papyrus médical Edwin Smith: chirurgie et magie en Egypte antique*
- Reveley C, Seth AK, Pierpaoli C, et al (2015) Superficial white matter fiber systems impede detection of long-range cortical connections in diffusion MR tractography. *Proc Natl Acad Sci* 112:E2820–E2828. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418198112>
- Rheault F, St-Onge E, Sidhu J, et al (2019) Bundle-specific tractography with incorporated anatomical and orientational priors. *NeuroImage* 186:382–398. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.018>
- Riley KJ, O'Neill DP, Kralik SF (2018) Subcortical U-Fibers: Signposts to the Diagnosis of White Matter Disease. *Neurographics* 8:234–243. <https://doi.org/10.3174/ng.1700048>
- Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, et al (2018) Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cereb Cortex* 28:2959–2975. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy109>

- Rivière D, Geffroy D, Denghien I, et al (2011) Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data. In: Python in Neuroscience workshop
- Roine T, Jeurissen B, Perrone D, et al (2015) Informed constrained spherical deconvolution (iCSD). *Med Image Anal* 24:269–281. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.01.001>
- Rojkova K, Volle E, Urbanski M, et al (2016) Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study. *Brain Struct Funct* 221:1751–1766. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1001-3>
- Román C, Guevara M, Valenzuela R, et al (2017) Clustering of Whole-Brain White Matter Short Association Bundles Using HARDI Data. *Front Neuroinformatics* 11. <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00073>
- Rosett J (1933) *Intercortical Systems of the Human Cerebrum: Mapped by Means of New Anatomic Methods*. Columbia University Press
- Roux F-E, Djidjeli I, Durand J-B (2018) Functional architecture of the somatosensory homunculus detected by electrostimulation: Human somatosensory homunculus. *J Physiol* 596:941–956. <https://doi.org/10.1113/JP275243>
- Rudie JD, Brown JA, Beck-Pancer D, et al (2013) Altered functional and structural brain network organization in autism. *NeuroImage Clin* 2:79–94. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.006>
- Ruthotto L, Kugel H, Olesch J, et al (2012) Diffeomorphic susceptibility artifact correction of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Phys Med Biol* 57:5715–5731. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/18/5715>
- Sachs H (1892) Das Hemisphärenmark des menschlichen Grosshirns. *DMW-Dtsch Med Wochenschr* 19:651–652
- Sanchez Panchuelo RM, Besle J, Schluppeck D, et al (2018) Somatotopy in the Human Somatosensory System. *Front Hum Neurosci* 12:235. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00235>
- Saygin ZM, Osher DE, Koldewyn K, et al (2011) Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. *Nat Neurosci* 15:321–327. <https://doi.org/10.1038/nn.3001>
- Scarabino T (ed) (2006) *Atlas of morphology and functional anatomy of the brain*. Springer, New York, NY
- Schellekens W, Petridou N, Ramsey NF (2018) Detailed somatotopy in primary motor and somatosensory cortex revealed by Gaussian population receptive fields. *NeuroImage* 179:337–347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.062>

- Schiavi S, Barakovic M, Ocampo-Pineda M, et al (2019) Reducing false positives in tractography with microstructural and anatomical priors. *Neuroscience*
- Schilling K, Gao Y, Janve V, et al (2018a) Confirmation of a gyral bias in diffusion MRI fiber tractography. *Hum Brain Mapp* 39:1449–1466. <https://doi.org/10.1002/hbm.23936>
- Schilling KG, Gao Y, Stepniewska I, et al (2019a) Anatomical accuracy of standard-practice tractography algorithms in the motor system - A histological validation in the squirrel monkey brain. *Magn Reson Imaging* 55:7–25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.09.004>
- Schilling KG, Janve V, Gao Y, et al (2018b) Histological validation of diffusion MRI fiber orientation distributions and dispersion. *NeuroImage* 165:200–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.046>
- Schilling KG, Nath V, Hansen C, et al (2019b) Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *NeuroImage* 185:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.029>
- Schilling KG, Yeh F-C, Nath V, et al (2019c) A fiber coherence index for quality control of B-table orientation in diffusion MRI scans. *Magn Reson Imaging* 58:82–89. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.01.018>
- Schmahmann JD, Pandya DN (2006) *Fiber pathways of the brain*. Oxford University Press, Oxford
- Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM (2008) Cerebral White Matter. *Ann N Y Acad Sci* 1142:266–309. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.017>
- Schurr R, Duan Y, Norcia AM, et al (2018) Tractography optimization using quantitative T1 mapping in the human optic radiation. *NeuroImage* 181:645–658. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.060>
- Schuz A, Braitenberg V (2002) The human cortical white matter: quantitative aspects of cortico-cortical long-range connectivity. In: Schuz A, Miller R (eds) *Cortical Areas: Unity and Diversity*. pp 377–386
- Schweizer R, Helms G, Frahm J (2014) Revisiting a historic human brain with magnetic resonance imaging “ the first description of a divided central sulcus. *Front Neuroanat* 8:. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00035>
- Seabold S, Perktold J (2010) *Statsmodels: Econometric and Statistical Modeling with Python*. In: Walt S van der, Millman J (eds) *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*. pp 57–61
- Seitelberger F (1997) Theodor meynert (1833–1892) pioneer and visionary of brain research. *J Hist Neurosci* 6:264–274. <https://doi.org/10.1080/09647049709525713>

- Shattuck DW, Joshi AA, Pantazis D, et al (2009) Semi-automated method for delineation of landmarks on models of the cerebral cortex. *J Neurosci Methods* 178:385–392. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.12.025>
- Sherbondy AJ, Dougherty RF, Ben-Shachar M, et al (2008) ConTrack: Finding the most likely pathways between brain regions using diffusion tractography. *J Vis* 8:15–15. <https://doi.org/10.1167/8.9.15>
- Sinke MRT, Otte WM, Christiaens D, et al (2018) Diffusion MRI-based cortical connectome reconstruction: dependency on tractography procedures and neuroanatomical characteristics. *Brain Struct Funct* 223:2269–2285. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1628-y>
- Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2012) Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage* 62:1924–1938. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.005>
- Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2013) SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage* 67:298–312. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.049>
- Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2015a) SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *NeuroImage* 119:338–351. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.092>
- Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2015b) The effects of SIFT on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome. *NeuroImage* 104:253–265. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.004>
- Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N (2013) A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci* 7:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Sotiropoulos SN, Bai L, Morgan PS, et al (2010) Brain tractography using Q-ball imaging and graph theory: Improved connectivities through fibre crossings via a model-based approach. *NeuroImage* 49:2444–2456. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.001>
- Sotiropoulos SN, Zalesky A (2019) Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but. *NMR Biomed* 32:e3752. <https://doi.org/10.1002/nbm.3752>
- Sporns O, Tononi G, Kötter R (2005) The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol* 1:e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Steele CJ, Zatorre RJ (2018) Practice makes plasticity. *Nat Neurosci* 21:1645–1646. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0280-4>

- Stehling M, Turner R, Mansfield P (1991) Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 254:43–50. <https://doi.org/10.1126/science.1925560>
- Stejskal EO (1965) Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. *J Chem Phys* 43:3597–3603. <https://doi.org/10.1063/1.1696526>
- St-Jean S, Coupé P, Descoteaux M (2016) Non Local Spatial and Angular Matching: Enabling higher spatial resolution diffusion MRI datasets through adaptive denoising. *Med Image Anal* 32:115–130. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.02.010>
- St-Onge E, Daducci A, Girard G, Descoteaux M (2018) Surface-enhanced tractography (SET). *NeuroImage* 169:524–539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.036>
- Sun B, Ge H, Tang Y, et al (2015) Asymmetries of the central sulcus in young adults: Effects of gender, age and sulcal pattern. *Int J Dev Neurosci* 44:65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.06.003>
- Sun ZY, Klöppel S, Rivière D, et al (2012) The effect of handedness on the shape of the central sulcus. *NeuroImage* 60:332–339. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.050>
- Sun ZY, Pinel P, Rivière D, et al (2016) Linking morphological and functional variability in hand movement and silent reading. *Brain Struct Funct* 221:3361–3371. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1106-8>
- Takahashi E, Folkerth RD, Galaburda AM, Grant PE (2012) Emerging Cerebral Connectivity in the Human Fetal Brain: An MR Tractography Study. *Cereb Cortex* 22:455–464. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr126>
- Takemura H, Caiafa CF, Wandell BA, Pestilli F (2016) Ensemble Tractography. *PLOS Comput Biol* 12:e1004692. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004692>
- Tariq M, Schneider T, Alexander DC, et al (2016) Bingham–NODDI: Mapping anisotropic orientation dispersion of neurites using diffusion MRI. *NeuroImage* 133:207–223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.046>
- Tartakovsky DM, Dentz M (2019) Diffusion in Porous Media: Phenomena and Mechanisms. *Transp Porous Media*. <https://doi.org/10.1007/s11242-019-01262-6>
- Tax CMW, Grussu F, Kaden E, et al (2019) Cross-scanner and cross-protocol diffusion MRI data harmonisation: A benchmark database and evaluation of algorithms. *NeuroImage* 195:285–299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.077>

- Tax CMW, Jeurissen B, Vos SB, et al (2014) Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. *NeuroImage* 86:67–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.067>
- Techavipoo U, Okai AF, Lackey J, et al (2009) Toward a practical protocol for human optic nerve DTI with EPI geometric distortion correction. *J Magn Reson Imaging* 30:699–707. <https://doi.org/10.1002/jmri.21836>
- Teillac A (2017) Tractographie globale sous contraintes anatomiques. PhD Thesis
- Theaud G, Houde J-C, Boré A, et al (2019) TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *Neuroscience*
- Théodoridou ZD, Triarhou LC (2012) Challenging the supremacy of the frontal lobe: Early views (1906–1909) of Christfried Jakob on the human cerebral cortex. *Cortex* 48:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.01.001>
- Thiebaut de Schotten M, ffytche DH, Bizzi A, et al (2011) Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage* 54:49–59. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.055>
- Thomas C, Ye FQ, Irfanoglu MO, et al (2014) Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. *Proc Natl Acad Sci* 111:16574–16579. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405672111>
- Thompson A, Murphy D, Dell'Acqua F, et al (2017) Impaired Communication Between the Motor and Somatosensory Homunculus Is Associated With Poor Manual Dexterity in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry* 81:211–219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.020>
- Tian Q, Yang G, Leuze C, et al (2019) Generalized diffusion spectrum magnetic resonance imaging (GDSI) for model-free reconstruction of the ensemble average propagator. *NeuroImage* 189:497–515. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.038>
- Tournier J-D (2019) Diffusion MRI in the brain – Theory and concepts. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 112–113:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2019.03.001>
- Tournier JD, Calamante F, Connelly A (2010) Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. In: *Proc. 18th Annual Meeting of the Intl. Soc. Mag. Reson. Med.(ISMRM)*. p 1670
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2012) MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol* 22:53–66. <https://doi.org/10.1002/ima.22005>

- Tuch DS (2004) Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 52:1358–1372. <https://doi.org/10.1002/mrm.20279>
- Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al (2010) N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans Med Imaging* 29:1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
- Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, et al (2013) The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage* 80:62–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>
- Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al (2018) Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 17:317–326. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30027-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30027-9)
- Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, et al (2016) Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *NeuroImage* 142:394–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>
- Viganò L, Forna L, Rossi M, et al (2019) Anatomico-functional characterisation of the human “hand-knob”: A direct electrophysiological study. *Cortex* 113:239–254. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.12.011>
- Wandell BA (2016) Clarifying Human White Matter. *Annu Rev Neurosci* 39:103–128. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013815>
- Wang J, Aydogan DB, Varma R, et al (2018) Modeling topographic regularity in structural brain connectivity with application to tractogram filtering. *NeuroImage* 183:87–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.068>
- Wedeen VJ, Wang RP, Schmahmann JD, et al (2008) Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *NeuroImage* 41:1267–1277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.036>
- Weininger J, Roman E, Tierney P, et al (2019) Papez’s Forgotten Tract: 80 Years of Unreconciled Findings Concerning the Thalamocingulate Tract. *Front Neuroanat* 13:14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00014>
- Weinstein D, Kindlmann G, Lundberg E (1999) Tensorlines: advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields. In: *Proceedings Visualization ’99* (Cat. No.99CB37067). IEEE, San Francisco, CA, USA, pp 249–530
- Weisstein EW Triangle Point Picking. <http://mathworld.wolfram.com/TrianglePointPicking.html>. Accessed 26 Nov 2019
- White L (1997a) Structure of the human sensorimotor system. I: Morphology and cytoarchitecture of the central sulcus. *Cereb Cortex* 7:18–30. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.1.18>

- White L (1997b) Structure of the human sensorimotor system. II: Lateral symmetry. *Cereb Cortex* 7:31–47. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.1.31>
- Wu M, Chang L-C, Walker L, et al (2008) Comparison of EPI Distortion Correction Methods in Diffusion Tensor MRI Using a Novel Framework. In: Metaxas D, Axel L, Fichtinger G, Székely G (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 321–329
- Xu D, Tian Y (2015) A Comprehensive Survey of Clustering Algorithms. *Ann Data Sci* 2:165–193. <https://doi.org/10.1007/s40745-015-0040-1>
- Yablonskiy DA, Sukstanskii AL (2010) Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. *NMR Biomed* 23:661–681. <https://doi.org/10.1002/nbm.1520>
- Yeh C-H, Smith R, Dhollander T, Connelly A (2017) Mesh-based anatomically-constrained tractography for effective tracking termination and structural connectome construction
- Yeh F-C, Panesar S, Fernandes D, et al (2018) Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *NeuroImage* 178:57–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.027>
- Yendiki A, Koldewyn K, Kakunoori S, et al (2014) Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. *NeuroImage* 88:79–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.027>
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, et al (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain J Neurol* 120 ( Pt 1):141–157
- Zemmoura I, Blanchard E, Raynal P-I, et al (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. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1050-7>
- Zhan W, Yang Y (2006) How accurately can the diffusion profiles indicate multiple fiber orientations? A study on general fiber crossings in diffusion MRI. *J Magn Reson* 183:193–202. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.08.005>
- Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC (2012) NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage* 61:1000–1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>
- Zhang T, Chen H, Guo L, et al (2014) Characterization of U-shape streamline fibers: Methods and applications. *Med Image Anal* 18:795–807. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.04.005>
- Zilles K (2018) Brodmann: a pioneer of human brain mapping—his impact on concepts of cortical organization. *Brain* 141:3262–3278. <https://doi.org/10.1093/brain/awy273>

