

**RECONSTRUCTION PAR TRACTOGRAPHIE DES
FIBRES DE LA MATIÈRE BLANCHE CHEZ L'ADULTE
SAIN OU SOUFFRANT DE LÉSIONS NEUROLOGIQUES**

par

Guillaume Theaud

Thèse présentée au Département d'informatique
en vue de l'obtention du grade de philosophiæ doctor (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, 22 août 2022

Le 22 août 2022

Le jury a accepté la thèse de Guillaume Theaud dans sa version finale

Membres du jury

Professeur Maxime Descoteaux

Directeur

Département d'informatique

Faculté des sciences

Université de Sherbrooke

Laurent Petit

Chargé de Recherche CNRS

Membre externe

Département du Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle

Institut Des Maladies Neurodégénératives

CNRS - Université de Bordeaux

Professeur Kevin Whittingstall

Membre interne

Département de radiologie diagnostique

Faculté de médecine et des sciences de la santé

Université de Sherbrooke

Professeur Martin Vallières

Président-rapporteur

Département d'informatique

Faculté des sciences

Université de Sherbrooke

Sommaire

Le cerveau est l'un des organes les plus complexes et les plus méconnus du corps humain. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et plus précisément l'imagerie de diffusion, il est maintenant possible de reconstruire la connectivité de la matière blanche. Avec le temps ou la maladie, le cerveau peut subir des altérations pouvant modifier la connectivité de la matière blanche. Il est important de prendre en compte ces altérations pour pouvoir effectuer des analyses précises des connexions cérébrales.

La majorité des algorithmes utilisés dans le domaine de l'imagerie cérébrale sont développés avec des images provenant de sujets jeunes et sains. Cependant, la réalité de la recherche appliquée et de la clinique est tout autre. Les outils utilisés doivent donc être modulaires, que ce soit pour le traitement d'un sujet sain, âgé ou souffrant d'une pathologie.

Premièrement, cette thèse présente une mise en contexte. Ensuite, cette thèse s'intéresse au développement de méthodes pour la tractographie en milieu pratique et d'outils automatisés de traitement de l'IRM de diffusion (IRMd). Le guide sur la tractographie en milieu pratique est un chapitre de livre qui a pour but de former et conseiller les chercheurs cliniciens pour l'obtention d'un tractogramme répondant à leurs besoins. Les outils développés dans cette thèse sont composés d'un algorithme de traitement de l'IRMd automatisé appelé TractoFlow, ainsi que d'un outil de segmentation robuste aux lésions de matière blanche liées au vieillissement appelé DORIS. TractoFlow permet d'obtenir un tractogramme à partir des images d'IRMd brute facilement, rapidement et de manière reproductible. Notre second algorithme, DORIS,

SOMMAIRE

permet d'obtenir une segmentation des tissus cérébraux en 10 classes à partir des mesures de l'IRMd tout en améliorant la qualité de la tractographie anatomiquement contrainte. En guise de discussion, cette thèse présente deux projets futurs : DORIS adapté aux lésions et la tractographie adaptative au tissu sous-jacent. DORIS adapté aux lésions à pour but d'ajouter une 11ème classe afin de segmenter les lésions liées à la sclérose en plaque. Ensuite la tractographie adaptive présente une nouvelle manière de reconstruire les fibres de matière blanche en adaptant les paramètre de reconstruction suivant le tissu traversé. Cette thèse vise donc à remplir 2 objectifs : le premier est de pouvoir traiter et analyser la connectivité cérébrale chez des sujets jeunes, des sujets âgés ou souffrant d'une pathologie, le second est de répondre aux besoins du milieu clinique et de la recherche appliquée en étant simple et modulaire. Finalement, cette thèse conclue en présentant l'impact des différents outils sur la communauté et en discutant de ma vision du futur de l'IRMd et de la tractographie.

Mots-clés: IRM de diffusion, tractographie, pipeline, segmentation, reproductibilité, pathologie, vieillissement

Remerciements

Après avoir commencé en stage au sein du laboratoire lors du baccalauréat en science de l'image, me voilà aujourd'hui à la fin de mon aventure universitaire et scolaire. Toute cette aventure m'a fait grandir, et ce, grâce à ma famille, à mes amis et à la confiance de Maxime, JC et Imeka.

Je tiens tout d'abord à remercier Chloé pour son soutien sans faille et son oreille attentive malgré le fait que tu ne comprenais pas grand-chose de ce que je disais. Cette année 2022 est très spéciale pour nous : un mariage (au Québec et en France), un voyage de noces et pour moi un doctorat. Merci pour tout ton soutien, tes paroles réconfortantes et encourageantes, et ton aide durant toutes ces années et dans cette année encore plus chargée qu'à l'habitude.

Merci à ma famille et à mes parents, Stéphane et Isabelle, de m'avoir permis et laissé partir *très* loin de vous. Merci également de votre soutien et de vos mots réconfortants. Merci à ma soeur Camille pour son soutien. Un merci spécial à mon grand-père Gérard sans qui beaucoup de choses pour moi n'auraient pas été réalisables. Je suis également reconnaissant de l'intérêt que ma belle-famille a pour mes études et leurs encouragements.

Ce doctorat n'aurait sûrement pas été pareil sans les personnes que j'ai côtoyées dans le laboratoire durant toutes ces années. L'ambiance du laboratoire a été un élément motivant et stimulant. Un grand merci à tous les membres du labo. Un merci spécial à François, Manon, Philippe, Luc et Gabrielle pour toute leur aide et les moments passés ensemble. Que ce soit une *jasette au coin d'une porte* pour une question

REMERCIEMENTS

(Manon tu te reconnaîtras) ou une pause le jeudi après midi tous ensemble autour d'une bière, tous ces moments ont été très bénéfiques pour moi.

Toute cette aventure n'aurait pas été possible sans le soutien et la confiance d'Imeka. Je vous remercie de toute cette confiance que vous avez eue envers moi. Un merci spécial à JC pour son mentorat sur la programmation et nos nombreuses discussions. Mon niveau de programmation acquis aujourd'hui, je t'en dois une grande partie. Je n'oublie pas Félix qui m'a également appris beaucoup en programmation.

Finalement, merci à toi Maxime. Je me souviens encore aujourd'hui de t'avoir demandé de venir en stage au laboratoire pendant mon premier cours de baccalauréat avec toi. Cela fait maintenant 6 ans que nous avons commencé cette aventure et je te suis très reconnaissant de tout ce que tu m'as apporté durant toutes ces années. Merci pour tes conseils, nos discussions, ton expertise et ta confiance. Je ne pensais jamais me rendre au doctorat avant d'intégrer ton laboratoire et ta passion et tes connaissances ont éveillé en moi cette envie de toujours aller plus loin.

Table des matières

Sommaire	ii
Remerciements	iv
Table des matières	vi
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xiii
Liste des abréviations	xv
Introduction	1
1 Contexte	4
1.1 L'imagerie cérébrale	4
1.1.1 Anatomie du cerveau humain	5
1.1.2 L'imagerie par résonance magnétique	7
1.2 Modèles locaux et mesures de diffusion	12
1.2.1 Imagerie par tenseur de diffusion	12
1.2.2 Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire	15
1.2.3 État de l'art des mesures de diffusion	18
1.3 Reconstruction des connexions de la matière blanche : la tractographie	20
1.3.1 Masques et cartes pour la tractographie	21
1.3.2 Tractographie locale	23
1.3.3 Tractographie contrainte par l'anatomie	29

TABLE DES MATIÈRES

1.3.4	Défis et état de l'art	29
1.4	Conclusion	37
2	La tractographie en pratique	38
2.1	Introduction	40
2.2	The tractography pipeline in practice	43
2.2.1	Real-time tractography as a visualization and data exploration tool	43
2.2.2	The DTI tractography pipeline	44
2.2.3	Local tractography pipeline robust to crossing fibers	47
2.3	Challenges of tractography pipelines with pathology	48
2.3.1	Semi-automatic and manual lesion filling	49
2.3.2	Atlas-based WM masking	50
2.4	What can I do with my tractogram in practice?	51
2.4.1	Interactive visualization	51
2.4.2	Bundling	52
2.4.3	Connectivity	54
2.5	Discussion: Which tractography pipeline can I use in my application?	54
3	TractoFlow : un pipeline de traitement de l'IRM de diffusion	57
3.1	Introduction	61
3.1.1	Importance of controlling software versions and dependencies .	62
3.1.2	Importance of controlling pipeline parameters	62
3.1.3	Importance of efficiency and ease-of-use	63
3.1.4	Summary of TractoFlow contributions	63
3.2	Methods	64
3.2.1	Datasets	64
3.2.2	Materials	65
3.2.3	Data and code availability statement	67
3.2.4	Pipeline inputs	67
3.2.5	Diffusion-weighted imaging tasks	68
3.2.6	T1 weighted image tasks	71
3.2.7	Tracking task	74

TABLE DES MATIÈRES

3.2.8	"Standard" pipelines	74
3.2.9	Reproducibility analysis	75
3.3	Results	78
3.3.1	Reproducibility of "standard" pipelines	78
3.3.2	Reproducibility of <i>TractoFlow</i> local diffusion and T1 maps	82
3.3.3	<i>TractoFlow</i> tracking reproducibility	83
3.3.4	Run time benchmarking	85
3.4	Discussion	86
3.4.1	Reproductibility vs Replicability	87
3.4.2	Importance of speed and ease of use	89
3.4.3	Ordering of pipeline processing steps	90
3.4.4	Future use of <i>TractoFlow</i>	92
3.5	Conclusion	92
3.6	Acknowledgements	93
3.7	Annexe A : TractoFlow-ABS	94
4	DORIS: un algorithme de segmentation en apprentissage profond 10 classes basé sur l'IRM de diffusion	101
4.1	Introduction	106
4.2	Method	109
4.2.1	Datasets	109
4.2.2	Data processing	110
4.2.3	Model	111
4.2.4	Hyperparameter optimisation	112
4.2.5	Silver standard	113
4.2.6	Evaluation	116
4.3	Results	118
4.3.1	DORIS segmentation on ADNI and HCP	118
4.3.2	Computation time	121
4.3.3	Manual segmentation	122
4.3.4	Penthera3T	124
4.3.5	Impact of DORIS on tractography	129

TABLE DES MATIÈRES

4.4	Discussion	133
4.4.1	DORIS and the silver standard	133
4.4.2	Computation time	134
4.4.3	Limitations	134
4.4.4	Impact on tractography	135
4.5	Conclusion	136
4.6	Conflict of Interest Statement	136
4.7	Author Contributions	136
4.8	Funding	137
4.9	Acknowledgments	137
5	Discussion	139
5.1	Retour sur les contributions de la thèse	139
5.2	Projets futurs	141
5.2.1	DORIS adapté aux lésions	141
5.2.2	Tractographie adaptative au tissu sous-jacent	148
Conclusion		159
Bibliographie		191
A dMRIQCpy : une librairie python pour le contrôle qualité de l'IRMD et plus encore		192
A.1	Introduction	193
A.2	Materials	194
A.3	Interface	194
A.4	Results	195
A.5	Conclusion	196
B Matériels Supplémentaires de TractoFlow		201
C Matériels Supplémentaires de DORIS		223

Liste des figures

1.1	Vue coronale du cerveau humain avec les différents tissus qui le composent : la matière blanche, la matière grise, les noyaux gris centraux et le liquide cérébrospinal. Figure adaptée de [Rheault, 2020].	5
1.2	Illustration simplifiée de l'anatomie du neurone. Le corps cellulaire (en mauve) et les terminaisons axonales (rouge) composent une partie de la matière grise et sont reliées par un axone (vert) qui compose la matière blanche.	6
1.3	Anatomie du cerveau d'un sujet âgé et sain	7
1.4	Imagerie structurelle	9
1.5	Imagerie par résonance magnétique de diffusion	11
1.6	Tenseur de diffusion	13
1.7	Mesures du DTI	14
1.8	Signal de diffusion en harmonique sphérique	16
1.9	Déconvolution sphérique	17
1.10	AFD maximale et AFD totale	18
1.11	Composantes invariantes à la rotation	19
1.12	Mesures de diffusion	20
1.13	Cartes de segmentations FSL-Fast	22
1.14	Atropos et Freesurfer	23
1.15	Différences entre l'approche déterministe et probabiliste	24
1.16	Différences entre un tractogramme déterministe et probabiliste	26
1.17	Processus de tractographie	28
1.18	Correction des lésions liées au vieillissement	30

LISTE DES FIGURES

1.19	Tumeur cérébrale et tractographie	32
1.20	Volume partiel et faux positifs	33
1.21	U-Net et denseUNet	36
2.1	Tracking masks in the presence of multiple sclerosis lesions	41
2.2	Tractography reconstruction in the presence of multiple sclerosis lesions	42
2.3	Real-time tractography	45
2.4	DTI tractography	46
2.5	fODF tractography	49
2.6	Bundles near a brain tumor	52
2.7	Bundles in lesion areas.	53
2.8	Lesion area in structural acquisitions	55
3.1	TractoFlow pipeline graph	73
3.2	Reproducibility measures for DWI and T1 maps	75
3.3	Illustration of tractogram variability	76
3.4	Connectivity matrix computation and bundle extraction	77
3.5	Bundles reproducibility	84
4.1	DORIS processing pipeline	111
4.2	Silver standard and incorrectly classified voxels	114
4.3	Binary and probability segmentation maps from DORIS	119
4.4	Silver standard and DORIS segmentation	120
4.5	Partial volume illustration	121
4.6	Silver standard and DORIS compared to manual segmentation	123
4.7	Incorrectly classified voxels in DORIS and the silver standard	124
4.8	Label volumes for DORIS and the silver standard	126
4.9	Label volumes in test-retest for DORIS and the silver standard	127
4.10	Dice score between DORIS and the silver standard	128
4.11	2D view tractogram using DORIS	129
4.12	Bundles comparison between FSL-Fast and DORIS based tractogram	130
4.13	Segmentation issues impacting tractograms	132
5.1	Segmentation de référence de DORIS-SP	144

LISTE DES FIGURES

5.2	Lésions de référence en espace diffusion	145
5.3	Lésions de DORIS-SP	146
5.4	Cartes probabilistes de DORIS-SP et FSL-Fast	147
5.5	Changements des fODF au sein d'une lésion associée au vieillissement	149
5.6	Structure simplifiée de la tractographie adaptative	153
5.7	Exemple jouet de la tractographie adaptative	155
5.8	Faisceaux obtenus par le PFT et la tractographie adaptative	157
A.1	Screenshots from dMRIQCpy	197
A.2	Dashboard report screenshot	198
A.3	Summary report screenshot	199
A.4	Metric report screenshot	200
B.1	Reproducibility issue of 5ttgen	211
B.2	Differences of AF and PyT bundles in test-test	213
B.3	Tractoflow task example	221
B.4	Quality control example	222
C.1	Input channels and silver standard	225
C.2	Silver standard segmentation	225
C.3	FSL-Fast segmentation	226
C.4	Nuclei from DORIS	226
C.5	WM mask from FA, MSMT and DORIS	228
C.6	Silver standard errors between subjects	229

Liste des tableaux

3.1	List of computers with their specifications	66
3.2	Baseline pipeline reproducibility results	80
3.3	Mrtrix pipeline reproducibility results	81
3.4	Reproducibility of TractoFlow T1 maps	82
3.5	Reproducibility of TractoFlow tissue maps	83
3.6	Reproducibility of TractoFlow whole tractogram	83
3.7	Reproducibility of TractoFlow connectivity matrix	84
3.8	Reproducibility of corpus callosum endpoint and density maps	85
3.9	TractoFlow computing time for HCP and Penthera3T	86
3.10	Baseline computing time for Penthera3T	86
4.1	Datasets presentation	109
4.2	Computation time	122
B.1	AF and PyT reproducibility on Penthera3T	212
B.2	T1 maps reproducibility on cluster 1	214
B.3	Whole brain tractogram reproducibility on cluster 1	214
B.4	Bundles reproducibility on cluster 1	215
B.5	Connectivity matrix reproducibility on cluster 1	215
B.6	T1 maps reproducibility on cluster 2	216
B.7	Whole brain tractogram reproducibility on cluster 2	217
B.8	Bundles reproducibility on cluster 2	217
B.9	Connectivity matrix reproducibility on cluster 2	218
B.10	T1 maps reproducibility on desktop	218

LISTE DES TABLEAUX

B.11 Whole brain tractogram reproducibility on desktop	219
B.12 Bundles reproducibility on desktop	219
B.13 Connectivity matrix reproducibility on desktop	220
B.14 Runtime on cluster 2	220
B.15 Runtime on desktop	220
C.1 Labels volume t-test between DORIS and the silver standard	226
C.2 Small labels volume	227
C.3 Labels volume t-test in test-retest for DORIS	227
C.4 Labels volume t-test in test-retest for the silver standard	228

Liste des abréviations

- ABS** Segmentation basée sur un atlas (atlas based segmentation)
- ACT** Tractographie contrainte anatomiquement (anatomically constraint tractography)
- AFD** Densité de fibre apparente (apparent fibre density)
- AD** Diffusivité axiale (axial diffusivity)
- AF** Faisceau arqué (arcuate fasciculi)
- BIDS** Structure de données pour l'imagerie cérébrale (Brain Imaging Data Structure)
- CG** Cingulum
- LCS** Liquide cérébrospinal
- dODF** Fonction de distribution des orientations de diffusion (diffusion orientation distribution function)
- DTI** Imagerie par tenseur de diffusion (diffusion tensor imaging)
- DWI** Imagerie pondérée en diffusion (diffusion weighted imaging)
- FA** Anisotropie fractionnelle (fractional anisotropy)
- FLAIR** Séquence d'inversion-récupération par atténuation de fluide (Fluid-attenuated inversion recovery)
- fODF** Fonction de distribution des orientations de fibre (fiber orientation distribution function)
- FRF** Fonction de réponse de fibre (fiber response function)
- HARDI** Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (high angular resolution diffusion imaging)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ILF** Faisceau longitudinal inférieur (inferior longitudinal fasciculi)
- IRM** Imagerie par résonance magnétique
- IRMd** Imagerie par résonance magnétique de diffusion
- MD** Diffusivité moyenne (mean diffusivity)
- PFT** Tractographie filtrée par particules (particle filtering tractography)
- RD** Diffusivité radiale (radial diffusivity)
- RF** Radio fréquence
- SCIL** Laboratoire d'Imagerie de la Connectivité de Sherbrooke (Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory)
- SH** Harmonique sphérique (spherical harmonics)
- SP** Sclérose en plaques
- UF** Faisceau unciné (uncinate fasciculi)

Introduction

Grâce à l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd), il nous est possible de reconstruire virtuellement les différents faisceaux de matière blanche qui composent notre cerveau. Ce processus de reconstruction, appelé tractographie, est amené à être de plus en plus utilisé en milieu clinique. Ce milieu exige une reproductibilité des résultats ainsi qu'une gestion des pathologies ou anomalies cérébrales. En effet, en recherche clinique, il est très fréquent d'analyser les images de cerveau de personnes âgées ou souffrant d'une pathologie. Ainsi, il est finalement plus rare dans la recherche clinique ou dans la recherche appliquée de faire des analyses d'images de cerveau de personnes saines. Cependant, les différents outils permettant de reconstruire la matière blanche sont majoritairement développés avec des sujets sains. Cette limitation est donc un inconvénient dans le contexte de la recherche clinique ou appliquée.

Cette thèse est donc axée sur le développement d'outils de traitement de l'IRMd supportant des cerveaux de personnes saines autant que des cerveaux de sujets âgés ou souffrant d'une pathologie. Ces outils devront donc être modulaires et adaptés aux besoins de la recherche clinique. Ces outils se présenteront sous forme d'un chapitre de livre proposant différent outils de tractographie adaptés à la recherche clinique (voir [chapitre 2](#)), d'un pipeline automatisé de traitement de l'IRMd (voir [chapitre 3](#)), ainsi que d'un algorithme de segmentation d'image ayant pour but d'améliorer la tractographie (voir [chapitre 4](#)).

Cette thèse se décompose en 4 chapitres, une discussion et une conclusion. Dans un premier temps, le [chapitre 1](#) présente les concepts de base de l'IRM structurelle et

INTRODUCTION

de diffusion, des modèles locaux ainsi que de la tractographie. L'état de l'art et les défis liés à la reconstruction par tractographie sont également présentés dans ce chapitre.

Le [chapitre 2](#) présente un chapitre de livre décrivant les stratégies d'analyse par tractographie à utiliser en milieu pratique. Ce chapitre se veut un guide pour les cliniciens et les chercheurs pour l'obtention d'un tractogramme répondant à leurs besoins et contraintes.

Ensuite, le [chapitre 3](#) introduit un pipeline de traitement d'IRMd robuste et reproductible appelé : **TractoFlow**. Ce pipeline présente les différentes étapes de traitement, basées sur l'état de l'art, nécessaires à l'obtention d'un tractogramme. Enfin, TractoFlow sera évalué en termes de reproductibilité afin de déterminer s'il répond aux critères d'une utilisation en recherche clinique ou appliquée. Une variante de TractoFlow appelée **TractoFlow-ABS** est disponible en [annexe de chapitre 3](#). Contrairement à TractoFlow, TractoFlow-ABS est capable de gérer plus adéquatement les cerveaux de sujets âgés ou souffrant d'une pathologie.

Le [chapitre 4](#) présente un algorithme de segmentation de l'IRMd en 10 classes basé sur un algorithme d'apprentissage profond (Dense-UNet) : **DORIS**. Cet algorithme a pour but d'améliorer les résultats de tractographie en fournissant des cartes plus précises que celles utilisées aujourd'hui. Afin d'évaluer l'impact des segmentations générées par DORIS sur la tractographie, celle-ci sera comparée à l'état de l'art.

La [discussion](#) revient sur les différents projets abordés dans cette thèse et liste deux projets futurs découlant du travail effectué pour cette thèse. Le premier projet est une extension du [chapitre 3](#). Basé sur la même idée de segmentation des tissus cérébraux, ce projet a pour but de segmenter des lésions en lien avec la sclérose en plaques ou le vieillissement par exemple, en plus des tissus sains. Le second projet est la création d'un algorithme de reconstruction par tractographie adaptative aux tissus. Ce projet a pour but de gérer des tissus sains et lésionnels au sein du même algorithme de tractographie.

Pour conclure, des recommandations basées sur le travail de cette thèse seront

INTRODUCTION

émises pour répondre aux besoins de la recherche clinique. Ainsi, nous parlerons de comment je vois l'avenir de la tractographie dans le milieu clinique.

Chapitre 1

Contexte

Dans ce chapitre de contexte, nous allons introduire les bases nécessaires à la compréhension de cette thèse. Premièrement, nous allons présenter l'imagerie cérébrale ainsi que l'imagerie par résonance magnétique structurelle et de diffusion. Ensuite, nous proposerons différents modèles locaux et des mesures de diffusions. Pour finir, le processus de reconstruction par tractographie et les différents défis qui l'entourent seront décrits.

1.1 L'imagerie cérébrale

Cette section présente les bases de l'imagerie cérébrale afin de reconstruire virtuellement les connexions de la matière blanche (tractographie). Tout d'abord, nous décrivons l'anatomie du cerveau humain. Ensuite, nous détaillons la première méthode d'imagerie permettant de visualiser l'anatomie du cerveau : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle. Finalement, nous introduisons l'IRM de diffusion et différents modèles locaux permettant d'imager le mouvement de l'eau dans le cerveau, une acquisition essentielle à la reconstruction par tractographie de la matière blanche.

1.1. L’IMAGERIE CÉRÉBRALE

1.1.1 Anatomie du cerveau humain

Le cerveau est l’un des organes les plus complexes et les plus denses du corps humain. En effet, le cerveau humain contient environ 86 milliards de neurones [Azevedo et al., 2009] soit 160 000 kilomètres de fibres de matière blanche. Comme le montre la Figure 1.1, le cerveau peut être résumé en trois compartiments distincts : la matière blanche, la matière grise (ruban cortical et noyaux gris centraux) ainsi que le liquide cérébrospinal. Le cerveau contient également des cellules gliales qui ne seront pas abordées dans cette thèse.

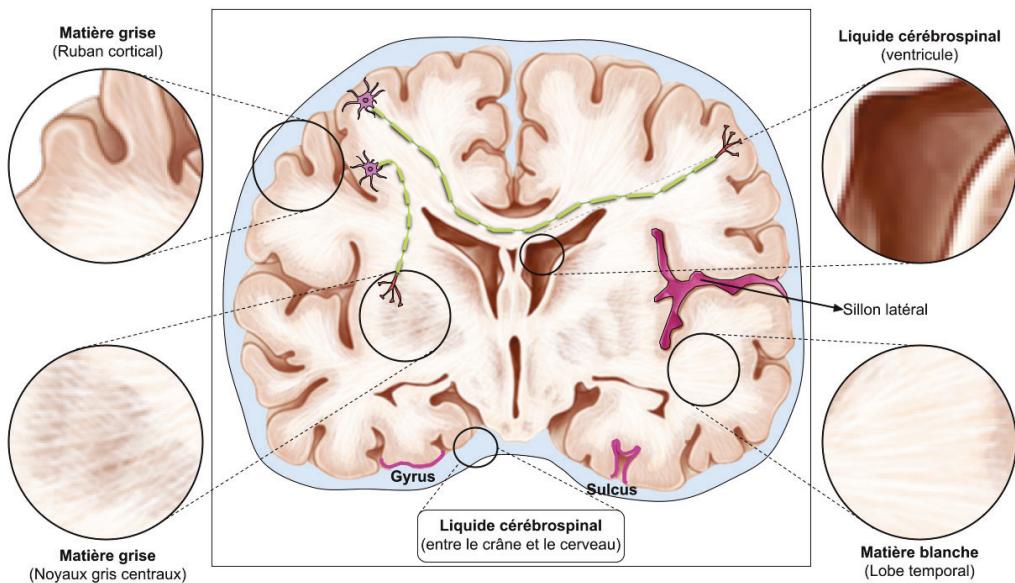


FIGURE 1.1 – Vue coronale du cerveau humain avec les différents tissus qui le composent : la matière blanche, la matière grise, les noyaux gris centraux et le liquide cérébrospinal. Figure adaptée de [Rheault, 2020].

La structure principale qui nous intéresse dans le cadre de cette thèse est le neurone (cellules nerveuses). La figure 1.2 illustre de manière simplifiée les différentes parties du neurone. Les neurones composent en partie la matière grise et la matière blanche. Cette matière grise, le ruban cortical et les noyaux centraux, a des fonctions différentes selon leur localisation dans le cerveau. Par exemple, le cortex supérieur est associé aux fonctions motrices. La matière blanche est majoritairement composée d’axones.

1.1. L’IMAGERIE CÉRÉBRALE

Ces axones sont entourés d’une gaine de myéline, qui est responsable de la rapidité de la transmission de l’information. Les axones sont regroupés par millions pour former des faisceaux, chacun ayant une fonction différente. Finalement, le liquide cérébrospinal est présent autour du cerveau et dans les ventricules, et assure une fonction de protection du cerveau.

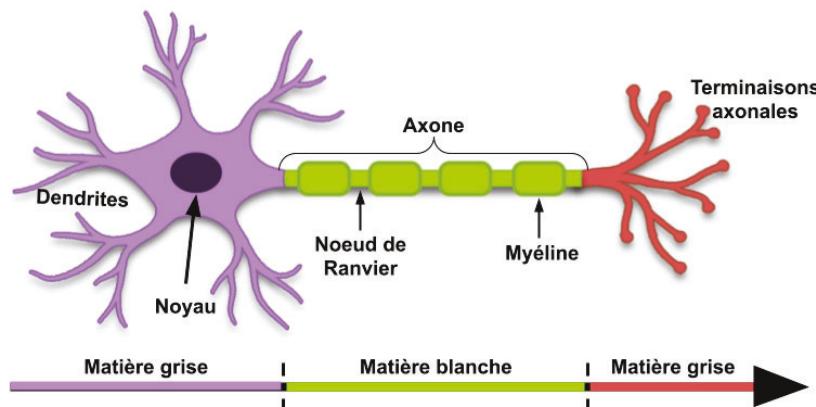


FIGURE 1.2 – Illustration simplifiée de l’anatomie du neurone. Le corps cellulaire (en mauve) et les terminaisons axonales (rouge) composent une partie de la matière grise et sont reliées par un axone (vert) qui compose la matière blanche.

En raison de certaines maladies neurodégénératives ou simplement en raison du vieillissement, les structures cérébrales sont altérées. Comme l’illustre la figure 1.3, avec le vieillissement, le cerveau s’atrophie, la taille des ventricules augmente et des lésions d’hyperintensités de matière blanche peuvent apparaître. Ces hyperintensités de matière blanche sont présentes chez 90% des personnes de plus de 60 ans [De Leeuw et al., 2001]. De manière simplifiée, ces hyperintensités entraînent une augmentation de l’eau libre dans la matière blanche [Chad et al., 2018; Dumont et al., 2019; Edde et al., 2020a,b]. Cette augmentation d’eau libre semble être associée entre autres au processus de neuroinflammation [Ji et al., 2017; Maier-Hein et al., 2015; Montal et al., 2018; Ofori et al., 2015; Pasternak et al., 2009, 2012, 2015, 2016].

1.1. L’IMAGERIE CÉRÉBRALE

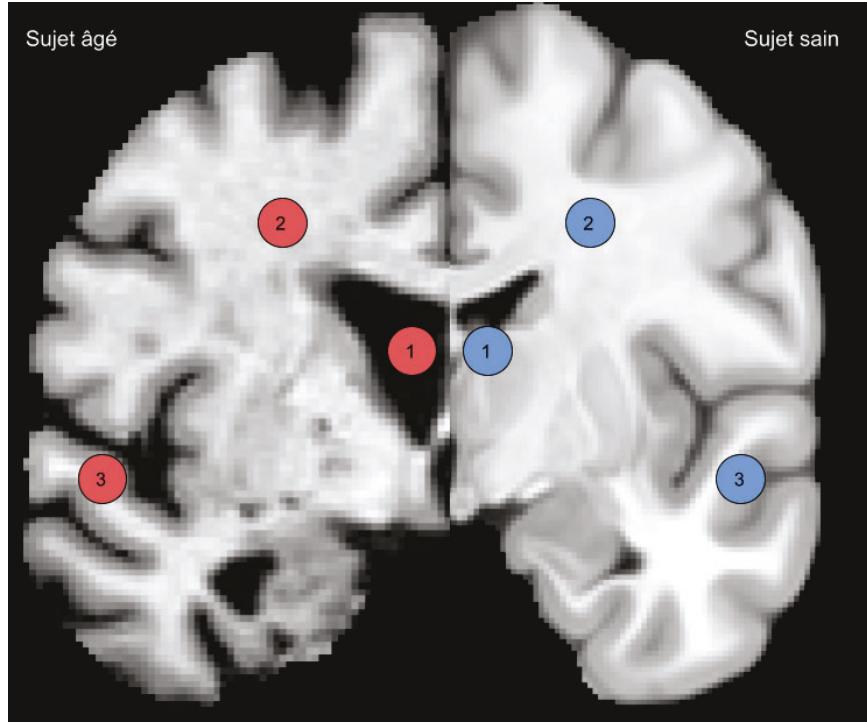


FIGURE 1.3 – À gauche, une image structurelle du cerveau d’un sujet âgé et à droite le cerveau d’un sujet sain. La bulle 1 montre l’élargissement des ventricules chez le sujet âgé. La bulle 2 montre l’apparition de lésions dans la matière blanche chez le sujet âgé. La bulle 3 illustre l’atrophie cérébrale chez le sujet âgé. Comparé au sujet âgé, le sujet sain a des petits ventricules et il y a absence de lésion de matière blanche et d’atrophie cérébrale.

1.1.2 L’imagerie par résonance magnétique

L’imagerie par résonance magnétique se base sur le spin de l’atome et plus précisément sur le spin de l’atome d’hydrogène (proton). Le corps humain est constitué d’une grande quantité d’hydrogène provenant des molécules d’eau composant 60% du corps humain [Jequier et Constant, 2010]. En présence d’un fort champ magnétique, ces spins s’orientent dans la même direction que celle du champ magnétique (B_0) avec la même fréquence de précession. Cette fréquence de précession varie selon la force du champ magnétique de l’IRM.

Pour obtenir le signal IRM, un phénomène de résonance est créé grâce à une onde électromagnétique (aussi appelée onde radio fréquence (RF)) dite RF 90° degrés (en

1.1. L’IMAGERIE CÉRÉBRALE

phase). En effet, cette onde a pour but de mettre en phase la fréquence de précession des spins pendant une certaine durée. Ensuite, sans onde électromagnétique (déphasage), les spins reviennent à leur état initial. Finalement, les spins sont remis en résonance avec une onde électromagnétique appelée RF 180° degrés (rephasage). C'est à la fin de cette seconde onde électromagnétique que l'image est acquise. Le temps de retour à l'état initial des spins dépendra de la composition du tissu. Cette différence entre les tissus affectera le signal et donc les contrastes de l'acquisition IRM. L'image IRM acquise est représentée dans un volume en 3 dimensions (3D). Ce volume 3D est lui-même composé de voxels (équivalent du pixel d'une image 2D). Afin d'observer une même partie du corps avec différents contrastes, le scanner IRM peut être configuré. Cette configuration est appelée séquence.

Dans le cadre de cette thèse, 2 familles de séquences IRM seront abordés : l'IRM structurelle et l'IRM de diffusion. Même si l'IRM structurelle et de diffusion peuvent être utilisée pour plusieurs parties du corps humain, uniquement leur utilisation pour l'étude du cerveau humain sera abordée.

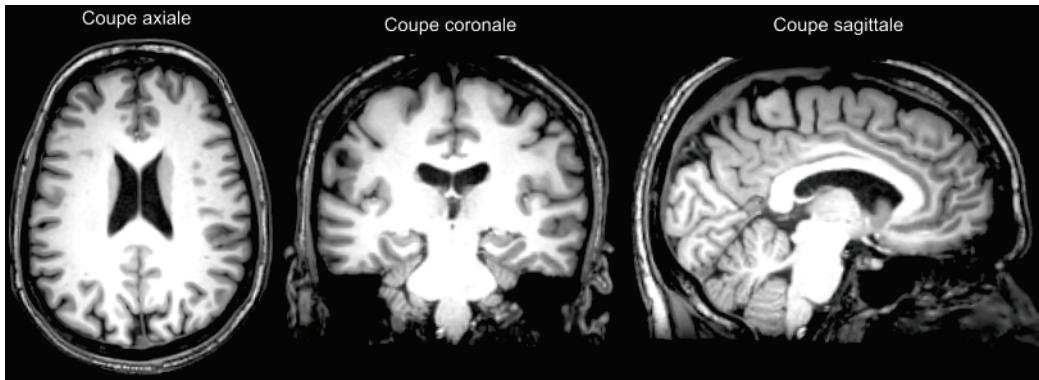
L'imagerie par résonance magnétique structurelle

Différents contrastes sont fréquemment utilisés pour l'étude du cerveau humain. Ces acquisitions ont souvent une haute résolution avec une taille de voxel variant généralement de 0.5mm à 1mm de côté. Dans le cadre de cette thèse, l'image structurelle qui nous intéresse est l'image dite pondérée en T1. Comme le montre la figure 1.4a, cette acquisition nous permet d'avoir un bon contraste pour la matière blanche, la matière grise et le liquide cérébrospinal. D'autres images structurelles telles que la séquence d'inversion-récupération par atténuation de fluide (FLAIR) ou l'image pondérée en T2 sont également utilisées pour la visualisation de pathologie ou de lésions. Comme le montre la figure 1.4b chez un patient atteint de la sclérose en plaques, les lésions peuvent être plus ou moins visibles suivant la modalité. Dans cet exemple, seulement une partie de la lésion est visible avec l'image T1. Cependant, dans l'image T2 et FLAIR, nous voyons clairement que la lésion est plus étendue.

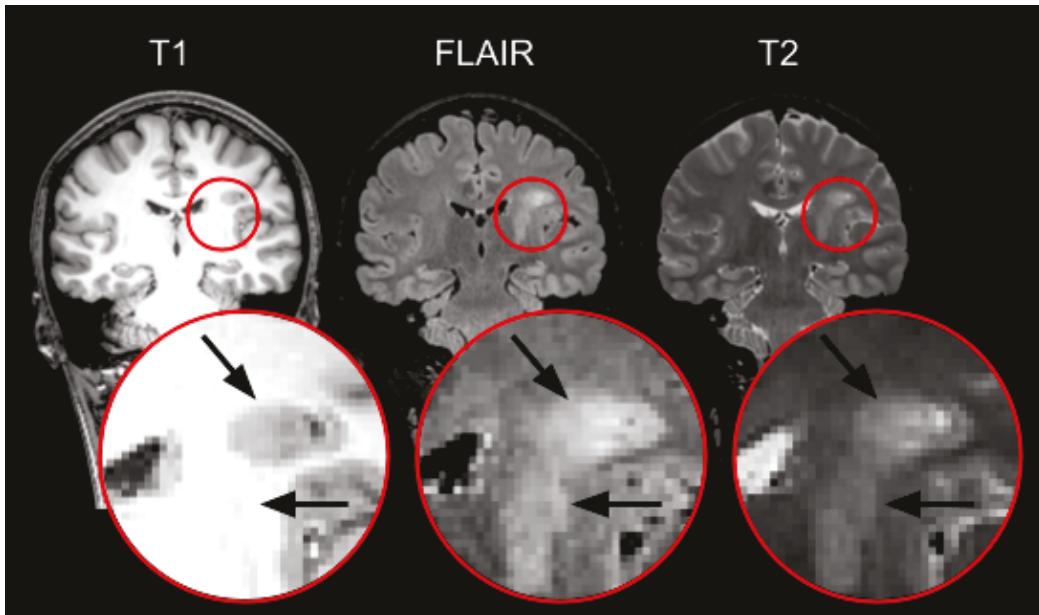
Les images structurelles sont donc intéressantes pour imager les structures cérébrales. Ces images ont une haute résolution et sont rapides à acquérir (environ 5 minutes). Cependant, elles ne permettent pas la reconstruction ou la visualisation de

1.1. L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

la connectivité de la matière blanche. Pour cela, nous devons utiliser l'imagerie par résonance magnétique de diffusion.



(a) Vue axiale, coronale et sagittale d'un cerveau d'un sujet sain à l'aide d'une acquisition pondérée en T1.



(b) Acquisition pondérée en T1, FLAIR et pondérée en T2 d'un sujet atteint de la sclérose en plaques. Certaines parties de la lésion de sclérose en plaques ne sont pas visibles en T1, mais sont visibles en FLAIR et en image T2.

FIGURE 1.4 – Coupe axiale, coronale et sagittale du cerveau d'un sujet sain et illustration des différents contrastes T1, FLAIR et T2 chez un sujet atteint de la sclérose en plaques.

1.1. L’IMAGERIE CÉRÉBRALE

L’imagerie par résonance magnétique de diffusion

L’imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd) est basée sur le même principe de résonance précédemment introduit. Cependant, comme le montre la figure 1.5.A, une impulsion de gradient de diffusion est ajoutée après la mise en phase et après le rephasage des spins. Après le second gradient de diffusion, l’image est acquise pour voir le déplacement des atomes d’hydrogène (diffusion). Cette acquisition du mouvement des atomes d’hydrogène est possible grâce aux impulsions de gradients de diffusion. En application, cette acquisition de diffusion nous permet d’imager si l’eau contenue dans le cerveau est libre ou contrainte.

Les gradients de diffusion sont échantillonnés sur une sphère dans le *q-space* (ou *espace-q*). Comme illustré dans la figure 1.5.B, les points sur la sphère possèdent une magnitude et une direction. Cette magnitude est appelée *b-value* et la direction est appelée *b-vector*. Comme le montre la figure 1.5.A, le calcul de la *b-value* s’exprime suivant les paramètres des gradients de diffusion et s’exprime tel que

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (1.1)$$

avec γ le rapport gyromagnétique de la particule d’hydrogène (42576MHz/Tesla pour l’hydrogène), δ le temps du gradient de diffusion, Δ le temps entre les 2 gradients de diffusion et G l’amplitude du gradient de diffusion.

Chacun de ces gradients génère une image de diffusion donnée par la *b-value* et le *b-vector*. Le nombre de gradients définis par la séquence de diffusion peut varier afin d’avoir plus ou moins de résolution angulaire. L’acquisition obtenue présente des contrastes plus ou moins intenses. Lorsque l’intensité de l’image est basse, peu importe le gradient de diffusion, comme dans les ventricules, cela veut dire que la diffusion de l’eau est libre (basée sur le mouvement brownien). Cette diffusion libre est dite isotropique. Au contraire, si l’intensité de l’image est basse pour certains gradients de diffusion seulement, comme dans la matière blanche, cela veut dire que la diffusion de l’eau est contrainte, elle est alors dite anisotrope.

1.1. L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

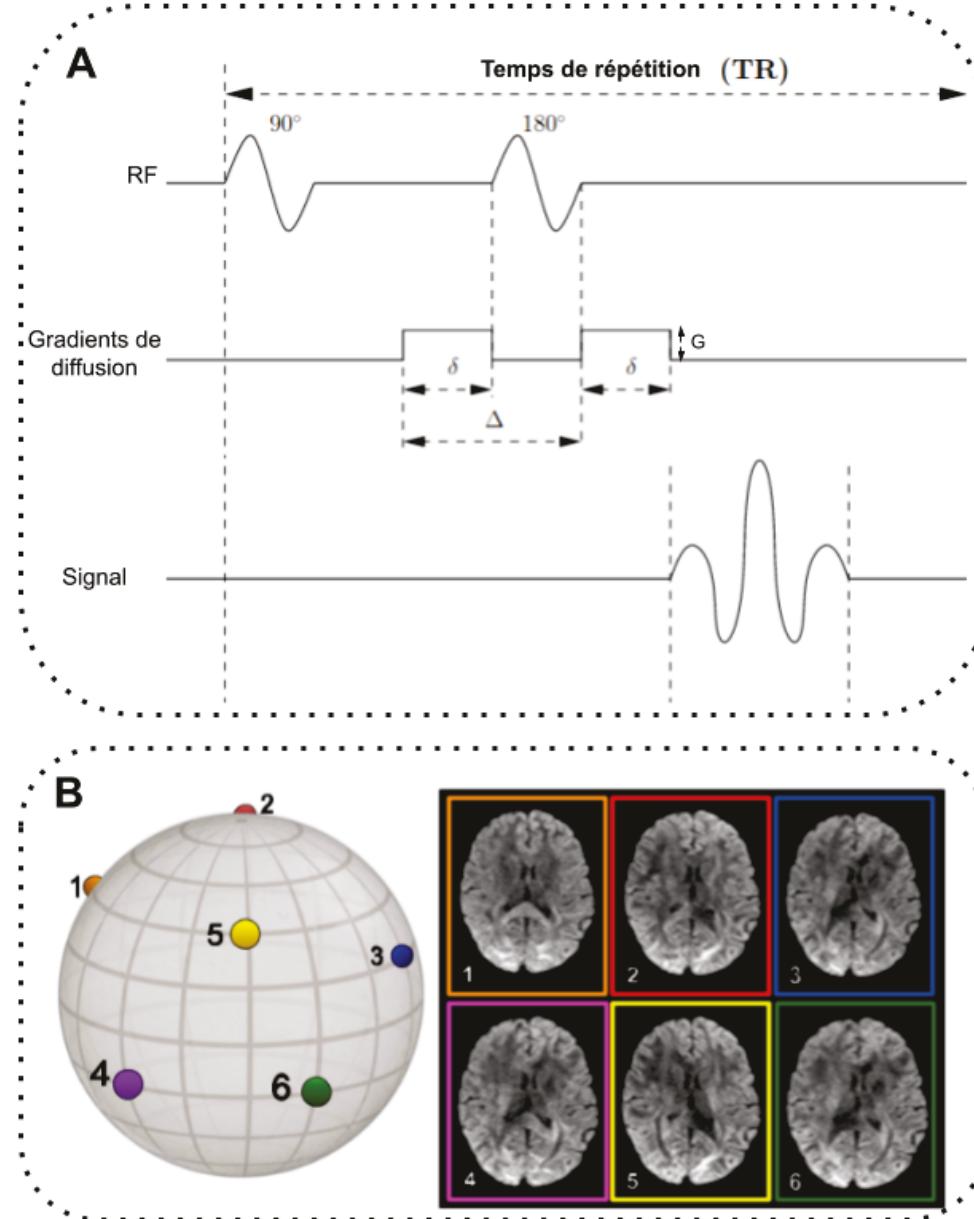


FIGURE 1.5 – En A, une séquence de diffusion simplifiée. La valeur de la b-value est définie avec les paramètres δ (temps du gradient), Δ (temps entre les deux gradients) et G (l'amplitude du gradient) provenant des gradients de diffusion. En B, les gradients de diffusion sont illustrés sur la sphère. Plusieurs directions (b-vectors) sont acquises suivant une magnitude donnée (b-value). Les directions sont représentées par les points 1 à 6 sur la sphère. Chaque direction d'acquisition génère une image 3D. Figure adaptée de [Rheault, 2020] et [Descoteaux, 2008].

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

L'image de diffusion résultante est donc une image 4 dimensions (4D). Contrairement à l'IRM structurelle, l'acquisition de diffusion est de moins haute résolution. La résolution du voxel varie généralement entre 1.25mm et 2.5mm de côté et le temps d'acquisition peut varier entre 5 et 30 minutes suivant le nombre de gradients de la séquence de diffusion.

1.2 Modèles locaux et mesures de diffusion

L'acquisition de diffusion peut être utilisée pour déterminer la direction de l'eau à chaque voxel sous forme d'un glyphe. Ces glyphes sont construits à l'aide de modèles locaux à partir de l'acquisition d'IRMd. Ensuite, ces glyphes peuvent être utilisés pour créer des cartes mesurant la diffusivité de l'eau dans le cerveau. Contrairement à l'image d'IRMd qui est en 4D et donc difficilement interprétable, les cartes mesurant la diffusivité sont en 3D et donc plus facilement interprétables.

1.2.1 Imagerie par tenseur de diffusion

L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) [Basser et al., 1994] est une des acquisitions les plus utilisées dans le milieu clinique [Farquharson et al., 2013]. Telle qu'illustrée dans la figure 1.5.B, cette acquisition DTI est dite de simple couche (ou *single-shell*), requiert au minimum 6 gradients de diffusion ayant la même magnitude (*b-value*) et une image $b0$ (sans gradient de diffusion). À partir de cette acquisition DTI, il est possible de calculer un tenseur de diffusion \mathbf{D} pour chaque voxel de l'image. Ce tenseur de diffusion est une matrice de covariance symétrique et définie telle que :

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.2)$$

Ce tenseur de diffusion peut être décomposé en trois valeurs propres $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ et 3 vecteurs propres e_1, e_2, e_3 . Comme le montre la figure 1.6, ces valeurs propres nous permettent une visualisation du tenseur de diffusion sous la forme d'un glyphe. De plus, certaines mesures de diffusion invariantes à la rotation, c-à-d qui ne changent

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

pas avec l'orientation, peuvent être calculées à partir de ces valeurs propres. L'anisotropie fractionnelle (FA) [Pierpaoli et Basser, 1996] est une des mesures DTI les plus populaires et utilisées et se définit comme

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}. \quad (1.3)$$

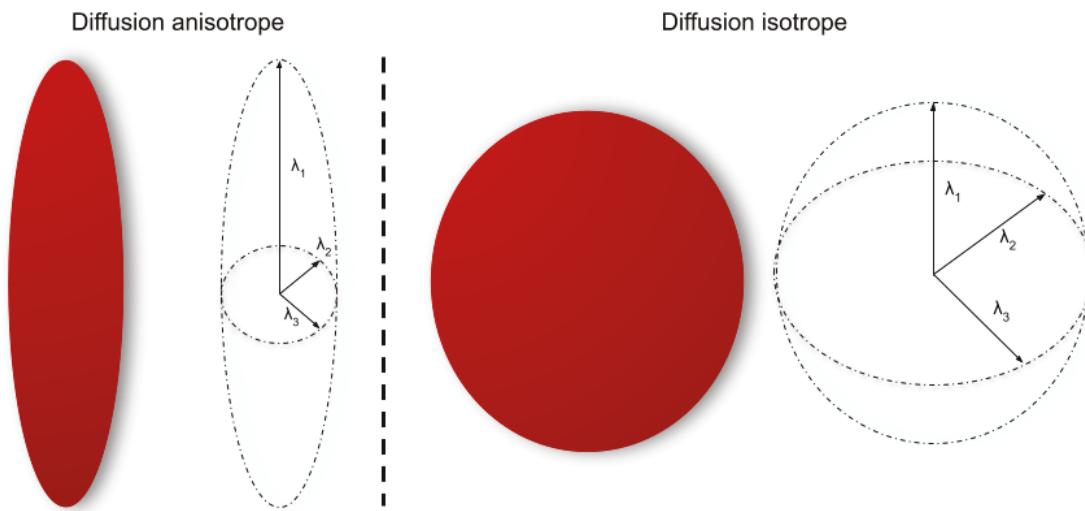


FIGURE 1.6 – Illustration d'un tenseur de diffusion lors d'une diffusivité anisotrope, comme dans la matière blanche, et isotrope, comme dans les ventricules.

La mesure de FA, illustrée dans la figure 1.7, dans un voxel représente le niveau d'anisotropie dans ce voxel. La valeur de FA varie entre 0 et 1. Plus la valeur est haute, plus il y a d'axones dans la même direction (anisotrope). Au contraire, si la valeur est basse, cela implique un croisement de faisceaux de fibres ou de l'eau libre (comme montré dans la figure 1.3). La diffusivité moyenne (MD), la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD) sont également très utilisées. La MD, AD et RD, illustrées dans la figure 1.7, sont définies comme

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}, \quad (1.4)$$

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

$$AD = \lambda_1, \quad (1.5)$$

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}. \quad (1.6)$$

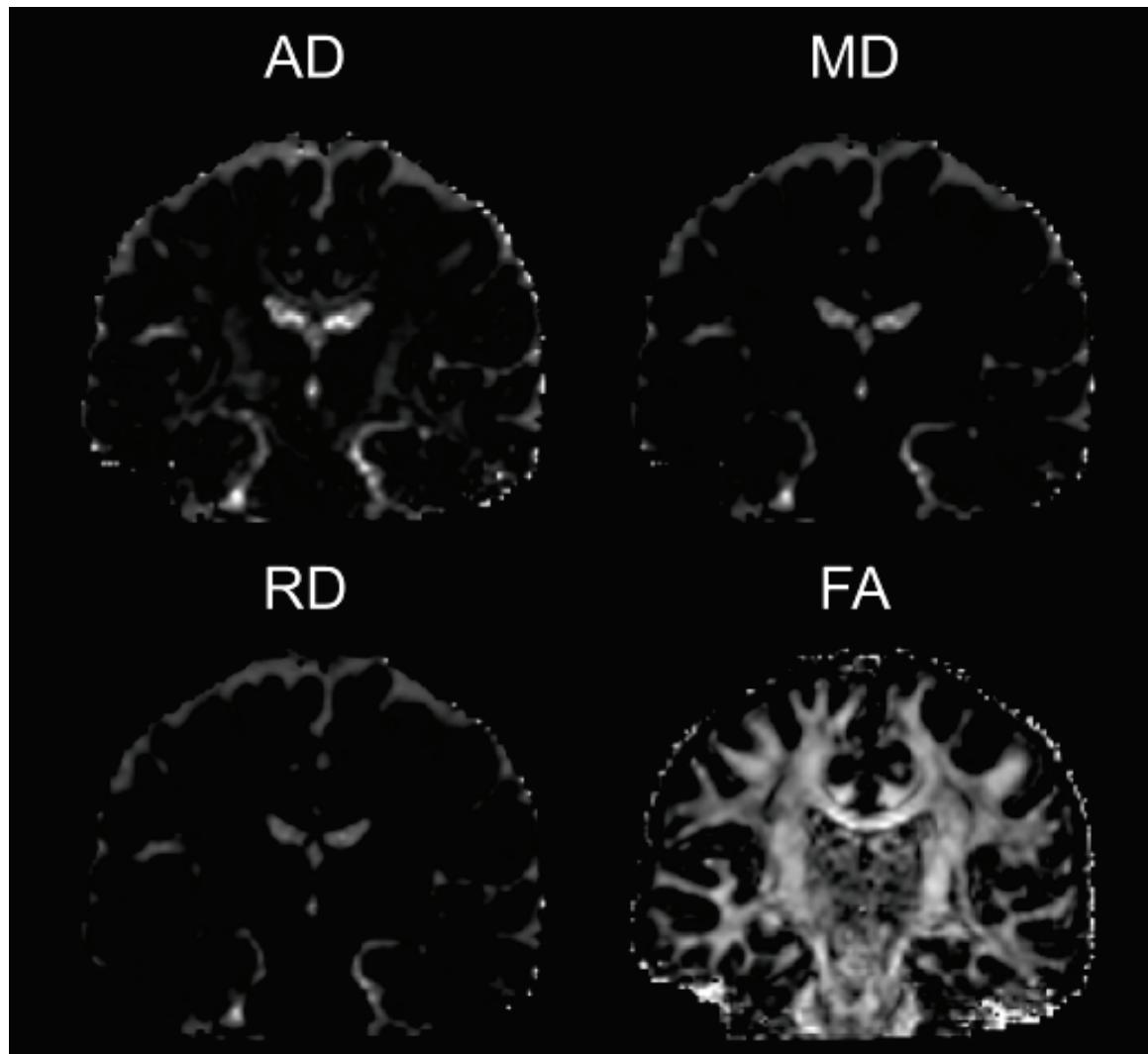


FIGURE 1.7 – Illustration des mesures de la diffusivité axiale (AD), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité radiale (RD) et l'anisotropie fractionnelle (FA).

Le DTI est basé sur l'idée d'avoir une seule population de fibre (faisceau de fibres)

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

par voxel. Cependant, jusqu'à 90% des voxels de matière blanche [Jeurissen et al., 2013] ont plus qu'une population de fibre (croisement de fibres).

1.2.2 Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire

L'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI) [Descoteaux, 2008] est une acquisition de diffusion ayant au moins 60 directions de diffusion. L'acquisition HARDI peut être multicoche (gradients de diffusion ayant plus d'une magnitude (*b*-value)) ou simple couche avec au moins une image *b0*. Cette acquisition HARDI permet de pouvoir mieux reconstruire la microstructure et adresses les limitations du DTI. En effet, avec l'acquisition HARDI, il est maintenant possible de gérer les croisements de faisceaux de fibre en utilisant la méthode appelée fonction de distribution des orientations de fibre (fODF). Dans le cadre de cette thèse, toutes les acquisitions seront des acquisitions HARDI.

Représentation de l'image de diffusion en harmoniques sphériques

Il est possible de représenter le signal de diffusion en un certain nombre de coefficients d'harmoniques sphériques. Le concept de représentation de la DWI en harmonique sphérique abordé dans cette sous-section est illustré à la figure 1.8. Cette opération permet d'avoir une représentation simplifiée de la DWI et se définit comme

$$C = S \cdot B^{-1}, \quad (1.7)$$

avec C l'image de diffusion représentée en base d'harmonique sphérique, S l'image de diffusion brute (DWI) et B la base d'harmonique sphérique. La complexité de cette base d'harmonique sphérique B dépend de son ordre L calculé à partir de l'équation :

$$R = (1/2)(L + 1)(L + 2), \quad (1.8)$$

avec R le nombre minimum de directions requis dans l'image de diffusion.

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

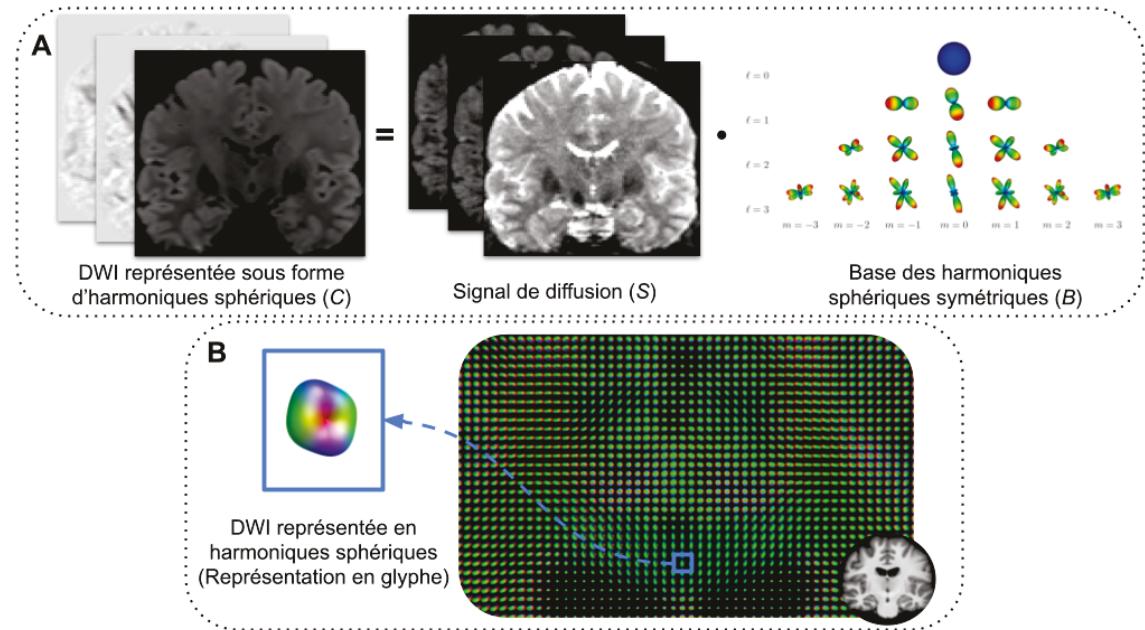


FIGURE 1.8 – En A, le signal de diffusion est représenté dans la base des harmoniques sphériques par le produit croisé entre le signal de diffusion brut et la base d'harmonique sphérique d'ordre L. En B, le signal de diffusion dans la base des harmoniques sphériques est représenté sous forme de glyphe.

Fonction de distribution des orientations de fibre

À l'aide de la fonction de distribution des orientations de diffusion (dODF) [Descoteaux et al., 2007; Tuch, 2004], il a été possible d'estimer la diffusion de l'eau dans le cerveau. Cependant, cette dODF est assez imprécise comme le montre la figure 1.9. Pour augmenter la précision de l'estimation de la diffusion de l'eau dans le cerveau, Tournier et al. [2007] et Descoteaux et al. [2007] ont mis au point la fonction de distribution des orientations de fibre (fODF).

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

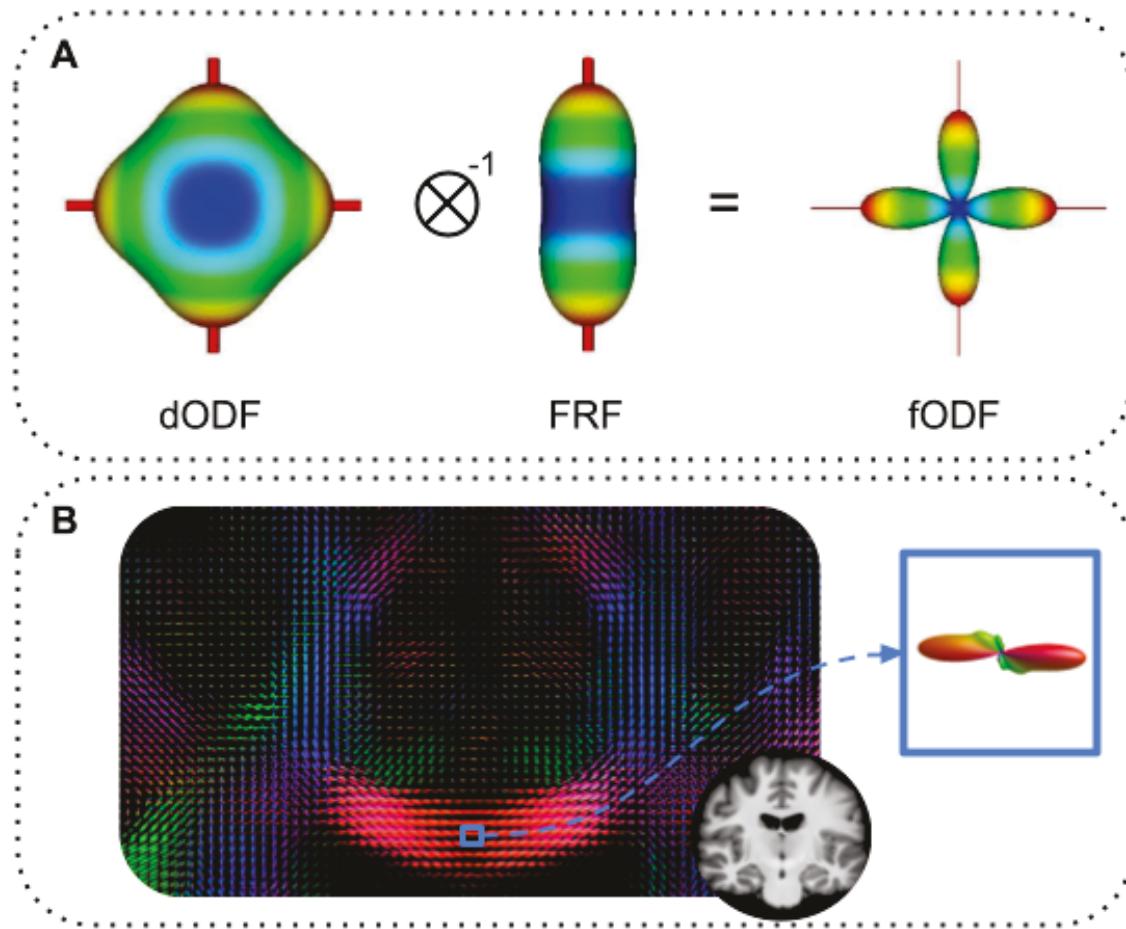


FIGURE 1.9 – En A, la déconvolution sphérique entre la dODF et la fonction de réponse de fibre (FRF) est illustrée afin d'obtenir la fODF. En B, le champ de fODF obtenu sous forme de glyphe. La fODF extraite dans le carré bleu représente la direction des fibres de matière blanche dans un voxel du corps calleux.

Cette fODF est basée sur la déconvolution sphérique de la dODF avec une fonction de réponse de fibre (FRF). La figure 1.9 résume ce processus d'estimation de la fODF à partir de la dODF et de la FRF. Cette FRF représente le signal observé d'une seule population de fibre. La fODF obtenue est représentée dans la base mathématique des harmoniques sphériques (SH) et est une représentation plus *aiguisée* de la dODF. Dans le cadre de cette thèse, uniquement la base des harmoniques sphériques symétriques sera utilisée.

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

1.2.3 État de l'art des mesures de diffusion

Les mesures basées sur le DTI [Pierpaoli et Basser, 1996] telles que la FA, MD, RD, AD sont encore très utilisées [Farquharson et al., 2013] malgré la gestion imparfaite des croisements de fibres. Avec le développement des fODF et l'acquisition HARDI, il est possible de générer d'autres mesures telles que la densité de fibre apparente (AFD) [Raffelt et al., 2012]. L'AFD maximale et l'AFD totale sont deux mesures permettant d'estimer la densité axonale [Campbell et al., 2018]. Les mesures d'AFD maximale et totale sont présentées dans la figure 1.10.

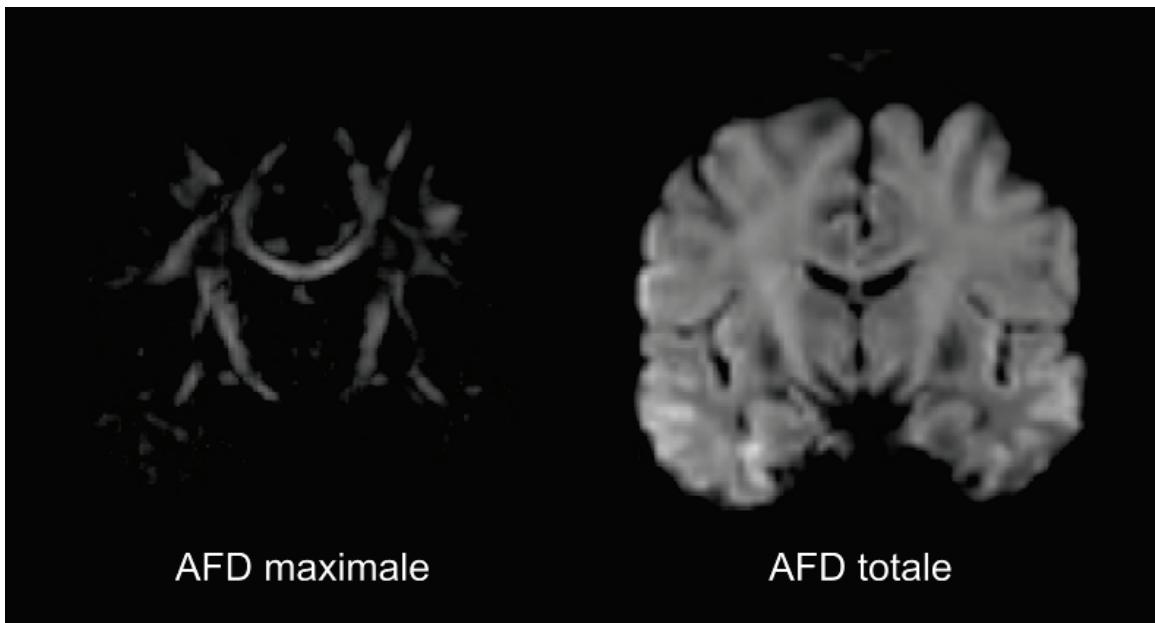


FIGURE 1.10 – Illustration des mesures d'AFD maximale et AFD totale.

Finalement, le travail de [Zucchelli et al., 2020] a permis d'extraire des cartes des composantes invariantes à la rotation (ou *rotation invariant features* (RIF)) des harmoniques sphériques. La figure 1.11 illustre les 12 composantes à la rotation d'une acquisition de diffusion $b=1000 \text{ s/mm}^2$.

1.2. MODÈLES LOCAUX ET MESURES DE DIFFUSION

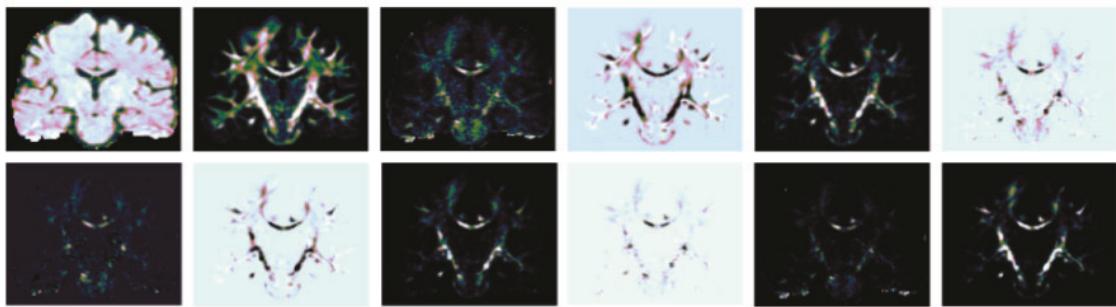


FIGURE 1.11 – Illustration des 12 composantes invariantes à la rotation d’ordre 4 d’une acquisition de diffusion $b=1000 \text{ s/mm}^2$. Figure adaptée de [Zucchelli et al. \[2020\]](#).