Zilles K, Amunts K (2010) Centenary of Brodmann's map — conception and fate. *Nat Rev Neurosci* 11:139–145. <https://doi.org/10.1038/nrn2776>

Zucchelli M, Descoteaux M, Menegaz G (2017) NODDI-SH: a computational efficient NODDI extension for fODF estimation in diffusion MRI. *ArXiv170808999 Phys*

# ANNEXES



# Diffusion MRI: Assessment of the Impact of Acquisition and Preprocessing Methods Using the BrainVISA-Diffuse Toolbox

Lucile Brun, Alexandre Pron, Julien Sein, Christine Deruelle and Olivier Coulon\*

Institut de Neurosciences de La Timone, Aix-Marseille University, CNRS, UMR 7289, Marseille, France

Diffusion MR images are prone to severe geometric distortions induced by head movement, eddy-current and inhomogeneity of magnetic susceptibility. Various correction methods have been proposed that depend on the choice of the acquisition settings and potentially provide highly different data quality. However, the impact of this choice has not been evaluated in terms of the ratio between scan time and preprocessed data quality. This study aims at investigating the impact of six well-known preprocessing methods, each associated to specific acquisition settings, on the outcome of diffusion analyses. For this purpose, we developed a comprehensive toolbox called *Diffuse* which automatically guides the user to the best preprocessing pipeline according to the input data. Using MR images of 20 subjects from the HCP dataset, we compared the six pre-processing pipelines regarding the following criteria: the ability to recover brain's true geometry, the tensor model estimation and derived indices in the white matter, and finally the spatial dispersion of six well known connectivity pathways. As expected the pipeline associated to the longer acquisition fully repeated with reversed phase-encoding (RPE) yielded the higher data quality and was used as a reference to evaluate the other pipelines. In this way, we highlighted several significant aspects of other pre-processing pipelines. Our results first established that eddy-current correction improves the tensor-fitting performance with a localized impact especially in the corpus callosum. Concerning susceptibility distortions, we showed that the use of a field map is not sufficient and involves additional smoothing, yielding to an artificial decrease of tensor-fitting error. Of most importance, our findings demonstrate that, for an equivalent scan time, the acquisition of a b0 volume with RPE ensures a better brain's geometry reconstruction and local improvement of tensor quality, without any smoothing of the image. This was found to be the best scan time/data quality compromise. To conclude, this study highlights and attempts to quantify the strong dependence of diffusion metrics on acquisition settings and preprocessing methods.

## OPEN ACCESS

### Edited by:

John Ashburner,  
University College London,  
United Kingdom

### Reviewed by:

Bennett Allan Landman,  
Vanderbilt University, United States  
Stamatios Sotiropoulos,  
University of Nottingham,  
United Kingdom

### \*Correspondence:

Olivier Coulon  
olivier.coulon@univ-amu.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Brain Imaging Methods,  
a section of the journal  
Frontiers in Neuroscience

**Received:** 18 December 2018

**Accepted:** 08 May 2019

**Published:** 07 June 2019

### Citation:

Brun L, Pron A, Sein J, Deruelle C  
and Coulon O (2019) Diffusion MRI:  
Assessment of the Impact  
of Acquisition and Preprocessing  
Methods Using the BrainVISA-Diffuse  
Toolbox. *Front. Neurosci.* 13:536.  
doi: 10.3389/fnins.2019.00536

**Keywords:** brain, DWI, distortions, preprocessing, toolbox

**Abbreviations:** FS, full-sphere; HCP, Human Connectome Project; HS, half-sphere; MMI, Mattes Mutual Information; RPE, Reverse Phase Encoding; TFE, Tensor Fitting Error.

## INTRODUCTION

Diffusion-weighted imaging (DWI) has established itself as a reference technique for the *in vivo* inference of structural brain connectivity and for the investigation of white matter microstructure (Hagmann et al., 2010; Ghosh and Deriche, 2016). If echo-planar imaging (EPI) sequences, commonly used in DWI, provide a high signal to noise ratio (SNR) and rapid scan time, they are nonetheless prone to severe artifacts such as non-zero off-resonance fields (Le Bihan et al., 2006) stemming from the discontinuity of magnetic susceptibility of the tissues and from eddy-currents induced in the nearby conductors. The low bandwidth in the phase-encode direction makes EPI sequences particularly sensitive to these two artifacts which disrupt the spatial encoding gradients (Schmitt et al., 1998). These artifacts can thus induce important geometric distortions due to a voxel-shift in the signal reconstruction, which may lead to wrong interpretations if not corrected properly (Embleton et al., 2010; Yendiki et al., 2014). Despite important technical advances to achieve high quality diffusion signal modeling and fibers reconstruction (e.g., Auria et al., 2015; Ning et al., 2015; Girard et al., 2017; Bastiani et al., 2019), the quality of the preprocessing is should not be neglected (Jones and Cercignani, 2010). Yet, last advances in this area have mostly concerned research-type acquisition protocols (Sotiropoulos et al., 2013; Glasser et al., 2016; Bastiani et al., 2017). Transfer from research to clinical context is still limited because of the complexity of correction methods.

Magnetic susceptibility differences between tissue, air and bone alter the B0 magnetic field and result in local MR frequency variations at tissue interfaces such as the sphenoid sinus, temporal lobe and brain stem. Such susceptibility-induced gradients interfere with the spatial encoding gradients and may cause signal dropout and geometric distortions. Susceptibility-induced distortions do not depend on diffusion gradients and remain constant across volumes, assuming that head movements are not excessive. The susceptibility-induced distortions can be corrected either by measuring the magnetic field at the acquisition using an additional sequence or by estimating it *a posteriori*. The former approach – field map-based – consists in an additional double-echo acquisition (Jezzard and Balaban, 1995; Reber et al., 1998) where the phase difference between the two echoes is used to estimate a B0 field map. This field map is used to estimate the non-linear voxel-wise shift and the signal loss. This method, however, suffers from the non-linearity of susceptibility-induced distortions that causes neighboring voxels to collapse into a single one resulting in an ill-posed problem of intensity retrieval and a potential loss of information (Jones and Cercignani, 2010). In the latter approach – image-based – the distorted magnetic field can be estimated in two ways. One way consists in computing the non-linear deformation field between diffusion-weighted and anatomical (T1 or T2) images, which suffers the same issues as the field map-based approach. The other way consists in acquiring additional non-diffusion weighted volumes with reversed phase-encode

direction (FSb0RPE) (Andersson et al., 2003). In this way, the complementary information contained by opposed FSb0RPE images allow recovering the full intensity information.

Diffusion-weighted imaging is also affected by eddy current artifacts due to the rapid switch of strong diffusion encoding gradients which generates electric currents in the nearby conductors, inducing local magnetic fields that interfere with the spatial encoding gradient (Jezzard et al., 1998). Eddy-current artifacts typically induce shearing, stretching and/or compression along the phase-encode direction which add up to the motion-induced translations and rotations and lead to a misalignment between successive volumes. Unlike magnetic susceptibility induced distortions, these effects vary across diffusion gradient orientations and are enhanced by the fact that higher b-values require the application of stronger diffusion gradients for longer periods. To a first approximation, eddy-currents can be considered as originating from a linear combination of the linear gradient coil fields. Hence, a simple affine transformation can be applied to correct for eddy-current induced distortions as well as head movements (Haselgrove and Moore, 1996). This method does not require any specific acquisition but is less appropriate for high b-value associated to signal attenuation and increased contrast variation between images (Ben-Amitay et al., 2012) where the affine registration fails to correct the eddy-currents completely. Furthermore, the linear assumption is no longer verified for modern scanners where stronger gradients have a high degree of non-linearity (Haselgrove and Moore, 1996). Indeed, authors in Rohde et al. (2004) and Andersson and Sotiropoulos (2016) have shown that higher order models provided a better fit of the off-resonance field caused by eddy-currents. To correct properly reconstruct the signal intensity, such techniques exploit the fact that two images acquired with reversed diffusion gradient directions or reversed phase-encoding (RPE) directions would have similar diffusion contrast but reversed eddy-current distortions (e.g., Bodammer et al., 2004; Shen et al., 2004; Embleton et al., 2010). These reversed gradient methods require at least that gradients are sampled over the full sphere or that each diffusion gradient is repeated twice with reversed polarity.

This interdependence between a variety of acquisition settings and a variety of correction methods can result in very different diffusion metric assessments and connectivity inferences. Therefore, the choice of acquisition settings has obviously a crucial role in the interpretation of results. This choice – usually driven by the time constraint typically different between clinical and research contexts – should also be done in the light of analyses comparing its influence on final diffusion measurements. For instance, for an equivalent time cost, it is yet debatable whether the acquisition of a B0 field map image would conduct to a better data quality than the acquisition of a single b0 volume with reversed phase encoding direction. Conversely, in a context of uncontrolled external acquisition such as for public or multicentric datasets, the limitations inherent to the quality of the associated pre-treatments are still poorly documented. To date, quantitative comparisons of preprocessing techniques have only been performed in a clinical (e.g., Cusack et al., 2003;

Wang et al., 2017) or a research context (e.g., Rohde et al., 2004). A comprehensive evaluation of the existing and widely used preprocessing methods and their dependence on acquisition settings is still needed.

In the current study, we adopt a holistic approach, to quantify the influence of various acquisition settings and the entire associated preprocessing pipeline on typical DWI measurements, including diffusion and tractography quantification. A holistic approach is crucial for two reasons. First, for a given configuration of acquisition settings, it should help orienting the interpretation of results as well as any inter-study comparison according to the limitations imposed by the corresponding preprocessing methods. Second, for a given scope of analysis, it should guide the choice of acquisition settings in the light of the best data quality for acquisition time constrain. For this purpose, we developed a dedicated and comprehensive toolbox called *Diffuse* which, out of six different preprocessing pipelines, automatically selects the one most adapted to the acquisition settings. *Diffuse* also includes registration methods as well as post-processing methods to perform local signal modeling and tractography. Six different types of acquisition settings were chosen because they are widely used in the literature ranging from clinical to research contexts, and each of them matches to a known dedicated preprocessing pipeline. We selected MRI data of 20 subjects from the HCP database (Van Essen et al., 2013) which is, to our knowledge, the only database that includes all the data necessary to conduct this work. To relate the same experiments in a clinical context, we also acquired a similar acquisition set for one healthy subject in a standard 3T scanner and with lower spatial resolution. In the next section, we describe the six subsets extracted from these data as well as the preprocessing pipelines involved. Then, an overall comparison of the distortion correction pipelines is performed through four different experiments. First, we quantified their ability to recover brain geometry, which is an important step in the normalization process for group measurements, using a similarity measure between the corrected DWI and T1w images. Second, both qualitative and quantitative metrics were used to assess the influence of preprocessing pipelines on the quality of diffusion tensor estimation in white-matter tissues. The same experiment was then performed at a local scale to evaluate the impact on central white-matter regions that are of major interest for pathology studies and used as seeds for tractography. Finally, we used a quantitative metric of tract spatial dispersion to evaluate the distal impact of preprocessing pipelines on the reconstruction of six well-known bundles.

## PREPROCESSING PIPELINES

### Data

#### HCP Dataset

The HCP dataset (Van Essen et al., 2013) was found as the only publicly available database including every MRI sequences and acquisition settings necessary to pre-process images through the six pipelines. MRI data of 20 participants were used in

this study (subject IDs are listed in the Section “Annexe”). All individuals were right-handed males (age range 25–30). Images were acquired using a modified version of Siemens Skyra 3T scanner (Siemens, Erlangen, Germany) with a maximum gradient strength of 100 mT/m, slew rate of 200 T/m/s and a 32-channel head coil. T1-weighted images were acquired using 3D MPRAGE sequence (TR/TE = 2400/2.14 ms, flip angle = 8°, FOV = 224 × 224 mm<sup>2</sup>, resolution = 0.7 mm isotropic). Diffusion-weighted images were acquired with a spin-echo EPI sequence consisting of 3 shells of 90 diffusion-weighted volumes each ( $b = 1000, 2000, \text{ and } 3000 \text{ s/mm}^2$ ) and 6 interleaved b0 volumes each (TR/TE = 5520/89.5 ms, resolution: 1.25 mm isotropic, FOV = 210 × 180 mm<sup>2</sup>, 111 axial slices, multiband factor = 3, partial Fourier = 6/8, echo spacing = 0.78 ms). Gradients directions were sampled over the entire sphere, using the electrostatic repulsion method (Caruyer et al., 2013). The entire diffusion sequence was repeated twice with RPE (L- > R, R- > L). A B0 field map image was also acquired using a dual-echo gradient-echo sequence (with delta TE = 2.46 ms, resolution: 2 mm isotropic). Note that the DW images were acquired during a different session from the T1 and field map images. Different subsets of these data were extracted in order to be compatible with the requirements of the six preprocessing pipelines, as detailed in **Table 1**. In particular, to be comparable, the 6 subsets share the same basis consisting in 3 shells of 90 gradient directions and 6 b0 volumes.

#### Clinical Dataset

The MRI images of a healthy volunteer were acquired using the same sequences with clinical settings. Results from this clinical dataset have no statistical value and are shown to illustrate the consistency of the results even with data other than high quality HCP scans. In particular, we used this data to illustrate the impact of  $b$ -value and spatial resolution on the same analyses. A thorough description of the acquisition settings and results can be found in **Supplementary Material S1**.

#### Data Processing: The *Diffuse* Toolbox

*Diffuse* is a BrainVISA toolbox, written in the Python language dedicated to diffusion MRI processing and publicly available on Github<sup>1</sup>. *Diffuse* relies on algorithms from FSL<sup>2</sup> (Jenkinson et al., 2012), Dipy<sup>3</sup>. (Garyfallidis et al., 2014), Niftyreg<sup>4</sup>. (Modat et al., 2010) and on functionalities provided by the BrainVISA software platform<sup>5</sup> for neuroimaging (Geffroy et al., 2011). This platform already offers several processing pipelines for other modalities such as structural and functional MRI. In particular, an anatomical pipeline gives access to segmented T1w images, cortical surface meshes and a number of tools providing morphometric and functional measurements on the surface. BrainVISA includes the Anatomist software (Rivière et al., 2011) for visualization and interaction with all associated data formats.

<sup>1</sup><https://github.com/MecaLab/Brainvisa-Diffuse>

<sup>2</sup><http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>

<sup>3</sup><http://nipy.org/dipy/>

<sup>4</sup><http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>

<sup>5</sup><http://brainvisa.info>

**TABLE 1** | Acquisition data subsets extracted for each of the six preprocessing pipelines.

Pipeline name	HS	HSfmap	FS	FSfmap	FSbORPE	FSfullRPE
3 × 90 DW images (L → R)	•	•	•	•	•	•
3 × 6 b = 0 images (L → R)	•	•	•	•	•	•
3 × 90 DW images (R → L)						•
3 × 6 b = 0 images (R → L)						•
B0 field map image		•		•		
Total number of volumes	288	288+1	288	288+1	306	576
Scan duration	~26 mn	~26 mn + 2 mn15	~26 mn	~26 mn + 2 mn15	~28 mn	~53 mn

Example for the HCP dataset. Note that HS and FS pipelines use the same data subset with 3 shells of 90 diffusion gradients directions and 6 b0 volumes each.

All processes can be operated under a unified graphical user interface or as batch and using parallel distribution for processing groups of subjects.

T1w MR images were processed using BrainVISA's Morphologist pipeline, dedicated to the processing of anatomical images (Fischer et al., 2012), to obtain bias corrected T1w images as well as brain extraction, gray and white matter masks and cortical surface meshes. Diffusion-weighted images were processed through the Diffuse workflow described in Figure 1. It consists in four steps that are detailed below: (1) importation and reorientation of data, (2) distortion corrections, (3) structural to diffusion space registration and (4) diffusion model estimation and tractography.

#### Importation and Reorientation of Data

Data files are stored into a database to facilitate filesystem organization and indexation. This is an important practical aspect in the management of diffusion data with various complex data types and, in our case, for testing multiple processing using varying parameters. While input files are imported into the BrainVISA database, the storage orientation of DWI data and gradients vectors are changed to the neurological convention (RAS+)<sup>6</sup> which is supported by both FSL and Dipy tools.

#### Distortion Corrections

##### Motion and eddy-currents induced distortions

Motion and eddy-current-induced distortions were corrected using three different methods.

The first method consists in using an affine registration, considering the distortions as a linear combination of translation, rotation, scaling and shearing. In *Diffuse*, we implemented a method called ECCAR (Eddy-Currents Correction by Affine Registration), derived from the previous *eddy\_correct* tool of FSL (version 5.0.9 and anterior), to align all diffusion-weighted images to the first non-diffusion weighted volume using a two-step approach. To ensure minimal error due to intensity differences between b0 and T1w images (Rohde et al., 2004; Ben-Amitay et al., 2012), volumes are first aligned to the closest interspersed b0 volumes, which are in turn aligned to the first one. For the same reason, we used the mutual information cost function which is adapted to multimodal registration. The two

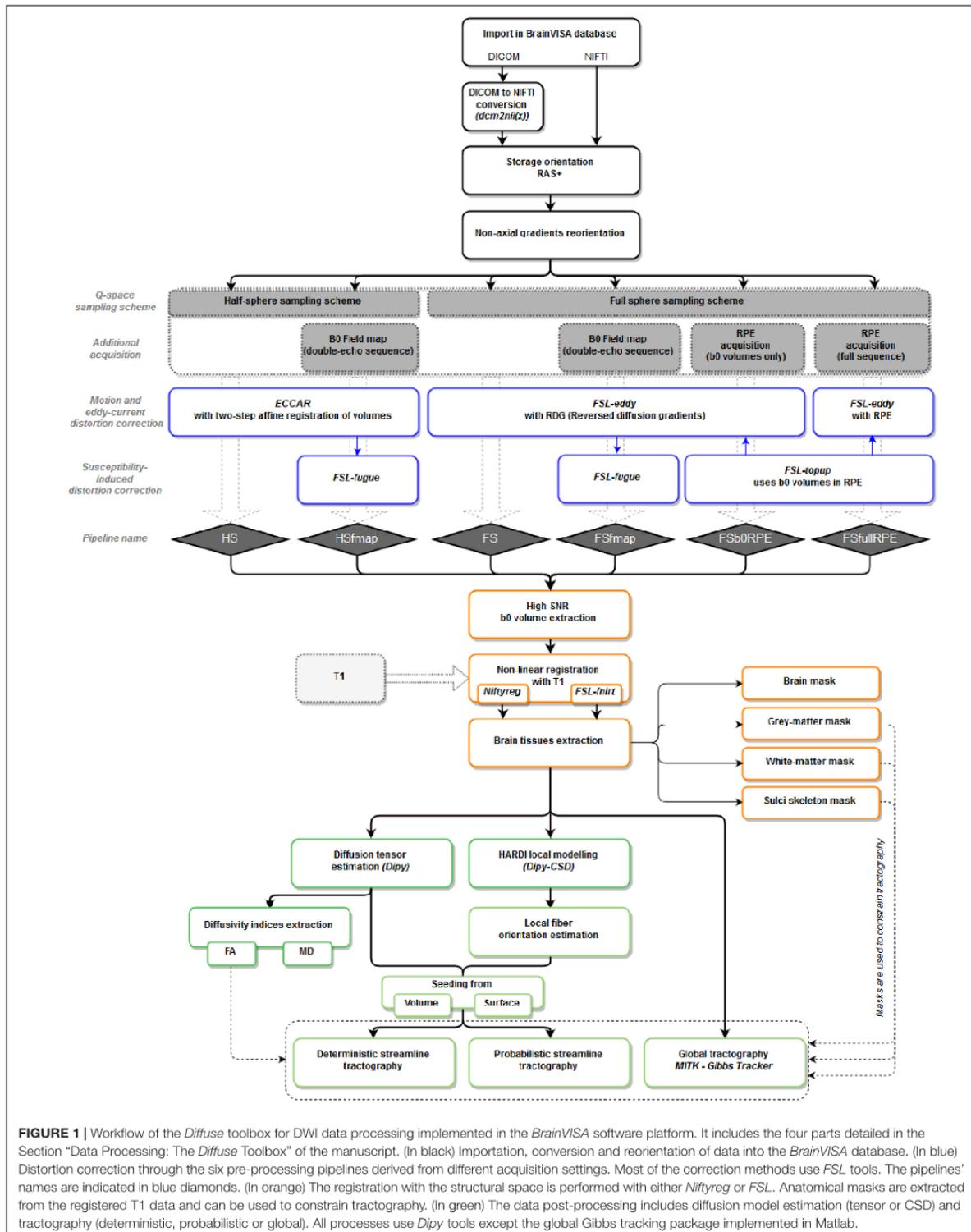
<sup>6</sup>RAS+ stands for positive RAS orientation of axes such that X axis goes from left to right, Y axis goes from posterior to anterior and Z axis goes from inferior to superior.

transformations are combined to apply a single resampling to each volume, with a spline interpolation. This single correction step does not require any additional acquisition and constitutes the first preprocessing pipeline called hereafter "**HS pipeline**" (Half-Sphere), in contrast to the full-sphere sampling condition required for the following methods. Note, however, that in this article, for comparison purpose, we applied this pipeline to the first subset of DWI data containing 90 multi-shell diffusion gradient directions sampled over the full sphere and 6 b0 volumes with LR phase-encoding direction.

The second method uses the fact that gradients directions have been sampled over the full sphere. With a sufficient number of samples, images with quasi-opposed gradients directions can be considered with opposed distortions. This method implemented in *Diffuse* calls the *eddy* tool from the FSL software (Andersson and Sotiropoulos, 2016). Using pairs of volumes with close orientation but quasi-opposed polarity of diffusion gradients, the algorithm applies a non-parametric Gaussian Process to estimate a higher order distortion field caused by both eddy-currents and motion and recover the midway geometry in the image. During the final resampling, a spline interpolation is combined with a Jacobian modulation to account for signal dilution in areas with stretching. This single correction step constitutes the preprocessing pipeline called hereafter "**FS pipeline**" (Full-Sphere) and could be applied to the same first subset. The method is also embedded in two other pipelines, depending on the magnetic susceptibility-induced distortion method that is used in conjunction, as described in the next sub-section.

The third method also calls the *eddy* tool from FSL, but with a different resampling technique. The repetition of all diffusion gradient directions using the RPE direction RL provides a mean to resolve signal intensity recovery in compressed areas where signal has piled-up, with a least-squares reconstruction (Andersson and Sotiropoulos, 2016). This method leads to the pipeline called hereafter "**FSfullRPE**." It should be emphasized, however, that this method requires twice as much acquisition time as compared to the two methods described above.

Note that in the three methods, to preserve the directional information of DWI data, the diffusion gradient vectors are reoriented using the same rotation parameters used to transform each volume during motion and eddy-current correction. This step is critical to correctly estimate the diffusion parameters and fiber orientation (Leemans and Jones, 2009; Jones and Cercignani, 2010).



**FIGURE 1** | Workflow of the *Diffuse* toolbox for DWI data processing implemented in the *BrainVISA* software platform. It includes the four parts detailed in the Section “Data Processing: The *Diffuse* Toolbox” of the manuscript. (In black) Importation, conversion and reorientation of data into the *BrainVISA* database. (In blue) Distortion correction through the six pre-processing pipelines derived from different acquisition settings. Most of the correction methods use *FSL* tools. The pipelines’ names are indicated in blue diamonds. (In orange) The registration with the structural space is performed with either *Niftyreg* or *FSL*. Anatomical masks are extracted from the registered T1 data and can be used to constrain tractography. (In green) The data post-processing includes diffusion model estimation (tensor or CSD) and tractography (deterministic, probabilistic or global). All processes use *Dipy* tools except the global Gibbs tracking package implemented in Matlab.

### B0 susceptibility-induced distortions

In *Diffuse*, two approaches were implemented to correct for magnetic susceptibility-induced distortions.

The first procedure uses the acquired B0 field map magnitude and phase images to correct the data through the workflow described in Cusack et al. (2003) involving the *'fugue'* command from FSL (Jenkinson et al., 2012). This correction step is applied after eddy-current and motion correction to ensure that volumes, and thus head-dependent distortion fields, are aligned. This yield two other preprocessing pipelines called “**HSfmap pipeline**” and “**FSfmap pipeline**.”

The second method uses non-diffusion weighted volumes acquired with reversed phase-encode direction (FSb0RPE) (Andersson et al., 2003). In the *Diffuse* toolbox, this approach is implemented via the use of the *'topup'* tool from FSL (Smith et al., 2004). *'Topup'* combines pairs of b0 images with opposed distortions to estimate the susceptibility-induced off-resonance field. This distortion field is used as input in the *'eddy'* tool which correct simultaneously for susceptibility, eddy-current distortions and movements. A subset of DWI data containing 90 multi-shell diffusion gradient directions and 6 b0 volumes with LR phase-encoding direction plus 6 b0 volumes with RL phase-encoding direction was processed through the “**FSb0RPE pipeline**.” The full subset with 90 multi-shell diffusion gradient directions repeated in both LR and RL phase-encoding directions was processed through the “**FSfullRPE pipeline**.”

### Structural to Diffusion Space Registration

After distortion correction, all non-diffusion weighted volumes are averaged to create a high SNR b0 image registered into the T1w image referential using non-linear registration. Two methods have been integrated in the toolbox, using either *'fnirt'* from FSL (Andersson et al., 2009) or *'reg f3d'* from Niftyreg<sup>7</sup> (Modat et al., 2010) (Figure 1). For both methods, an initialization step is done using the rigid body transformation of *'fnirt'* from FSL. Note that the transformation is first estimated between the fractional anisotropy map and the T1w image which show similar gray-white contrasts and then applied to the b0 image. For our experiments, we use *'reg f3d'* which outperformed *'fnirt'*. In particular, *'fnirt'* failed to align regions with high intensities in the FA map such as the brain stem and the corpus callosum (data not presented in this article).

### Diffusion Model Estimation and Tractography

Two diffusion models and three tractography algorithms constitute the post-processing steps implemented in the toolbox (Figure 1). For our experiments, the diffusion tensor was estimated using Dipy (Garyfallidis et al., 2014) from which were extracted tensor-derived indices such as eigenvalues, eigenvectors, FA and MD [equations (4) and (5) in Section Experiment 2], as well as the signal prediction and the tensor fitting error [TFE, equation (2)]. To perform tracts reconstruction, we used the global Gibbs tracker proposed by Reisert et al. (2011) which consists in estimating fibers trajectory simultaneously in all voxels

of the brain in a reasonable computational time. Global tractography does not require any seeding strategy and is more robust to local errors in the fiber orientation estimation than deterministic and probabilistic tractography algorithms (Reisert et al., 2011; Mangin et al., 2013).

## EXPERIMENTS AND RESULTS

In this section, we investigated the performance of the six preprocessing pipelines on the HCP data in four different experiments, regarding: (1) their capacity to recover brain geometry, (2) their influence on whole-brain diffusivity measurements; (3) their influence on diffusivity in central white-matter regions; (4) their influence on tractography measurements. Experiments 1 and 2 were reproduced on the clinical data, for the multi-shell subset as well as for the 3 separated *b*-values. Note that this dataset was not included in the statistical analyses. For each experiment, complementary analysis was also performed to compare the data corrected through the six preprocessing pipelines with the raw uncorrected data. Results can be found in **Supplementary Materials** and interpretations will be drawn in the “Discussion” Section.

### Experiment 1: Performance of Distortion Correction Methods to Recover Brain Geometry

The performance of each distortion correction pipeline was assessed by measuring the similarity between the DWI and the T1w images as done in Cusack et al. (2003). Indeed, after correction for EPI distortions the brain should recover its initial geometry and the similarity with the T1w (considered as non-distorted) image should increase. To preserve local geometry, we only used the initialization step described in Section “Structural to Diffusion Space Registration” to rigidly align the average b0 image onto the T1w. Then, we computed the MMI as a similarity metric between the two images (Mattes et al., 2001). The main effect of distortion correction was evaluated using a one-way repeated measure ANOVA (RM-ANOVA). Reported effect sizes correspond to partial eta-squared ( $\eta_p^2$ ) of the within-subject design, defined as follows:

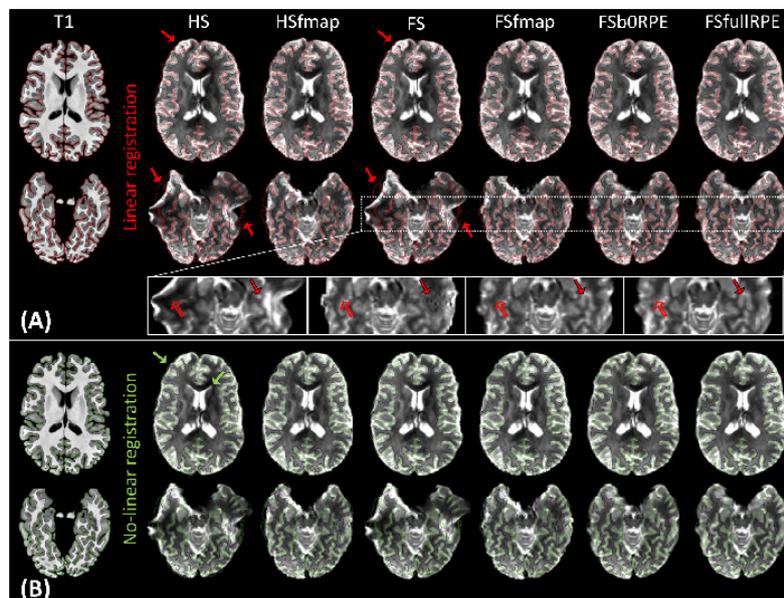
$$\eta_p^2 = \frac{SS_{\text{effect}}}{SS_{\text{effect}} + SS_{\text{error}}} \quad (1)$$

with  $SS_{\text{effect}}$  the sum of squares of the effect and  $SS_{\text{error}}$  the sum of squares of the error associated with the effect.