Cette méthode permet d’extraire la composante de forme des fODF sans prendre en compte la composante rotationnelle. Les composantes invariantes à la rotation I sont identiques quelle que soit la rotation R appliquée au signal de diffusion $f(\mathbf{u})$ telles que

$$I[f(\mathbf{u})] = I[Rf(\mathbf{u})], \forall R. \quad (1.9)$$

Appliqués au monde des SH, les RIF des coefficients d’harmoniques sphériques \mathbf{c} et \mathbf{g} des fonctions $f(\mathbf{u})$ et $Rf(\mathbf{u})$ sont définis tels que

$$I[\mathbf{c}] = I[\mathbf{g}]. \quad (1.10)$$

La figure 1.12 démontre que pour une fODF ayant une rotation différente, les coefficients de SH sont différents, mais les composantes invariantes à la rotation sont identiques.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

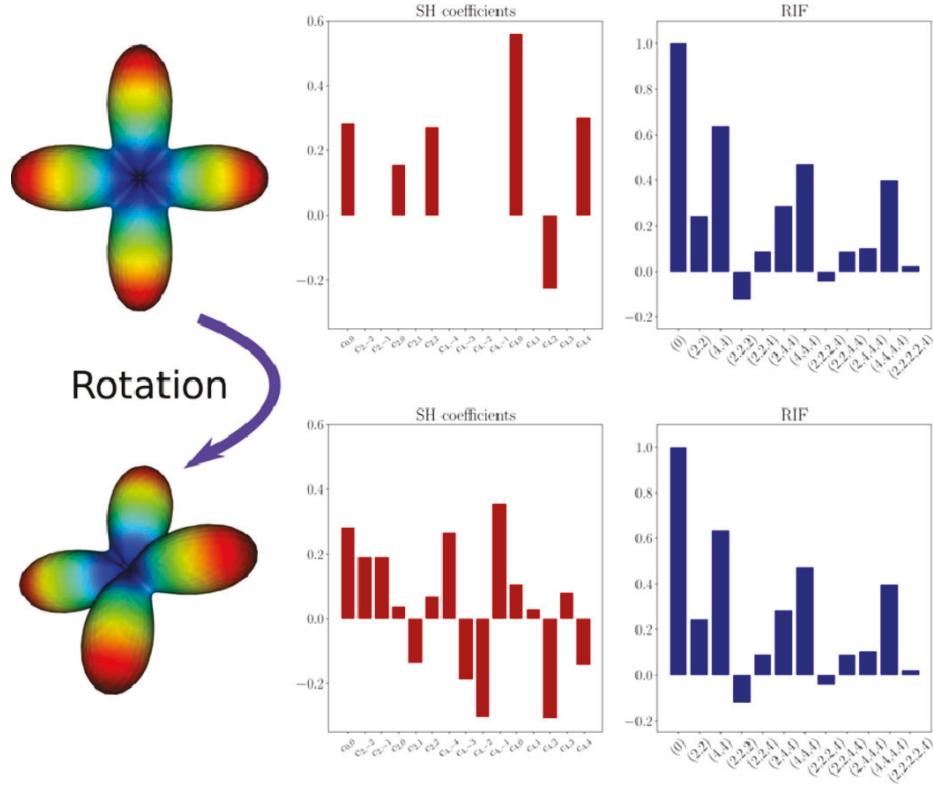


FIGURE 1.12 – Pour une fODF ayant la même forme, mais une rotation différente, les coefficients d’harmoniques sphériques (SH) sont différents alors que les composantes invariantes à la rotation (RIF) sont identiques. Figure tirée de Zucchelli et al. [2020].

Les mesures de diffusion présentées ici sont un échantillon des mesures de diffusion existantes et celles-ci seront utilisées dans cette thèse. Une analyse en composante principale des mesures de diffusion peut être utile pour cibler précisément les plus pertinentes [Chamberland et al., 2019a].

1.3 Reconstruction des connexions de la matière blanche : la tractographie

Avec les méthodes présentées précédemment, il est maintenant possible de reconstruire les faisceaux de matières blanches en 3D. Cette reconstruction 3D des faisceaux s’appelle la tractographie [Basser, 1998; Catani et al., 2002; Jones et al., 1998; Mori

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

[et al., 1999; Poupon et al., 2000]. Le processus de tractographie requiert plusieurs images et paramètres en plus des cartes de tenseurs de diffusion ou fODF. Comme énoncé précédemment, le problème majeur du tenseur étant la mauvaise gestion des croisements de fibres, la carte de fODF pour la modélisation des directions sera utilisée dans le cadre de cette thèse.

Cette section expliquera les différentes méthodes de tractographie utilisées dans cette thèse ainsi que les cartes requises par ces méthodes. Finalement, nous énumérons les différents défis entourant la tractographie. Des algorithmes de tractographie globale [Christiaens et al., 2015; Reisert et al., 2011] existent. Ces algorithmes se basent sur des principes et paramètres différents de la tractographie locale. Dans cette thèse, uniquement la tractographie locale sera abordée.

1.3.1 Masques et cartes pour la tractographie

Le processus de tractographie requiert au minimum de 2 cartes. Une carte dite d'initialisation, ou de *seeding*, et une carte de reconstruction, dite de *tracking*, indiquant où l'algorithme peut reconstruire les fibres de matière blanche. Ces cartes d'initialisation et de reconstruction sont généralement créées à partir de la segmentation de l'image pondérée en T1 recalée dans l'espace de diffusion.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

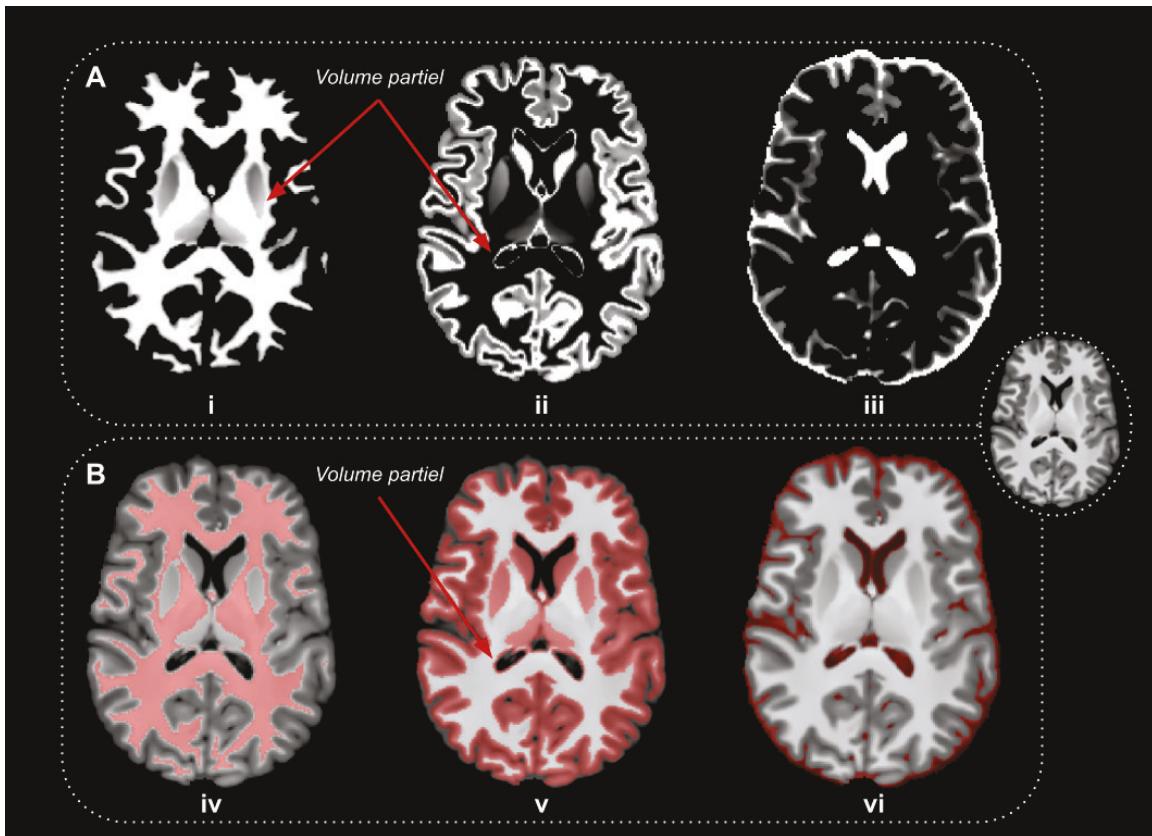


FIGURE 1.13 – Segmentation FSL-Fast d’une image anatomique pondérée en T1 en carte probabiliste (A) avec i) la carte de matière blanche, ii) la carte de matière grise, iii) la carte du liquide cérébrospinal, et en masque binaire (B) avec iv) le masque de matière blanche, v) le masque de matière grise et vi) le masque du liquide cérébrospinal. Le volume partiel entre les noyaux centraux et la matière blanche, et entre la matière blanche et le liquide cérébrospinal est représenté par des flèches.

Des algorithmes de segmentation d’image pondérée en T1 tels que FSL-Fast [Smith, 2002] permettent d’extraire des masques binaires et des cartes probabilistes de la matière blanche, grise et du liquide cérébrospinal. Comme le montre la figure 1.13, les cartes probabilistes incluent du volume partiel entre les différents tissus cérébraux. Comme le montre la figure 1.14, il existe également d’autres outils de segmentation tels que Atropos [Avants et al., 2011], ou encore Freesurfer [Fischl, 2012] et FastSurfer [Henschel et al., 2020] qui permettent de segmenter des sous-parties du cerveau telles que les noyaux gris centraux par exemple.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

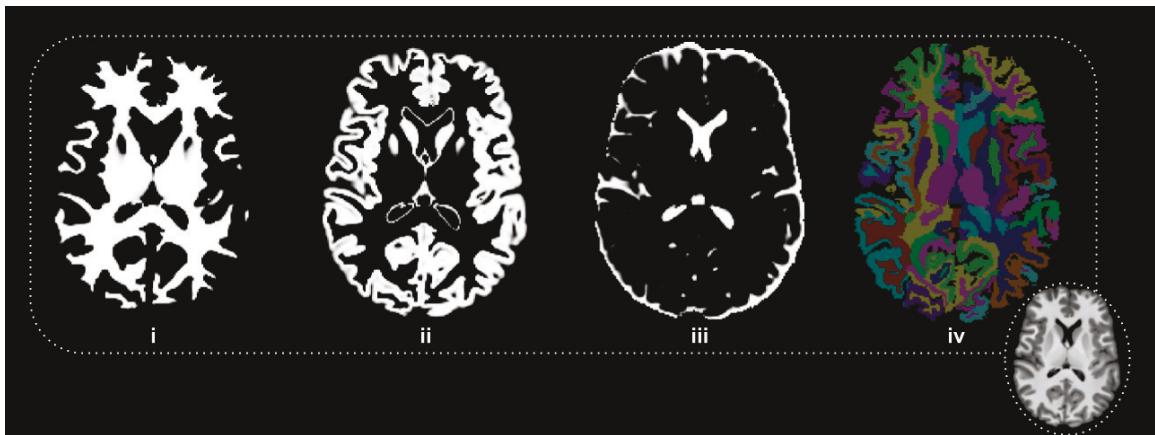


FIGURE 1.14 – Segmentation Atropos et Freesurfer d’une image anatomique pondérée en T1 avec i) la carte de matière blanche Atropos, ii) la carte de matière grise Atropos, iii) la carte du liquide cérébrospinal Atropos et iv) l’atlas Freesurfer.

1.3.2 Tractographie locale

Comme introduit précédemment, la tractographie se base sur une carte de fODF, un masque d’initialisation et un masque de reconstruction. Cependant, d’autres paramètres régissent la tractographie locale.

Paramètres de la tractographie

Premièrement, pour le masque d’initialisation, il est possible de choisir le nombre total de points d’initialisation (dis *seed*) ou le nombre de points dans chaque voxel du masque d’initialisation. En général, le masque de segmentation de la matière blanche est utilisé comme masque d’initialisation et masque de reconstruction. Ensuite, La taille de pas (ou *step size*) permet de déterminer à quel point l’algorithme de tractographie avance à chaque itération. Cette taille de pas est communément déterminée entre 10% et 50% de la taille du voxel. Puis, un angle maximum d’exploration appelé *theta* est également paramétré. Cet angle s’exprime en degrés et sert à trouver la prochaine direction à explorer dans l’approche déterministe et probabiliste. Cette valeur de *theta* est communément mise à 20 degrés pour l’approche probabiliste et 45 degrés pour l’approche déterministe.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

De plus, l'algorithme de tractographie doit être choisi. Dans cette thèse 2 types d'algorithmes sont considérés : déterministe et probabiliste.

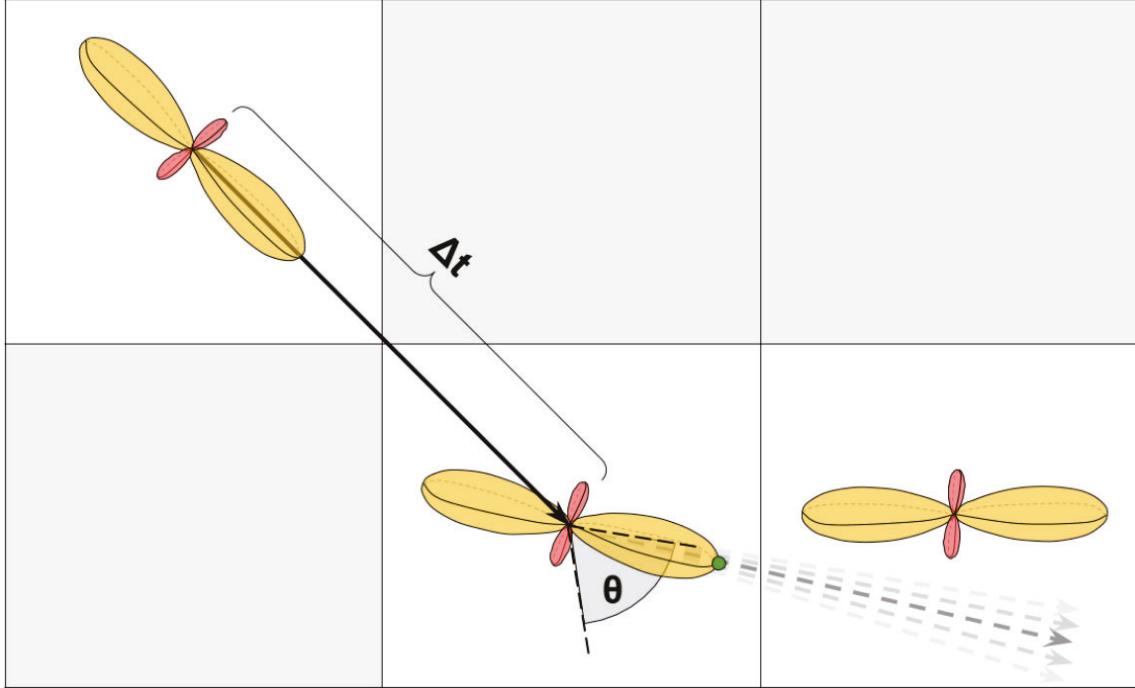


FIGURE 1.15 – Cette figure montre la décision locale de la reconstruction par tractographie suivant l'approche déterministe ou probabiliste. Après avoir fait notre pas Δt , l'approche déterministe va sélectionner la direction maximale donnée par la fODF suivant notre angle maximum d'exploration θ . Pour l'approche déterministe, la direction choisie est donc représentée par la flèche la plus foncée. Pour l'approche probabiliste, plusieurs directions sont échantillonnées, représentées par les flèches plus ou moins foncées, dans notre cône défini par θ . L'algorithme de reconstruction choisira donc une de ces directions échantillonnées pour continuer la reconstruction de la fibre. Figure adaptée de Rheault [2020].

Approche déterministe Comme le montre la figure 1.15, cette approche permet de reconstruire une fibre de manière prévisible. En effet, pour un point d'initialisation donné, l'approche déterministe choisira le trajet ayant le plus haut niveau de confiance. À chaque itération de reconstruction, l'approche déterministe va prendre l'amplitude maximum (*maxima*) de la fODF dans chaque voxel. Cette méthode permet de réduire les faux positifs tout en reconstruisant les faisceaux principaux. Ce-

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

pendant, certains faisceaux plus complexes sont difficiles à reconstruire avec cette méthode à cause du peu d'exploration des directions offerte par la fODF.

Approche probabiliste Comme le montre la figure 1.15, cette approche se base sur un échantillonnage de la fODF du voxel afin d'extraire la direction dans laquelle la fibre doit se propager. À chaque itération, un certain nombre de directions possible est échantillonné sur la fODF en prenant en compte le pas précédent et l'angle maximum d'exploration theta. Cette méthode génère souvent plus de faux positifs que la méthode déterministe. Cependant, contrairement à la méthode déterministe, cette approche permet de reconstruire des faisceaux complexes grâce à l'échantillonnage de la fODF.

L'approche déterministe est plus conservatrice que l'approche probabiliste. Comme illustré dans la figure 1.16, le faisceau issu de l'approche déterministe est plus petit et avec un plus petit éventail (*fanning*) que l'approche probabiliste.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

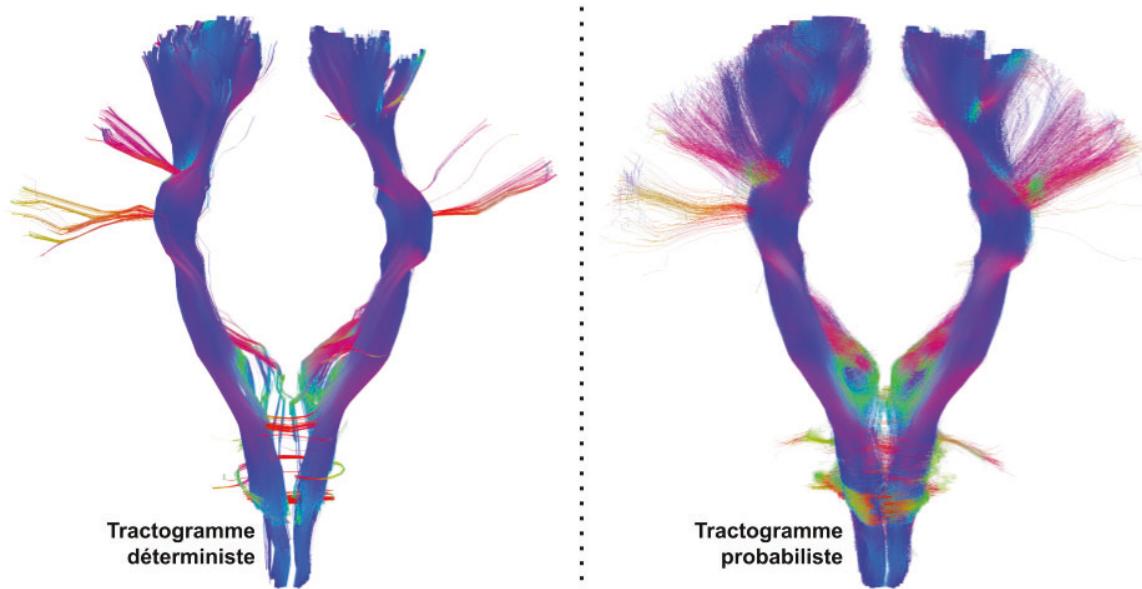


FIGURE 1.16 – À partir d'un tractogramme basé sur l'algorithme déterministe (θ : 45° , taille de pas : 0.5 mm) et probabiliste (θ : 20° , taille de pas : 0.5 mm), le faisceau pyramidal a été extrait chez un sujet jeune grâce à l'algorithme recobundleX [Rheault, 2020]. Le faisceau provenant de l'algorithme déterministe est beaucoup plus petit et conservateur que celui obtenu à partir de l'algorithme probabiliste.

Processus de la tractographie

Le processus de la tractographie peut se résumer en 5 étapes successives illustrées dans la figure 1.17 :

1. On génère le point d'initialisation et la direction initiale à suivre.
2. Pour trouver le prochain point, on avance suivant la taille de pas déterminée dans la direction donnée par l'approche déterministe ou probabiliste (en respectant l'angle maximum θ illustré en jaune dans la figure 1.17). On continue d'itérer en suivant cette méthode jusqu'à atteindre notre critère d'arrêt (par exemple, sortir du masque de reconstruction).
3. On reprend à partir du point d'initialisation dans la direction inverse de la direction initiale.
4. Comme à l'étape 2, on itère jusqu'à atteindre notre critère d'arrêt.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

5. Notre fibre est reconstruite. Nous pouvons passer à un nouveau point d'initialisation et répéter ce processus.

Toutes les fibres obtenues à partir de ce processus composent notre ensemble de fibres appelé *tractogramme*.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

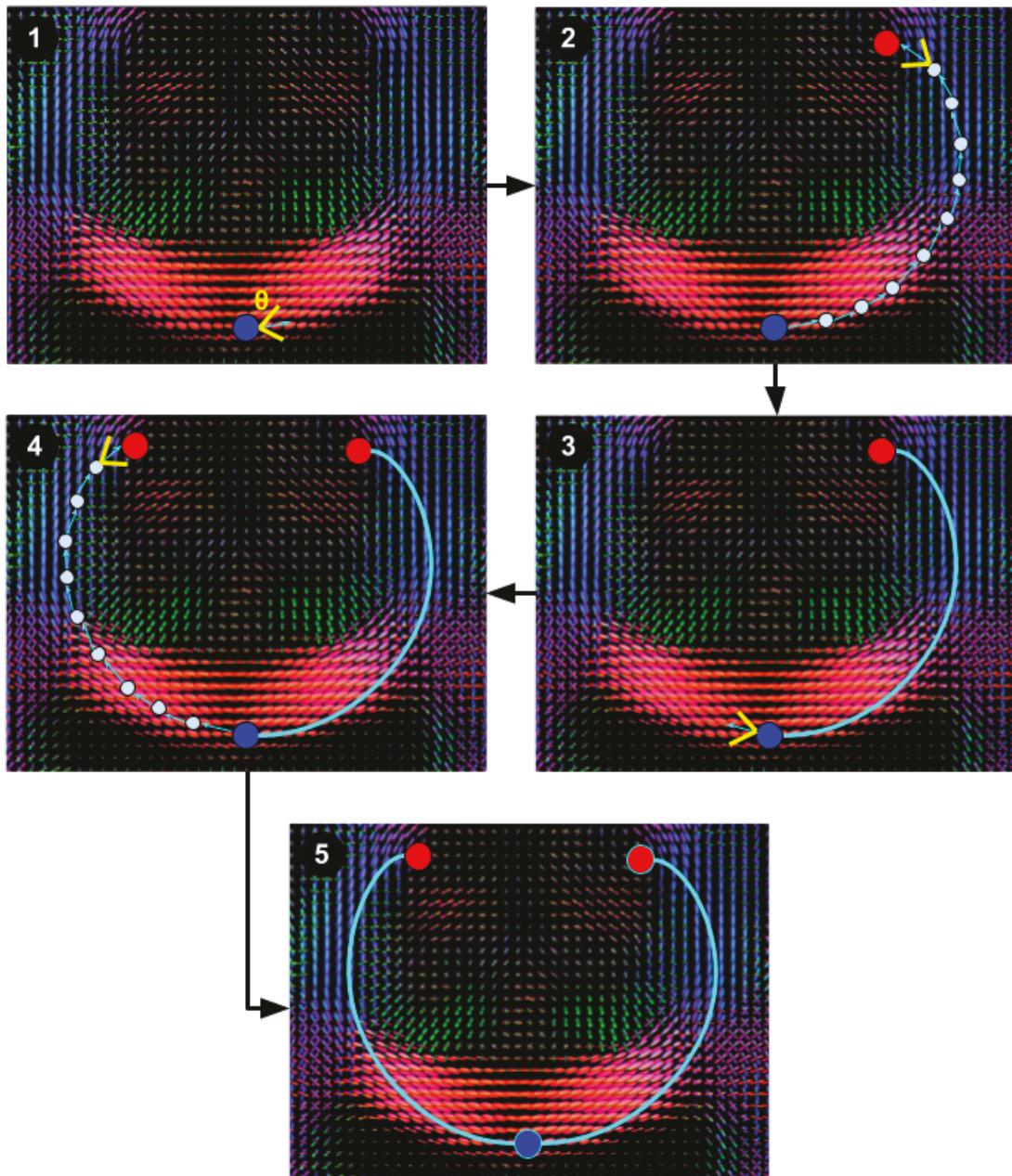


FIGURE 1.17 – Le processus de tractographie en 5 étapes est expliqués dans la section [Processus de la tractographie](#).

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

1.3.3 Tractographie contrainte par l'anatomie

Il existe d'autres algorithmes de tractographie locale avec plus de contraintes anatomiques. Le but de ces algorithmes est d'ajouter une contrainte d'arrêt afin de limiter les faux positifs. Cela interdit par exemple les fibres de terminer au milieu de la matière blanche.

Le premier algorithme développé est la tractographie anatomiquement contrainte (ACT). Cet algorithme a comme but de contraindre la tractographie avec des cartes de volume partiel de matière blanche, grise et du liquide cérébrospinal [Smith et al., 2012].

Le *Particle Filtering Tracking* (PFT) [Girard et al., 2014] reprend le même principe que ACT, mais avec des cartes de contraintes différentes. En effet, à la place d'avoir une carte de reconstruction, l'algorithme PFT a besoin d'une carte d'inclusion et une carte d'exclusion. La carte d'inclusion permet d'indiquer où les fibres peuvent s'arrêter, typiquement la matière grise, alors que la carte d'exclusion indique les endroits où les fibres ne peuvent pas aller, typiquement le liquide cérébrospinal. De plus, Smith et al. [2012] et Girard et al. [2014] utilisent l'interface entre la matière grise et la matière blanche comme carte d'initialisation.

Finalement, St-Onge et al. [2018, 2021] ont proposé une méthode avec une contrainte basée sur la surface corticale (*Surface enhanced tractography*). En effet, avec cette méthode, les fibres terminant dans le ruban cortical doivent finir orthogonalement à la surface corticale. Cette contrainte permet de se rapprocher des propriétés anatomiques de la matière grise.

1.3.4 Défis et état de l'art

Les algorithmes de tractographie étant majoritairement développés avec des acquisitions de sujets sains, il peut être difficile d'utiliser ceux-ci dans le contexte de sujets âgé ou pathologique. De plus, malgré l'apparition des algorithmes basés sur l'anatomie censée réduire les faux positifs, la présence de ceux-ci est encore élevée à cause d'imprécisions dans les cartes de segmentation de matière blanche, grise et du liquide cérébrospinal.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

Tractographie chez les personnes âgées

Avec le vieillissement, il est généralement attendu de voir l'apparition de lésions de matière blanche. Cependant, lorsque vient le moment de faire de la tractographie sur ces sujets âgés, certains problèmes apparaissent. Comme le montre la figure 1.18.A, les lésions de matières blanches sont considérées comme étant de la matière grise. Ces erreurs de segmentation affectent autant les algorithmes de tractographie *classiques* que ceux basés sur l'anatomie. L'algorithme de tractographie n'a donc pas la possibilité de reconstruire les faisceaux de fibres au niveau des lésions. En pratique, même si les lésions liées au vieillissement présentent une augmentation de l'eau libre (comme illustré dans la figure 1.3), la diffusivité sous-jacente de l'eau dans cette lésion reste souvent cohérente [Edde et al., 2020a,b; Theaud et al., 2017]. Les algorithmes de tractographie devraient donc pouvoir explorer ces lésions liées au vieillissement.

Comme montré dans Edde et al. [2020a,b]; Theaud et al. [2017], il est possible de corriger la carte de segmentation de matière blanche en y ajoutant la carte des lésions segmentées telle qu'illustrée dans la figure 1.18. D'autres méthodes existent pour prendre les lésions en compte lors de la tractographie, comme un masque basé sur la FA seuillé, mais sont moins optimales [Reginold et al., 2015, 2018; Wiseman et al., 2018].

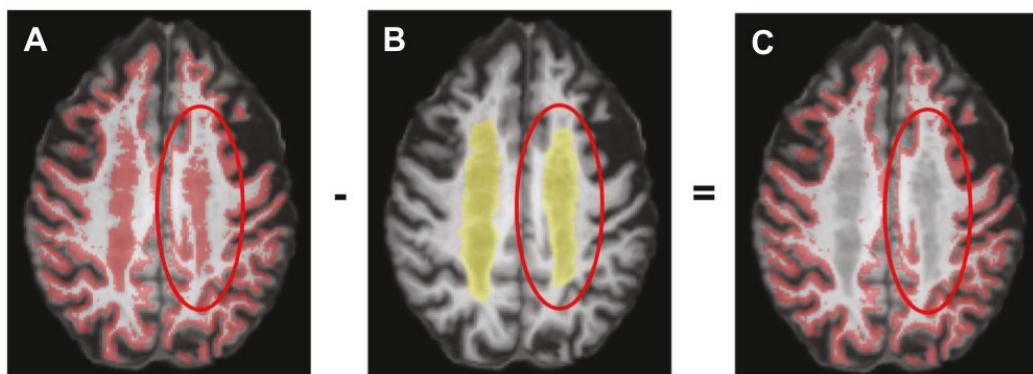


FIGURE 1.18 – En A, le masque de segmentation de la matière grise faite sur un cerveau d'un sujet âgé. Le cercle rouge montre une lésion incorrectement identifiée comme de la matière grise. En B, le masque de segmentation de la lésion de matière blanche. En C, le masque de matière grise une fois corrigé avec le masque de segmentation de la lésion. Figure adaptée de Theaud et al. [2017].

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

Tractographie chez les personnes avec pathologie

Comme la tractographie chez les personnes âgées, la tractographie chez les personnes avec une pathologie est complexe. En effet, certaines lésions de matières blanches causées par une pathologie, telles que les tumeurs cérébrales, peuvent être difficiles à prendre en compte dans le contexte de la tractographie. La figure 1.19 illustre la gestion d'une tumeur cérébrale lors du processus de la tractographie. Dans le cas illustré, il est possible d'explorer certaines parties de la tumeur cérébrale comme l'oedème tumoral en gérant astucieusement les masques de matière blanche, matière grise et du liquide cérébrospinal. Cependant, certaines autres parties de la pathologie ne peuvent pas être explorées par le processus de tractographie dû à la destruction des axones (comme le cœur de la tumeur en rouge dans la figure 1.19).

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

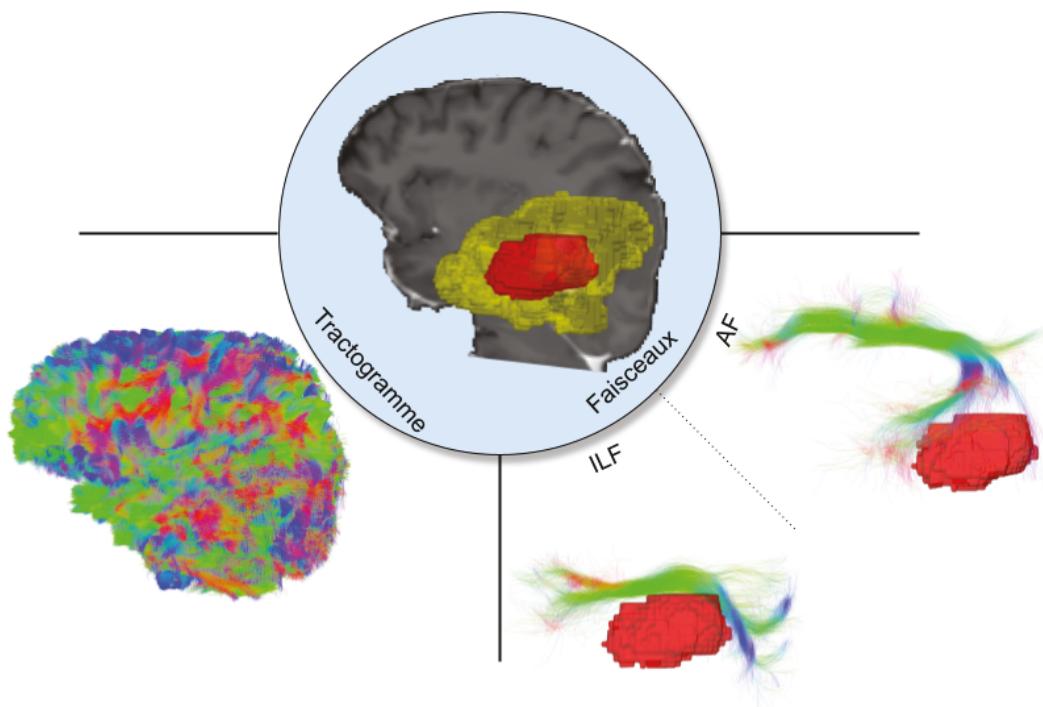


FIGURE 1.19 – Le volume jaune représente l’oedème tumoral et le volume rouge représente le coeur de la tumeur (nécrose). En permettant à l’algorithme d’explorer l’oedème tumoral, il est possible de retrouver 2 faisceaux à proximité du coeur de la tumeur. Une partie du faisceau arqué (AF) est affectée par le coeur de la tumeur alors que le faisceau longitudinal inférieur (ILF) est déplacé par le coeur de la tumeur. Figure adaptée de [Vanderwegen et al. \[2020\]](#).