Then, the differences between pipelines of distortion correction were assessed using Student's paired samples *t*-tests. The significance threshold was set to 0.003 (0.05/15pairs) to account for multiple comparisons.

Figure 2A illustrates the results of linear registration of the average b0 image onto the T1w image, for one subject (see **Supplementary Material S2** for the results on clinical dataset). Our results show that the brain geometry in the frontal and temporal lobes (red arrows) are recovered only after explicit correction for susceptibility-induced distortions

<sup>7</sup><http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>



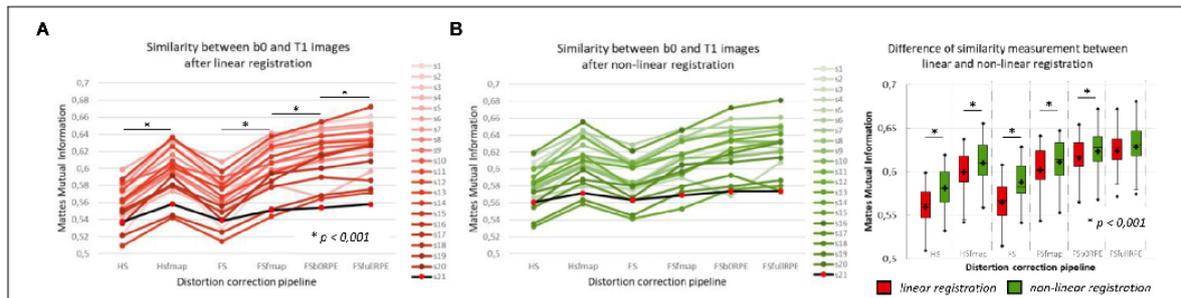
**FIGURE 2 |** Average b0 image of one subject linearly **(A)** and non-linearly **(B)** registered into the structural space, after distortion correction through the six pipelines. Gray-white interface (black line) and cortical surface (red/green line) of the non-distorted T1w image are overlaid on the b0 image. **(A)** Susceptibility-induced distortions correction enables to recover the true geometry of the brain (red arrows). The signal intensity in stretched areas can be corrected using a B0 field map image (see empty arrows in the zoomed images). But only the use of a reversed phase-encoding acquisition (FSb0RPE and FSfullRPE) can properly reconstruct the signal in compressed areas (see full arrows). Particularly one can observe that the ringing artifact coming from the correction with fmap is not visible after the correction with topup (FSb0RPE and FSfullRPE). **(B)** Non-linear transformation is able to partially correct for residual geometric distortions in particular with a proper geometry of the frontal, temporal lobes and ventricles (green arrows).

(HSfmap, FSfmap, FSb0RPE, and FSfullRPE pipelines). For data processed through the HS and FS pipelines, where susceptibility-induced distortions are not corrected explicitly, images contain high-intensity regions resulting from signal pile-up from surrounding voxels (full arrows) and low-intensity regions due to stretched-out signal diluted into surrounding voxels (empty arrows). The use of a B0 field map enables a sound signal reconstruction in stretched areas. However, we observe the same ringing artifacts in previously compressed areas as in Andersson et al. (2003). These artifacts, that originate from the ill-posed problem of recovering true intensity of two voxels that has been piled-up into a single one, can only be solved by the acquisition of b0 volumes with RPE scheme (FSb0RPE and FSfullRPE pipelines).

The MMI (Figure 3A) quantitatively reflects these observations with a significant effect of preprocessing strategy on the similarity between b0 images and T1w images [ $F(5,19) = 244.7$ ,  $\eta_p^2 = 0.93$ ,  $p < 0.0001$ ]. In particular, we found that the information obtained from either a field map or RPE images significantly improves the similarity score indicating that such corrected images get closer to the subject's true anatomy. *Post hoc* tests revealed that the use of FSb0RPE yielded better results than the use of a field map ( $t_{HSfmap} < FSb0RPE = 7.9$  and  $t_{FSfmap} < FSb0RPE = 6.6$ ,  $p < 0.0001$ ). In general, the best similarity score was obtained using the FSfullRPE pipeline

( $t_{FSb0RPE} < FSfullRPE = 5.5$ ,  $p < 0.0001$ ), where susceptibility and eddy-current distortions are estimated and corrected simultaneously with a single deformation field. We notice that the correction of movements and eddy-currents using FS did not improve the registration compared to the ECCAR method with HS pipeline. This is expected since the non-weighted diffusion volumes, used in the similarity measurement, are not impacted by eddy-currents distortions. Yet, while both methods seem to equally perform in motion correction, we observed a high decrease in the similarity measurement when substantive subject motion is not corrected (see **Supplementary Material S3**).

In a second analysis, we computed the similarity metric between images non-linearly registered to evaluate the performance of the non-linear transformation in handling residual geometric distortions. The non-linear registration has been used in several studies to correct for susceptibility-induced distortions (Kybic et al., 2000; Merhof et al., 2007; Tao et al., 2009; Bhushan et al., 2016). However, the generalization of registration parameters setting across subjects is challenging and is highly sensitive to the type of anatomical sequence used or the presence of lesion (Albi et al., 2018). Here, we only evaluated its interest as a complement to the initial pipeline to improve alignment between anatomical and diffusion spaces. After the initial linear registration, the high SNR b0 image was non-linearly registered into the T1w image referential using 'reg f3d' as described in



**FIGURE 3 |** Quantitative assessment of distortion correction methods using the similarity between diffusion and structural images. The Mattes Mutual Information was computed as a similarity measure between the T1w image and the average b0 image registered into structural space, using affine transformation (A) or non-linear transformation (B left). The black line with red dots corresponds to the clinical dataset. Student’s paired *t*-tests were performed to compare the registration accuracy between linear and non-linear transformation for each pipeline separately (B right). The significant differences attest to the residual distortions corrected with the non-linear registration. Significance threshold was set to 0.001 to account for multiple comparisons.

Section “Structural to Diffusion Space Registration.” A first visual assessment in **Figure 2B** shows that the alignment of the b0 images with the gray-white interface boundary is improved for HS and FS pipelines (green arrows). Using Student’s paired *t*-test, we quantified the improvement of this method with respect to the linear registration (see **Figure 3B**). We show that the non-linear transformation significantly improves the similarity score between the b0 and the T1w images except for the FSfullRPE pipeline, where results were not different. This effect is particularly visible for pipelines which correct only for eddy-currents distortions (HS and FS:  $t_{HS} = -12.77$  and  $t_{FS} = -15.13$  respectively,  $p < 0.0001$ ). These results corroborate the fact that the non-linear transformation, based on local deformations of voxels, can partly corrects for residual geometric distortions. This is in line with the observation of Calhoun et al. (2017) who used the T1 MNI template as reference image rather than the individual T1 image. Interestingly, the difference is not significant after Bonferroni correction when using the FSfullRPE pipeline ( $t_{FSfullRPE} = -2.638$ ,  $p = 0.016$ ), suggesting that this method yielded optimal correction with least residual distortions left.

Supplemental analyses were performed (results not presented in this article) to ensure that the effect of non-linear registration was not driven by potential residual deformations between diffusion and T1 images caused by differences of gradient non-linearities due to the change in position between the two sessions.

With the clinical data, we observed similar variations of the MMI between pipelines but with lower amplitude. The non-linear transformation also improved the similarity score. Moreover, we found that the *b*-value had no impact on the similarity metric (see **Supplementary Material S5**).

### Experiment 2: Impact on Diffusivity Measurements: Global Differences

In this section, we investigated the impact of each of the 6 preprocessing pipelines on the diffusion signal modeling. For this purpose, the tensor model was estimated using the weighted least square method from Dipy (Garyfallidis et al.,

2014) as described in Section “Diffusion Model Estimation and Tractography,” on the diffusion data corrected through the six preprocessing pipelines. From the tensor model, we extracted two quantitative (TFE, mean dispersion index) and two qualitative (mean diffusivity, fractional anisotropy) metrics (Kim et al., 2006) to compare the quality of tensor estimation with respect to the distortion correction method.

The tensor-fitting error (TFE) used as a measure of the goodness-of-fit of the model (Papadakis et al., 2003) was defined in each voxel with

$$TFE = \sum_{i=1}^N (S_{mi} - S_{\hat{n}})^2 \tag{2}$$

where  $S_{mi}$  is the measured signal,  $S_{\hat{n}}$  is the fitted signal and  $N$  the number of diffusion-weighted volumes. A low TFE, i.e., more signal information fitted in the tensor calculation, is expected with better pre-processing.

The mean dispersion index (MDI) (Basser and Pajevic, 2000) indicates the directional variations of the principal eigenvector in the neighborhood ( $S$ ) of each voxel:

$$MDI = \frac{1}{n(S)} \sum_{x \in S} \sqrt{\frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2\lambda_1}} \tag{3}$$

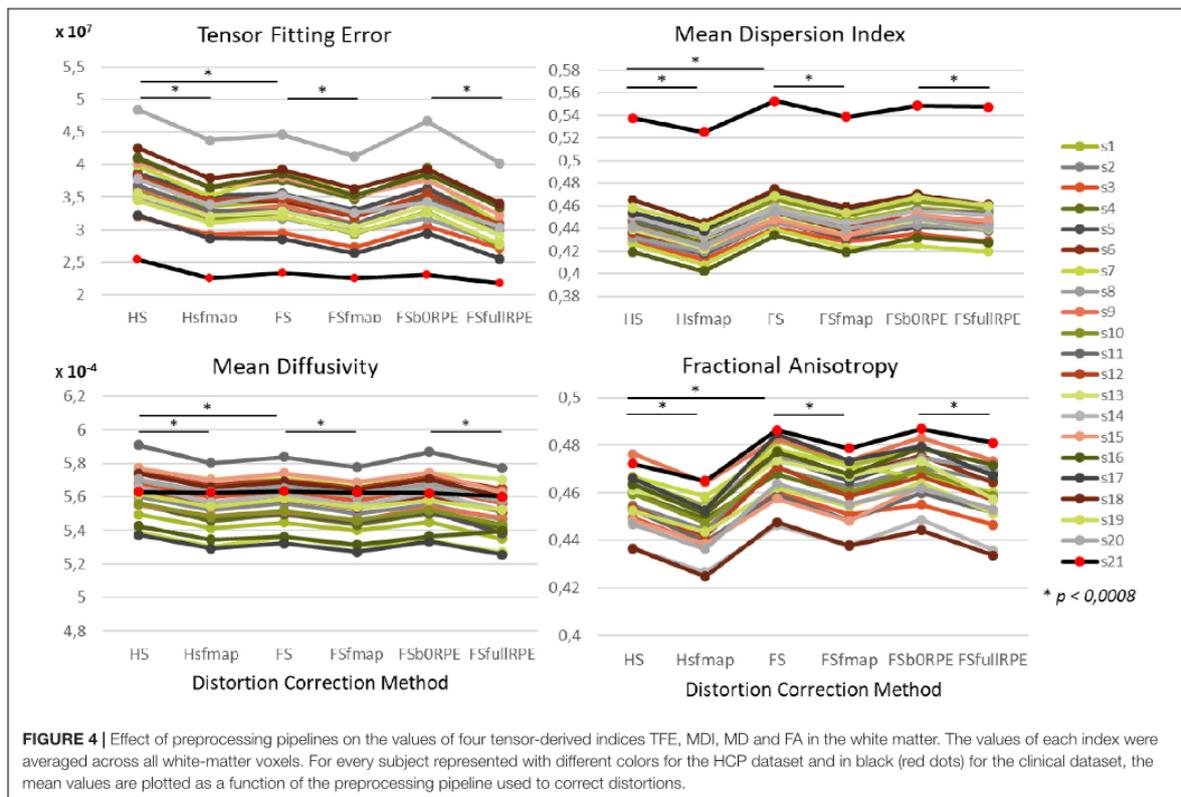
where  $\lambda_{i=1,2,3}$  are eigenvalues of the mean dyadic tensor derived from principal eigenvectors of the tensor in every voxels  $x$  of the neighborhood. This value was extracted for each voxel in the white-matter by considering a neighborhood of two voxels along each axis. Pre-processing should lower the dispersion of the tensor and thus reduce the MDI.

We also evaluated the impact of preprocessing pipelines on the usual diffusion indices of mean diffusivity (MD):

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \tag{4}$$

and fractional anisotropy (FA):

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \tag{5}$$



Values were averaged across all white-matter voxels. The effect of preprocessing on these four indices was assessed using the same statistical analysis as for the MMI. The significance threshold was set to 0.0008 [0.05/(15pairs × 4indices)].

We found an important reduction of the inter-individual variability in all the tensor-derived indices between uncorrected and corrected data (Supplementary Figure S3). Yet, as illustrated in Figure 4, we observed that the choice of preprocessing pipeline result in significant variations in the values of all tensor-derived indices [ $F_{TFE}(5,19) = 390.62, \eta_p^2 = 0.95, p < 0.0001$ ;  $F_{MDI}(5,19) = 348.88, \eta_p^2 = 0.95, p < 0.0001$ ;  $F_{FA}(5,19) = 200.3, \eta_p^2 = 0.91, p < 0.0001$ ;  $F_{MD}(5,19) = 178.7, \eta_p^2 = 0.90, p < 0.0001$ ], with a particularly high consistency across individuals. *Post hoc* analyses (see statistics in Table 2) revealed significant differences between eddy-current correction methods, showing decreased TFE and MD and increased MDI and FA for data corrected by *eddy* (FS, FSfmap, FSb0RPE, and FSfullRPE) compared to ECCAR (HS and Hsfmap). Second, we found that, for all subjects, the four metrics were jointly decreased by the additional correction of susceptibility-induced distortions using a field map image. On the contrary, the additional correction of susceptibility-induced distortions using FSb0RPE (compared to FS pipeline) did not yield significant differences in any indices. Thus, the effect of field map-based correction could be attributed to a smoothing effect induced by the second resampling involved

in this method, rather than an actual distortion correction. Finally, all the tensor-derived indices were significantly reduced when using FSfullRPE compared to FSb0RPE. These results suggest that susceptibility-induced distortion correction has no impact on the global tensor metrics, but only the method used to correct for motion and eddy-currents do.

The clinical data presented similar variations for all tensor-derived indices, but with a lower TFE and higher MDI. In addition, we found that the *b*-value had an impact on each index: TFE and MDI increased with *b*-values, and MD and FA were largely decreased with higher *b*-values (see Supplementary Material S6).

### Experiment 3: Impact on Diffusivity Measurements: Local Differences

The results of previous section could be difficult to interpret for several reasons. First, the comparison between pairs of pipelines can be hampered by a number of confounding factors inherent to the correction methods. Indeed, apart from the distortion correction performances, the methods differ in the number of resampling steps applied to the data (two for Hsfmap and FSfmap pipelines, one for the others), in the use of intensity correction, and in the level of SNR in corrected images. Second, the tensor-derived indices should constitute reliable metrics in regions where the tensor is an appropriate model of the diffusion signal,

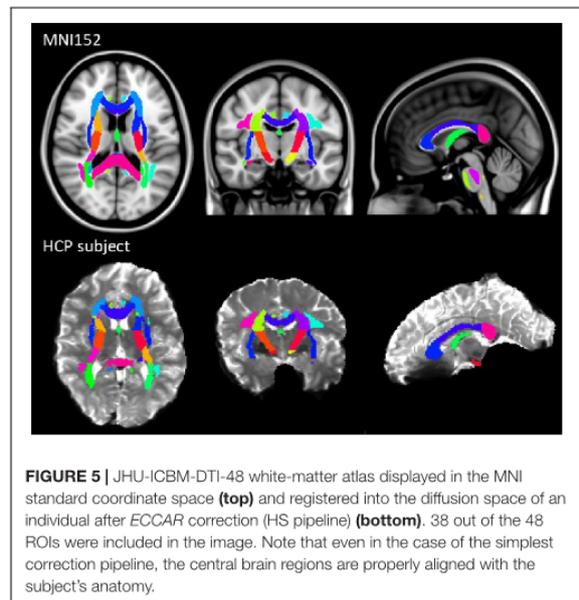
**TABLE 2** | Statistical results of the *post hoc* analyses to compare the impact of distortion correction pipelines on tensor-derived indices, using Student's paired samples *t*-tests.

	<b>Eddy vs. ECCAR</b>	<b>Use of fugue (fieldmap)</b>	<b>Use of topup (B0)</b>	<b>B0 vs. Full sequence Repetition</b>	
	<b>HS &lt; FS</b>	<b>HS &lt; HSfmap</b>	<b>FS &lt; FSfmap</b>	<b>FSb0RPE &lt; FSfullRPE</b>	
TFE	$t = -17.22$ $p < 0.00001^*$	$t = -29.85$ $p < 0.00001^*$	$t = -27.33$ $p < 0.00001^*$	$t = 0.5054$ $p = 0.616$	$t = -23.85$ $p < 0.00001^*$
MDI	$t = 15.48$ $p < 0.00001^*$	$t = -35.38$ $p < 0.00001^*$	$t = -42.29$ $p < 0.00001^*$	$t = -3.506$ $p = 0.002$	$t = -12.42$ $p < 0.00001^*$
MD	$t = -17.32$ $p < 0.00001^*$	$t = -36.35$ $p < 0.00001^*$	$t = -45.85$ $p < 0.00001^*$	$t = 2.504$ $p = 0.022$	$t = -10.74$ $p < 0.00001^*$
FA	$t = 15.10$ $p < 0.00001^*$	$t = -33.21$ $p < 0.00001^*$	$t = -30.18$ $p < 0.00001^*$	$t = -1.588$ $p = 0.129$	$t = -14.50$ $p < 0.00001^*$

The significance threshold was set to 0.0008 [0.05/(15pairs × 4indices)]. This table contains only the relevant comparisons. \*Significant results.

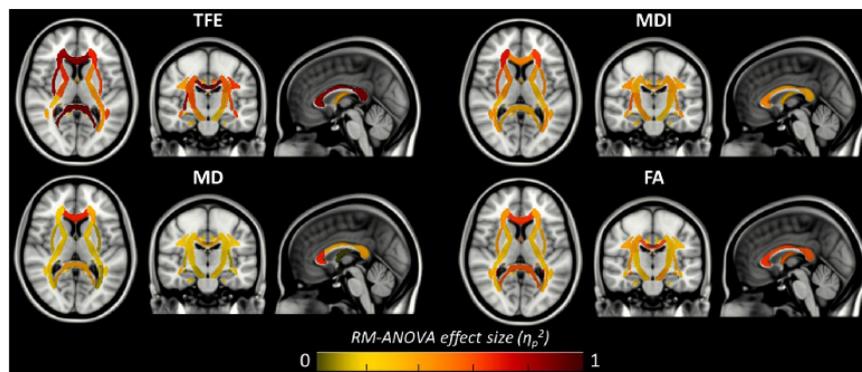
which excludes regions with crossing fibers and superficial white-matter. Thus, in this section we investigated spatial heterogeneity in the differences observed on the tensor-derived indices in deep white-matter regions with single fiber direction. Indeed, differences caused by interpolation and resampling should have spatially homogeneous effects in the brain whereas differences caused by the performance of the distortion correction should affect preferentially regions closer to susceptibility gradients or adjacent to areas with distinct tissue architecture. For this purpose, we non-linearly aligned the Johns Hopkins University DTI-based white-matter atlas (JHU-ICBM-DTI-48) (Mori et al., 2005) first into the structural space of each individual using 'fnirt' (which provides preconfigured parameters for MNI standard to T1 image registration), and then into the diffusion space using the non-linear registration of Niftyreg, as described in Section "Structural to Diffusion Space Registration." After registration, all ROIs were binarized using a threshold at 0.5 to prevent overlapping while keeping large enough ROIs to capture tracts (see next section). From the 48 original labels, 10 (mostly included in the brain stem) fell out of the field of view and were excluded from the analysis. Results for one subject are illustrated on **Figure 5**. In the remaining 38 regions, we computed the average TFE, MDI, FA, and MD and compared the distortion pipelines in the same way as in the previous section (see RM-ANOVA results in **Figure 6**). Results of the comparison between four pairs of pipelines are illustrated in **Figure 7**, where only regions showing a statistically significant difference are shown ( $p < 8.10^{-5}$  corrected for multiple comparisons).

**Figure 6** shows that, although far from the air/bones interfaces, most of these central regions are significantly impacted by the choice of distortion correction pipelines. The effect size of RM-ANOVA is particularly high for the local TFE index (above 0.5 in 50% of the regions). *Post hoc* paired *t*-tests revealed that the eddy-currents correction methods (HS versus FS pipelines) has a significant influence on the tensor fitting quality in the corpus callosum (genu, body, and splenium), the best fit obtained using FS, with a significant impact on FA and MD indices (see **Figure 7A**). Second, we found that the influence of field map-based correction was highly homogeneous for all indices with significant reduction between FS and FSfmap pipelines in



**FIGURE 5** | JHU-ICBM-DTI-48 white-matter atlas displayed in the MNI standard coordinate space (**top**) and registered into the diffusion space of an individual after ECCAR correction (HS pipeline) (**bottom**). 38 out of the 48 ROIs were included in the image. Note that even in the case of the simplest correction pipeline, the central brain regions are properly aligned with the subject's anatomy.

respectively 71, 73, 89, and 87% of ROIs for TFE, MDI, MD and FA (see **Figure 7B**). This result supports the hypothesis of a smoothing effect due to the double resampling of the image. Conversely, we found that the additional correction of susceptibility-induced distortions using FSb0RPE (compared to FS pipeline) yielded spatially heterogeneous differences on local TFE, MDI, and FA, with 47, 29, 8% of ROIs respectively affected (see **Figure 7C**). Interestingly, we can observe a reverse symmetry in the effect size, which reminds the symmetrical signal compression and dilution in both hemispheres due to susceptibility artifacts. Lastly, the use of FSfullRPE compared to FSb0RPE resulted in a homogeneous increase of tensor fitting quality (92% of ROIs for TFE) but a spatially heterogeneous effect for all other tensor-derived metrics with significant differences in 37, 50, and 34% of ROIs in MDI, MD and FA respectively



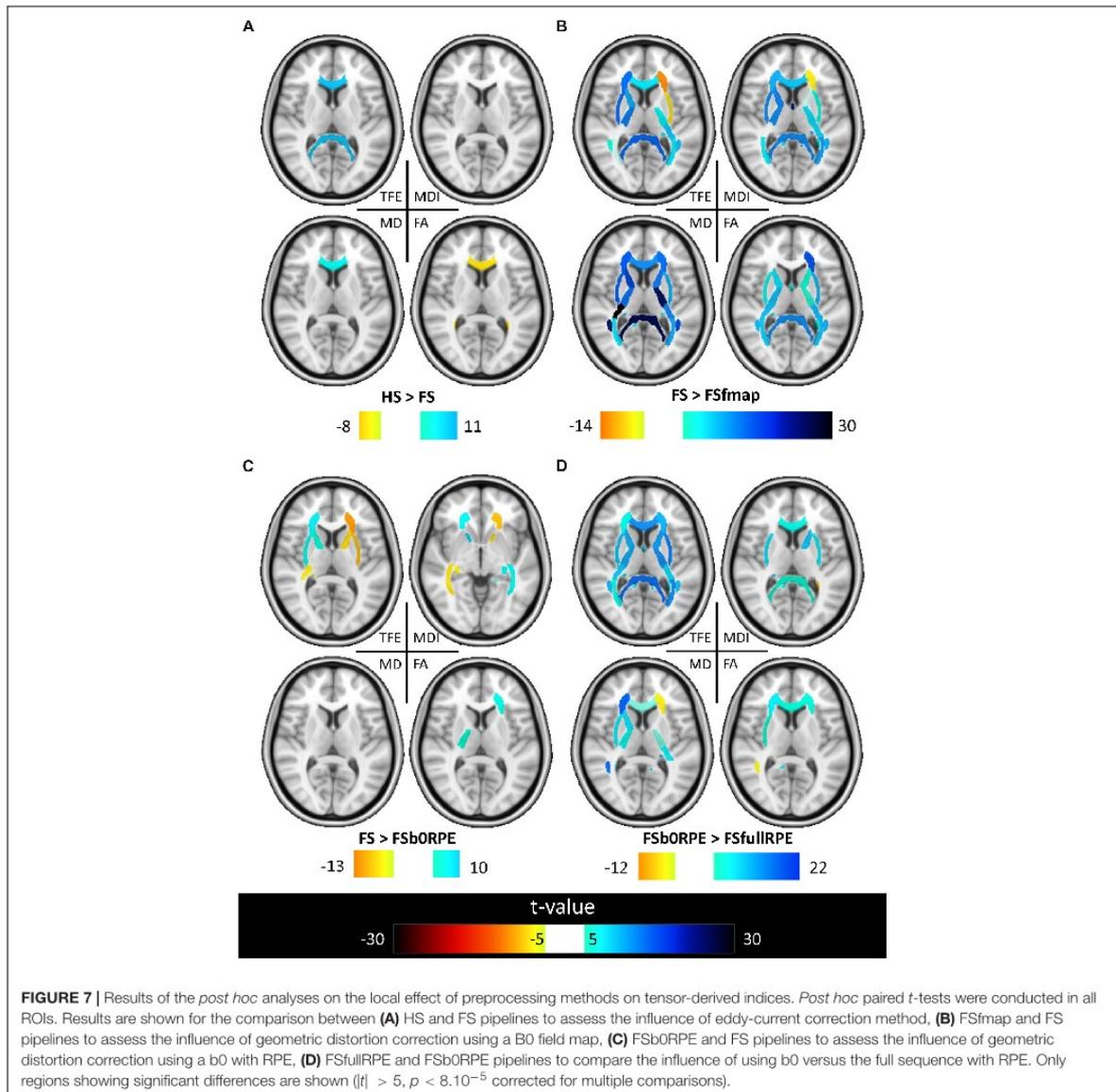
**FIGURE 6** | Amplitude of the local main effect of preprocessing pipelines on the four tensor-derived indices TFE, MDI, MD, and FA. For each index, the mean values were computed across the 38 regions of the JHU-ICBM-DTI-48 atlas and compared between the six preprocessing pipelines using a repeated measures ANOVA. Effect sizes (partial eta-squared) are overlaid on the MNI-152 standard brain. A significant effect of preprocessing pipelines was found in regions with partial eta-squared above 0.19 ( $p < 0.001$  to account for multiple comparisons across the 38 ROIs).

(see **Figure 7D**). The latter suggests that this is not an effect of resampling as with the fieldmap method. Instead, the significant decrease of Mean Dispersion Index supports a local improvement of the tensor fitting quality. Then, the homogeneous decrease of TFE could be attributed to the higher SNR in images corrected with FSfullRPE.