Lors de la tractographie, il est donc important de prendre cette composante lésionnelle en compte afin d’avoir un tractogramme le plus précis et avec le moins de faux positifs possible [[Theaud et al., 2019a; Vanderwegen et al., 2020](#)].

La tractographie et les faux positifs

Les algorithmes de tractographie génèrent beaucoup de faux positifs [[Maier-Hein et al., 2017](#)]. Ces faux positifs sont principalement dus à une approche naïve du processus de reconstruction des fibres ainsi qu’aux erreurs de segmentation des différents tissus cérébraux [[Rheault et al., 2020](#)]. En effet, comme le montre la figure 1.13, le volume partiel entre différents tissus cérébraux peut être mal classifié. Concrètement,

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

le volume partiel à la frontière entre la matière blanche et les ventricules est souvent classifié comme de la matière grise. Cette erreur de classification permet donc aux algorithmes de tractographie basés sur l'anatomie d'arrêter le processus de reconstruction de la fibre dans le corps calleux (voir figure 1.20). Ces fibres sont donc des faux positifs qu'il faut filtrer avant de réaliser des analyses plus poussées telles que la tractométrie [Bells et al., 2011; Cousineau et al., 2017].

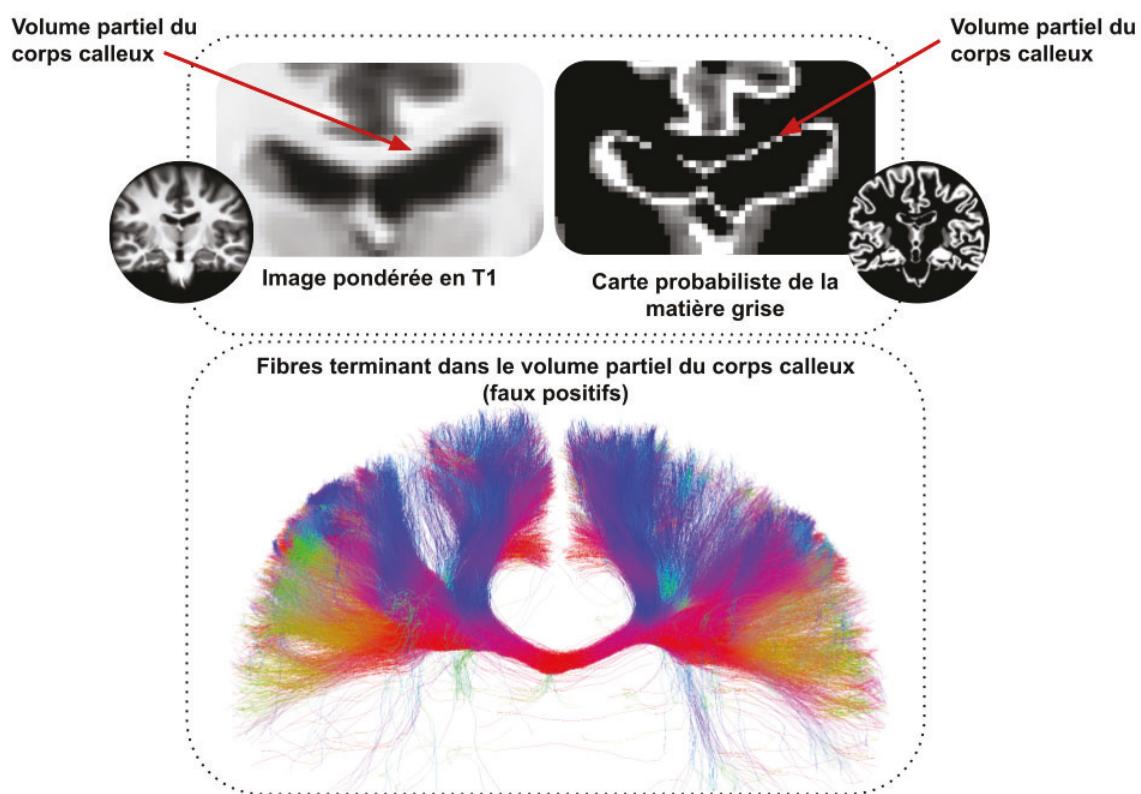


FIGURE 1.20 – Le volume partiel à la frontière entre la matière blanche et les ventricules dans le corps calleux est identifié comme de la matière grise. Cette erreur de classification permet aux algorithmes de tractographie basés sur l'anatomie de terminer des fibres dans ce volume partiel. Les fibres représentées finissent toutes dans une partie de ce volume partiel du corps calleux et sont donc des faux positifs. Le tractogramme illustré dans cette figure est issu d'une tractographie locale chez un sujet jeune utilisant l'approche probabiliste avec une taille de pas de 0.5mm et un angle theta de 20 °

Une méthode de filtrage possible est la segmentation des faisceaux de matière

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

blanche basée sur des modèles anatomiques [Garyfallidis et al., 2018; Legarreta et al., 2021; Rheault, 2020]. Cette segmentation de faisceaux de matière blanche permet d'éliminer les fibres ne ressemblant pas aux modèles de faisceaux préétablis et donc de retirer des faux positifs.

La tractographie par apprentissage machine

Dans les dernières années, des algorithmes de tractographie par apprentissage ont été développés. Des algorithmes par réseaux de neurones récurrents [Benou et Riklin Raviv, 2019; Poulin et al., 2017; Wegmayr et Buhmann, 2021], par renforcement [Théberge et al., 2021], par réseaux de neurone à convolution [Wasserthal et al., 2018a] et d'autres algorithmes [Poulin et al., 2019] ont été développés dans le but de générer moins de faux positifs et d'explorer plus de matière blanche. Le problème majeur de ces algorithmes est la base de données à utiliser pour l'entraînement du modèle. En effet, pour tous les apprentissages supervisés, comme les réseaux récurrents ou à convolution, la base de données d'apprentissage doit être la plus grande possible avec le moins d'erreurs ou d'artefacts possible. Pour répondre à ce besoin, la base de données *TractoInferno* a été créée par Poulin et al. [2021].

Comme introduit précédemment, les masques de reconstructions ou de contraintes anatomiques peuvent introduire des faux positifs. À l'aide de l'apprentissage profond (comme le U-Net [Ronneberger et al., 2015] de la famille des réseaux à convolution), il est possible de générer des cartes de segmentation de matière blanche, grise et du liquide cérébrospinal à partir d'images structurelles [Dadar et Collins, 2021; de Brebisson et Montana, 2015; Ito et al., 2019; Moeskops et al., 2016]. Certains algorithmes [Battistella et al., 2017; Cheng et al., 2020; Ciritsis et al., 2018; Li et al., 2006; Little et Beaulieu, 2021; Liu et al., 2007; Nie et al., 2018; Saygin et al., 2011; Visser et al., 2016; Wang et al., 2020; Yap et al., 2015; Ye et al., 2012; Zhang et al., 2021, 2015] ont été développés pour faire la segmentation direction à partir de l'image de diffusion ou sur les mesures de diffusion. Cependant, la plupart de ces algorithmes ne gèrent pas tous les tissus cérébraux souhaités pour la tractographie [Rheault et al., 2020]. Dans cette optique, il serait intéressant de développer un algorithme de segmentation des tissus cérébraux importants pour la tractographie à partir de l'image de diffusion et basée sur des modèles comme le denseUNet (reconnus pour la segmentation d'image

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

T1 [Kaku et al., 2019]). En effet, Kaku et al. [2019] ont montré qu'il est possible de segmenter une image pondérée en T1 avec ce modèle. Le denseUNet est une variante du modèle U-Net [Ronneberger et al., 2015] (voir figure 1.21.A) ajoutant des blocs dense dans la phase d'encodage et de décodage. Comme le montre la figure 1.21.B, les blocs denses du denseUNet sont composés d'une suite de convolution comprenant une addition point à point des résultats de convolutions du bloc dense. Ce denseUNet va être utilisé au Chapitre 4 en remplaçant les convolutions 2D par des convolutions 3D.

1.3. RECONSTRUCTION DES CONNEXIONS DE LA MATIÈRE BLANCHE : LA TRACTOGRAPHIE

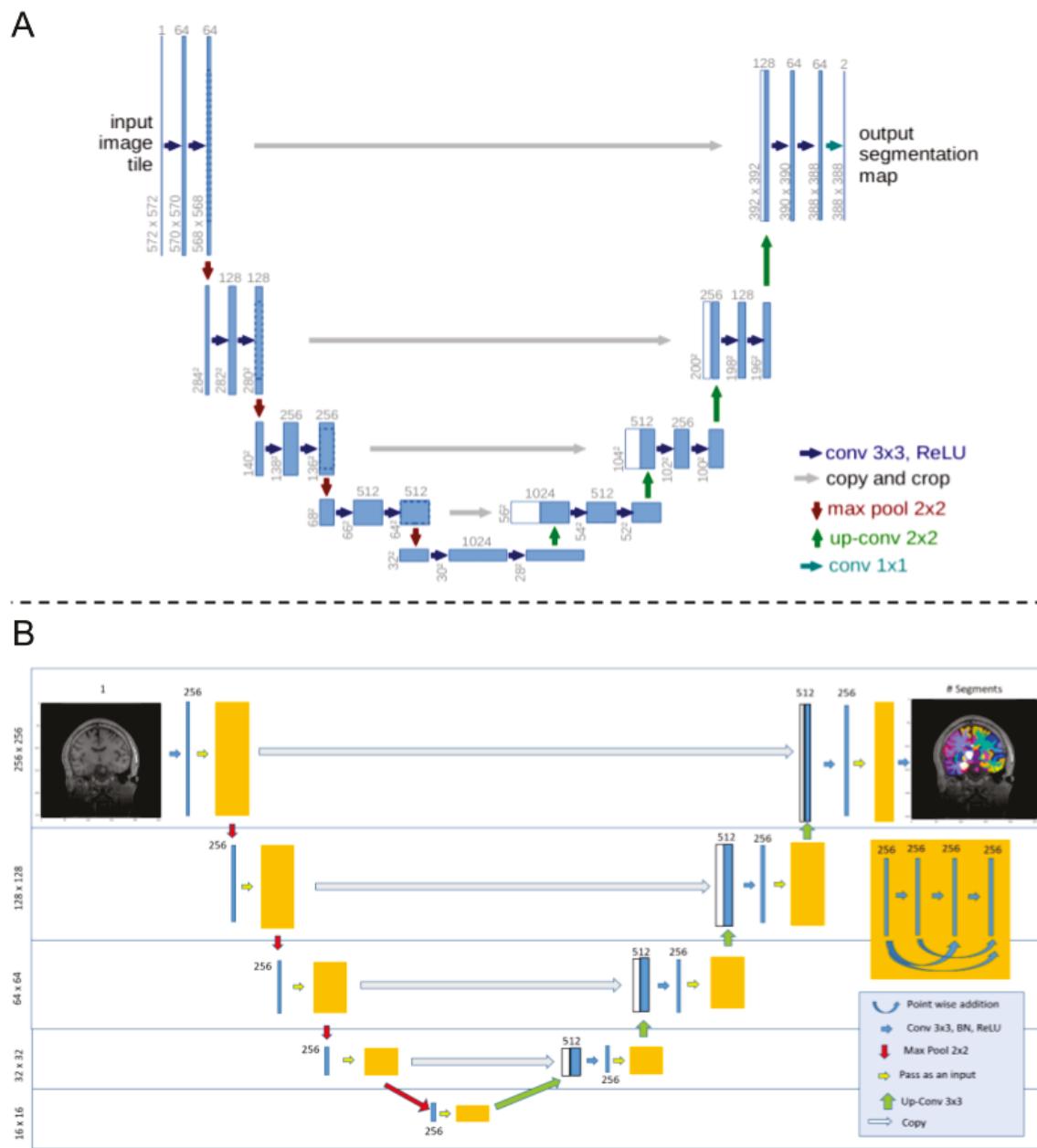


FIGURE 1.21 – Comparaison entre le modèle U-Net et denseUNet. Figure adaptée de Ronneberger et al. [2015] et Kaku et al. [2019].

1.4. CONCLUSION

1.4 Conclusion

Dans ce chapitre de mise en contexte, nous avons introduit les principes de base pour l'obtention d'un tractogramme à partir d'une acquisition de diffusion. Obtenir un tractogramme demande donc un grand nombre d'étapes de traitement. De plus, suivant l'âge ou la condition (sains ou pathologique) du cerveau à analyser, ces étapes de traitements doivent être adaptées. Les outils de traitement ou *pipelines* de traitement doivent donc être modulaires.

De plus, dans le processus même d'obtention du tractogramme, une amélioration est encore possible afin de réduire les faux positifs. L'apprentissage profond est une possibilité à explorer afin de pouvoir réduire le nombre de faux positifs dans le tractogramme. Pour finir, un des buts de la recherche est l'amélioration potentielle des outils actuellement utilisés dans le domaine clinique.

Cette thèse s'applique donc à développer un outil de traitement automatisé de l'IRM de diffusion ainsi qu'à la réduction des faux positifs de la tractographie. Premièrement, un chapitre de livre abordant la tractographie en milieu pratique et les défis associés à ce milieu pratique sera présenté. Ce chapitre de livre présente pourquoi et comment utiliser différents algorithmes de tractographie.

Ensuite, nous présenterons notre outil de traitement de l'IRM de diffusion. Cet outil devra répondre aux normes du domaine clinique et donc supporter le traitement de cerveaux de sujets sains ou souffrant d'une pathologie.

De plus, afin de réduire les faux positifs lors du processus de tractographie, cette thèse présentera un algorithme d'apprentissage profond ayant pour but d'améliorer les masques et les cartes de tractographie. Cet algorithme produira une segmentation des différents tissus cérébraux et se basera uniquement sur les mesures de diffusion.

Finalement, nous discuterons de certains concepts et recommandations pouvant aider le processus de tractographie. Cette discussion se fera autour de 2 projets d'algorithmes ayant pour but de supporter les contraintes de la recherche appliquée et du milieu clinique.

Chapitre 2

La tractographie en pratique

Résumé

L’application des outils de tractographie en milieu pratique peut s’avérer complexe. En effet, dans la réalité du domaine clinique, les données à analyser sont majoritairement issues de sujets souffrant d’une pathologie ou tout simplement âgés. Il est donc important de prendre cette composante en compte afin de produire le meilleur tractogramme possible. Pour aborder cette complexité de l’utilisation de la tractographie en milieu pratique, nous avons décidé d’écrire un chapitre de livre : **La tractographie en pratique**. Ce chapitre présente de manière simple différents pipelines de tractographie en expliquant pourquoi et comment ils devraient être utilisés en pratique. Les pipelines décrits sont divisés en 3 grandes catégories qui prennent en compte le temps de calcul, l’acquisition de diffusion et l’analyse souhaitée. L’utilisation de ces pipelines de tractographie est illustrée avec des sujets souffrant de sclérose en plaques ou de tumeur cérébrale. Ce chapitre a donc pour vocation d’être une référence pour les chercheurs et cliniciens afin d’obtenir un tractogramme répondant à leurs besoins.

Contributions de la publication

- Présentation de différents pipelines de tractographie pour le milieu pratique.

- Explication de pourquoi et comment utiliser les différents pipelines.
- Illustration des pipelines avec des acquisitions de sujets souffrant de sclérose en plaques et de tumeur cérébrale.

Contributions des auteurs

- Écriture du manuscrit et création des figures (Guillaume Theaud)
- Révision du manuscrit (Maxime Descoteaux et Manon Edde)
- Supervision du projet (Flavio Dell'Acqua, Alexander Leeman et Maxime Descoteaux)

Commentaires

Ce chapitre de livre regroupe de nombreuses observations et recommandations appuyées par la littérature scientifique et mes collaborations avec la recherche appliquée (voir la section [contributions](#)). Cette contribution a pour but d'aborder plus en profondeur des défis liés à la tractographie chez les personnes souffrant de lésions de matière blanche. Pour faciliter la lecture, le chapitre de livre a été légèrement adapté en retirant les références aux autres chapitres du livre. Il est normal que certains concepts ne soient pas présentés dans ce chapitre de livre, car ceux-ci sont introduits dans d'autres parties du livre. Ce chapitre de livre doit être intégré au livre appelé **Handbook of Tractography** qui devrait être publié début 2023 chez **Elsevier**.

2.1. INTRODUCTION

Tractography in Practice

Guillaume Theaud, Manon Edde, Flavio Dell’Acqua, Alexander Leemans, Maxime Descoteaux

2.1 Introduction

Tractography is mostly used in research but also have some clinical applications in neurosurgical planning [Farquharson et al., 2013; Jeurissen et al., 2019; Vanderweyen et al., 2020]. The challenge, however, is that most tractography algorithms are developed and tested on: i) healthy subjects and, ii) high quality datasets. In clinical practice, the data is acquired rapidly, is of medium-to-low quality, and is acquired on diseased patients, often with abnormal anatomies (tumors, lesions, brain atrophy, thinner white matter, white matter hyperintensities, amongst others). Hence, a valid tracking mask or masks are always difficult to obtain. This tracking mask is probably THE most crucial tractography ingredient to have for tractography to perform well in practice. Depending on the tractography algorithm, this valid tracking mask can range from a *simple* diffusion tensor imaging (DTI)-based fractional anisotropy mask, to a more complex white matter (WM), gray matter (GM), cerebrospinal fluid (CSF), and nuclei tissue masks or even surfaces, which adds to the tractography process a dependency on an anatomical MRI such as T1- or T2-weighted image. This latter gave birth to the family of *anatomically-constrained tractography (ACT)* algorithms based on more precise masks of WM, GM and CSF [Girard et al., 2014; Smith et al., 2012].

Adding a layer of anatomical priors has obvious benefits but also comes with its computational challenges for tractography in practice, as an error in this prior often leads to inadequate or suboptimal tractography. Hence, in principle, all algorithms based on ACT requires voxel-perfect tissue segmentation in diffusion space to work optimally, which is impossible to obtain on *real-life* diseased brains and clinical quality data. This is illustrated on a multiple sclerosis example in Figures 2.1 and 2.2, where one can appreciate the potential challenge of dealing with MS lesions in practice.

With pathology, the diffusion MRI signal is affected but it does not mean that

2.1. INTRODUCTION

it should not be explored by tractography. As can be seen in Figure 2.2A, even under a lesional area, which has low FA or hypo-intense T1w signal, the orientational content of the dMRI signal may be preserved and should be explored by tractography. However, if tracking masks are not well-defined, tractography is doomed before it even started to track because valid tracking regions are not included (see Figure 2.2.B) in the tracking mask. As seen in Figure 2.2, even under lesional areas, coherent fODF peaks or maxima may be present, which will lead to valid streamlines traversing lesions.

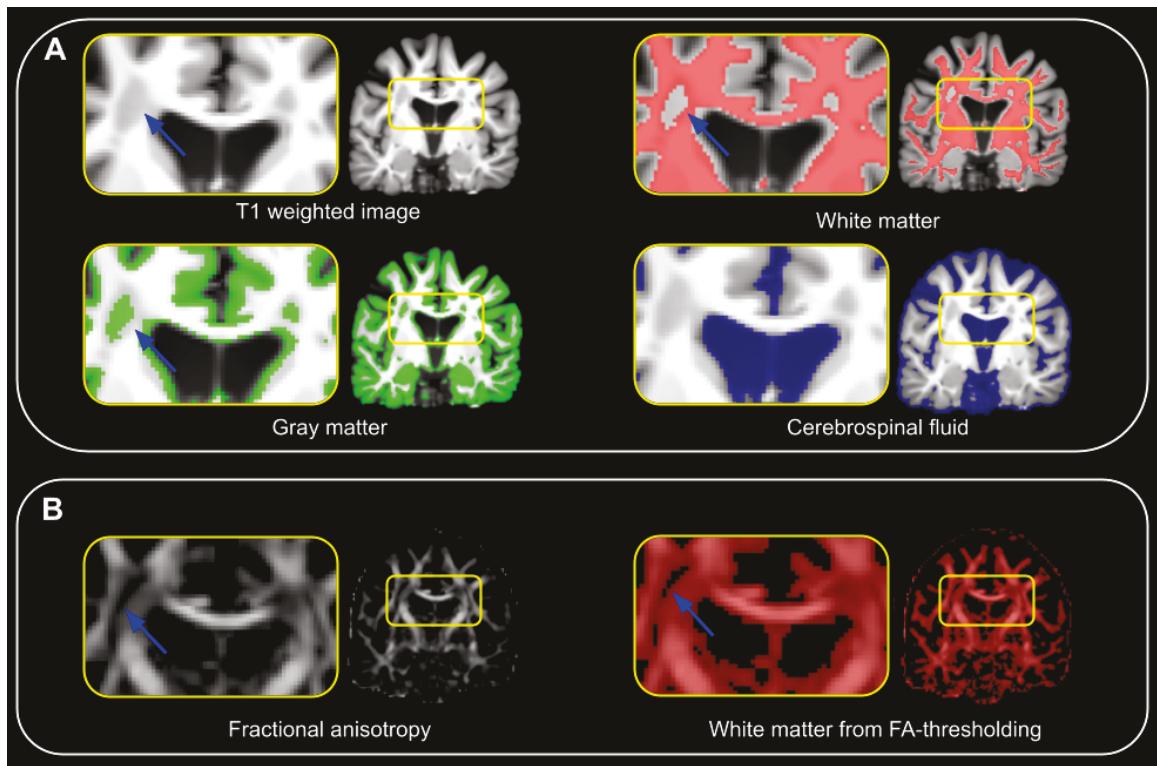


Figure 2.1 – The challenge of having good tracking masks in practice and with pathology. Blue arrows show a multiple sclerosis (MS) lesion. In A, the white matter (WM) segmentation ignored exclude the MS lesional areas. These MS areas are considered as gray matter by the tissue segmentation algorithm. In B, FA-thresholding also has holes due to 3-way crossing fibers. These segmentation errors can lead to tractography issues in practice.

Even if pathological brains are challenging and difficult, there are several things that you can do to overcome these challenges for successful tractography in practice.

2.1. INTRODUCTION

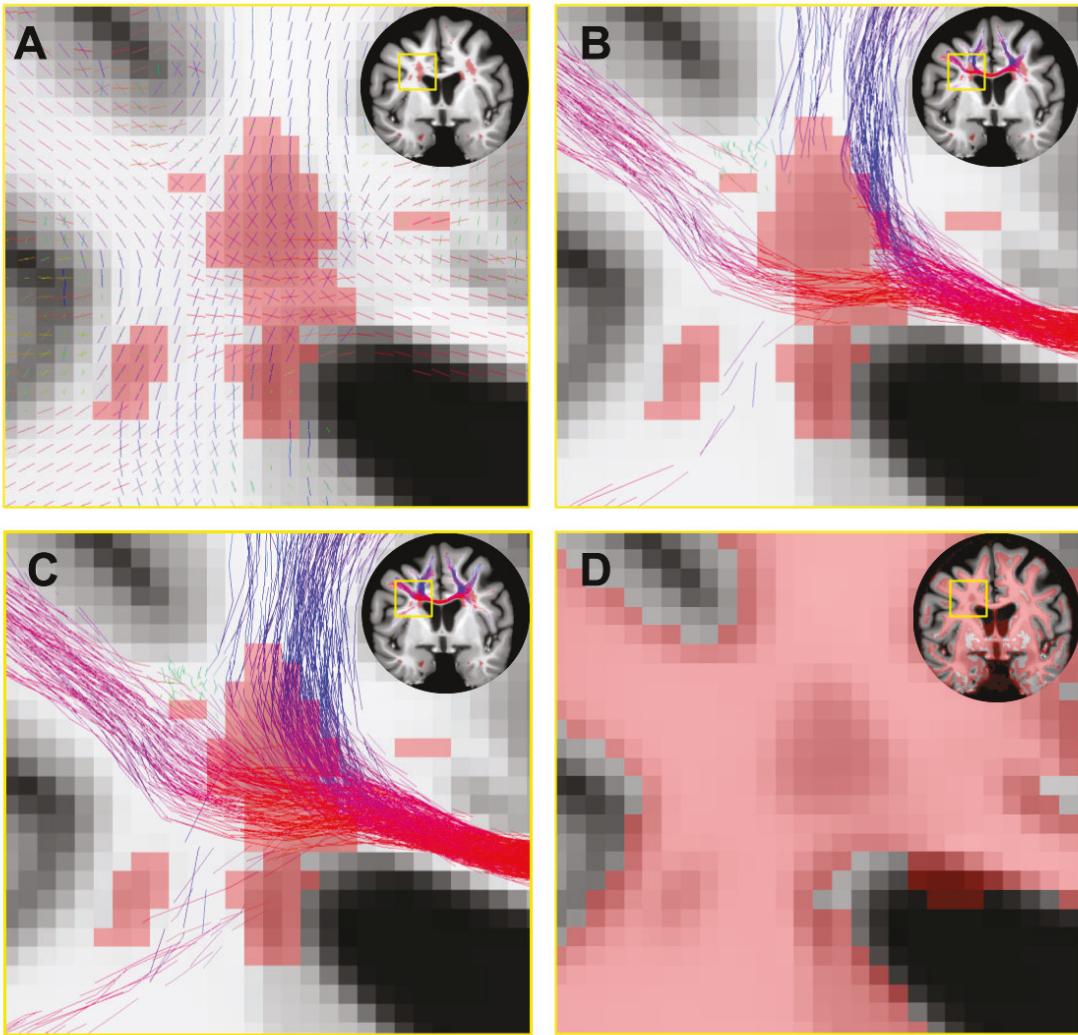


Figure 2.2 – Red areas represent multiple sclerosis (MS) lesions. In A, fiber Orientation Distribution Function (fODF) peaks (maximum amplitude of the fODF) are shown with little to no impact caused by the lesion. In B, the corpus callosum is extracted from a tractogram using the raw WM mask as the tracking mask. In C, the corpus callosum is extracted from a tractogram using the lesion mask added to the WM mask as the tracking mask. In D, the tracking mask based on the FA map thresholded (higher than 0.15). Both tractograms used in B and C have the same local tracking parameters: use fODF, probabilistic algorithm, 5 seeds per voxels, seeding from the WM mask, theta of 20°, step size of 0.5 mm.

2.2. THE TRACTOGRAPHY PIPELINE IN PRACTICE

The purpose of this chapter is to guide the reader through available possible practical options. We revisit some of the key ingredients of the tractography algorithms and put our *tractography in practice* lens. We step away from cutting-edge research tools and make practical suggestions to run tractography, exploit the output and be aware of the limitations and challenges.

2.2 The tractography pipeline in practice

As seen in this book, lots of different tractography pipelines exist. In this section, we will describe three (3) main categories of tractography pipeline that cover most of tractography applications in practice. These three tractography pipelines take into account computational time and diffusion-weighted imaging trade-off between acquisition and local modeling reconstruction complexity. To illustrate pipeline results, a MS patient will be used. The acquisition protocol information is available in the appendix. For each pipeline described, we provide a *why* and *how* this pipeline should be used in practice.

2.2.1 Real-time tractography as a visualization and data exploration tool

One category of the tractography pipeline is real-time tractography [Chamberland et al., 2014]. In this pipeline, no streamline is computed offline or before visualization. This accelerates computation time significantly as only local orientation information, DTI or crossing-fiber ODFs, need to be computed before the visualization. Tractography masks and tracking parameters can be updated and tweaked on-the-fly, in the visualization software.

Why?

Tractography used as a visualization and data exploration tool is useful when the time is limited (under one hour). In the context of neurosurgical planning or stroke emergencies, this pipeline permits to explore specific regions of the brain to verify the impact of a lesion on a specific bundle or parts of the white matter architecture.

2.2. THE TRACTOGRAPHY PIPELINE IN PRACTICE

Using this algorithm in a tumor context, the exploration of the edema around the tumor nucleus makes it possible to assess whether a major bundle is located near the tumor nucleus and if it is impacted by the edema. The user of the visualization tool can therefore adapt the tractography parameters in real-time and explore the abnormal anatomy by changing the usual default values set for healthy brains.

How?

Some tractography algorithms are directly implemented in visualization software [Aydogan et al., 2021; Chamberland et al., 2014; Rheault et al., 2016]. A real-time tractography tutorial using MI-Brain is available at <https://youtu.be/EMJYGI9sNeM>. These algorithms are based on fODF peaks (maximum amplitude of the fODF) or the principal DTI eigenvector. In the software (see Figure 2.3), a region-of-interest can be placed to generate the streamlines seeded from that ROI that propagate through the direction field provided. The tracking mask used, e.g. a fractional anisotropy (FA) map threshold, defined where the streamlines can be generated [Vanderwegen et al., 2020], or any other map the user wants to input. One important limitation of this real-time approach is that the generated streamlines may contain a large amount of outliers and false positives streamlines as streamlines are generated purely by following the local orientations without any shape, data attachment or anatomical filtering.

2.2.2 The DTI tractography pipeline

The DTI tractography pipeline is the most widely available *press-button* solution on all MRI systems as well as neuronavigation platforms. This pipeline reconstructs the diffusion tensor and principal eigenvector at every voxel, and performs deterministic tracking on it, most often based on a tracking mask computed from a thresholded FA map.

Why?

DTI tractography permits to obtain a whole brain tractogram (see Figure 2.4) quite rapidly. This pipeline is recommended when the dMRI acquisition has a small

2.2. THE TRACTOGRAPHY PIPELINE IN PRACTICE

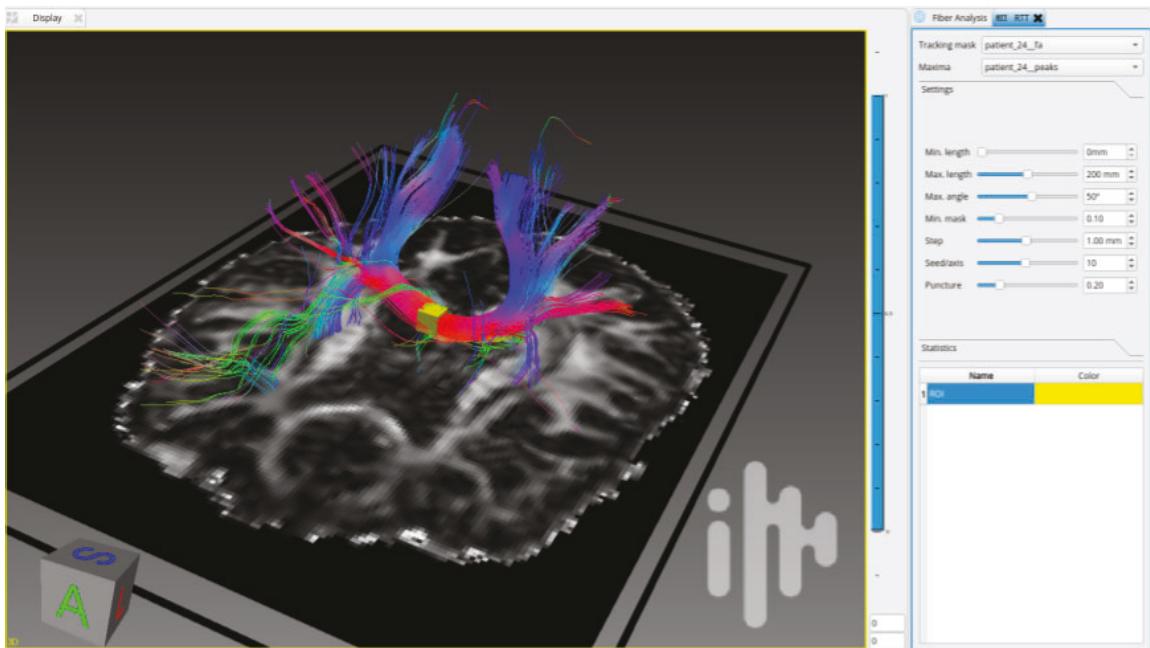


Figure 2.3 – In the software MI-Brain [Rheault et al., 2016], real-time tracking (RTT) was performed with a tracking mask based on a fractional anisotropy map and a region of interest (i.e. ROI in yellow). This visualization tool permits to generate corpus callosum bundle in real-time. The right panel allows the user to modify the FA threshold for masking as well as the step size and angular constraint of the tracking process.

number of directions (12 or less) and when the results must be obtained in a few hours. DTI tractography can be used to explore around lesional and tumoral areas, but should be done with care and awareness that the tractography is generated with a single set of default tracking parameters most likely optimized for healthy brains. In addition, some large white matter fiber pathways can be reconstructed reliably such as the arcuate and uncinate fasciculi and other association tracks. However, it does not support fiber crossing, thereby some bundles or connections have a poor spatial coverage reconstruction or are just missing. Hence, commissural tracks and fanning bundles such as the corticospinal tract should be explored with care and awareness that only partial reconstruction can be obtained with a DTI tractography algorithm. It is also important to note that it has also been FDA-approved and cleared as an advanced visualization software, which makes it possible for imaging vendors to sell

2.2. THE TRACTOGRAPHY PIPELINE IN PRACTICE

it with their systems and for clinicians to pay for them on hospital budgets and use them in their practice.