#### Experiment 4: Impact of Preprocessing Methods on Tract Reconstruction

In this section, we evaluated the influence of preprocessing pipelines on the trajectory of six well-known fascicles of different sizes. Tracts reconstruction was performed using the global Gibbs tracking algorithm (Reisert et al., 2011), as described in Section “Diffusion Model Estimation and Tractography.” The interest of this method in our experiment is many-fold. First, Global tractography principle is based on optimization processes that reconstruct all fibers at the same time, avoiding the need of seeding strategies as opposed to step-by-step approaches which has been found to modulate the shape and density of fibers within fascicles (Girard et al., 2014). In our case, the use of a seeding strategy would prevent any comparison of fiber bundle trajectories between differently pre-processed – thus non-aligned – brains. Second, Global tractography has been found more robust to local errors in the fiber orientation estimation (Reisert et al., 2011; Mangin et al., 2013). In particular, the global Gibbs tractography (Reisert et al., 2011) was found to outperform deterministic and probabilistic methods in various connectivity metrics (Fillard et al., 2011; Neher et al., 2015), in particular showing higher ability to detect valid bundles, higher bundle coverage, and less prematurely ending fibers (Christiaens et al., 2015). Finally, this method was chosen for the valuable compromise between computational time, tractogram quality, and file sizes for a whole-brain tractography (20 subjects with 6 preprocessing pipelines led to 120 tractograms). Global tractography was performed using the default parameters for a

dense reconstruction (3.108 iterations, 50 steps, starting/stopping  $T^\circ = 0.1/0.001$ ,  $\sigma = 1$  mm,  $l = 3$  mm,  $w = 0.07$ ). The whole-brain tractogram was computed using the white-matter mask as constraint, after being registered into the diffusion space. From each individual whole-brain tractogram we extracted the following fascicles: the cortico-spinal tract, the corpus callosum, the superior longitudinal fascicle, the cingulum, the uncinate and the fornix fascicles. These tracts were chosen because they pass through the most distorted areas, cover the three spatial directions, and can be identified for every subject. They were extracted using ROIs of the JHU-ICBM-DTI-48 atlas either as way-points or as exclusion-points following the recommendations described in (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008). The labels used are detailed in **Table 3**. To compare the impact of the different preprocessing pipelines on tractography we analyzed the spatial variance of each fascicle as in (Irfanoglu et al., 2012). This measurement first described in Lazar and Alexander (2005) quantifies the spatial dispersion of the fibers trajectory with the distance from the seed. It is obtained by considering all voxels in the fascicle that are at a certain distance (in voxels) from the seed (here the way-point mask), and computing the covariance matrix of these voxels’ coordinates, weighted by the density of fibers crossing them. For a full description of the spatial signature of the tracts we extracted the spatial variance along the X, Y, Z axes, given by the diagonal elements of the covariance matrix, as well as the spatial variance along the principal mode, given by the primary eigenvalue. The former corresponds to a description of the 3D shape of the fascicles and can be used to measure their similarity across subjects or across preprocessing pipelines. The latter can be interpreted as a measure of the spatial dispersion of the tract to assess the impact of distortion correction methods. We plotted the spatial variances as functions of the absolute distance to the seed, for each subject. The curves were smoothed by convolution, over a sliding window of size 5, and we computed the average curve across subjects. These tract signatures were compared



**TABLE 3** | Labels of the JHU-ICBM-DTI-48 atlas used either as way-points or exclusion-points to extract the fascicles from the “whole brain” tractograms.

Tracts	Way-points	Exclusion-points
Cortico-spinal	“Posterior limb of internal capsule” (19, 20)	All other ROIs except 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 43, 44
Corpus callosum	“Genu,” “body” and “splenium” of corpus callosum (3, 4, 5)	All other ROIs except 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30
Superior longitudinal	“Superior longitudinal fasciculus” (41, 42)	All other ROIs
Cingulum	“Cingulum” (cingulate gyrus and hippocampus) (35, 36, 37, 38)	All other ROIs
Uncinate	“Uncinate fasciculus” (45, 46)	All other ROIs
Fornix	“Fornix” (column, body, cres) and “stria terminalis” 6, 39, 40	All other ROIs

The cortico-spinal and corpus callosum fascicles span through other ROIs of the atlas so that these regions could not be considered as exclusion points. For each tract, we thus extracted only the fibers going through the way-points and which never cross exclusion-points.

between preprocessing pipelines by performing a RM-ANOVA on the area under the curve (AUC).

**Figure 8** shows that each tract has a specific spatial signature along the  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  axes. For instance, the cortico-spinal tract showed a distal higher variance along the  $Y$  axis while the superior longitudinal tract showed a proximal higher variance along the  $X$  axis. These signatures looked highly similar across subjects and across preprocessing pipelines (as seen on the variance plot of the second column of **Figure 8**) although we observed more variability for smaller fascicles such as the cingulum, the uncinate and the fornix. We found a significant influence of the preprocessing strategy on the tract spatial variance along the principal mode (third column) for the corpus callosum, the superior longitudinal and the cingulum fascicles [respectively  $F(5,19) = 3.59$ ,  $\eta_p^2 = 0.16$ ,  $p = 0.005$ ;  $F(5,19) = 7.49$ ,  $\eta_p^2 = 0.28$ ,  $p < 0.00001$ ; and  $F(5,19) = 8.69$ ,  $\eta_p^2 = 0.31$ ,  $p < 0.00001$ ] with better scores obtained for the FSfullRPE pipeline, and a tendency for the cortico-spinal fascicle [ $F(5,19) = 2.62$ ,  $\eta_p^2 = 0.12$ ,  $p = 0.029$ ] with higher spatial variance observed for the HS pipeline compared to others. The AUC curves (fourth column) indicate the distance from the seed at which the signatures start to differ. The last curves (fifth column) show that the number of fibers does not differ between pipelines, indicating that reductions of variance are not due to a loss of fibers.

## DISCUSSION

In this article, we studied the influence of preprocessing distortion correction pipelines on diffusivity metrics and tractography measurements. For this purpose, we developed the *Diffuse* toolbox for DWI data processing which provides, in a guided user interface, the adapted preprocessing pipeline according to the data acquisition settings. Six different distortion correction pipelines are available, compatible with most acquisition type from clinical to research context. Two diffusion models and three tractography algorithms constitute the post-processing steps. Embedded in the BrainVISA open-source platform, the toolbox comes with an automatic indexation of data into a database organization as well as a visualization tool, and an access to processed anatomical data. This software configuration was well suited to investigate the impact of preprocessing methods on diffusivity measurements and tractography.

To our knowledge, the previous work that is most similar to our study is Yamada et al. (2014) where authors compared the following 4 pipelines: 'eddy\_correct' using trilinear interpolation; 'eddy\_correct' using spline interpolation; 'eddy' combined with 'topup' on 60 diffusion gradients and 2 non-diffusion volumes with RPE, equivalent to our FSb0RPE pipeline; and 'eddy' combined with 'topup' on 30 diffusion gradients repeated with RPE, equivalent to our FSfullRPE pipeline. To assess the differences between these 4 pipelines, authors compared the FA values within the white-matter skeleton, assuming that higher FA should be associated to better distortion correction. Indeed, increased FA could result from restricted perpendicular diffusivity, facilitated parallel diffusivity, or some combination of

the two, reflecting a reorganization in tissue structure. However, in our work, we also observed that diffusivity metrics can be affected by other cofounding factors such as interpolation and smoothing effects. The major contributions of our study are:

- We compared quantitatively the impact of the distortion correction using a field map in place of 'topup'.
- We quantified the correction quality with a similarity metric between DWI and T1
- We quantified the quality of tensor fitting with TFE and MDI indices.
- We quantified the impact on tract spatial dispersion.

## The Most Performant Acquisition/Preprocessing Choice

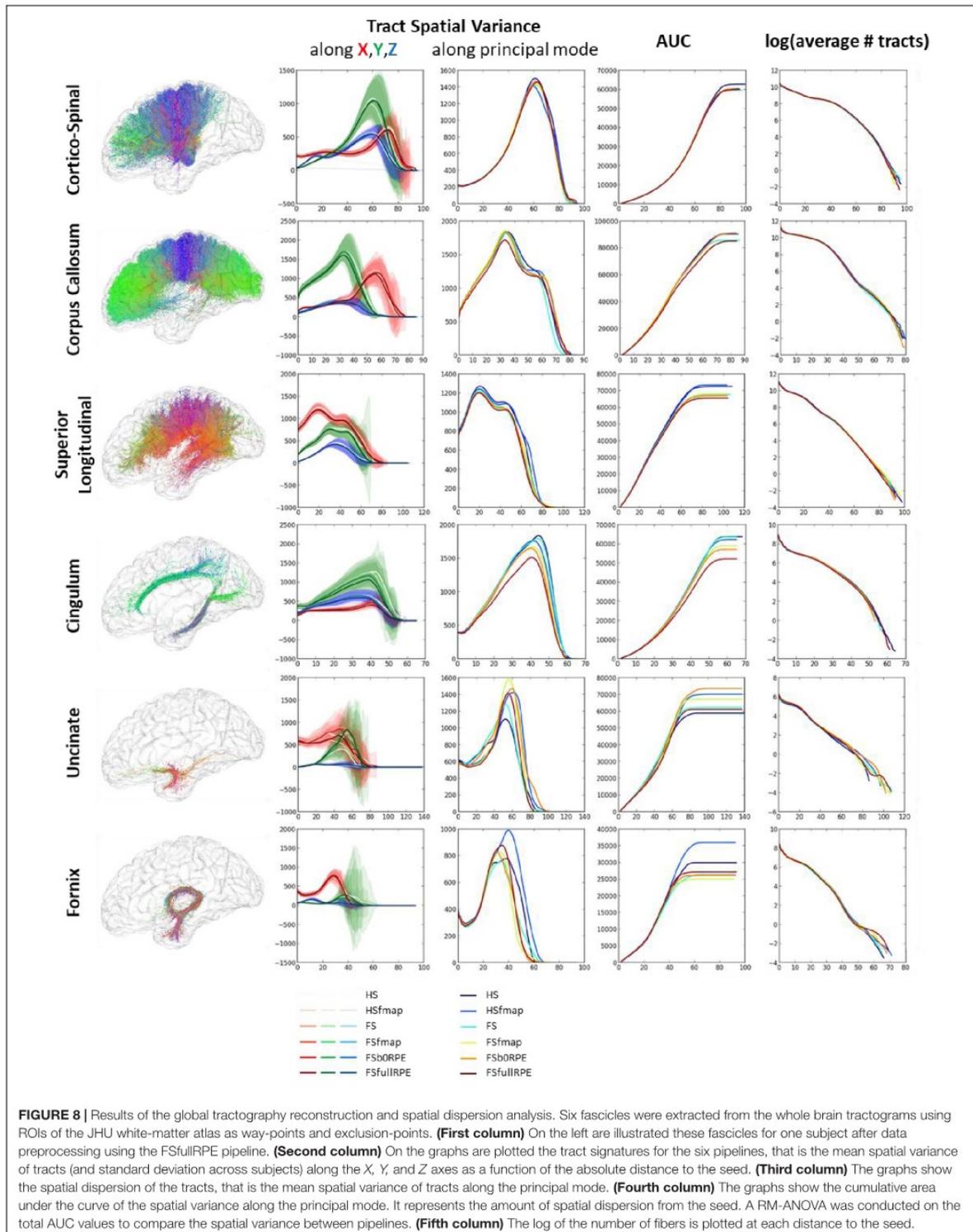
From the quantitative analyses of this study, we were able to sort the six pre-processing pipelines regarding the following performance criteria: ability to recover brain's true geometry (through the MMI index); tensor fitting quality (through the TFE index) and tract spatial variance. As expected, for all these quantitative indices, the best score was obtained with the FSfullRPE pipeline, that is when all diffusion gradients are repeated twice with RPE. Importantly, we showed that the FSfullRPE pipeline yielded the best similarity results, i.e., the geometry of the brain was quasi completely recovered, as shown by the equal performance of linear registration compared to non-linear registration. In previous studies, this pipeline has also been shown to outperform the 'eddy\_correct' tool, in terms of eddy-current distortion correction, for  $b$ -values between 1500 to 7000 s/mm<sup>2</sup> (Andersson and Sotiropoulos, 2016). In terms of susceptibility-induced distortion correction, the 'topup' tool has been shown to outperform the use of a field map acquisition (Andersson et al., 2003). Compared to uncorrected data, this distortion correction pipeline yielded higher FA values in the white matter as found in Yamada et al. (2014) and lower MD values.

In the following, we will discuss the valuable interest of other acquisition/pipeline choices, from the minimum requirements (smaller set of acquired images and HS pipeline) to this optimal preprocessing pipeline that requires a large number of acquisitions, though at the cost of twice longer scan time.

## Motion Correction Reduces Inter-Individual Variability in Tensor Metrics

Our results on uncorrected data showed that the similarity between  $b_0$  and T1 images (**Supplementary Material S3**) as well as the tensor-derived metrics (**Supplementary Material S4**) were highly impacted by the subject movements. Interestingly, we found that every preprocessing pipeline was able to reduce the inter-individual variability due to a difference in head movements during the scan. This finding emphasizes the importance of motion correction to improve the tensor model estimation.

This should be particularly relevant when comparing healthy subjects and patients who are more likely to move in the scanner (Yendiki et al., 2014; Taylor et al., 2016). Note, however, that we



did not address the issue of signal dropout due to fast “bulk” motion of the subject during the acquisition of a volume. This artifact is likely to occur in a clinical context where patients and children are usually less compliant and more subject to discomfort in the scanner. It can induce important signal loss in several slices that can have dramatic consequences on post-processing and diffusivity measurements (Roalf et al., 2016; Baum et al., 2018). Several methods have been developed to detect and remove (Oguz et al., 2014) or correct (Chang et al., 2005; Farzinfar et al., 2013; Andersson et al., 2016, 2017) this erroneous slices. Once motion correction is performed, we observe a high inter-subject consistency in the variation of MMI as well as tensor derived metrics between the six preprocessing pipelines. This observation reinforces the strength of variations between pre-processing pipelines that we will discuss hereafter.

### On the Interest of Eddy-Current Distortion Correction

When considering all the subjects, with and without important head movements, we observed a general (not only for subjects who presented substantial movement) and substantial reduction of TFE and MD, and an increase of MDI and FA in the white matter (see **Supplementary Material S4**). A similar increase of FA was observed in Yamada et al. (2014) with the use of ‘*eddy\_correct*’ with spline interpolation. This result, found for both ECCAR (HS) and ‘*eddy*’ (FS) methods in our study highlights the importance of this step in the preprocessing pipeline. Yet, we found significant differences depending on the method used.

### On the Benefit of Using a Full-Sphere Sampling Scheme

Our results showed an even better tensor fitting quality when using ‘*eddy*’ (FS, FSfmap, FSb0RPE, FSfullRPE pipelines; full sphere sampling scheme) compared to the ECCAR method (HS and HSfmap pipelines; HS sampling scheme). Note that the HCP data were acquired with strong gradients (up to 100 mT/m), high  $b$ -values (up to 3000 s/mm<sup>2</sup>) and high spatial resolution. In this “research-type” context, images were strongly affected by susceptibility and eddy currents deformations and it is not surprising that the use of a first order affine transform (ECCAR) rather than a high order model (*eddy*) results in a poor alignment between successive volumes, which in turn can affect the quality of the diffusion tensor estimation. Similar conclusions were drawn from the study of Jezzard et al. (1998), where authors performed an in-depth comparison between ‘*eddy*’ and ‘*eddy\_correct*’ tools, from which is derived the ECCAR method. In Graham et al. (2016), authors confirmed the higher performance of ‘*eddy*’ over ‘*eddy\_correct*’ on realistic numerical simulations of DWI with distortions. Indeed, the performance of eddy-current correction using the ‘*eddy\_correct*’ method was found to depend on the  $b$ -value and/or SNR of DWI data (Nilsson et al., 2015; Graham et al., 2016), with lower registration quality for higher  $b$ -values. In our case, ECCAR uses a two-step approach to register the DWI volumes, first to the closest b0 volume and second to the first acquired one, in combination to the use of mutual information as cost function. Although this might greatly

improve the registration quality compared to ‘*eddy\_correct*’, this is not sufficient to properly correct for eddy-current and motion in high  $b$ -value data. It would be interesting to further investigate our metrics on data with lower  $b$ -values and fewer gradient directions, in addressed in Graham et al. (2016) where authors evaluated the robustness of ‘*eddy*’ with *in silico* simulations.

Note that we purposely chose to use the same resampling scheme with spline interpolation in both pipelines to avoid confounding effects. Indeed, interpolation techniques used to resample data are known to play a critical role in the final quality of the image and particularly in the robustness of the registration algorithm (Mahmoudzadeh and Kashou, 2013). Notably, the trilinear interpolation, often used as default parameter, usually results in less intensity errors but more blurring in the image than other methods. Here, we cautiously employed the same interpolation method (spline) in all pipelines. However, further investigations showed that the use of trilinear interpolation for ECCAR had the effect to increase TFE and reduce MDI, FA, and MD. This results corroborates the alternative decreases or increases of FA observed in Yamada et al. (2014) when using respectively trilinear or spline interpolation in ‘*eddy\_correct*.’

### Eddy-Current Distortions Also Affect Central White-Matter Regions

ROI-based analysis revealed that the improvement of the tensor fitting is localized in the corpus callosum and is accompanied by a decrease of MD and an increase of FA mostly in the genu of the corpus callosum. Two reasons could explain this finding. First, the corpus callosum is defined by a high anisotropy and a high directionality of the diffusivity. Thus, this area is likely to be sensitive to a small difference in the tensor estimation. Second, a poor alignment of successive volumes could impact differently the tensor model in regions surrounded by different white-matter architectures. Indeed, a **residual shift in voxels position** often leads to a characteristic rim of high anisotropic voxels at the edge of the brain (Alexander et al., 1997; Jones and Cercignani, 2010). However, while this outside effect is visually easy to detect, a similar effect can happen at the intersection between distinct tissue types or micro-structural architectures such as white-matter and CSF (Jezzard et al., 1998). For instance, as observed in local analyses for FA and MD, the genu of the corpus callosum is in a brain region that is highly prone to geometric distortions and is adjacent to the lateral ventricles. Likewise, in the literature, the influence of eddy-current distortion correction on the diffusivity indices has often been reported differently depending on the regions studied. For instance, previous visual observations of fractional anisotropy maps showed sharper contours and reduced blurring after eddy-current corrections using gradients with reversed polarity (Alexander et al., 1997; Bodammer et al., 2004), compared to no correction. Other quantitative studies found increased FA in corrected data using affine registration (Rohde et al., 2004), as well as using FS-equivalent method (Shen et al., 2004), in several regions which were not visible in the anisotropy maps of uncorrected data. However, in Kim et al. (2006), authors found a decrease of FA for several correction methods in the uncinate and corpus callosum tracts. Finally, in Rohde et al. (2004), an artificial

increase of anisotropy in the left-right orientation, in isotropic regions such as gray-matter, was reduced after correction, while MD was not affected.

### On the Interest of Susceptibility-Induced Distortion Correction

The first experiment clearly demonstrates the ability of susceptibility-induced distortion corrections to recover the brain's true geometry. In line with Cusack et al. (2003) and Tao et al. (2009) we found that the use of a field map brings significant improvement in the registration accuracy between DWI and T1w data. In Cusack et al. (2003), authors ascertained that this difference did not originate from the slight smoothing produced by the resampling procedure. Here, the significant improvement also measured with the FSb0RPE compared to the FS pipeline, which both use the same resampling procedure, further supports the benefit of susceptibility-induced distortion correction. However, we observed major differences between the use of a field-map and the use of a b0 volume to correct for these distortions.

### Reversed b0 Volume Outperforms Field-Map

First it should be noted that the field map images were not acquired during the same session as the diffusion images. Thus, a change in head position in the scanner probably led to slight variations in the field map induced by the interaction between shimming and gradient non-linearities. As a consequence, our field map-based correction shows probably lower performance than it should if the field map was acquired during the dMRI session. Second, compared to the use of a field map, the advantage of FSb0RPE is two-fold. In addition to the improved registration accuracy (results Experiment 1), with a more realistic signal reconstruction in stretched and compressed areas as seen in **Figure 2A**, the FSb0RPE pipeline (as well as the FSfullRPE) combines both motion, eddy-current and susceptibility distortions in a single distortion field to correct simultaneously for all these artifacts (Andersson and Sotiropoulos, 2016). Conversely, the field map-based correction is performed as a second step, involving a second resampling and interpolation of signal intensity which is likely to induce smoothing in the corrected images (Wang et al., 2017).

Indeed, ROI-based analyses showed that, compared to HS and FS pipeline, the additional use of a field map resulted in a highly homogeneous reduction of all tensor-derived metrics, while we expected the effect to be higher in regions prone to severe geometric artifacts, as reported in Wu et al. (2008). To understand this artificial decrease of tensor-derived metrics, one has to understand the effects that a 3D smoothing has on the 4th dimension of DWI data (i.e., across gradient directions). In fact, we can imagine that the smoothing would flatten the ellipsoid of the tensor model by removing high frequency fluctuations in the signal. As a consequence, one can expect that the tensor model would give better fitting performance and the TFE as defined by the equation (2) should be reduced. Besides, when considering only white-matter voxels where the signal is highly anisotropic, i.e., low intensity signal in a given gradient direction and high intensity in the others, the smoothing should flatten the signal of

the voxel across volumes which explains the reduced FA and MD. Finally, the differences between neighboring voxels which diffuse in different directions are also flattened, thus decreasing the local variation of the tensor orientation represented by the MDI.

Conversely, ROI-based analyses revealed a local influence of the distortion correction using b0 volumes with RPE compared to the FS pipeline. Interestingly these results concern regions closest to the frontal and temporal lobes, with symmetric effects for TFE and MDI, which echoes the left-right orientation of geometric distortions. Note that this symmetry induces a compensation which might account for the null global effect. Importantly, the methodological difference between FS and FSb0RPE pipelines is that, in the latter, the distortion field used in *eddy* to correct data also includes the susceptibility-induced distortions estimated with *topup*. Besides that, both methods use the same interpolation procedure and the same intensity reconstruction (by Jacobian modulation).

In Cusack et al. (2003), authors highlight another disadvantage of B0 field map acquisition which does not capture the interaction between distortion field and subject movements during the scan which could introduce additional variations across subjects. In particular, this should be kept in mind when comparing different types of population such as healthy volunteers and patients or children who are more prone to motion. These findings emphasize the benefits of acquiring a single b0 volume with RPE instead of a double-echo field map sequence, for an acquisition time of respectively a few seconds and around 2 min, a substantial difference in the context of clinical acquisitions (Treiber et al., 2016). Note also that equivalent co-registration quality with T1 was found for FSb0RPE and FSfullRPE pipelines after non-linear registration.

### Differences Between FSb0RPE and FSfullRPE

The methodological difference between FSb0RPE and FSfullRPE lies in the repetition of all diffusion weighted volumes twice in the latter pipeline. The interest is twofold. First, every pair of volumes with opposed phase-encoding directions are averaged, yielding the same final number of volumes as for the other pipelines. This doubles the amount of information in each voxel, increasing the SNR, which explains the homogeneous decrease of TFE in the white-matter. Indeed, the more information contained in the signal, the easier the tensor model could fit the data. Second, compared to the Jacobian modulation which only account for signal dilution, the least-square restoration provides a better signal reconstruction in compressed areas (Andersson et al., 2003) which could be at the origin of the heterogeneous decrease of MDI, FA and MD. This concurs with Yamada et al. (2014), where authors also observed a heterogeneous decrease of FA lateralized in the left hemisphere.

Overall, our results suggest that the correction of susceptibility-induced distortions using RPE scheme provides better tensor fitting performance, in particular with a local influence on tensor-derived metrics. To confirm our hypotheses, it would be interesting to conduct voxel-wise analyses, to test, for instance, the spatial correlation of the four diffusion indices with multiple variables such as signal intensity or local deformation needed to correct for geometric distortions.

(Graham et al., 2016) but require specific acquisition settings with multi-shell sampling of gradients, in particular with a “mini-shell” that can model the high-diffusion compartments.

A second limitation is the difficulty to quantify the differences between pipeline’s performance regarding the reconstruction of tracts. Especially, we could not easily reproduce results of previous studies, due to the inability to reproduce the seeds position and the complexity of algorithm parameters settings. One way to overcome these limitations would be to perform similar analyses on numerical phantoms with a known ground truth. Also, further work is necessary to investigate the impact of preprocessing methods on the connectivity measurements between cortical regions. Such analysis would probably be less influenced by outlier fibers that show higher spatial dispersion.

## CONCLUSION

The aim of this study was to evaluate the impact of different preprocessing pipelines on the quality of corrected data. While most studies try to isolate the confounding factors coming from acquisition settings, data or processing quality, we instead found interesting to consider the combination of eddy-current and susceptibility-induced distortion corrections into single pipelines dedicated to distinct acquisition contexts. Hence, we could highlight the resulting differences between outcome data and their consecutive diffusivity and tractography measurements. As these pipelines are optimal for different acquisition contexts, our observations will help for both a careful choice of acquisition settings and a precautionary interpretation of DWI analysis. In the light of our results, the acquisition of several interspersed b0 volumes plus an additional b0 volume with RPE is highly recommended as default settings, rather than the acquisition of a field-map. Moreover, we highly recommend to use non-linear registration with anatomical images to handle residual distortions. Ideally, acquisition settings should be chosen depending on the study purpose and on the acquisition and processing times that can be afforded depending on the context (e.g., clinical or research). For instance, to compare two different populations, investigators should focus on an efficient motion correction method. However, if effects are expected in regions exposed to magnetic susceptibility differences, such as temporal and frontal lobes, a particular attention should be paid to geometric distortion correction and signal intensity recovery. Besides, investigators should limit the number of resampling steps applied on images to avoid artificial tensor over-fitting. Finally, optimal correction performance can be obtained with FSfullRPE acquisition but at the expense of long acquisition and processing times. A crucial outcome here is that analysis should never be conducted on datasets which underwent distinct preprocessing pipelines. Finally, further investigations should be performed to evaluate the influence of the same pipelines regarding other acquisition settings such as *b*-value, *q*-space sampling size, and noise reduction, where the correction of eddy-currents should be of major importance.

The Diffuse software toolbox implemented to conduct the present study is available at this link: <https://github.com/>

MecaLab/Brainvisa-Diffuse. It offers an automatic selection of the optimal preprocessing pipeline given the acquired DWI data. It also provides registration with anatomy, local model reconstruction and tractography algorithms. The Diffuse toolbox is embedded in the BrainVISA platform which gives access to volume-based and surface-based anatomical data processing, as well as to an efficient database management.

## ANNEXE

List of subject IDs as provided by the Human Connectome Project: S1:106319, S2:150625, S3:188751, S4:193441, S5:220721, S6:424939, S7:627852, S8:773257, S9:932554, S10:983773, S11:102513, S12:110613, S13:114621, S14:147030, S15:158843, S16:159946, S17:176441, S18:346137, S19:677766, and S20:942658.

## ETHICS STATEMENT

Data were provided by the Human Connectome Project, WU-Minn Consortium (Principal Investigators: David Van Essen and Kamil Ugurbil; 1U54MH091657) funded by the 16 NIH Institutes and Centers that support the NIH Blueprint for Neuroscience Research; and by the McDonnell Center for Systems Neuroscience at Washington University. Clinical data were provided by the MRI Center of the Neuroscience Institute of La Timone, in Marseille. The study received the approval of the Ethics Committee (N\_ RCB 2012-A00268-35).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

LB and AP implemented the data processing toolbox *Diffuse*, processed the HCP dataset through the 6 pipelines and performed the statistical analyses. JS participated to the choice of the optimal database, as well as the tools integrated in the toolbox. JS, CD, and OC brought valuable input to the discussion of the results. LB, AP, and OC released the toolbox publicly on Github. All authors contributed to the preparation and correction of the article, figures, and tables.

## FUNDING

This work was supported by Fondation pour la Recherche Medicale (Grants No. ING20150532268).