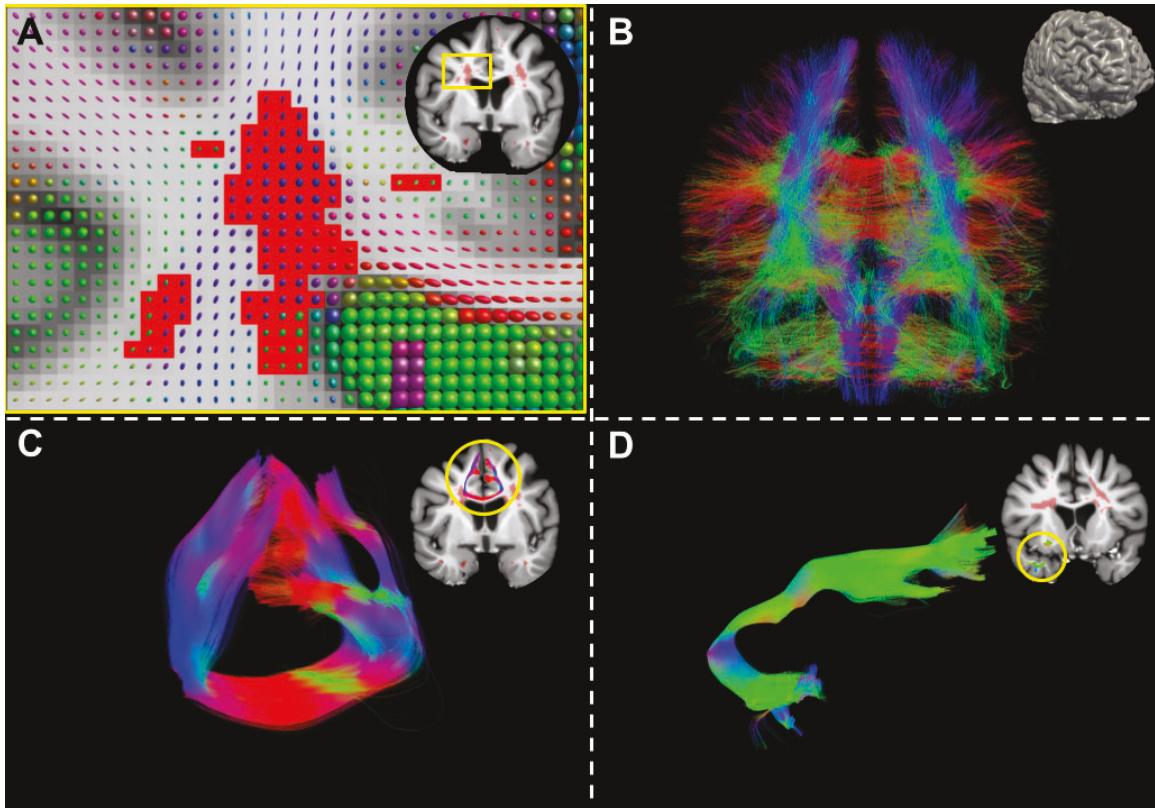


Figure 2.4 – In A, diffusion tensors are represented as glyphs in a lesion area. In B, a DTI-based whole brain tractogram is shown. This tractogram was generated using 5 seeds per voxels in a tracking mask based on FA map thresholded. We selected FA voxels higher than 0.1 for our tracking mask. The step size used were 0.5 mm with a theta of 60°. From this whole brain tractogram, we extracted bundles as the corpus callosum (in C) and the uncinate fasciculus (in D).

How

The DTI tractography pipeline requires a tracking mask and the field of diffusion tensors or principal eigenvector (also called peak). The tracking mask is usually the thresholded FA map computed from DTI. Hence, if pathology or white matter anomalies are present, the mask should be corrected or adjusted before tractography

2.2. THE TRACTOGRAPHY PIPELINE IN PRACTICE

to support this anomaly, as shown in Figure 2.2.B [Theaud et al., 2017, 2020a]. This DTI tractography can be obtained in most diffusion imaging software [cheng Yeh, 2021; Garyfallidis et al., 2014a; Theaud et al., 2020b; Tournier et al., 2019] or is directly available on the MRI and neuronavigation systems. In practice, DTI tracking is easy-to-run because fast, widely available, and compatible with most dMRI acquisition with more than 6 directions. However, DTI tracking is hard-to-use because of its known limitations. The absence of a reconstructed streamline from DTI tractography does not necessarily mean one the absence of this anatomical connection in the brain. It only means that the DTI tractography pipeline did not reconstruct it given the parameters used by the algorithm. DTI tractography can be very useful and can be used, but it must be used with utmost care.

2.2.3 Local tractography pipeline robust to crossing fibers

This category of tractography pipeline falls in the local tracking family of techniques. Local because the pipeline implements an iterative approach based on a local field of orientations available at every voxel. As opposed to global approaches, the tracking algorithm only takes local decisions as it steps through the white matter. This pipeline is therefore an extension of the DTI tractography pipeline just described, but uses a field of local orientations robust to crossing fibers.

Why

Local tractography robust to crossing fibers is nowadays the most widely used pipeline in research applications. In contrast to the DTI tractography pipeline, the advantage of this tractography pipeline is the use of fiber ODFs (fODFs) or an equivalent field of multi-orientation local reconstruction to generate streamlines. The fODFs make it possible to take into account the crossings of fibers (see Figure 2.5) and to reconstruct bundles with a better white matter and cortical coverage. This pipeline is thus computationally more demanding than the previous 2 pipelines described, but remains acceptable in terms of running time (depending on the implementation, one can expect more or less 1 million streamline generated per hour).

2.3. CHALLENGES OF TRACTOGRAPHY PIPELINES WITH PATHOLOGY

How

This tractography pipeline requires seeding and tracking masks as well as a 4-dimensional image representing the field of fODF or multi-orientation local information. As the DTI tractography pipeline, the tracking mask can be a FA-thresholded map, a mask defined from the field of fODF or a WM mask obtained from an anatomical image or even a template to fill up the holes caused by abnormal anatomy [Theaud et al., 2020a]. Deterministic or probabilistic local tractography pipelines are available in most of the available software [cheng Yeh, 2021; Garyfallidis et al., 2014a; Theaud et al., 2020b; Tournier et al., 2019]. Unfortunately, at the moment, none of the clinical MRI and neuronavigation systems have this tractography pipeline available. This often becomes an issue in clinical practice, as this pipeline must be setup and implemented by a knowledgeable team in parallel to the MRI or neuronavigation systems. Input/output and flow of the data then also becomes a challenge between all these systems.

2.3 Challenges of tractography pipelines with pathology

Across the different tractography pipeline, the main challenging question is: What tracking mask do I use? And how can I compute it? We presented the FA-thresholded tracking mask which, although not fully robust to all cases, remains useful for rapid visualization and white matter interaction with the data. To perform analysis such as white matter bundling or segmentation, tractometry or connectomics, more efforts have to be deployed to obtain a high-quality WM mask adapted to explore a subject with pathology or WM anomalies [Lipp et al., 2019; Theaud et al., 2017]. In this section, two types of WM mask corrections are presented: i) semi-automatic and manual lesion filling and, ii) atlas-based WM masking.

2.3. CHALLENGES OF TRACTOGRAPHY PIPELINES WITH PATHOLOGY

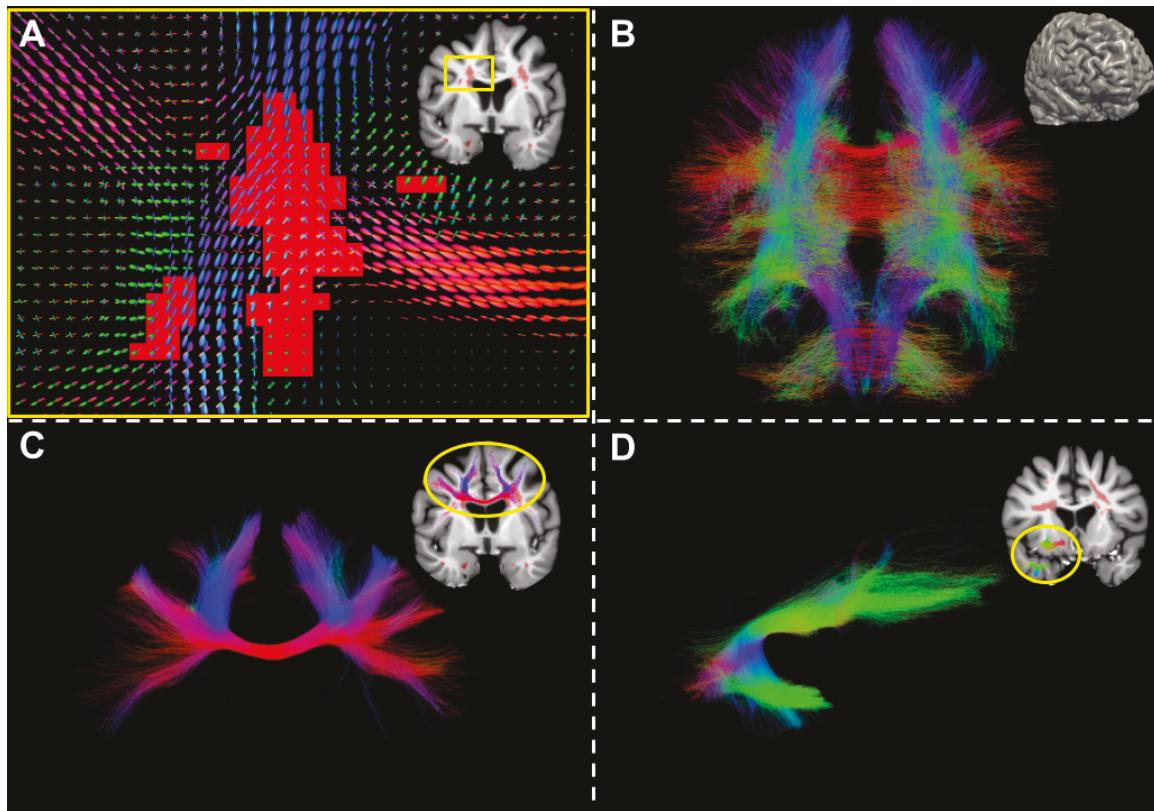


Figure 2.5 – In A, fODFs are represented as glyphs in a lesion area. In B, a fODF-based whole brain tractogram is shown. This tractogram was generated using 5 seeds per voxels in a tracking mask based on the WM mask with lesion holes filled. The step size used were 0.5 mm with a theta of 20°. From this whole brain tractogram, we extracted bundles as the corpus callosum (in C) and the uncinate fasciculus (in D).

2.3.1 Semi-automatic and manual lesion filling

Why

A lesion mask can be obtained automatically or with manual lesion segmentation. Automatic segmentation algorithms are never perfect and may require manual editing, hence the term semi-automatic. This lesion mask is useful when we want to quantify diffusion measures under the lesion areas, count the number of lesions or compute a lesion volume load in the whole white matter and specific WM bundles. It is also important to quantify diffusion measures outside lesion areas, also often called the

2.3. CHALLENGES OF TRACTOGRAPHY PIPELINES WITH PATHOLOGY

normal appearing white matter. This can be useful in several white matter disease applications such as multiple sclerosis. At the era of machine learning and AI-based revolutions in image segmentation, lesion segmentation presents a huge opportunity for future research and developments that will considerably improve tractography in practice.

How

Manual segmentation usually requires an expert in neuroanatomy, which is tedious, time consuming and misadapted in the presence of a large number of subjects to process. More and more automatic lesion segmentation algorithms are starting to appear in the public domain. They are mostly based on AI and usually adapted to segment one type of lesion (MS, WMH, tumor, ...). These tools are most often research tools and have not been fully evaluated and validated in the context of tractography. They should therefore be used with care and, if time permits, manually edited/corrected by an expert.

Once a lesion mask or pathology mask is obtained, it can be added to the WM mask to make sure the tractography algorithm is allowed to explore the full white matter. Thus, this manual, semi- or automatic lesion filling strategy often permits the tractography process to traverse lesion areas, as seen in Figure 2.2.B and Figure 2.2.C.

2.3.2 Atlas-based WM masking

Why

If manual segmentation is impossible and automatic segmentation does not work correctly, an atlas-based WM mask makes is an option to fill the lesion areas. Again, it will allow the tractography pipeline to potentially explore the lesion areas. This approach is faster than manual segmentation and does not require a neuroanatomist expert. However, this approach comes with limitations. First, it heavily depends on the atlas used and the quality of the registration process of this atlas to diffusion space. Also, it is important to note that not having a lesion mask forbids quantitative

2.4. WHAT CAN I DO WITH MY TRACTOGRAM IN PRACTICE?

analysis in the lesion areas and hence, lesion areas may bias tractometry or further analysis.

How

White matter (WM) atlases or WM templates or outputs from tools such as Freesurfer (amongst others) can be registered [Avants et al., 2009; Fan et al., 2016; Fischl, 2012] on the DWI. The registered WM mask is then robust to lesions and will allow the tractography pipeline to go into this area. The process acts as a lesion filling procedure. Careful use of such an approach is recommended as they will depend on the extent of the pathology and should be evaluated with caution.

2.4 What can I do with my tractogram in practice?

2.4.1 Interactive visualization

Interactive visualization is useful for both pathological and healthy subjects. After generating a whole brain tractogram, interactive visualization in a software has multiple applications. The primary interest of visualization is a quality control process after the processing pipeline. It allows to check the validity of the tractogram as well as the major bundles. Indeed, using region of interests, one can validate the presence or absence of certain major bundles in the tractogram (see Figure 2.3). In addition, interactive visualization can be used in a more specific context, such as surgical planning. For example, highlighting streamlines around a tumor, edema (stroke) or lesion could help the neurosurgeon to visualize the major bundles near the target area (and minimize the impact of surgery on healthy bundles) [Vanderwegen et al., 2020]. It is important to note, here, that once the tractogram is computed, one cannot change tracking parameters on-the-fly. If this is the intended use, one should use real-time tractography as presented in Section 2.2.1.

2.4. WHAT CAN I DO WITH MY TRACTOGRAM IN PRACTICE?

2.4.2 Bundling

From a whole brain tractogram, it is possible to apply automatic segmentation algorithms to obtain WM bundles. Then, these bundles can be used to make qualitative and quantitative assessment with tractometry.

Qualitative assessment

Having WM bundles segmented allows to visualize one or more bundles of interest and, in the context of a pathology, to assess its impact on a bundle. For example, in surgical planning context, it could help to visualize which bundle are near a tumor and possibly change surgical intervention to preserve it (see Figure 2.6 and Figure 2.7). This qualitative assessment can lead to quantitative questions.

As interactive visualization, quality assessment of bundling helps for quality control of the tractography pipeline [Theaud et al., 2019b].

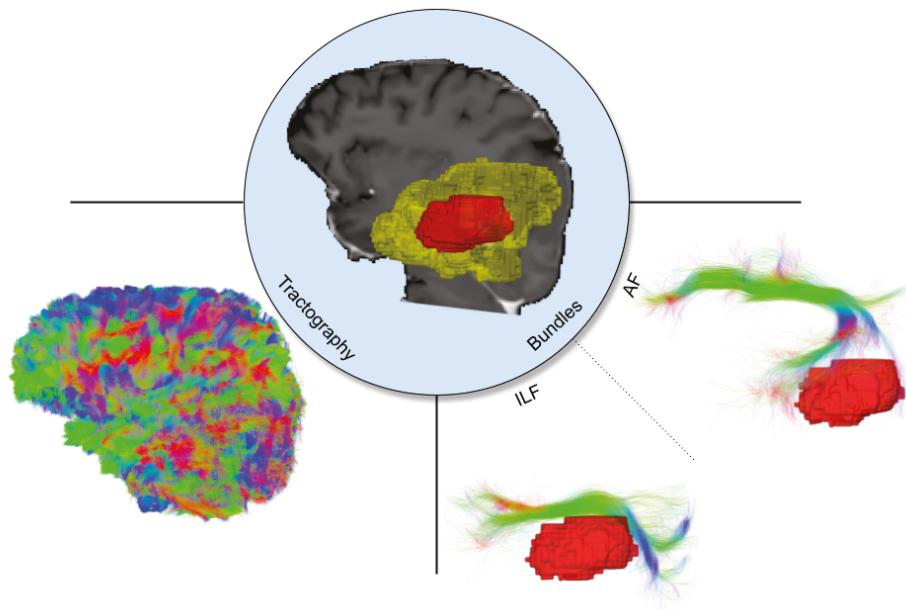


Figure 2.6 – Yellow volume represents edema and red volume represents tumor core. Segmenting whole brain tractography permits to see that ILF (inferior longitudinal fasciculus) is moved and posterior part of the AF (arcuate fasciculus) is affected by the tumor core. Adapted from Vanderwegen et al. [2020].

2.4. WHAT CAN I DO WITH MY TRACTOGRAM IN PRACTICE?

Quantitative assessment

Quantitative assessment based on bundles can be performed doing tractometry. Tractometry enables to extract measures along one or multiple bundles.

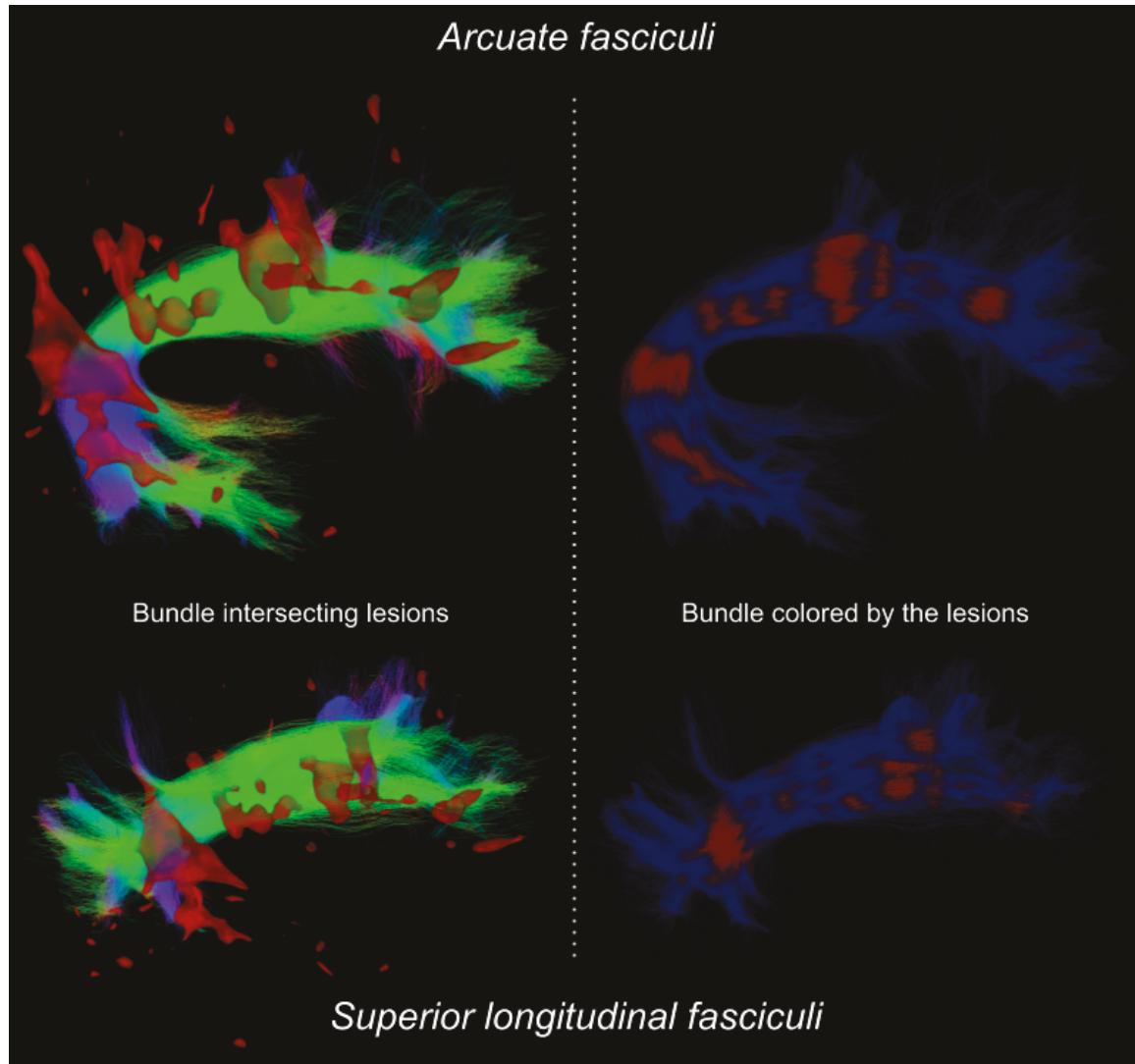


Figure 2.7 – Top and bottom row respectively show the arcuate fasciculi and the superior longitudinal fasciculi. Left and right column respectively show the bundles that go through the lesions and the streamlines colored in red when they go through the lesion areas. These bundles were extracted from the same whole-brain tractogram presented in Figure 2.5.B

2.5. DISCUSSION: WHICH TRACTOGRAPHY PIPELINE CAN I USE IN MY APPLICATION?

In the multiple sclerosis context (see Figure 2.7), a bundle can be traversed by several lesions and diffusion measures as well as any other multi-modality MRI measures can be quantified within the normal appearing WM or lesion areas of this bundle. Therefore, this quantitative analysis would permit to validate, for example, a hypothesis of axonal loss in a certain bundle.

2.4.3 Connectivity

A connectome could be obtained from a whole brain tractogram for both healthy and pathological subjects. Based on a chosen cortical and sub-cortical atlas suited for the clinical application, a matrix composed of streamline count or any other diffusion measure could be extracted between every pair of regions in the atlas. Then, connectomes can be compared to evaluate connections and, for example, evaluate the effect of a tumor resection after epilepsy surgery or study how lesions disconnect the brain.

2.5 Discussion: Which tractography pipeline can I use in my application?

Tractograms are impacted by disease, pathology and anatomical anomalies. In the context of tractography, this last section attempts to make some suggestions depending on disease category.

Diseases that cause WM lesions Diseases that cause multiple isolated lesions spread across the brain create holes in the tracking mask, which may prematurely and artificially stop the tractography process. Aging brains (55+ years old) and, in particular, Alzheimer's disease brains often have white matter hyperintensity lesions, which can be both considered normal or pathological. Similarly, in multiple sclerosis, WM lesions are present, where some are active and other degenerates into necrosis. Overall, in practice, in the presence brain anatomy with WM lesions, it is recommended to use the local tractography pipeline with a lesion mask (if available from

2.5. DISCUSSION: WHICH TRACTOGRAPHY PIPELINE CAN I USE IN MY APPLICATION?

manual or automatic segmentation) that corrects the WM mask or a WM mask from an atlas-based approach just described.

Disease that cause large areas of edema Glioblastoma cases, strokes and severe TBI are more difficult to deal with for tractography pipelines than brains with WM lesions since large areas of edema are usually present with unknown tissue types and unknown pathology under these regions. As illustrated in Figure 2.8, the $b=0$ diffusion image, as well as T2w and FLAIR, are hyperintense in the edema area whereas the T1w is hypointense. This creates a *foggy* region-of-interest for tractography. It is unclear how the tractography should behave and how proper anatomical rules must inform the tractography process. In practice, tractography then essentially becomes useful for qualitative assessment and surgical planning. It is thus recommended to use tractography in a real-time interactive visualization tool as presented in Section 2.2.1. If the DWI contains less than 12 directions, real-time DTI tracking is used, otherwise, real-time multi-orientation tractography can be used.

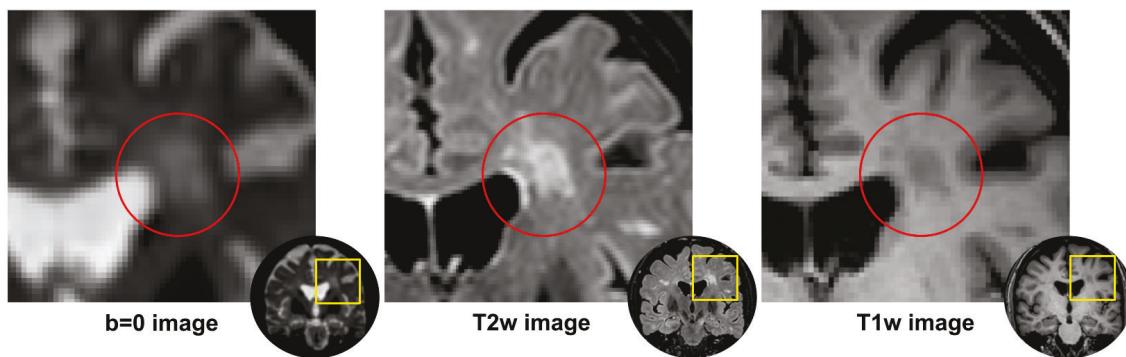


Figure 2.8 – Lesion area is identified with the red circle. This lesion is hyperintense in the $b=0$ image and T2w image whereas this lesion is hypointense in T1w image.

Beyond the clinical practice, off-line tractography may still be useful to obtain a tractogram and perform quantitative analysis. Then, it is recommended to use a “local” tractography pipeline with a carefully designed WM tracking mask.

2.5. DISCUSSION: WHICH TRACTOGRAPHY PIPELINE CAN I USE IN MY APPLICATION?

Appendix

Acquisition information about the subject used for illustration purpose

This acquisition is provided by the Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory. Whole brain MRI data were acquired on a Philips Healthcare Ingenia 3T MRI scanner using a 32-channel head coil. The acquisition consists of a 3D T1-weighted image and multi-shell diffusion-weighted images (DWI). The 3D T1-weighted MPRAGE image was acquired at 1.0 mm isotropic following a repetition time of 7.9 ms, an echo time of 3.5 ms and an inversion time of 950 ms. The field-of-view and flip angle used is 224x224 mm² yielding 150 slices and 8°. The multi-shell DWI images were acquired with single-shot spin echo. The resolution used is 2mm isotropic with a repetition time of 4800 ms and an echo time of 92 ms. The field-of-view and flip angle used is 112x112 mm² yielding 66 slices and 90°. The DWI were acquired using 100 uniform directions spread over 3 shells at $b=300$ mm²/s (8 directions), $b=1000$ mm²/s (32 directions), $b=2000$ mm²/s (60 directions) and 7 $b=0$ mm²/s images. A reversed phase encoded $b=0$ image was also acquired to correct EPI distortion in the same resolution as the DWI.

Chapitre 3

TractoFlow : Un pipeline de traitement de l'IRM de diffusion robuste, efficace et reproductible tirant parti de Nextflow et Singularity

Résumé

Le traitement d'une image d'IRM de diffusion demande un grand nombre d'étapes de traitement dans le but d'obtenir un tractogramme. Chaque étape de traitement comporte des paramètres pouvant affecter les résultats. Cet impact peut rendre les résultats non reproductibles, mais également non réplicables. Pour régler ce problème, nous avons développé **TractoFlow** qui est un pipeline de traitement d'IRM de diffusion efficace et reproductible. Le pipeline part des images de diffusion et d'une image structurelle brute pour générer le tractogramme à travers 23 étapes. Après l'analyse des résultats, TractoFlow est reproductible en test-test à la hauteur de 98% à 100%. L'objectif de TractoFlow est d'être facilement utilisable par la communauté en se basant sur le support de BIDS (Structure de données pour l'imagerie cérébrale) et des conteneurs tels que Docker ou Singularity. Finalement, TractoFlow est publique-

ment accessible dans le but de le faire évoluer par d'autres personnes dans les années futures.

Contributions de la publication

- Présentation d'un pipeline de traitement d'IRM de diffusion 100 % reproducible.
- Comparaison du temps de calcul de TractoFlow avec une version similaire utilisant le langage BASH.
- Comparaison de la reproductibilité de TractoFlow avec l'état de l'art.
- Discussion de l'importance de la reproductibilité des résultats.

Contributions des auteurs

- Développement et révision du pipeline (Guillaume Theaud, Jean-Christophe Houde, Arnaud Boré, François Rheault)
- Écriture du manuscrit et création des figures (Guillaume Theaud)
- Révision du manuscrit (Maxime Descoteaux, Jean-Christophe Houde)
- Supervision du projet (Maxime Descoteaux, Félix Morency)

Commentaires

Ce projet est à la base un projet personnel ayant pour but de développer un pipeline de traitement d'IRM de diffusion efficient. En effet, avant TractoFlow, le pipeline de traitement du SCIL était principalement en BASH et mal adapté au support de multiples acquisitions. Après avoir créé une première version, j'ai présenté ce pipeline à Maxime Descoteaux et nous avons réalisé que ce serait intéressant de publier un article pour le présenter et le partager avec la communauté. Un autre aspect que je trouvais important dans la création d'un pipeline de traitement était la reproductibilité. Cet aspect représente une grande partie de l'article et a demandé beaucoup de calculs (4 To de données générées). L'article a été soumis une première fois et rejeté avec possibilité de soumettre à nouveau dans le journal NeuroImage le 30 mars 2019. Après la prise en compte des commentaires de la première soumission, l'article

a été resoumis et accepté dans NeuroImage (soumis le 23 septembre 2019 ; accepté le 28 avril 2020). Depuis, Tractoflow a été utilisé par des dizaines de collaborateurs et également par des laboratoires n’ayant aucun lien avec le SCIL.

Un projet connexe à TractoFlow a vu le jour depuis l’acceptation de l’article : **TractoFlow-ABS**. TractoFlow-ABS est un dérivé de TractoFlow gérant de manière plus adéquate les sujets ayant des lésions de matière blanche. À la création de ce dérivé, il était complètement séparé de TractoFlow. Aujourd’hui, ce dérivé fait partie de TractoFlow et est activable à travers une option. Un manuscrit a été écrit et soumis sur BioRxiv. Ce manuscrit est disponible dans l’annexe [3.7](#).

dMRIQCpy est une bibliothèque de code en python qui permet de faire de l’assurance qualité des résultats produits par Tractoflow. Un pipeline Nextflow, **dMRIQC-flow**, permet de générer facilement des rapports d’assurance qualité à partir des résultats de Tractoflow et d’autres pipelines du laboratoire. Un résumé de conférence a été soumis à la conférence ISMRM 2022 (International Society for Magnetic Resonance in Medicine). Ce résumé est disponible dans l’annexe [A](#).

TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity

Guillaume Theaud^{1,2}, Jean-Christophe Houde^{1,2}, Arnaud Boré¹,
François Rheault¹, Felix Morency², Maxime Descoteaux^{1,2}

¹Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Université de Sherbrooke,
Canada.

²Imeka Solutions Inc, Sherbrooke, Canada.

Keywords: Diffusion MRI, Pipeline, Tractography, Reproducibility, BIDS,
Nextflow, Singularity

Abstract

Diffusion MRI tractography processing pipeline requires a large number of steps (typically 20+ steps). If parameters of these steps, number of threads, and random seed generators are not carefully controlled, the resulting tractography can easily be non-reproducible and non-replicable, even in test-test experiments. To handle these issues, we developed *TractoFlow*. *TractoFlow* is fully automatic from raw diffusion weighted images to tractography. The pipeline also outputs classical diffusion tensor imaging measures and several fiber orientation distribution function measures. *TractoFlow* supports the recent Brain Imaging Data Structure (BIDS) format as input and is based on two engines: *Nextflow* and *Singularity*. In this work, the *TractoFlow* pipeline is evaluated on three databases and shown to be efficient and reproducible from 98% to 100%, depending on parameter choices. Moreover, it is easy to use for non-technical users, with little to no installation requirements. *TractoFlow* is publicly available for academic research and is an important step forward for better structural brain connectivity mapping.

3.1. INTRODUCTION

3.1 Introduction

Diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) is one of the important techniques to non-invasively investigate white matter connectivity and microstructure. Diffusion MRI is currently one of the core components of structural connectivity analysis and white matter brain mapping [Van Essen et al., 2012], using dMRI tractography [Descoteaux et al., 2009; Girard et al., 2014] to reconstruct and visualize white matter architecture [Jeurissen et al., 2017; Maier-Hein et al., 2017]. However, there typically are 20 to 25 steps involved in dMRI processing, from raw dMRI data to tractography, each of these steps having their specific parameters and potentially coming from many different neuroimaging software packages and dependencies. As a result, the barrier to entry for clinicians, non-experts and non-technical users is high and can easily lead to processing pipelines quickly put together that are non-reproducible, slow, and difficult to use by others.

Reproducibility and replicability of dMRI processing pipelines is thus of critical importance, hard to achieve, and often omitted [Roine et al., 2019]. Reproducibility and replicability concepts are closely linked. Results are ***reproducible*** if a processing pipeline can be ran twice with the exact same input data and same parameters and produce the exact same results. Otherwise, the processing pipeline is non-reproducible. On the other hand, conclusions of a study may be ***replicable*** even if a processing pipeline doesn't produce exactly the same results for two runs with identical input and parameters (non-reproducible outputs). That is, non-reproducible results may be close enough that they lead to the same conclusions across two runs of the processing pipeline (e.g. increased fractional anisotropy in the corpus callosum extracted with probabilistic tractography). These concepts are important, and whether a pipeline needs to be perfectly reproducible or "only" replicable is a philosophical question, which will be discussed later on.

Overall, reproducible or replicable dMRI processing pipelines will need to take into account the following four points and trade-offs: **1) software packages and dependencies, 2) multi-threading, random seed generator, algorithm parameters, 3) speed, 4) ease of use.**

3.1. INTRODUCTION

3.1.1 Importance of controlling software versions and dependencies

Data processing often depends on many tools, from different software packages and dependencies. Setting up an environment and installing all dependencies to process the data can be long, tedious and difficult, even more so for beginners and non-technical experts. Several users set up their environment without specifying a package version number. Over time, users upgrade packages on the computer to have new functionalities. Some tools such as virtual environments exist to create multiple working environments with proper package versioning. However, this multi-environment concept is not familiar to a majority of non-computer-scientist users. Therefore, running the same pipeline, with the same parameters and software versions is challenging, even for computer scientists.