## ACKNOWLEDGMENTS

We warmly thank Denis Riviere for his technical support on the integration of *Diffuse* into the BrainVISA software.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00536/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Albi, A., Meola, A., Zhang, F., Kahali, P., Rigolo, L., Tax, C. M. W., et al. (2018). Image registration to compensate for EPI distortion in patients with brain tumors: an evaluation of tract-specific effects. *J. Neuroimaging* 28, 173–182. doi: 10.1111/jon.12485
- Alexander, A. L., Tsuruda, J. S., and Parker, D. L. (1997). Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients. *Magn. Reson. Med.* 38, 1016–1021. doi: 10.1002/mrm.1910380623
- Andersson, J. L. R., Graham, M. S., Drobniak, I., Zhang, H., Filippini, N., and Bastiani, M. (2017). Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: within volume movement. *Neuroimage* 152, 450–466. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.085
- Andersson, J. L. R., Graham, M. S., Zsoldos, E., and Sotiropoulos, S. N. (2016). Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *Neuroimage* 141, 556–572. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.058
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., and Smith, S. (2009). Non-linear registration aka Spatial normalisation FMRIB. *Neuroimage* 45, S173–S186. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055
- Andersson, J. L. R., Skare, S., and Ashburner, J. (2003). How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 20, 870–888. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00336-7
- Andersson, J. L. R., and Sotiropoulos, S. N. (2016). An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage* 125, 1063–1078. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019
- Auria, A., Daducci, A., Thiran, J., and Wiaux, Y. (2015). NeuroImage Structured sparsity for spatially coherent fibre orientation estimation in diffusion MRI. *Neuroimage* 115, 245–255. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.049
- Basser, P. J., and Pajevic, S. (2000). Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. *Magn. Reson. Med.* 44, 41–50. doi: 10.1002/1522-2594
- Bastiani, M., Andersson, J., Cordero-Grande, L., Murgasova, M., Hutter, J., Price, A., et al. (2019). Automated processing pipeline for neonatal diffusion MRI in the developing Human Connectome Project. *Neuroimage* 185, 750–763. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.064
- Bastiani, M., Cottaar, M., Dikranian, K., Ghosh, A., Zhang, H., Alexander, D. C., et al. (2017). Improved tractography using asymmetric fibre orientation distributions. *Neuroimage* 158, 205–218. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.050
- Baum, G. L., Roalf, D. R., Cook, P. A., Ciric, R., Rosen, A. F. G., Xia, C., et al. (2018). The impact of in-scanner head motion on structural connectivity derived from diffusion MRI. *Neuroimage* 173, 275–286. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.041
- Ben-Amitay, S., Jones, D. K., and Assaf, Y. (2012). Motion correction and registration of high b-value diffusion weighted images. *Magn. Reson. Med.* 67, 1694–1702. doi: 10.1002/mrm.23186
- Bhushan, C., Haldar, J. P., Choi, S., Joshia, A., Shattuck, D. W., and Leahy, R. M. (2016). Co-registration and distortion correction of diffusion and anatomical images based on inverse contrast normalization. *Neuroimage* 269–280. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.050
- Bodammer, N., Kaufmann, J., Kanowski, M., and Tempelmann, C. (2004). Eddy current correction in diffusion-weighted imaging using pairs of images acquired with opposite diffusion gradient polarity. *Magn. Reson. Med.* 51, 188–193. doi: 10.1002/mrm.10690
- Calhoun, V. D., Wager, T. D., Krishnan, A., Rosch, K. S., Seymour, K. E., Beth Nebel, M., et al. (2017). The impact of T1 versus EPI spatial normalization templates for fMRI data analyses. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5331–5342. doi: 10.1002/hbm.23737
- Caruyer, E., Lenglet, C., Sapiro, G., and Deriche, R. (2013). Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI. *Magn. Reson. Med.* 69, 1534–1540. doi: 10.1002/mrm.24736
- Catani, M., and Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44, 1105–1132. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.004
- Chang, L. C., Jones, D. K., and Pierpaoli, C. (2005). RESTORE: Robust estimation of tensors by outlier rejection. *Magn. Reson. Med.* 53, 1088–1095. doi: 10.1002/mrm.20426
- Christiaens, D., Reiser, M., Dhollander, T., Sunaert, S., Suetens, P., and Maes, F. (2015). Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model. *Neuroimage* 123, 89–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.008
- Cusack, R., Brett, M., and Osswald, K. (2003). An evaluation of the use of magnetic field maps to undistort echo-planar images. *Neuroimage* 18, 127–142. doi: 10.1006/nimg.2002.1281
- Daducci, A., Palù, A. D., Lemkaddem, A., Thiran, J., and Member, S. (2015). COMMIT: convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 34, 246–257. doi: 10.1109/TMI.2014.2352414
- Embleton, K. V., Haroon, H. A., Morris, D. M., Ralph, M. A. L., and Parker, G. J. M. (2010). Distortion correction for diffusion-weighted MRI tractography and fMRI in the temporal lobes. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1570–1587. doi: 10.1002/hbm.20959
- Farzinfar, M., Oguz, I., Smith, R. G., Verde, A. R., Dietrich, G., Gupta, A., et al. (2013). Diffusion imaging quality control via entropy of principal direction distribution. *Neuroimage* 82, 1–12. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.022
- Fillard, P., Descoteaux, M., Goh, A., Gouttard, S., Jeurissen, B., and Malcolm, J. (2011). Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MRI phantom. *Neuroimage* 56, 220–234. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.032
- Fischer, C., Operto, G., Laguitton, S., Perrot, M., Degenhien, I., Riviere, D., et al. (2012). “Morphologist 2012: the new morphological pipeline of BrainVISA,” in *Proceedings of the HBM, Beijing*.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., et al. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front. Neuroinformatics* 8:8. doi: 10.3389/fninf.2014.00008
- Geffroy, D., Rivière, D., Degenhien, I., Souedet, N., Laguitton, S., and Cointepas, Y. (2011). “BrainVISA?: a complete software platform for neuroimaging,” in *Proceedings of the Python in Neuroscience Workshop, Paris*.
- Ghosh, A., and Deriche, R. (2016). A survey of current trends in diffusion MRI for structural brain connectivity. *J. Neural Eng.* 13:011001. doi: 10.1088/1741-2560/13/1/011001
- Girard, G., Daducci, A., Petit, L., Thiran, J., Whittingstall, K., Deriche, R., et al. (2017). AxTract?: towards microstructure informed tractography. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5485–5500. doi: 10.1002/hbm.23741
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., and Descoteaux, M. (2014). Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage* 98, 266–278. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.074
- Glasser, M. F., Smith, S. M., Marcus, D. S., Andersson, J., Auerbach, E., Behrens, T., et al. (2016). The Human Connectome Project’s neuroimaging approach. *Nat. Neurosci.* 19, 1175–1187. doi: 10.1038/nn.4361
- Graham, M. S., Drobniak, I., and Zhang, H. (2016). Realistic simulation of artefacts in diffusion MRI for validating post-processing correction techniques. *Neuroimage* 125, 1079–1094. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.006
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Gerhardt, S., Grant, P., Wedend, V., et al. (2010). MR connectomics: principles and challenges. *J. Neurosci. Methods* 194, 34–45. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.01.014
- Haselgrove, J. C., and Moore, J. R. (1996). Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magn. Reson. Med.* 36, 960–964. doi: 10.1002/mrm.1910360620
- Hutchinson, E. B., Avram, A. V., Irfanoglu, M. O., Koay, C. G., Barnett, A. S., Komlos, M. E., et al. (2017). Analysis of the effects of noise, DWI sampling, and value of assumed parameters in diffusion MRI models. *Magn. Reson. Med.* 78, 1767–1780. doi: 10.1002/mrm.26575
- Irfanoglu, M. O., Walker, L., Sarlls, J., Marengo, S., and Pierpaoli, C. (2012). Effects of image distortions originating from susceptibility variations and concomitant fields on diffusion MRI tractography results. *Neuroimage* 61, 275–288. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.054
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). FSL. *Neuroimage* 62, 782–790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jezzard, P., and Balaban, R. S. (1995). Correction for geometric distortion in echo-planar images from B0 Field Variations. *Magn. Reson. Med.* 34, 65–73. doi: 10.1002/mrm.1910340111

- Jezzard, P., Barnett, A. S., and Pierpaoli, C. (1998). Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. *Magn. Reson. Med.* 39, 801–812. doi: 10.1002/mrm.1910390518
- Jones, D. K., and Cercignani, M. (2010). Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed.* 23, 803–820. doi: 10.1002/nbm.1543
- Kim, D.-J., Park, H., Kang, K., Shin, Y., Kim, J., and Moon, W. (2006). How does distortion correction correlate with anisotropic indices? A diffusion tensor imaging study. *Magn. Reson. Imaging* 24, 1369–1376. doi: 10.1016/j.mri.2006.07.014
- Kybic, J., Thévenaz, P., Nirkko, A., and Unser, M. (2000). Unwarping of unidirectionally distorted EPI images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 19, 80–93. doi: 10.1109/42.836368
- Lazar, M., and Alexander, A. L. (2005). Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC). *Neuroimage* 24, 524–532. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.050
- Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A., and Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 24, 478–488. doi: 10.1002/jmri.20683
- Leemans, A., and Jones, D. K. (2009). The B -matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn. Reson. Med.* 61, 1336–1349. doi: 10.1002/mrm.21890
- Mahmoudzadeh, A. P., and Kashou, N. H. (2013). Evaluation of interpolation effects on upsampling and accuracy of cost functions-based optimized automatic image registration. *Int. J. Biomed. Imaging* 2013:395915. doi: 10.1155/2013/395915
- Mangin, J.-F., Fillard, P., Cointepas, Y., Le Bihan, D., Frouin, V., and Poupon, C. (2013). Toward global tractography. *Neuroimage* 80, 290–296. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.009
- Manjón, J. V., Coupé, P., Concha, L., Buades, A., Collins, D. L., and Robles, M. (2013). Diffusion weighted image denoising using overcomplete local PCA. *PLoS One* 8:e73021. doi: 10.1371/journal.pone.0073021
- Mattes, D., Haynor, D. R., Vesselle, H., Lewellen, T. K., and Eubank, W. (2001). "Nonrigid multimodality image registration." in *Proceedings of the SPIE International Society for Optical Engineering*, Vol. 4322, (San Diego, CA), 1609–1620.
- Merhof, D., Soza, G., Stadlbauer, A., Greiner, G., and Nimsky, C. (2007). Correction of susceptibility artifacts in diffusion tensor data using non-linear registration. *Med. Image Anal.* 11, 588–603. doi: 10.1016/j.media.2007.05.004
- Modat, M., Ridgway, G. R., Taylor, Z. A., Lehmann, M., Barnes, J., Hawkes, D., et al. (2010). Fast free-form deformation using graphics processing units. *Comput. Methods Programs Biomed.* 98, 278–284. doi: 10.1016/j.cmpb.2009.09.002
- Mori, S., Wakana, S., van Zijl, C. M., and Nagae-Poetscher, L. M. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier.
- Neher, P. F., Descoteaux, M., Houde, J., Stieltjes, B., and Maier-hein, K. H. (2015). Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines – A comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using Tractometer. *Med. Image Anal.* 26, 287–305. doi: 10.1016/j.media.2015.10.011
- Nilsson, M., Szczepankiewicz, F., Van Westen, D., and Hansson, O. (2015). Extrapolation-based references improve motion and eddy-current correction of high B-value DWI data: application in Parkinson's disease dementia. *PLoS One* 10:e0141825. doi: 10.1371/journal.pone.0141825
- Ning, L., Laun, F., Gur, Y., DiBella, E., Deslauriers-Gauthier, S., Megherbi, T., et al. (2015). Sparse Reconstruction Challenge for diffusion MRI: Validation on a physical phantom to determine which acquisition scheme and analysis method to use? *Med. Image Anal.* 26, 316–331. doi: 10.1016/j.media.2015.10.012
- Oguz, I., Farzinfar, M., Matsui, J., Budi, F., Liu, Z., Gerig, G., et al. (2014). DTIPrep: quality control of diffusion-weighted images. *Front. Neuroinformatics* 8:4. doi: 10.3389/fninf.2014.00004
- Papadakis, N. G., Martin, K. M., Wilkinson, I. D., and Huang, C. L.-H. (2003). A measure of curve fitting error for noise filtering diffusion tensor MRI data. *J. Magn. Reson.* 164, 1–9. doi: 10.1016/S1090-7807(03)00202-7
- Reber, P. J., Wong, E. C., Buxton, R. B., and Frank, L. R. (1998). Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps. *Magn. Reson. Med.* 39, 328–330. doi: 10.1002/mrm.1910390223
- Reisert, M., Mader, I., Anastasopoulos, C., Weigel, M., Schnell, S., and Kiselev, V. (2011). Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage* 54, 955–962. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.016 PMID:20854913 doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.016
- Rivière, D., Geffroy, D., Denghien, I., Souedet, N., and Cointepas, Y. (2011). "Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data," in *Proceedings of the Python in Neuroscience Workshop*, Paris.
- Roalf, D. R., Quarmley, M., Elliott, M. A., Satterthwaite, T. D., Vandekar, S. N., Ruparel, K., et al. (2016). The impact of quality assurance assessment on diffusion tensor imaging outcomes in a large-scale population-based cohort. *Neuroimage* 125, 903–919. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.068
- Rohde, G. K., Barnett, A. S., Basser, P. J., Marengo, S., and Pierpaoli, C. (2004). Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn. Reson. Med.* 51, 103–114. doi: 10.1002/mrm.10677
- Schmitt, F., Stehling, M. K., and Turner, R. (1998). *Echo-Planar Imaging*. Berlin: Springer.
- Shen, Y., Larkman, D. J., Counsell, S., Pu, I. M., Edwards, D., and Hajnal, J. V. (2004). Correction of high-order eddy current induced geometric distortion in diffusion-weighted echo-planar images. *Magn. Reson. Med.* 52, 1184–1189. doi: 10.1002/mrm.20267
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., and Johansen-Berg, H. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23, S208–S219. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Sotiropoulos, S. N., Jbabdi, S., Xu, J., Andersson, J., Moeller, S., Auerbach, E., et al. (2013). Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80, 125–143. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.057
- Tao, R., Fletcher, P. T., Gerber, S., and Whitaker, R. T. (2009). "A Variational image-based approach to the correction of susceptibility artifacts in the alignment of diffusion weighted and structural MRI," in *Information Processing in Medical Imaging. IPMI 2009. Lecture Notes in Computer Science*, Vol. 5636, eds J. L. Prince, D. L. Pham, and K. J. Myers (Berlin: Springer), 664–675. doi: 10.1007/978-3-642-02498-6\_55
- Taylor, P. A., Alhamud, A., van der Kouwe, A., Saleh, M. G., Loughton, B., and Meintjes, E. (2016). Assessing the performance of different DTI motion correction strategies in the presence of EPI distortion correction. *Hum. Brain Mapp.* 37, 4405–4424. doi: 10.1002/hbm.23318
- Treiber, J. M., White, N. S., Steed, T. C., Bartsch, H., Holland, D., Farid, N., et al. (2016). Characterization and correction of geometric distortions in 814 Diffusion Weighted Images. *PLoS One* 11: e0152472. doi: 10.1371/journal.pone.0152472
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., and Ugurbil, K. (2013). The WU-Minn human connectome project: an overview. *Neuroimage* 80, 62–79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Wang, S., Peterson, D. J., Gatenby, J. C., Li, W., Grabowski, T. J., and Madhyastha, T. M. (2017). Evaluation of Field Map and Nonlinear Registration Methods for Correction of Susceptibility Artifacts in Diffusion MRI. *Front. Neuroinformatics* 11:17. doi: 10.3389/fninf.2017.00017
- Wu, M., Chang, L. C., and Walker, L. (2008). Comparison of EPI distortion correction methods in diffusion tensor MRI using a novel framework. *Med. Image Comput. Assist. Interv.* 11, 321–329. doi: 10.1007/978-3-540-85990-1-39
- Yamada, H., Abe, O., Shizukuishi, T., Kikuta, J., and Shinozaki, T. (2014). Efficacy of distortion correction on diffusion imaging?: comparison of FSL Eddy and Eddy\_Correct Using 30 and 60 directions diffusion encoding. *PLoS One* 9:e112411. doi: 10.1371/journal.pone.0112411
- Yendiki, A., Koldewyn, K., Kakunoori, S., Kanwisher, N., and Fischl, B. (2014). Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. *Neuroimage* 88, 79–90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.027

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Brun, Pron, Sein, Deruelle and Coulon. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.