3.1.2 Importance of controlling pipeline parameters

dMRI processing pipelines are based on multiple steps and parameters that must be carefully controlled. For example, random sampling is often used for *brain extraction*, *registration* and *tractography*, depending on the software used. Most tractography algorithms only use one random seed generator (to generate the starting point) for the whole brain. This global random sampling does not ensure the reproducibility of the seeding process (for instance, if only one voxel is removed from the seeding mask, the tractogram reproducibility can drop significantly). Moreover, several tractography algorithms are probabilistic by construction [Behrens et al., 2007; Descoteaux et al., 2009; Jeurissen et al., 2017]. In probabilistic algorithms, a random direction is chosen in a minimum and maximum angle constraint for each voxel. This random choice can impact the reproducibility of streamlines, fiber bundles and density maps extracted from them. As will be discussed later, whether probabilistic tractography must be reproducible to the exact same track-segments if ran twice is debatable. However, it may be required, in some context, such as clinical trials and audits for a regulatory agency. In a research context, it may be fine to produce variable track segments, but the probabilistic algorithm should be configured such that reproducibility is achieved in some outputs (cortex coverage or white matter cover-

3.1. INTRODUCTION

age for example), and at least be replicable in its conclusions. This will be further discussed later.

Regardless of the tractography algorithm used, a small difference in a seeding or tracking mask must only have a small impact on the reproducibility of the tractogram. Finally, the ordering of processing steps (e.g. denoising, motion correction, brain extraction) are different across researchers and laboratories [Maier-Hein et al., 2017; Schilling et al., 2019]. These processing differences create an issue when sharing processed databases or trying to compare results.

3.1.3 Importance of efficiency and ease-of-use

The efficiency of the pipeline is also a key point for dMRI processing. Runtime of the different tasks of a dMRI pipeline is variable and can take several hours or days, if ran sequentially. The whole processing for one subject typically takes more than 5 hours when using a pipeline that incorporates all processing steps [Cook et al., 2006; Cui et al., 2013; Daducci et al., 2012; Sotropoulos et al., 2013]. Larger databases are increasingly common (HCP, UK Biobank, to name a few). To quickly process more subjects, high performance computers (HPC) are often used. However, most dMRI processing pipelines are not necessarily adapted for HPC. Choosing the appropriate pipeline creation framework is important to produce user-friendly pipelines adapted for HPC.

3.1.4 Summary of TractoFlow contributions

In summary, the main problems of current dMRI pipelines are:

- i) not reproducible in test-test experiments and over time because software packages and dependencies are not fixed properly,
- ii) sub-optimal in terms of multi-processing and cluster usage,
- iii) not efficient nor adapted for large database processing, which results in
- iv) pipelines that are inaccessible or not easy to use for non-technical users.

We therefore introduce a new diffusion MRI tractography processing pipeline, based on Nextflow [Di Tommaso et al., 2017] and Singularity [Kurtzer et al., 2017], for human brain tractography reconstruction. We call this pipeline *TractoFlow*,

3.2. METHODS

for *Tractography in NextFlow*. *TractoFlow* is publicly available for academic research purposes, and the code is available here (<https://github.com/scilus/tractoflow>). We first describe the different datasets used in our experiments, the materials, libraries used to develop the pipeline and the advantages of using Nextflow and Singularity. Then, we enumerate the processing steps of the pipeline, their order, and the metrics used to analyze the reproducibility. To have a comparison point, we analyse the reproducibility of a "standard" pipeline using MRtrix. Next, we present the results of the reproducibility analysis of the maps generated by the pipeline and the tractogram. To evaluate efficiency, we also quantify the runtime of *TractoFlow* and a bash version of the steps used in *TractoFlow*. We conclude with a discussion on technological choices, current open questions and future work.

3.2 Methods

3.2.1 Datasets

The pipeline was ran on 3 different datasets.

Human Connectome Project (HCP) The subjects were already processed with the minimal preprocessing pipelines for the HCP [Glasser et al., 2013]. The DWI were acquired with high spatial resolution of 1.25mm isotropic. The acquisition scheme contains 270 gradient directions on three b-values (90 gradient directions for each b-value) $b=1000, 2000, 3000 \text{ s/mm}^2$ and 18 $b=0 \text{ s/mm}^2$ images. The T1 weighted image is the one available in the minimal processed, at the 1.25mm isotropic spatial resolution, same as the DWI. In the HCP subset, 105 subjects were selected and are the same as used in [Wasserthal et al., 2018b].

The other two datasets were acquired at the Université de Sherbrooke imaging center (CIMS): Penthera3T [Paquette et al., 2019] and Penthera1.5T [Chamberland et al., 2019b; Girard et al., 2015]. These studies were performed according to the guidelines of the Internal Review Board of the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Penthera1.5T dataset is presented in Supplementary Materials.

3.2. METHODS

Penthera3T Images were acquired by the Sherbrooke Connectivity Imaging Lab in 2016. Thirteen young and healthy subjects (three women and ten men, mean of 25.92 (+-1.85) years old) were each scanned six times: two sessions with three scans per session. The DWI (112x112 matrix, TR 5615 ms, TE 95 ms, SENSE factor of 2) were acquired on a 3 Tesla MRI (Philips, Ingenia) with a single-shot echo-planar imaging sequence having 3 different shells, $b=300, 1000, 2000 \text{ mm}^2/\text{s}$ with respectively 8, 32 and 60 directions distributed, 7 $b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$ for a total of 107 images and a 2 mm isotropic spatial resolution [Caruyer et al., 2013]. A reversed phase encoded $b=0$ image is available, to correct EPI distortions, with the same spatial resolution as the DWI. The T1-weighted MPRAGE image (TR 7.9 ms, TE 3.5 ms) has an 1mm isotropic spatial resolution. In Penthera3T, 30 acquisitions were used for this study. Due to the test-retest acquisition, the same subject, but not the same acquisition, appears multiple times in the subset used.

Hence, in our study, a total of 165 subjects (105 from HCP, 30 from Penthera1.5T and 30 from Penthera3T) were used to evaluate the reproducibility and performance of TractoFlow. Only HCP and Penthera3T results will be presented in this paper. Penthera1.5T analysis is available in Supplementary Materials.

3.2.2 Materials

Bash scripts are the simplest way to create a processing pipeline but are limited. A bash script does not naturally parallelize to multiple subjects, is hard to maintain over time and does not allow to resume processing. Multiple pipeline creation tools exist and allow us to develop a pipeline more easily than with Bash script.

Our pipeline is based on 2 engines: Nextflow [Di Tommaso et al., 2017] and Singularity [Kurtzer et al., 2017]. Nextflow is a pipeline creation tool that executes tasks based on the Dataflow paradigm. These tasks are executed in a given order and parallelized when multiple subjects are given in input. Moreover, a maximum number of CPU to use is configurable for each process in order to optimize resources use. Nextflow allows following a given naming convention for the output files.

However, other pipelining tools exist such as Nipype [Gorgolewski et al., 2011] or

3.2. METHODS

Luigi (<https://luigi.readthedocs.io>). Nipype is a tool adapted for neuroscience processing. Creating and maintaining Nipype pipelines can be more complex than a Nextflow pipeline. Using and adding packages that are not available in Nipype is a process involving more steps. Luigi is not associated with neuroscience processing. However, as with Nipype, it can be harder to create a Luigi pipeline than a Nextflow pipeline. Finally, Snakemake [Köster et Rahmann, 2012] is a pipeline creation tool similar to Nextflow.

Nextflow supports running inside container software, such as Singularity. Singularity allows storing all dependencies required by the Nextflow pipeline in a single container, which is built with read-only access. This means that versions of dependencies inside the container are frozen and cannot be updated. This feature ensures that the reproducibility of the results will not be reduced because of changes in the versions of dependencies.

Our Nextflow pipeline calls multiple tasks illustrated in Figure 3.1. A configuration file sets all of the parameters used in the different tasks (See Supplementary materials). Moreover, these parameters are available at the command line. This configuration file is adaptable. The tasks use the tools stored in the container. Currently, the tools installed in the container are FSL [Jenkinson et al., 2012], MRtrix3 [Tournier et al., 2019], ANTs [Avants et al., 2009], DIPY [Garyfallidis et al., 2014a]. The version of the tools used in the container are listed in the Supplementary materials.

To evaluate the reproducibility and the performance of the pipeline, we use 3 types of computers (2 clusters and 1 standard desktop), as described in Table 3.1.

Table 3.1 – Specifications of 3 types of computer. The CPU type (model of the processor), the architecture, the number of threads and the quantity of memory.

	Cluster 1	Cluster 2	Desktop
CPU type	2 x Intel 8160F	2 x Intel E5-2683 v4	Intel i7-3820
Architecture	Skylake	Broadwell	Sandy Bridge E
Number of threads	48	32	8
Memory (in GB)	190	128	32

3.2. METHODS

3.2.3 Data and code availability statement

All the data and pipeline code is downloadable. The two databases, Penthera1.5T (<https://doi.org/10.5281/zenodo.2602022>) and Penthera3T (<https://doi.org/10.5281/zenodo.2602049>), are available under the Creative Commons Attribution license. Moreover, the Singularity container (<https://github.com/scilus/singularity-tractoflow>) and *TractoFlow* (<https://github.com/scilus/tractoflow>) are available and under a license (the license is available in supplementary materials).

3.2.4 Pipeline inputs

TractoFlow supports two types of inputs: inputs structured using the Brain Imaging Data Structure (BIDS) [Gorgolewski et al., 2016] and a custom *TractoFlow* structure (See Figure 3.1.A).

BIDS is supported as input of *TractoFlow* using the `--bids` argument. A first step in the pipeline does some sanity checks to validate the BIDS structure before launching the pipeline. The BIDS input was tested and validated with *dcm2bids* (<https://github.com/cbedetti/Dcm2Bids>).

The *TractoFlow* structure requires a DWI, a T1 weighted image, the b-values/b-vectors files (FSL format) and, if available, a reversed phase encoded b=0 image for distortion correction. The input formatted with the *TractoFlow* structure is specified using the `--root` argument. The DWI, T1 weighted image and the reversed phase encoded b=0 must be in NIfTI format and the b-values/b-vectors as text files. We recommend *dcm2niix* to convert DICOM in NIfTI format. The pipeline can process multiple subjects at the same time, as long as they follow a given naming convention. Each subject must have a folder containing DWI (dwi.nii.gz), b-values (bval), b-vectors (bvec), an optional reversed phase encoded b=0 (rev_b0.nii.gz) and T1-weighted image (t1.nii.gz). The NIfTI format is chosen instead of DICOM: the naming convention is not the same across MRI sites in a DICOM. The user must convert the images from the DICOM to NIfTI format and name them following the naming convention.

3.2. METHODS

3.2.5 Diffusion-weighted imaging tasks

The DWI processing consists of 14 tasks (Figure 3.1.B) from raw DWI pre-processing steps, to the diffusion tensor imaging [Le Bihan et al., 2001] (DTI) metrics and fiber orientation distribution function [Descoteaux et al., 2007; Tournier et al., 2007] (fODF) metrics computation.

Denoising This task is useful to remove the noise induced by the MRI acquisition, enhance the signal to noise ratio and improve the image quality and following metrics [Veraart et al., 2016]. The tool used is *dwidenoise* from MRtrix3. The denoising is performed in the original spatial resolution and uses the MP-PCA method [Veraart et al., 2016]. By default, *Denoising* task uses 4 threads. The number of threads can be adjusted in a configuration file. However, this denoising algorithm does not correct the Rician bias. This issue is a trade-off between computation time and denoising quality. In our experience, the majority of DWI datasets contain noise, which means that the denoising step is enabled by default. However, the denoising can be deactivated if the DWI is of high SNR quality, already denoised, or already averaged from multiple dMRI acquisitions.

Eddy/Topup First of all, we extract a brain mask in the *Bet Prelim DWI* task, with the *bet* [Smith, 2002] command. This first brain extraction enables an acceleration of the *Eddy/Topup* step by computing only in the given brain mask. *Topup* corrects the brain deformation induced by the magnetic field susceptibility artefacts. Then, *eddy* corrects eddy-currents, motion artefacts and performs slice-wise outlier detection and correction. In this pipeline, if a reversed phase encoded $b=0$ image is provided, the *topup* command runs on the $b=0$ and reversed phase encoded $b=0$ images to extract the deformation field. Then, the deformation field is applied and the *eddy* command is performed using the *topup* output. *Eddy* can be performed with two different commands: *eddy_openmp* and *eddy_cuda*. Like the denoising, *Eddy/Topup* is optional but enabled by default to enhance the quality of the DWI and correct the deformation bias. Moreover, the *Eddy/Topup* processes are run using only one thread to ensure the reproducibility. Commands such as *bet*, *topup* [Andersson et al., 2003; Smith et al., 2004] and *eddy* [Andersson et Sotiroopoulos, 2016] come from the FSL

3.2. METHODS

package.

Brain Extraction Brain mask is extracted with the *bet* [Smith, 2002] command from FSL. First, the extraction is performed on the $b=0\text{mm}^2/\text{s}$ image. Then the brain mask is applied to the whole DWI. The brain extraction is performed after *Eddy/Topup* to have a distortion-free brain mask corrected by *Topup*. By default, *Brain Extraction* task uses one thread. This brain extraction is required to remove the skull and prepare the DWI to the *T1 Registration*.

N4 Bias Correction With recent multi-channel head coils, the center of the brain is less intense than its outer boundary. The *N4 Bias Correction* normalizes the image intensities and reduces this intensity bias. The N4 correction is applied after *Eddy/-Topup* to avoid modifying the intensity values that are important for the deformation bias and eddy-current corrections. N4 correction [Tustison et al., 2010] is performed on the $b=0\text{mm}^2/\text{s}$ with the ANTs command (*N4BiasFieldCorrection*). Then, the bias field is applied to the whole DWI, as commonly done by several other studies and groups [Constanzo et al., 2018; Mito et al., 2018; Raffelt et al., 2017; Shen et al., 2017]. By default, *N4 Bias Correction* task uses one thread.

Crop After the *N4 Bias Correction*, the DWI is cropped to reduce the bounding box of the DWI. The function used here comes from DIPY package. This is simply to reduce the size of the image and accelerate following processing steps. This step is ran in single-thread.

Normalize The DWI is normalized to have a mean value in the WM of approximately 1000 [Mito et al., 2018; Raffelt et al., 2017]. This task permits analyzing datasets from different MRI scanners with the same acquisition scheme. By default, *Normalize* task uses one thread. The script is *dwinormalise* and is available in MRtrix3.

Resample In the pipeline, the DWI is resampled to 1mm isotropic spatial resolution, which is usually the spatial resolution of the T1. The resampling improves

3.2. METHODS

the anatomical details of the DWI [Dyrby et al., 2014] and has been used in several recent tractography algorithms [Girard et al., 2014; Smith et al., 2012]. This spatial resolution is modifiable in the configuration file. Moreover, the resampling task is optional but enabled by default. *Resample* task uses single-thread. The functions used here are available in DIPY.

DTI Metrics DTI metrics are used in a large number of dMRI studies. The metrics computed from the diffusion tensor reconstruction are the axial diffusivity (AD), fractional anisotropy (FA), geodesic anisotropy (GA) [Batchelor et al., 2005], mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), tensor, tensor norm [Kindlmann et al., 2007], tensor eigenvalues, tensor eigenvectors, tensor mode, color-FA [Pajevic et Pierpaoli, 1999]. DTI is a low b-value model. Hence, only the low b-values shells are extracted from the DWI for DTI reconstruction. We recommend using b-values under $b=1200\text{mm}^2/\text{s}$ [Jensen et Helpern, 2010]. The user must give the desired shells to compute DTI metrics through the command line using `--dti_shells` argument. The b-values are extracted from the DWI (*Extract DTI Shells* task) to compute the tensor model and extract the DTI metrics using DIPY [Garyfallidis et al., 2014a]. By default, *DTI Metrics* task uses one thread.

fODF Metrics Suitable shells are extracted from the *Extract fODF Shells* task. We recommend extracting the b-values above $b=700\text{mm}^2/\text{s}$. The user must specify the desired shells to compute fODF metrics using the `--fodf_shells` command line argument. The fiber response function (FRF) used can be the average of all FRFs across the subjects or manually set for all subjects. These options are available in the configuration file. The fODF and its metrics are computed using constrained spherical deconvolution (CSD) [Descoteaux et al., 2007; Garyfallidis et al., 2014b; Tournier et al., 2007]. The default spherical harmonic order used to compute fODF is 8. The user can set this order using the `--sh_order` option. The fODF metrics computed are the total and maximum Apparent Fiber Density (AFD) [Raffelt et al., 2012], the Number of Fiber Orientation (NuFO) [Dell'Acqua et al., 2013] and principal fODFs orientations (up to 5 per voxel). By default, *fODF Metrics* task uses 4 threads.

3.2. METHODS

3.2.6 T1 weighted image tasks

The T1 tasks break down into 8 tasks (see Figure 3.1.C) from raw T1 to the segmented tissues maps required for the tractography. The use of the *Denoising*, *N4 Bias Correction*, *Resample*, *Brain Extraction* and *Crop* tasks are the same as presented in the DWI tasks.

First, T1 is denoised with the non-local means with Rician correction method [Coupé et al., 2008]. The T1 is denoised by default but this step can be disabled. Script implementation comes from the DIPY package and is ran in 4 threads. Then, the *N4 Bias Correction* [Tustison et al., 2010] (*N4BiasFieldCorrection*) from ANTs is performed. If necessary, the T1 is resampled at a given spatial resolution with DIPY. By default, the T1 is resampled to 1mm isotropic but this task can be disabled. After that, the brain mask is extracted with ANTs using *antsBrainExtraction.sh* command. This *Brain Extraction* method is based on a T1 template that must be given in input of the pipeline. This template approach is more robust than the *bet* command. In our experience, *bet* command could remove a layer of gray matter, which does not occur using the ANTs brain extraction. However, *antsBrainExtraction.sh* command has a longer runtime. Then, to reduce the bounding box of the image, the T1 is cropped with DIPY.

The three T1-specific tasks are the *Registration* to the DWI space, the *Tissue Segmentation* and the computation of *Tracking Masks*.

Registration After T1 preprocessing, the T1 image is registered [Avants et al., 2008] on the $b=0\text{mm}^2/\text{s}$ and the fractional anisotropy (FA) images. The *Registration* is performed with nonlinear SyN ANTs (*antsRegistration*) multivariate option, where there are two (2) target images (b0 and FA) and the moving T1 image. This step is required to have the partial volume maps of the tissues used for the tracking task. By default, *Registration* task is multi-threaded using 4 threads. The number of threads can be adjusted in a configuration file.

Tissue Segmentation and Tracking Maps Next, the white matter (WM), gray matter (GM), and cerebrospinal fluid partial volume maps are extracted with *fast* [Zhang et al., 2001] from the FSL package. These maps are used to compute the

3.2. METHODS

tracking maps [Girard et al., 2014]: inclusion and exclusion maps as well as seeding mask. Inclusion and exclusion maps are anatomical constraints for the anatomically-constrained tracking algorithm [Girard et al., 2014; Smith et al., 2012]. The seeding mask is the WM-GM interface or the WM mask. By default, these tasks use 1 thread each.

3.2. METHODS

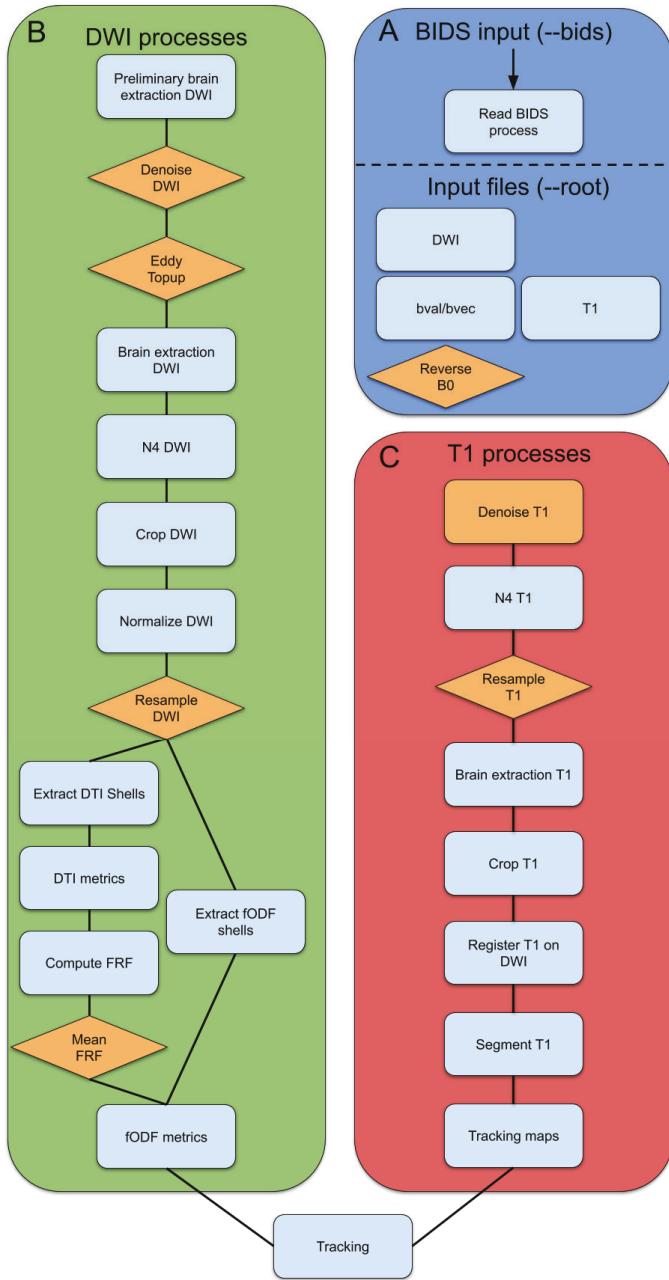


Figure 3.1 – The graph of processes of the pipeline. In A (blue), the input files required to run the pipeline. In B (green), the DWI processes that take the DWI, the b-values/b-vectors files and the reversed phase encoded b=0 image. In C (red), the T1 processes that take the T1 weighted image in input. In orange, all processes or images that are optional.

3.2. METHODS

3.2.7 Tracking task

Tracking process generates a set of streamlines that represents the underlying WM architecture. This object is called a tractogram. The tractography algorithm used in this pipeline is the anatomically-constrained particle filter tracking [Girard et al., 2014]. This tracking uses the fODF image, an inclusion and an exclusion map, and a seeding mask to generate the tractogram. This task computes a tractogram using the probabilistic or deterministic method. Here, we have two types of seeding: the total number of seeds or the number of seeds per voxel. Seeding can be performed from the whole WM or the WM-GM interface. By default, the probabilistic tractography is used with ten (10) seeds per voxel and seeded from WM mask. Other parameters can be modified, such as the step size, maximum angle, and usual streamline-based tracking parameters, in the pipeline configuration file. By default the tracking process is reproducible using a fixed random seed number for the random number generator and runs single threaded.

3.2.8 "Standard" pipelines

The reproducibility of dMRI pipeline results is rarely studied [Roine et al., 2019]. However, this reproducibility aspect is important to have the same results over time. To obtain a baseline, a "standard" pipeline, based on the MRtrix3 beginner tutorial (called *MRtrix-no-seed*), was ran 3 times. The MRtrix3 pipeline is described in the Supplementary materials. By default, the majority of MRtrix3 tools are multi-threaded. All the steps in *MRtrix-no-seed* are ran with multi-threading activated. With MRtrix, it is nonetheless possible to set the random seed and the number of threads. To compare with *TractoFlow*, MRtrix pipeline was also ran 3 times with the random seed set and the number of threads used to 1. This version of the pipeline is called *MRtrix-with-seed*. *MRtrix-with-seed* parallelizes the subjects but not the steps and is available in Supplementary Materials. Moreover, to perform other comparisons to a standard pipeline, our *TractoFlow* was ran 3 times without fixing the seed for the random number generator (*used by Tracking task*) and the multithreading activated for *Eddy/Topup* task (called *TractoFlow-no-seed*).

3.2. METHODS

3.2.9 Reproducibility analysis

For each dataset, and each computer system, the pipeline was ran 3 times with the same parameters and the same Singularity container, commonly called test-test analysis. The parameters used across the pipeline are the default ones. Moreover, the analysis of reproducibility of "standard" pipelines was based on 5 subjects from *Penthera3T*.

Reproducibility measures of local diffusion and T1 maps As shown in Figure 3.2, the correlation coefficient (CC) and mean absolute error (MAE) are assessed between 2 runs, between every diffusion metrics produced such as FA, diffusivities, total AFD. This amounts to a total of 3 values of CC and MAE per diffusion measure. Then, these 3 values are averaged to obtain a mean CC and mean MAE per subject, for a total of 30 mean CCs and 30 mean MAEs. Finally, we average the 30 mean CCs and 30 mean MAEs to obtain the "global" mean CC and mean MAE across the datasets. Mean CC values are between 0 and 1. Mean CC is used to verify if the images are similar even if a linear scaling is present between them. If the value is 1, the images between runs are the same. The higher the correlation, the better. Mean MAE is used to check differences between two runs. The values are normalized and vary between 0 and 1. If the MAE is 0, the images are identical between runs, whereas if the MAE is 1 the image are completely different (the smaller the better).

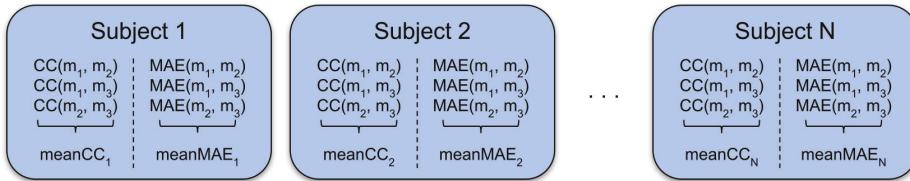


Figure 3.2 – For each subject, the correlation coefficient (CC) and the mean absolute error (MAE) are computed for each map m_i , between each run i . The mean CC and mean MAE are obtained from 3 comparisons.

Tractogram reproducibility metrics To evaluate the global reproducibility of the tractograms, the percentage of identical segments of streamlines is computed

3.2. METHODS

between 2 runs. This checks if the streamline points are the same or different across multiple runs. As illustrated in Figure 3.3, this percentage does not check if the streamline exists or not, but it computes the percentage of points of streamlines that are the same across two runs. This measure is not impacted by streamline ordering. To obtain the reproducibility of the tractograms across the 30 subjects, the percentage of same segments per streamline is averaged. Moreover, a density map, that reports the number of streamlines per voxel, and an endpoints map, that reports the number of streamline endpoints per cortical voxel, are computed from the whole brain tractogram.

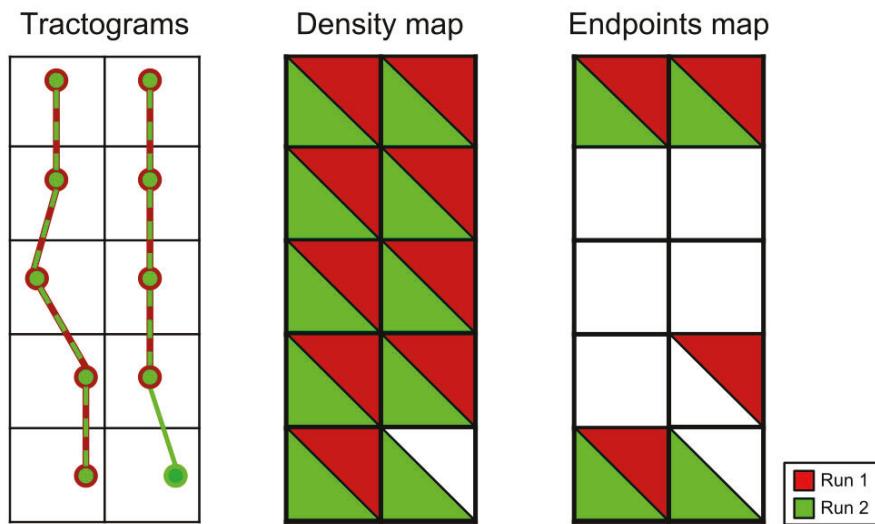


Figure 3.3 – In red, the first run and, in green the second run. Schematic view of two runs of tractograms reconstruction: streamlines vs density maps vs endpoints map

Figure 3.3 illustrates simply how the variability between streamline points can impact tractogram, density maps and endpoint maps. The endpoints map evaluates only the endpoints (2 points only) of each streamline. Hence, the reproducibility of the endpoints map is expected to be more variable than the density map. These two maps are important to evaluate the reproducibility of the core of the streamlines (density map) and the reproducibility of the connectivity (endpoint maps) signature of streamlines. Finally, to evaluate the reproducibility of the density and endpoints maps, a mean CC and mean MAE is computed on each subject across the 3 runs.

3.2. METHODS

Finally, the mean CCs and mean MAEs of each subject is averaged and reported.

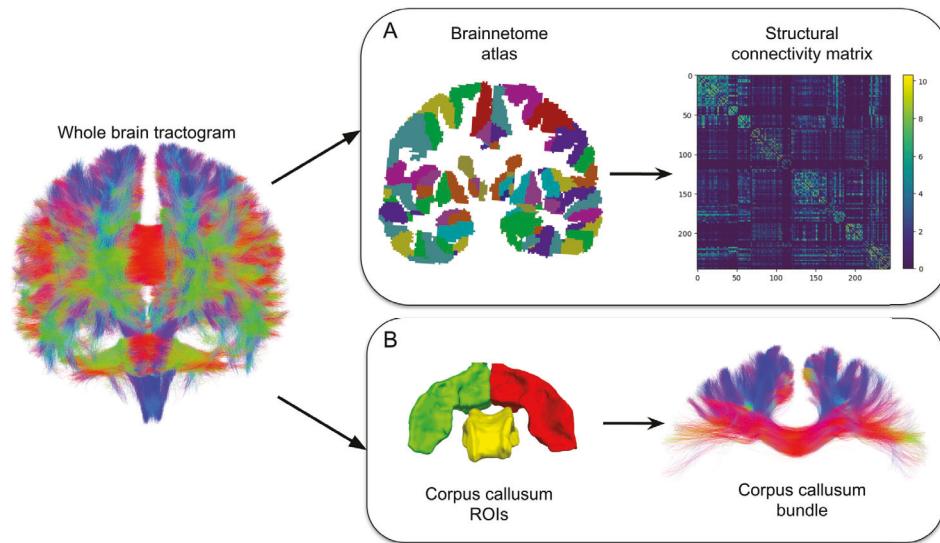


Figure 3.4 – For each subject and each run, the structural connectivity matrix is obtained from the Brainnetome atlas and the whole brain tractogram (A). Then, the corpus callosum bundle is obtained filtering the whole brain tractogram with specifics ROIs (B).

Then, a connectivity matrix is computed for each subject and each run (see Figure 3.4.A). A connectivity matrix is based on a atlas that contains parcels. The matrix reports the number of streamlines that connects each pair of parcel combinations. This is the usual structural connectivity matrix used in connectomics [Hagmann et al., 2008]. The connectivity matrix computed for the tractogram reproducibility analysis is based on the Brainnetome atlas [Fan et al., 2016]. The Brainnetome atlas must be registered to each subject. To have a reproducible registration, we created a template between the three runs for each subject and the registration is performed on the template. This technique ensures that the exact same atlas is used for three runs. Thus, we only evaluate the reproducibility of the pipeline, without introducing biases and errors from the atlas registration. The mean CC and the mean MAE across the 3 runs are used to evaluate the reproducibility of the connectivity matrix. Then, the 30 mean CCs and mean MAEs are respectively averaged to obtain a "global" average

3.3. RESULTS

across the datasets.

Finally, to quantify the reproducibility at the WM bundle level, the mid-body of the corpus callosum bundle, that must connect the precentral and postcentral gyri, is extracted from the whole tractogram for each subject and each run using the definition presented in [Rheault et al., 2018] (see Figure 3.4.B). The ROIs are registered on each subject. As for the connectivity matrix atlas registration, a template across the three runs is computed to perform the same ROI registration for each subject. The percentage of same streamline segments is also computed as previously presented. Moreover, as explained for the whole tractogram, a density map and an endpoints map are computed for the corpus callosum and the reproducibility of these maps is evaluated. Two other bundles, the Arcuate Fasciculus (AF) and Pyramidal Tract (PyT), are also evaluated and results are available in the Supplementary Materials because in-line with the corpus callosum results.

3.3 Results

Measures presented in this section come from HCP and *Penthera3T* datasets, and are computed on the *Cluster 1*. For the HCP subset, the pipeline was ran without the *Eddy/Topup, resample T1/DWI* tasks. The seeding mask used was the white matter mask. The tracking algorithm is the probabilistic method with 10 seeds per voxel. The pipeline was launched on 3 cluster nodes of 48 threads and 125 Gb of memory for each node. Similar trends and conclusions are obtained from other computers and on *Penthera1.5T*. Hence, we provide the full results from *Cluster 2* and the *Desktop* computers in Supplementary materials.

3.3.1 Reproducibility of "standard" pipelines

As expected, both the *TractoFlow-no-seed* (without fixing seeds but allowing multi-threading) and the *MRtrix-no-seed* pipeline presented in Subsection 2.8 are not fully reproducible.

Diffusion maps reproducibility between *MRtrix-no-seed* and *TractoFlow-no-seed* are similar and excellent. For the *MRtrix-no-seed* pipeline, Fractionnal Anisotropy

3.3. RESULTS

(FA) and Mean Diffusivity (MD) are respectively 0.99 and 0.99. For *TractoFlow-no-seed*, the mean CC for the FA is 0.97 and 0.97 for the MD (Table 3.2).

However, for the T1 maps, the results are lower than diffusion metrics but still high. The T1 registration has a similar and excellent reproducibility between both pipelines, with a mean CC of 0.99 for the *MRtrix-no-seed* pipeline and 0.99 for the *TractoFlow-no-seed* pipeline. The mean CC values are quite similar between the *MRtrix-no-seed* and *TractoFlow-no-seed* pipelines. For *MRtrix-no-seed*, the mean CC of the WM, GM and CSF maps are respectively 0.98, 0.95 and 0.75, whereas, with *TractoFlow-no-seed* pipeline, the mean CC for the WM, GM, CSF maps are 0.98, 0.98 and 0.89. These results indicate that FSL-fast (used in *TractoFlow-no-seed*) is more robust to small differences in input data than *5ttgen fsl*, based on FSL (used in *MRtrix-no-seed*). *5ttgen* based on FSL segments WM, GM, CSF and nuclei using *fsl-fast* as well as other commands. The chaining of those commands without a strict control of the randomness induces slight differences for 2 runs. In Supplementary materials, a figure shows an example of the reproducibility issue using *5ttgen*. Taken individually and with the same input, FSL-fast and *5ttgen* are 100% reproducible between 2 runs.

In terms of tractogram reproducibility, as expected, none of the streamlines segments are the same between two runs for the exact same acquisition for *MRtrix-no-seed* and *TractoFlow-no-seed* pipelines. In this paragraph, only *MRtrix-no-seed* pipeline results are described due to very similar results from other comparisons. The tractogram non-reproducibility impacts the reproducibility of the maps extracted from the tractogram (see Table 3.2). The streamline density map has a mean CC and MAE of 0.99 and 0.01 respectively on the whole tractogram and, for the corpus callosum, the mean CC and mean MAE is 0.99 and 0.41 respectively. On the other hand, the streamline endpoints map have a mean CC and MAE of 0.93 and 0.20 respectively on the whole tractogram and, for the corpus callosum, the mean CC and MAE dropped to 0.61 and 0.75 respectively. Finally, the connectivity matrices have a mean CC and MAE of 0.99 and 0.28 respectively. These results highlight the importance of fixing the seeds and the number of threads to use, to ensure reproducibility higher than 95%.

MRtrix-with-seed pipeline is more reproducible (Table 3.3) than the classical MR-

3.3. RESULTS

Table 3.2 – For *MRtrix-no-seed* and *TractoFlow-no-seed* pipeline, the mean correlation coefficient (CC) and mean MAE are computed for the diffusion, T1 maps, whole tractogram density and endpoints map, corpus callosum density and endpoints map and connectivity matrix. These mean CC and mean MAE were computed on processing of 5 subjects from *Penthera3T*.

<i>MRtrix-no-seed</i> pipeline			
		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Diffusion maps	Fractional Anisotropy	0.99908 (0.00030)	0.00049 (0.00014)
	Mean Diffusivity	0.99840 (0.00084)	0.00052 (0.00015)
T1 maps	Register T1	0.99076 (0.00535)	0.00975 (0.00359)
	WM map	0.97677 (0.02149)	0.18884 (0.13865)
	GM map	0.95169 (0.01901)	0.17905 (0.11873)
Whole tractogram	CSF map	0.78339 (0.09069)	0.27452 (0.14352)
	Density map	0.99711 (0.00020)	0.01324 (0.00185)
	Endpoints map	0.92577 (0.00902)	0.19984 (0.02354)
Corpus callosum	Density map	0.98652 (0.00340)	0.41261 (0.02593)
	Endpoints map	0.61328 (0.08837)	0.74801 (0.02890)
Connectivity matrix		0.99935 (0.00026)	0.27796 (0.03634)
<i>TractoFlow-no-seed</i> pipeline			
		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Diffusion maps	Fractional Anisotropy	0.96721 (0.00612)	0.00798 (0.00111)
	Mean Diffusivity	0.97199 (0.01715)	0.00888 (0.00155)
T1 maps	Register T1	0.99911 (0.00031)	0.00530 (0.00074)
	WM map	0.98159 (0.00443)	0.01133 (0.00257)
	GM map	0.97681 (0.00512)	0.01362 (0.00282)
Whole tractogram	CSF map	0.89526 (0.01609)	0.03369 (0.00697)
	Density map	0.99659 (0.00247)	0.08528 (0.00539)
	Endpoints map	0.93618 (0.03070)	0.29208 (0.00719)
Corpus callosum	Density map	0.99269 (0.00199)	0.23394 (0.02571)
	Endpoints map	0.43203 (0.09736)	0.65442 (0.04587)
Connectivity matrix		0.99840 (0.00169)	0.23598 (0.00860)

3.3. RESULTS

trix pipeline previously presented. The diffusion maps are fully reproducible (i.e. mean CC of 1 and mean MAE of 0). The T1 maps reproducibility does not change due to the non-reproducibility of ANTs *Registration* step (ran in 8 threads). The reproducibility of whole tractogram metrics is the same as *MRtrix-no-seed*. Moreover, the reproducibility of corpus callosum endpoints map increases. The endpoints map mean CC is now 0.71 (compared to 0.61 with *MRtrix-no-seed*). Finally, for the connectivity matrix, the reproducibility is the same as *MRtrix-no-seed*. These standard pipelines will be further analyzed and discussed later in the Discussion section.

Table 3.3 – For the *MRtrix-with-seed*, the mean correlation coefficient (CC) and mean MAE are computed for the diffusion maps, T1 maps, the whole tractogram density and endpoints map, corpus callosum density and endpoints map and connectivity matrix. The five subjects used come from *Penthera3T* dataset.

MRtrix-with-seed pipeline

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Diffusion maps	Fractional Anisotropy	1.00000 (0.00000)	0.00000 (0.00000)
	Mean Diffusivity	1.00000 (0.00000)	0.00000 (0.00000)
T1 maps	Register T1	0.97236 (0.05152)	0.03926 (0.07634)
	WM map	0.95427 (0.07152)	0.19999 (0.13286)
	GM map	0.89383 (0.15457)	0.19759 (0.12119)
	CSF map	0.70053 (0.23186)	0.31580 (0.17077)
Whole tractogram	Density map	0.99726 (0.00209)	0.01077 (0.00203)
	Endpoints map	0.94372 (0.01660)	0.16923 (0.02982)
Corpus callosum	Density map	0.99014 (0.00237)	0.33855 (0.04714)
	Endpoints map	0.71461 (0.06339)	0.62584 (0.07405)
Connectivity matrix		0.99823 (0.00323)	0.23581 (0.04185)

3.3. RESULTS

3.3.2 Reproducibility of *TractoFlow* local diffusion and T1 maps

All the DWI tasks (*Preliminary brain extraction, Denoise, Eddy/Topup, Brain Extraction, N4, Crop, Normalize, Resample, Extract DTI and fODF shells, DTI metrics Compute FRF, Mean FRF, fODF metrics*) are 100% reproducible (i.e. mean CC of 1 and mean MAE of 0), hence not shown here. Only two T1 tasks introduce a small MAE with a high correlation coefficient, caused by the brain extraction and the registration steps, as seen in Table 3.4. Across the two datasets, the smallest mean CC is 0.99932 and the largest mean MAE is 0.00161, which is almost perfect.

Table 3.4 – Using *TractoFlow*, mean correlation coefficient (CC) and mean MAE for the brain extraction and registration task on the T1 are computed on 105 subjects from *HCP* and 30 subjects from *Penthera3T*.

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
HCP	Bet T1	0.99932 (0.00068)	0.00031 (0.00027)
	Register T1	0.99978 (0.00022)	0.00161 (0.00077)
Penthera3T	Bet T1	0.99993 (0.00008)	0.00016 (0.00019)
	Register T1	0.99997 (0.00003)	0.00063 (0.00057)

As expected, errors generated from the T1 brain extraction and registration have an impact on the *Tissue Segmentation* task. Table 3.5 highlights the mean CC and mean MAE for WM, GM and CSF maps. These small differences are due to the probabilistic classification of the tissues. This probability is slightly different in the partial volume and introduces these errors due to a numerical instability of the *Registration* task. However, the mean CC is 0.97 or higher and the mean MAE 0.010 or lower.

3.3. RESULTS

Table 3.5 – Using *TractoFlow*, mean correlation coefficient (CC) and mean MAE for WM, GM and CSF maps from the T1 registered extracted from 105 subjects *HCP* and 30 subjects from *Penthera3T*.

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
HCP	WM map	0.99418 (0.00477)	0.00344 (0.00286)
	GM map	0.99408 (0.00430)	0.00343 (0.00242)
	CSF map	0.96834 (0.01458)	0.01074 (0.00588)
Penthera3T	WM map	0.99734 (0.00211)	0.00168 (0.00152)
	GM map	0.99701 (0.00264)	0.00186 (0.00164)
	CSF map	0.98657 (0.01190)	0.00442 (0.00401)

3.3.3 *TractoFlow* tracking reproducibility

Whole tractogram The percentage of same segments of streamlines for HCP and Penthera3T were 95.6% and 97.7% respectively. Table 3.6 shows the mean correlation coefficient and the mean MAE for the density map and endpoint map.

Table 3.6 – Using *TractoFlow*, the table presents the average of all subjects (105 subjects from *HCP* and 30 subjects from *Penthera3T*) and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the whole tractogram.

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
HCP	Density map	0.99966 (0.00079)	0.00938 (0.00641)
	Endpoint map	0.99068 (0.01268)	0.03965 (0.02621)
Penthera3T	Density map	0.99991 (0.00013)	0.00423 (0.00369)
	Endpoint map	0.99668 (0.00340)	0.01687 (0.01411)

Across HCP and Penthera3T, the lowest mean CC for the density map is 0.99991, whereas for the endpoint map is 0.99668. For the mean MAE, the same pattern is

3.3. RESULTS

observed. These small errors come from the small differences in the WM, GM and CSF mask introduced by the brain extraction and registration steps, which impact the anatomically-constrained particle filter tracking algorithm [Girard et al., 2014] that forces streamlines to stop in the GM map.

TractoFlow connectivity matrix reproducibility As shown in Table 3.7, the reproducibility of the connectivity matrix is high with a mean CC of 0.9999 across the two datasets. Moreover, the mean MAE is low with values of 0.03195 and 0.01830 for HCP and Penthera3T respectively.

Table 3.7 – Using *TractoFlow*, the table presents the average on all subjects (105 subjects from *HCP* and 30 subjects from *Penthera3T*) and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the connectivity matrix.

	Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
HCP	0.99990 (0.00025)	0.03195 (0.02220)
Penthera3T	0.99999 (0.00002)	0.01830 (0.01574)

TractoFlow corpus callosum bundle reproducibility The percentage of same segments of streamlines for the corpus callosum on the HCP and Penthera3T were 91.0% and 93.3% reproducible respectively. Figure 3.5.C shows the streamline segments that are different between two runs. Corpus callosum volume has a difference of 0.07% and a difference of 0.39% for the number of streamlines.

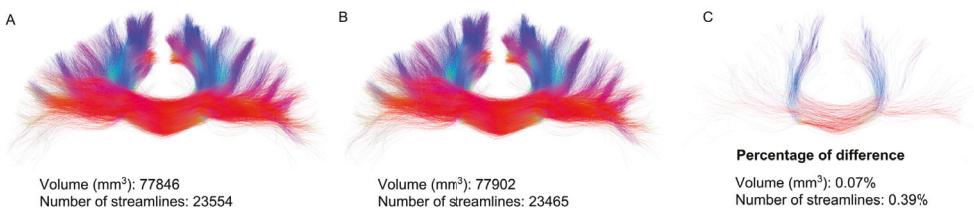


Figure 3.5 – In this figure, the corpus callosum is extracted from one subject from *Penthera3T* in the run 1 (A). In B, the corpus callosum extracted from the same subject in the run 2. In C, the fibers not reproducible in the corpus callosum.

3.3. RESULTS

Second, Table 3.8 summarizes the mean CC and mean MAE across the 30 subjects for two datasets. The density map mean CC is 0.99840 and 0.99868 respectively for HCP and Penthera3T. The mean CC for the endpoints map are significantly lower than the values observed for the whole tractogram. For HCP and Penthera3T, the mean CC for the endpoints map is respectively 0.90830 and 0.91487. AF and PyT density map and endpoint map reproducibility results are similar to the corpus callosum values and are provided in the Supplementary Materials.

Table 3.8 – Using *TractoFlow*, the table presents the average on all subjects (105 subjects from *HCP* and 30 subjects from *Penthera3T*) and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the corpus callosum.

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
HCP	Density map	0.99840 (0.00276)	0.03511 (0.02494)
	Endpoint map	0.90830 (0.07950)	0.13554 (0.09035)
Penthera3T	Density map	0.99868 (0.00257)	0.02708 (0.02924)
	Endpoint map	0.91487 (0.10748)	0.10231 (0.10608)

The mean CC values observed for the corpus callosum are lower than the values for the whole tractogram for the density and endpoints map. The errors observed in the mean CC and MAE have the same explanation than whole tractogram. The WM, GM and CSF are not 100% reproducible and impact more the endpoints map than the density map (see Figure 3.3). However, the corpus callosum has less streamlines than a whole tractogram and the streamlines segment differing across the runs have a bigger impact.

3.3.4 Run time benchmarking

An important part of the pipeline is the fast runtime. For each run of 30 subjects, the runtime was logged. Table 3.9 reports the runtime for each run for two datasets. The average runtime on cluster 1 for HCP and Penthera3T was approximately 25 hours and 16.5 hours respectively.

3.4. DISCUSSION

Table 3.9 – Computing time of *TractoFlow* for each run and each dataset (105 subjects from *HCP* and 30 subjects from *Penthera3T*).

	Run 1	Run 2	Run 3	Mean (SD)
HCP	24h59	24h50	25h16	25h01 (0.009h)
Penthera3T	16h33	16h22	16h56	16h37 (0.012h)

To have a baseline of runtime, a Bash version of *TractoFlow* was ran 3 times on Penthera3T with the same parameter as *TractoFlow* (see Table 3.10). The mean runtime across the 3 runs is approximately 36 hours. Hence, *TractoFlow* is 50% faster than the equivalent Bash version.

Table 3.10 – Computing time of the Bash version of *TractoFlow* for each run on Penthera3T (30 subjects).

	Run 1	Run 2	Run 3	Mean (SD)
Penthera3T	36h04	35h46	36h09	35h59 (0.008h)

3.4 Discussion

The dMRI community should have a more uniform and transparent processing pipeline to enhance collaborations across laboratories. The fMRI community has started this initiative with *fmriprep* [Esteban et al., 2018].

TractoFlow allows processing dMRI datasets efficiently and easily, while ensuring the reproducibility of the local DTI/fODF measures, T1 processing steps, and tractography results with little to no installation steps. A goal of this pipeline is to promote efficient and reproducible diffusion tractography processing for open science, with industry standards. *TractoFlow* is open and available (<https://github.com/scilus/tractoflow>), as well as the Penthera1.5T (<https://doi.org/10.5281/zenodo.2602022>) and Penthera3T (<https://doi.org/10.5281/zenodo.2602049>) datasets.

3.4. DISCUSSION

3.4.1 Reproductibility vs Replicability

As mentioned before, there are various sources of non-reproducibility: i) software packages and dependencies, ii) multi-threading and random seed generation, iii) probabilistic nature of algorithms. *TractoFlow* has addressed all three of them, but to do so has made important choices that must be discussed. In this paper, emphasis was put on reproducibility. This choice is mostly motivated by regulatory assessments and for non-technical users. However, we acknowledge that replicability is at least as important as reproducibility. In this subsection, replicability will be further discussed.

Software packages and dependencies First, non-reproducibility due to bad software control is simply unacceptable nowadays. It really is problematic to combine data analysed using different versions of the same package, as there is no guarantee that the data has been processed equivalently. Hence, the most important aspects of *TractoFlow* are the ease of use, the efficiency and the use of container engine, Singularity, to control for reproducibility and replicability. All the software and libraries versions are set in the container. Hence, the *TractoFlow* pipeline is configured to be reproducible across multiple runs of the same subject, using the same parameters, today, tomorrow, and in 2 years if the pipeline needs to be re-ran. This decision was chosen to allow a non-computer scientist to analyze data easily and have reproducible results *over* time. Of course, it is critical that users **save** their container (or at least the version number) and input data carefully.

Multi-threading and random seed generation Second, multi-threading and random seeding options of some processing steps can lead to undesirable or desirable sources of non-reproducibility. We believe that non-computer-scientists or non-technical users do not and cannot know all the finer impacts that these behaviors can have on the processing. By default, *TractoFlow* chooses to have fully reproducible outputs. For processing steps that are developed to be deterministic in theory, such as brain extraction, running the step twice on identical data should result in the same output. Having an output that differs between runs is problematic in terms of reproducibility, but not necessarily in terms of replicability, even if the output is only very slightly different, unless this is well documented. *TractoFlow* protects the user from this by carefully choosing which steps should be multi-threaded, which steps should be single-threaded, and by setting all random seeds. Having said this, if an expert user needs to

3.4. DISCUSSION

run *TractoFlow* multiple times to obtain multiple different tractograms for the same subject, it is also possible by changing the configuration file. The user can change the --seed option. This option changes the random seed generator using the number given by the user. Doing this, *TractoFlow* stops being fully reproducible. Nonetheless, aside from the reconstructed tractogram, most steps will still be reproducible. As seen in the results section (Table 3.2), the impact of a non-reproducible pipeline is small on further analyses (e.g. connectivity matrix and corpus callosum analysis). However, one needs to keep in mind that using *TractoFlow*, with a different random seed or with multi-threaded steps across runs, may impact the reproducibility of the results, which needs to be taken into consideration in any study. Moreover, users can use multiple random seeds to assure that results are replicable.

Probabilistic nature of algorithms In deterministic tractography, only the random seeding initialization can impact the reproducibility of results and, as mentioned in the previous paragraph, we choose to fix this random initialization. However, in the case of probabilistic tractography, there is more than the random seed initialization. By construction, the algorithm takes stochastic decisions as the tracking process is performed, which will lead to non-exact track segments if ran twice without careful parameter setting. This is expected and developed as such. Thus, one may be surprised that it is possible to retrieve the exact same output of two consecutive runs of probabilistic tracking. In *TractoFlow*, we decide to do so for full reproducibility. That is, two runs of the pipeline, ran on the same data, with the same parameters, will lead to the same outputs, even if a probabilistic tractography algorithm is used (this is the default). We realize that this may go against the probabilistic nature of the algorithm and the philosophy of probabilistic tractography. However, this is a deliberate choice. This is a tailored choice for clinicians and non-technical users in mind. Ultimately, if used in a clinical trial or audited by a regulatory agency, the pipeline will produce the exact same output, given the same data and same parameters. As in the previous paragraph, if the expert user wants a truly probabilistic output, with different probabilistic tractograms at every run, it is possible to do so by changing the configuration file. As seen in the results, even if tractography is probabilistic and no random seed is used (for a truly randomized process), the replicability of results is mostly the same in the majority of analyses performed (see Table 3.2).

3.4. DISCUSSION

Replicability of TractoFlow

By definition, even if a pipeline is reproducible and gives the same results across multiple runs, the replicability of results are not guaranteed. Replicability is a very important aspect of an algorithm or a pipeline. Across multiple random seeds, a processing pipeline can give non-replicable results. For *TractoFlow*, a form of a replicability was shown in Table 3.2. Even if no random seed is given (*TractoFlow-no-seed*), the mean CC is high for the majority of measures and maps. This does not guarantee replicability but is reassuring. However, replicability of *TractoFlow* could be impacted if one chooses suboptimal pipeline parameters. Replicability of measures not derived from tractography (such as diffusion maps or T1 maps) are not based on random seeds and are less impacted by potential suboptimal parameters. Tractography, however, uses random seeds and multiple other parameters such as the total number of seeds that could heavily impact replicability [Reid et al., 2020]. As demonstrated in Section 3.1, different random seeds (same as no-random-seed set) but the same number of tracking seeds do not have a strong impact on the correlation of measures derived from the whole tractogram, the corpus callosum density, the endpoints maps and the connectivity matrix. However, as demonstrated in [Reid et al., 2020], a too low number of seeds can severely impact the replicability of results. We therefore highly recommend *TractoFlow* users to not set the number of tracking seeds too low for whole brain tractography. The default value is 10 seeds per voxels, generating more or less 1 to 5 million streamlines, depending on the seeding mask. If a user asks for less than 1 million seeds, our results and conclusions may not hold, due to the probabilistic nature of tractography algorithms. This will be further studied as part of future work, where we could imagine a cross-validation across seeding and other parameters to ensure replicability.

3.4.2 Importance of speed and ease of use

TractoFlow can run on both a desktop and a High Performance Computer (HPC) without any modifications of the pipeline. A HPC and our Nextflow pipeline enables processing large number of subjects at the same time with only a single command. Using a container, tedious setup of libraries and processing environment becomes

3.4. DISCUSSION

effortless. The container image is simply given as input to the Nextflow pipeline. This approach potentially saves hours of setup on HPC and desktop for multiple libraries and packages used by *TractoFlow*. Installing *TractoFlow* is reduced to two steps: i) install Nextflow and Singularity. ii) Download the container and *TractoFlow*. Hence, only 4 commands are required to install the pipeline on a desktop or a HPC. Moreover, if the HPC supports it, the pipeline can run on multiple nodes, the number of subjects ran at the same time is larger and the runtime is reduced. This feature depends on the setup of the HPC, but is usually enabled effortlessly in Nextflow. Moreover, the benchmarking shows the reproducibility of runtime. This runtime reproducibility is important in HPC context when a walltime, a maximum runtime value, must be set before launching the pipeline. An example of typical run command on HPC is available on the *TractoFlow* website (<https://tractoflow-documentation.readthedocs.io>)

In our experience and in our own lab, we recommend the 100% reproducible version for a HPC use, as Nextflow is very good at optimizing job dispatching to maximize threads used in the processing. Since the number of threads is typically much higher than on a personal desktop, this does not affect runtime dramatically. On the other hand, if the pipeline is running on a personal desktop, we recommend the default parameters, which leads to 98% tractogram reproducibility in a faster time.

3.4.3 Ordering of pipeline processing steps

Using Nextflow, the pipeline is easy to modify and upgrade over time. In Supplementary Materials, an example of the code of the DWI denoising task in the *TractoFlow* Nextflow pipeline is shown. As previously introduced, our denoising method does not support Rician bias. Our denoising can be easily replaced by another one supporting the Rician bias in the *script* scope (see example of a *TractoFlow* process in Supplementary materials), such as non-local means and Non-Local Spatial and Angular Matching (NLSAM) [Descoteaux et al., 2008; St-Jean et al., 2016]. Denoising techniques robust to Rician noise and spatially-varying noise, such as NLSAM, typically require more assumptions about the data (number of coils used, unmasked

3.4. DISCUSSION

background in the image), which make them less scalable across large databases with multiple subjects, scanner types, and sites. However, as these techniques evolve, become more robust and more efficient, they could easily be integrated in the *TractoFlow* pipeline.

A *Gibbs Ringing Correction* task must be added to the pipeline in the future. The MRtrix command *mrdegibbs* [Kellner et al., 2016] must be tested on multiple datasets to check the reproducibility of the command and the efficiency in terms of results and runtime. On our test datasets, Gibbs ringing was rarely visible.

Moreover, fODFs are currently computed using a classical CSD approach implemented in Dipy. This was chosen as it supports both multi-shell and single-shell acquisition as input [Garyfallidis et al., 2014b]. If multi-b-value data is provided, all data is used to fit the spherical harmonics approximation of the signal, essentially making a linear projection on the average b-value shell in q-space. This was shown to be slightly better or equal to choosing a single b-value [Garyfallidis et al., 2014b]. However, other cutting-edge and more optimal methods exist, such as multi-tissues multi-shells CSD [Jeurissen et al., 2014] or three tissues single shell [Dhollander et Connolly, 2016]. As for the DWI denoising, the command used can be easily modified to support a more cutting-edge fODF processing. Multi-shell multi-tissue methods support is part of future work and will be available in *TractoFlow*.

Multiple tasks can be skipped in *TractoFlow*. For example, the first T1 processing step is denoising. Even if the SNR of the T1 weighted image is high, the denoising step is activated by default. However, it is possible to turn off the denoising step. In our experience, the denoising step improves the tissue segmentation step needed for the tractography step [Coupé et al., 2008; Manjón et al., 2010].

Tractography is the last processing step of the pipeline. It was a deliberate choice to stop processing at fiber tracking. Separate Nextflow pipelines are currently under construction for fiber bundling, tractometry, statistics, and more. On the other hand, tractography could also become optional in the *TractoFlow* pipeline if, for example, users are only interested in DTI/fODF measures. The possibility to give multiple random seed numbers will also be added to allow generating multiple tractograms for each subject.

3.5. CONCLUSION

3.4.4 Future use of *TractoFlow*

To promote open science, *TractoFlow* will be available on CBRAIN [Sherif et al., 2014]. CBRAIN is a cloud service to process data, similar to Brainlife. In Brainlife, some pipeline exists to process tractography [Avesani et al., 2019].

Some large datasets such as the UK Biobank [Sudlow et al., 2015] dataset will be processed with our *TractoFlow* pipeline. The pipeline will run on Compute Canada HPC on multiple nodes. Moreover, it is part of future work to replace some processing steps of the pipeline using machine learning algorithms. The T1 brain extraction and the registration [Balakrishnan et al., 2018] steps can be accelerated, improved and made more reproducible with a machine learning algorithms.

Moreover, a quality check (QC) and quality assurance (QA) pipeline is in development to evaluate the results computed from this pipeline. This QC/QA pipeline will be a Nextflow pipeline and will generate HTML reports for each step of the processing pipeline presented in this paper. The reports contain screenshots, statistics and basic outlier detection routine implemented at every critical step of the pipeline.

3.5 Conclusion

We proposed a new Nextflow pipeline to robustly and efficiently process dMRI datasets (big or small), from raw DWI to tractography, with little to no setup, thanks to the use of a Singularity container. The container and Nextflow parameterization of all steps ensure the reproducibility at 98% of the results over time. Moreover, the pipeline is fast: i) 17 hours for 30 subjects with a standard 2mm isotropic DWI with 64 directions (instead of 36 hours for the same steps in Bash) and ii) 25 hours for 105 subjects from HCP dataset. If a high performance computer is available, we highly recommend running the pipeline with the 100% reproducible configuration, with a 30% slower runtime. The non-reproducibility of a "standard" pipeline can impact analysis, bias results over time and, as a consequence, make dMRI quantitative analysis difficult to use for clinical trials. Our new *TractoFlow* dMRI processing pipeline is a first step towards robust, fast and reproducible white matter analysis, which is available here (<https://github.com/scilus/tractoflow>).

3.6. ACKNOWLEDGEMENTS

3.6 Acknowledgements

We thank Jon Haitz Legarreta, SCIL members and collaborators for their proofreading and testing. A special thank you to MITACS for funding this work through the Mitacs Accelerate program. Thank you to the Neuroinformatics Chair of the Sherbrooke University which helped push forward neuroscience research.

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

3.7 Annexe A: TractoFlow-ABS (segmentation basée sur un atlas)

Cette annexe contient le manuscrit de TractoFlow-ABS. Ce manuscrit est identique à celui soumis à BioRxiv et est accessible en ligne.

TractoFlow-ABS (Atlas-Based Segmentation)

Guillaume Theaud^{1,2}, Jean-Christophe Houde^{1,2}, Arnaud Boré¹, François Rheault¹, Felix Morency², Maxime Descoteaux^{1,2}

¹Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Université de Sherbrooke, Canada.

²Imeka Solutions Inc, Sherbrooke, Canada.

Abstract

In Diffusion MRI (dMRI), pathological brains are a challenge for tractography processing, where most pipelines are not robust to white matter lesions. Intensity of white matter lesions on T1 images can have similar contrasts to gray matter tissue, which leads to misclassifications or “holes” in the white matter mask. These holes produce premature stop for tracking algorithms. To handle these issues, we developed *TractoFlow-ABS* (Atlas-Based Segmentation). *TractoFlow-ABS* uses the *Freesurfer* atlas to compute tissue masks instead of *FSL fast* in standard *TractoFlow*. *TractoFlow-ABS* is therefore a derived version of *TractoFlow* that is robust to white matter anomalies such as hyperintensities and lesions.

Introduction

White matter can be affected by multiple types of lesions due to aging and multiple sclerosis, amongst other diseases. In the field of diffusion MRI, these lesions can affect DWI processing and more precisely the tractography step [Eddé et al. \[2020b\]](#); [Theaud et al. \[2017\]](#). In order to do the best processing as possible, a version of *TractoFlow*

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

Theaud et al. [2020b] was developed for brains where the usual T1 segmentation step fails. Compared to *TractoFlow*, *TractoFlow-ABS* uses Freesurfer to compute tissue masks instead of *fast* from FSL. Lesion instensities on T1 images are similar to gray matter tissue, which leads to misclassifications from *fast*. Using Freesurfer allows to have a better tissue classification, which then results in better tracking masks and a better tractogram. Otherwise, the tractography process stops prematureraly due the holes and the misclassified gray matter voxels in the deep white matter.

Methods

TractoFlow-ABS is based on *TractoFlow* Theaud et al. [2020b].

Pipeline inputs *TractoFlow-ABS* requires a Freesurfer Fischl [2012] output computed from the original T1 in native space. Then, the pipeline takes as input: the diffusion weighted images, T1 weighted image, b-values and b-vectors, wmparc and aparc+aseg from Freesurfer. As in *TractoFlow*, if available, the pipeline accepts a reversed phase encoded b=0 image. These input files are illustrated in Figure 3.6.A.

Diffusion-weighted images (DWI) tasks The DWI tasks are the same as presented in the original *TractoFlow* paper Theaud et al. [2020b]. The steps are illustrated in Figure 3.6.B.

T1-weighted image tasks T1-weighted image tasks are similar to *TractoFlow* except for the tissue maps and the tracking maps steps, as seen in 3.6.C. As said in the introduction, with aging or multiple sclerosis, white matter lesions appear and can impact results of tractography algorithms by creating holes in the tracking mask. In order to fill in the holes due to white matter lesions, some Freesurfer tasks are added to *TractoFlow-ABS*. It is important to point out that one could decide to use this strategy for healthy brains.

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

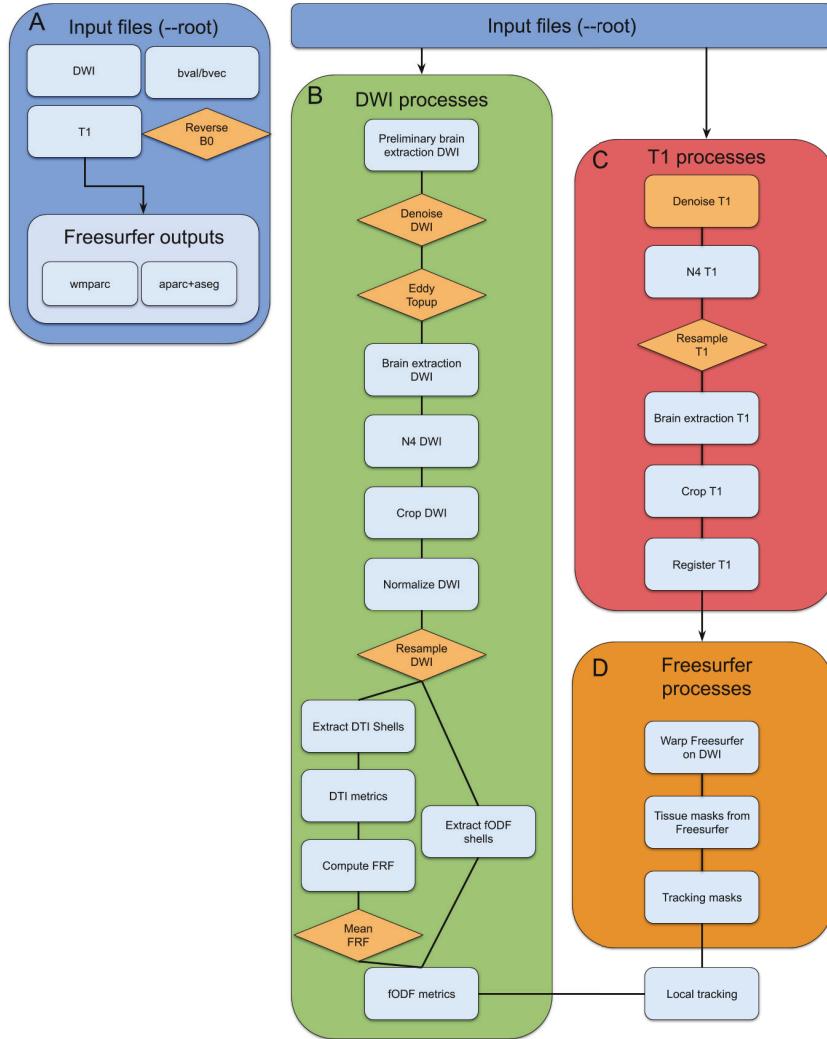


Figure 3.6 – The graph of processes of the *TractoFlow-ABS* pipeline. In A (blue), the input files required to run the pipeline. In B (green), the DWI processes that take the DWI, the b-values/b-vectors files and the reversed phase encoded b=0 image. In C (red), the T1 processes that take the T1-weighted image as input. In D, the Freesurfer processes that take wmparc and aparc+aseg. In orange, all processes or images that are optional.

Freesurfer tasks Freesurfer tasks consist of 3 steps (3.6.D). First, Freesurfer wmparc and aparc+aseg output files are warped on the DWI using the nonlinear transformation from the T1-to-Diffusion registration step, with nearestneighbor interpolation.

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

Then, WM (white matter), GM (gray matter), CSF (cerebral spinal fluid) and nuclei masks are extracted from the Freesurfer images combining the appropriate labels (see Figure 3.7). Finally, tracking and seeding masks are created.

WM	GM	CSF	Deep Nuclei
wmparc sub -> corpus callosum	wmparc DK	wmparc sub -> lateral ventricle	wmparc sub -> thalamus
aparc sub -> white matter	wmparc sub -> cerebellum cortex	wmparc sub -> inferior lateral ventricle	wmparc sub -> putamen
wmparc sub -> brain-stem		wmparc sub -> cerebrospinal fluid	wmparc sub -> pallidum
aparc sub -> ventraldc		wmparc sub -> third ventricle	wmparc sub -> hippocampus
			wmparc sub -> caudate
			wmparc sub -> amygdala
			wmparc sub -> accumbens

Available labels:

- wmparc desikan-killiany (wmparc DK)
- wmparc subcortical (wmparc sub)
- aparc+aseg subcortical (aparc sub)

Figure 3.7 – Details of Freesurfer label combining.

Tracking task For *TractoFlow-ABS*, the tracking algorithm used is the local tracking [Descoteaux et al. \[2009\]](#), as opposed to the particle filter tractography (PFT) algorithm used in *TractoFlow*, which requires probabilistic tissue maps. As in *TractoFlow*, step size, number of seeds per voxel, deterministic or probabilistic algorithms can be selected by the user with command-line options.

Results

In this part, *TractoFlow* and *TractoFlow-ABS* are compared on a simple illustrative example of tissue maps and tractography output of the two pipelines using a subject from the ADNI database.

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

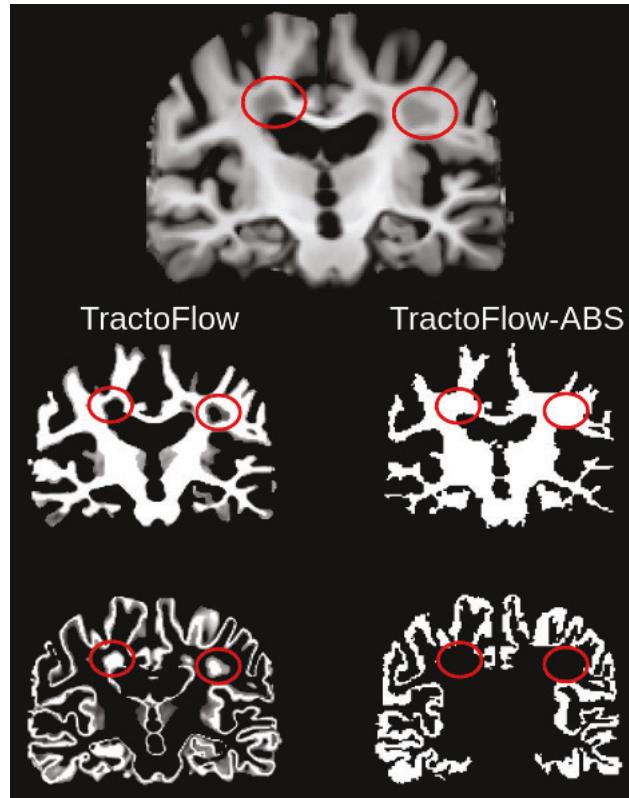


Figure 3.8 – In red circles, lesions locations. In the left column, tissue maps results from *TractoFlow*. In the right column, tissue maps from *TractoFlow-ABS*

Tissue maps comparisons Tissue maps segmented from *TractoFlow* are impacted by the WM lesions. Lesions are classified as GM instead of WM, as seen in Figure 3.8. This misclassification has a big impact on tracking masks, which are derived from these tissue maps. Impact on tractography will be seen in the next section.

With *TractoFlow-ABS*, this misclassification is solved by the freesurfer atlas, and the WM lesions are classified as WM and not GM. This improvement will permit the tractography algorithm to explore this region and reconstruct pathways through these lesions, if coherent local orientations are present (as seen in Figure 3.9).

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

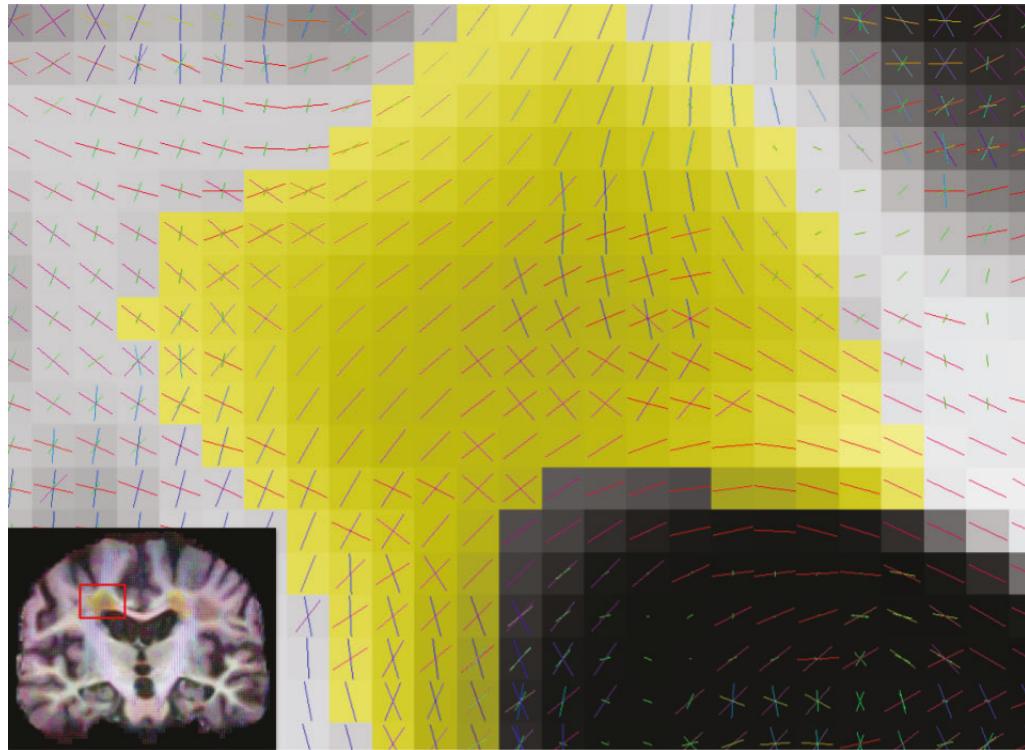


Figure 3.9 – In yellow, a white matter lesion. Local orientations in the lesions are coherent. Local tractography can thus reconstruct pathway through this lesion.

Tractography comparisons As previously mentioned, if holes are present in tracking masks, tractography algorithms cannot track in this region. With *TractoFlow*, the lesions create GM voxels in the middle of the deep WM, which makes the tracking algorithm i) allowed to stop because there are falsely labeled GM voxels, and ii) prevents the tracking algorithm to explore through that region of WM. For example, Figure 3.10 shows a part of the corpus callosum segmented from the *TractoFlow* and *TractoFlow-ABS* tractogram. The extracted corpus callosum from *TractoFlow* contains broken streamlines by the lesions and lacks a large number of commissural streamlines, reconstructed by *TractoFlow-ABS*, going to the lateral left and right cortices.

3.7. ANNEXE A: TRACTOFLOW-ABS

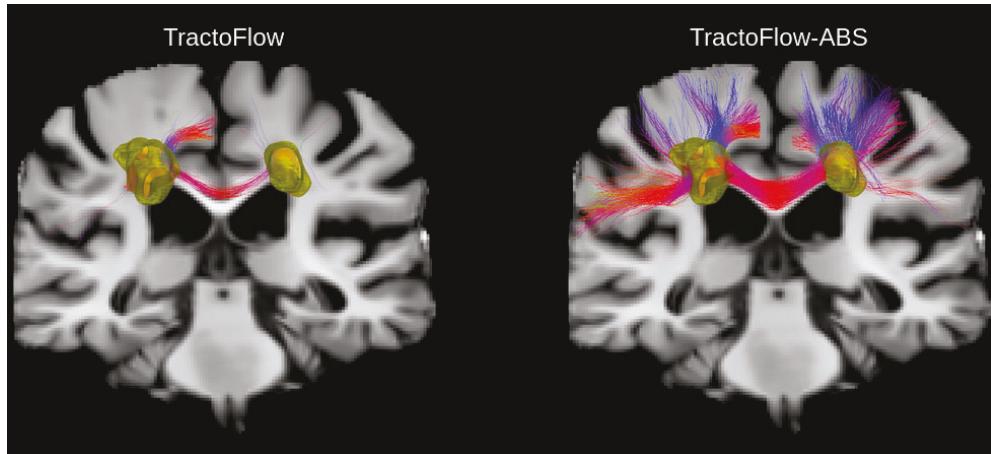


Figure 3.10 – The corpus callosum extracted from *TractoFlow* and *TractoFlow-ABS* tractograms showed in a coronal slice view. In yellow, WM lesions are shown.

Conclusion

TractoFlow-ABS uses the Freesurfer atlas to compute its tracking mask. As a result, in datasets with WM lesions, it is able to reconstruct a better WM mask, which allows tractography to track through the WM lesions if coherent local orientations exist. This improvement is thus mostly due to better tissue maps that come from the Freesurfer atlas. It is important to say that if one prefers the Freesurfer white matter segmentation than the FSL fast segmentation, it is possible to run this pipeline on healthy brains as well. *TractoFlow-ABS* is available on Github under license (<https://github.com/scilus/TractoFlow-ABS>).

Chapitre 4

DORIS : un algorithme de segmentation en apprentissage profond 10 classes basé sur l'IRM de diffusion adapté pour améliorer la tractographie anatomiquement contrainte

Résumé

La tractographie anatomiquement contrainte est basée sur des cartes de segmentation. Ces cartes sont souvent extraites à partir d'acquisition structurelle telle que la T1 et ensuite recalées dans l'espace de l'acquisition de diffusion. Même si aujourd'hui les algorithmes de segmentation et de recalage sont très performants, les résultats obtenus comportent des imprécisions pouvant affecter le processus de tractographie. En effet, les algorithmes de segmentation ont souvent de la difficulté à gérer correctement le volume partiel entre différents tissus. De plus, malgré la performance des algorithmes de recalage, les voxels sont rarement parfaitement alignés. C'est pour ces raisons que nous proposons **DORIS**, un algorithme de segmentation en apprentissage

profond basé sur l'IRM de diffusion uniquement. DORIS prédit 10 classes différentes de tissus : la matière blanche, la matière grise, les ventricules, le liquide cérébrospinal, et 6 noyaux gris centraux (putamen, pallidum, hippocampe, caudé, amygdale et thalamus). Le but de DORIS étant d'améliorer la tractographie anatomiquement contrainte, une évaluation des cartes de segmentation et de tractogrammes basés sur DORIS sera effectuée. À travers ces évaluations, nous démontrerons que DORIS est rapide, précis, reproductible et améliore la tractographie en produisant des faisceaux plus longs avec moins de faux positifs.

Contributions de la publication

- Présentation de DORIS, un algorithme de segmentation en apprentissage profond 10 classes basé sur l'IRM de diffusion.
- Amélioration de la tractographie grâce à l'utilisation de DORIS.
- Support de données de sujets sains et âgés ayant une acquisition de type clinique.

Contributions des auteurs

- Développement et écriture du manuscrit (Guillaume Theaud, Maxime Descoteaux)
- Traitement des données (Guillaume Theaud, Matthieu Dumont)
- Participation au développement du code (Mauro Zucchelli, Samuel Deslauriers-Gauthier, Clément Zotti)
- Révision du manuscrit (Pierre-Marc Jodoin, Maxime Descoteaux, Manon Edde)
- Approbation du manuscrit (tous les auteurs)
- Supervision du projet (Maxime Descoteaux)

Commentaires

Ce projet est apparu lors du développement du pipeline TractoFlow. En effet, lors du développement de TractoFlow, je me suis rendu compte que nous avions peu de possibilités pour obtenir une carte de reconstruction pour la tractographie basé

uniquement sur la diffusion. Afin d'obtenir un masque de reconstruction basé sur la diffusion, un seuillage de la carte d'anisotropie fractionnelle était conseillé. Cependant, ce seuillage comporte beaucoup de défauts, comme la présence de trous dans le masque de reconstruction, et n'est pas adapté à la tractographie anatomiquement contrainte. L'idée de faire un algorithme de segmentation adapté à la tractographie et basé uniquement sur la diffusion est donc née. Le développement de cet algorithme, le traitement des images, l'assurance qualité ainsi que le temps d'apprentissage ont été un gros défi. En effet, ce projet aura pris environ 15 000 heures CPU, 2 000 heures GPU, 4Tb de stockage ainsi que 50 heures d'assurance qualité manuelle. L'article a été soumis à *Frontiers in Neuroimaging Brain Imaging Methods* le 11 avril 2022 et est actuellement en revue. Comme cela sera discuté dans la section 5.2.1, une preuve de concept d'un DORIS supportant les lésions a été développée afin de répondre aux besoins du milieu appliqué et clinique.

DORIS: a diffusion MRI-based 10 tissue class deep learning segmentation algorithm tailored to improve anatomically-constrained tractography

Guillaume Theaud^{1,2}, Manon Edde¹, Matthieu Dumont², Clément Zotti², Mauro Zucchelli⁴, Samuel Deslauriers-Gauthier⁴, Rachid Deriche⁴, Pierre-Marc Jodoin^{3,2}, Maxime Descoteaux^{1,2}, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

¹Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Université de Sherbrooke, Canada.

²Imeka Solutions Inc, Sherbrooke, Canada.

³Videos & Images Theory and Analytics Laboratory (VITAL), Université de Sherbrooke, Canada

⁴Athena Project-Team, Inria Sophia Antipolis - Méditerranée, Université Côte D'Azur, France.

Keywords: Diffusion Magnetic Resonance imaging, Tractography, Anatomical constraints, Image Segmentation, Machine Learning

Abstract

Modern tractography algorithms such as anatomically-constrained tractography (ACT) are based on segmentation maps of white matter (WM), gray matter (GM) and cerebrospinal fluid (CSF). These maps are generally estimated from a T1-weighted (T1w) image and then registered in diffusion weighted images (DWI) space. T1w registration to diffusion space and partial volume estimation are challenging and rarely voxel-perfect, which impacts the quality of the anatomical priors injected in the tractography process. On the other hand, even if FA-based tractography is possible without T1 registration, the literature shows that this technique suffers from multiple issues such as holes in the tracking mask and a high proportion of generated broken and anatomically implausible streamlines. Therefore, there is an important need for a tissue segmentation algorithm that works directly in native diffusion space. We propose **DORIS**, a DWI-based deep learning segmentation algorithm based on a DenseUnet model. DORIS outputs 10 different tissue classes including WM, GM, CSF, ventricles and

6 other subcortical structures (putamen, pallidum, hippocampus, caudate, amygdala, thalamus). DORIS was trained and validated on a wide range of subjects, including 1000 individuals from 22 to 90 years old from clinical and research DWI acquisitions, from 5 public databases. In the absence of a "true" ground truth in diffusion space, DORIS used a silver standard strategy from Freesurfer output registered onto the DWI. This strategy is extensively evaluated and discussed in the current work. Segmentation maps provided by DORIS are quantitatively compared to Freesurfer and FSL-fast and the impacts on tractography evaluated. Overall, we show that DORIS is fast, accurate, and reproducible, and that DORIS-based tractograms produce bundles with a longer mean length and fewer anatomically implausible streamlines.

4.1. INTRODUCTION

4.1 Introduction

Diffusion MRI is often used to explore structural brain connectivity using tractography. Tractography algorithms use orientation fields [Descoteaux, 2008; Jeurissen et al., 2014; Kreher et al., 2005; Peled et al., 2006; Pierpaoli et Bassar, 1996; Tournier et al., 2007] to reconstruct the main white matter pathways of the brain. Moreover, tractography algorithms are mostly based on tracking masks to guide the algorithm where it is allowed to go and where it should stop. The easiest way to obtain a tracking mask is by thresholding the DTI fractional anisotropy (FA) map [Chamberland et al., 2014; Côté et al., 2013; Farquharson et al., 2013; Jeurissen et al., 2019; Vanderwegen et al., 2020], and this is usually recommended for pathological brains [Theaud et al., 2019b; Vanderwegen et al., 2020]. However, this thresholding does not support 3-way crossing areas resulting in holes in the tracking mask and can introduce biases in further analyses such as along tract-profiling and tractometry [Bells et al., 2011; Cousineau et al., 2017]. In addition, since FA-based tracking cannot enforce anatomical constraints, it is known to suffer from broken streamlines that terminate prematurely in the white matter (WM). FA-based tracking also suffers from anatomically implausible streamlines that wrongly go through gray matter (GM) and cerebrospinal fluid (CSF) voxels [Girard et al., 2014]. This is why nowadays, it is often recommended to use anatomical constraints to ensure streamlines reach GM, subcortical structures, or exit the brainstem, and not terminate in CSF voxels [Girard et al., 2014; Smith et al., 2012]. This gave birth to the family of "*anatomically-constrained tractography (ACT)*" algorithms based on more precise masks of WM, GM and CSF [Aydogan et Shi, 2020; Girard et al., 2014; Smith et al., 2012]. More recently, surface-enhanced tractography (SET) [St-Onge et al., 2018, 2021] was proposed to further improve ACT. SET is also based on the same paradigm as ACT but adds another constraint using the cortical surface mesh to initialize tracking and enforce the ending streamline segment orthogonal to the cortex.

Adding a layer of anatomical prior has obvious benefits but also comes with its computational challenges, as an error in this prior often leads to inadequate or suboptimal tractography. Hence, in principle, all algorithms based on ACT or SET require voxel-perfect tissue segmentation in diffusion space to work optimally. Currently, tis-

4.1. INTRODUCTION

sue segmentation algorithms such as FSL-fast [Zhang et al., 2001], Atropos [Avants et al., 2009] or Freesurfer [Fischl, 2012] are based on T1- or T2-weighted images and thus, always require a registration step to bring the segmented tissue maps into diffusion space. This registration step is not perfect and is sensitive to preprocessing steps such as brain extraction [Chen et al., 2019]. It is also a step that can take multiple hours (from 1 to 10 hours), depending on the tool used. Additionally, just like registratiobn algorithms, structural segmentation algorithms, despite spectacular improvements over the past couple of years, are not voxel-perfect wither everywhere in the brain. Segmentation errors often occur in partial volume voxels between tissues (e.g. WM-GM partial volume) and in nuclei extraction. Partial volume effects, nuclei not segmented, or registration errors can thus have a negative impact on tractography algorithms. For example, tractography can be incorrectly allowed to end streamlines in partial volume near the ventricles due to segmentation errors and/or registration inaccuracies in that area. Moreover, the absence of nuclei boundaries allow tracking to go through them without meeting a stopping criterion. Furthermore, the registration issues impact endpoints of streamlines and forbid streamlines to traverse narrow WM corridors such as around the insula, external capsule and other deep structures. As a result, further analysis such as tractometry can be biased and accumulate undesired errors along streamlines.

Diffusion MRI segmentation To address the above T1w registration and segmentation issues in the context of ACT, diffusion-based segmentation algorithms have started to appear in the literature. Recently, Zhang et al. [2021] developed a deep learning algorithm to segment dMRI into WM/GM/CSF classes. The model was trained, validated and tested on 190 young subjects (under 40 years old) from 5 databases Casey et al. [2018]; Garza-Villarreal et al. [2021]; Glasser et al. [2013]; Tong et al. [2020]. In addition, it required a multi-shell dMRI acquisition to extract kurtosis features [Jensen et Helpern, 2010; Steven et al., 2014], which could be considered a limitation as such technique cannot work on single-shell clinical dMRI acquisitions. On the other hand, Little et Beaulieu [2021] created an algorithm to segment the GM ribbon based on a combination of fractional anisotropy from DTI and the powdered average DWI from a single-shell diffusion acquisition. Their method was designed to quantify DTI measures under the cortex in a young and healthy cohort of 15 adults.

4.1. INTRODUCTION

Hence, these two segmentation algorithms were not meant to enhance tractography. Moreover, these two algorithms were developed only on subjects under 40 years of age and could thus be misadapted for elderly subjects with larger ventricles, brain atrophy, and white matter hyperintensities. Furthermore, both the Little et Beaulieu [2021]; Zhang et al. [2021] methods did not fully manage deep nuclei, which are very important in tractography to retrieve bundles that connect cortical GM to nuclei such as the optic radiations, amongst others. Other DWI-based segmentation algorithms permit to extract a 3-class WM/GM/CSF segmentation [Battistella et al., 2017; Cheng et al., 2020; Ciritsis et al., 2018; Li et al., 2006; Liu et al., 2007; Nie et al., 2018; Saygin et al., 2011; Visser et al., 2016; Wang et al., 2020; Yap et al., 2015; Ye et al., 2012; Zhang et al., 2015] but, as the two methods previously presented, they are not adapted to enhance the tractography.

Contributions of our work To address the aforementioned issues, we present DORIS: a novel diffusion MRI-based 10 tissue class deep learning segmentation algorithm tailored to improve anatomically-constrained tractography. DORIS is based on a DenseUnet model [Kaku et al., 2019], a convolutional neural network composed of dense blocks in the encoder and decoder path. DORIS is trained and validated on 1,000 subjects from 22 to 90 years old with single and multi-shell acquisitions from 5 databases. In the absence of a "true" ground truth in diffusion space, DORIS uses a silver standard strategy from Freesurfer [Fischl, 2012] output registered onto the DWI. Even if not a perfect ground truth or gold standard, this strategy will be extensively evaluated and discussed later. To train our DenseUnet model, we test several different potential diffusion-based features as input. We test 5 DTI- and HARDI-derived measures as input channel and also test 3 other input channel variants including rotation invariant features [Zucchelli et al., 2020], DTI and spherical harmonic measures. These 4 input channel variants highlight the possibility of using single and/or multi-shell acquisitions and easily add DORIS in a dMRI processing pipeline. DORIS predicts a total of 10 tissue class labels: the WM, the GM, the ventricles, the CSF around the brain and 6 subcortical regions (putamen, pallidum, hippocampus, caudate, amygdala, thalamus). In summary, this work presents: i) a large training and validation set covering a wide range of DWI acquisitions and ages, ii) an extensive testing of optimal diffusion measures that drive the DenseUnet algo-

4.2. METHOD

rithm, iii) a quantitative evaluation of DORIS against Freesurfer and FSL-fast, iv) speed acceleration compared to well-known segmentation algorithms, and v) qualitative and quantitative anatomically-constrained tractography benefits.

4.2 Method

4.2.1 Datasets

Training and validation datasets come from the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), the Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI), the Human Connectome Project (HCP-1200) and the UK Biobank databases.

Table 4.1 – Datasets (training, validation or testing set), age distribution, number of subjects, b-value, number of directions and resolution in mm³ isotropic (excepted ADNI) for ADNI, PPMI, HCP, UKBiobank (UKB) and Penthera3T (P3T).

Database	Usage	Age range	Nb subjects used	b-value(s)	Nb dirs	Resolution
ADNI	train/valid/ testing*	60-90	250	1000	41	1.3x1.3x2.7
PPMI	train/valid	35-80	250	1000	64	2
HCP	train/valid/ testing*	22-35	250	1000,2000,3000	90,90,90	1.25
UKB	train/valid	40-69	250	1000,2000	50,50	2
P3T	testing	24-30	72**	300,1000,2000	8,32,60	2

* For illustration and example purpose.

** 12 subjects were scanned six times (two sessions with three scans per session).

ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by Principal Investigator Michael W. Weiner, MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of mild cognitive impairment (MCI) and early Alzheimer’s

4.2. METHOD

disease (AD). Data were also obtained from the Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI) database (www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data). HCP-1200 data is described in [Glasser et al., 2013] and information about UK Biobank database can be found at www.ukbiobank.ac.uk. As seen in Table 4.1, these databases cover a wide range of ages (22-90 years old). A total number of 1,000 subjects were used for training and validation sets, 750 subjects for training and 250 for validation.

Penthera3T database [Paquette et al., 2019] was selected to evaluate DORIS in test-retest and evaluate the reproducibility of the segmentation. Penthera3T is a test-retest database containing scans of 12 subjects from 24 to 30 years old. Each subject was scanned 6 times (two sessions of three scans per session) for a total of 72 acquisitions. Moreover, some subjects from ADNI and HCP will be used to gauge the performance of DORIS and the impact it has on the tractography.

4.2.2 Data processing

Data processing was mostly done using Nextflow pipelines [Di Tommaso et al., 2017; Kurtzer et al., 2017]. Train, validation and test sets were preprocessed using the TractoFlow pipeline [Theaud et al., 2020b] with its default parameters. B-values below $1,200 \text{ s/mm}^2$ were used for DTI metrics while fiber orientation distribution function (fODF) metrics were computed with b-values above 700 s/mm^2 . The fODF were generated using a spherical harmonics order of 8, the same fiber response function [Descoteaux, 2008] for all the subjects $(15, 4, 4) \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ and with all the shells that required the previously presented requirement. Freesurfer [Fischl, 2012] was used on the raw T1 weighted images. Further details on Freesurfer are provided in section 2.5.

The data processing pipeline is illustrated in Figure 4.1.A. Data generated by TractoFlow [Theaud et al., 2020b] and Freesurfer [Fischl, 2012] were manually verified using a quality control (QC) step with dmriqc flow https://github.com/scilus/dmriqc_flow. Full data processing took 15,000 CPU hours, 2,000 GPU hours and 4 Tb of storage. Manual quality control took the authors 50 hours of work.

4.2. METHOD

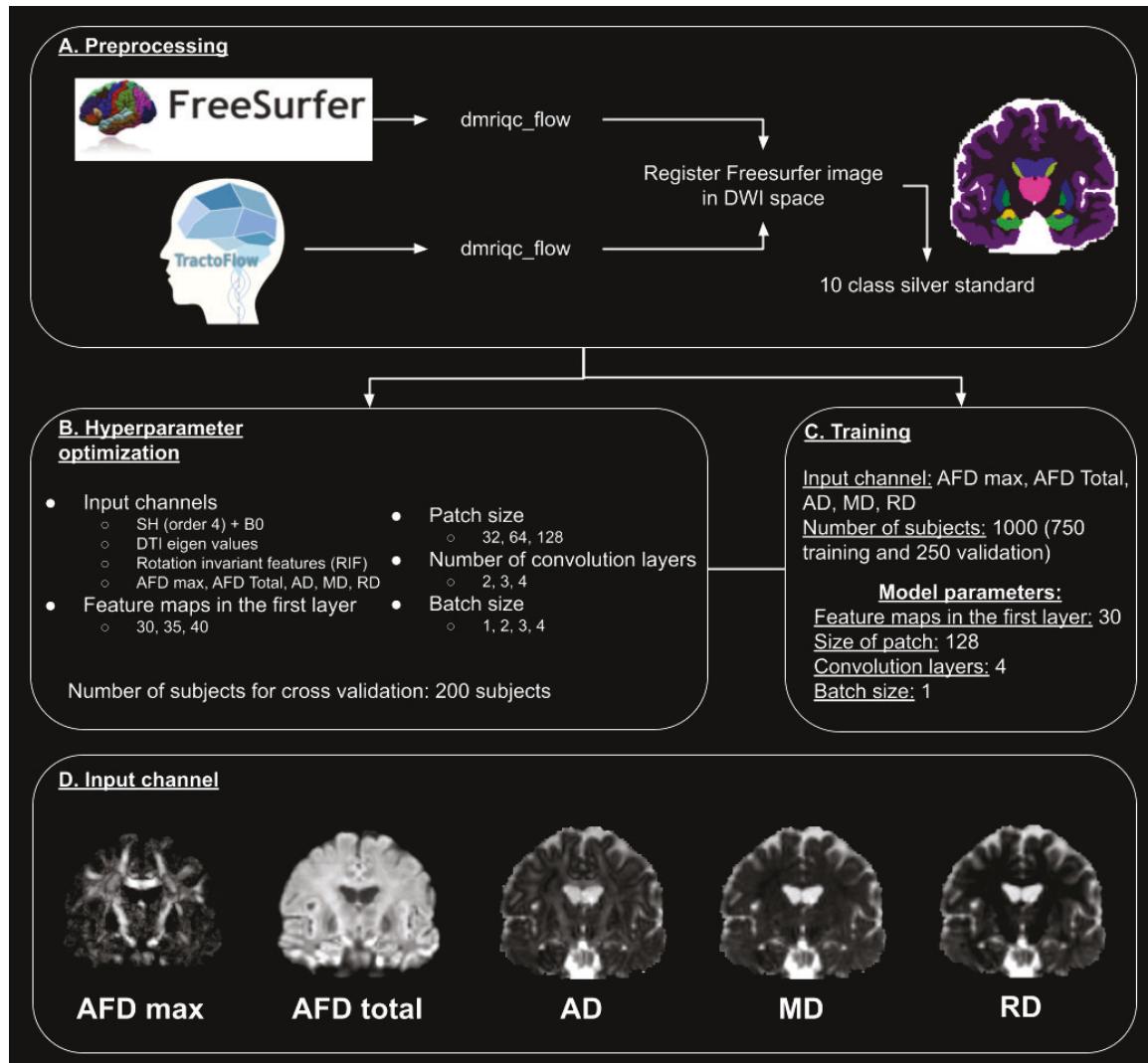


Figure 4.1 – Overview of the DORIS processing pipeline. Section A represents the preprocessing pipeline used for training, validation and test datasets. Section B illustrates the hyperparameter optimization and input channel selection. Section C describes the training process. Section D illustrates the 5 images used as input channel.

4.2.3 Model

DenseUNet is the deep neural network on which Doris is built upon [Kaku et al., 2019]. This model architecture was selected due to its excellent segmentation capabil-

4.2. METHOD

ties as reported in [Kaku et al. \[2019\]](#). For DORIS, we replaced ReLU by LeakyReLU and, due to memory constraints, image patches were used instead of the full image. In addition, we used exponential logarithmic loss [\[Wong et al., 2018\]](#) developed for unbalanced labels and small structures. This loss is defined as:

$$L_{Exp} = w_{Dice} L_{Dice} + w_{CE} L_{CE}, \quad (4.1)$$

with w_{Dice} and w_{CE} being weights for the Dice loss L_{Dice} and the cross entropy loss L_{CE} . The learning rate is 0.0001 and data augmentation (rotation, scaling, shearing, and axis flip) was used on the training dataset (value ranges for rotation, scaling and shearing are available in supplementary materials). Training of the Dense-UNet went on for 163 epochs before it was stopped by an early stopping criterion.

4.2.4 Hyperparameter optimisation

We optimized 5 hyperparameters listed in figure [4.1.B](#). This includes four different input channels i.e.:

1. DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) fitted with spherical harmonics (SH) of order 4 with b_0 concatenated (to add the non-diffusion T2w contrast). This image is a simplified representation of the DWI.
2. The 6 eigenvalues of the tensor matrix from DTI fit. The eigenvalues are the rotation invariant features of the diffusion tensor.
3. The rotation invariant features (from $b=1000 \text{ s/mm}^2$ DWI) [\[Zucchelli et al., 2020\]](#) of the spherical harmonics. These are the 4th-order HARDI shape representation equivalent of the DTI eigenvalues.
4. Four DTI- and HARDI-derived measures that include maximum and total apparent fiber density (AFD max and AFD Total), the DTI axial diffusivity (AD), mean diffusivity (MD) and radial diffusivity (RD). As pointed by [\[Chamberland et al., 2019a\]](#), these 4 diffusion measures are good representative features that maximize the variance of the dMRI data using principal component analyses (PCA).

4.2. METHOD

These images were selected because of the straightforwardness of computing them with public open-access software and because they can be extracted from any single-shell DWI acquisition, which make it more suitable for future translation to a wide range of applications.

We also optimized the number of feature maps in the first layer (30, 35, and 40), the patch size (32x32x32, 64x64x64, and 128x128x128), the number of convolution layers (2, 3, and 4) as well as the batch size (1, 2, 3, and 4). These hyperparameters were optimized with data of 200 subjects from the dataset previously described.

The hyperparameter search revealed that the best input channel to use is the 4D image made of AFD max, AFD Total, AD, MD and RD images [Chamberland et al., 2019a]. A representative illustration of these 5 images is shown in figure 4.1.D. The best number of feature maps in first layer is 30, the best patch size is 128, the best number of convolution layers is 4 and the best batch size is 1. The summary of this optimization is shown in figure 4.1.C.

4.2.5 Silver standard

Since the notion of a "true" ground truth (or gold standard) is unavailable in diffusion space, we used Freesurfer [Fischl, 2012] to create our "reference maps" in diffusion space, or what we prefer to call our **silver standard**. As illustrated in figure 4.2.A, the native T1-weighted images were first processed by Freesurfer 6.0 to generate wmparc and aparc+aseg images, which were then registered in diffusion space using an ANTs registration operation (the exact command is available in the supplementary materials) [Avants et al., 2009]. The registration used a nearest neighbor interpolation and an affine + non-linear SyN warping transformations from the Tractoflow output. Next, we concatenated Freesurfer labels from these registered wmparc and aparc+aseg images to create our **silver standard** reference maps with the following 10 labels: 1) white matter, 2) gray matter, 3) ventricles, 4) putamen, 5) pallidum, 6) hippocampus, 7) caudate, 8) amygdala, 9) thalamus, 10) CSF around the brain, as seen in figure 4.2.

4.2. METHOD

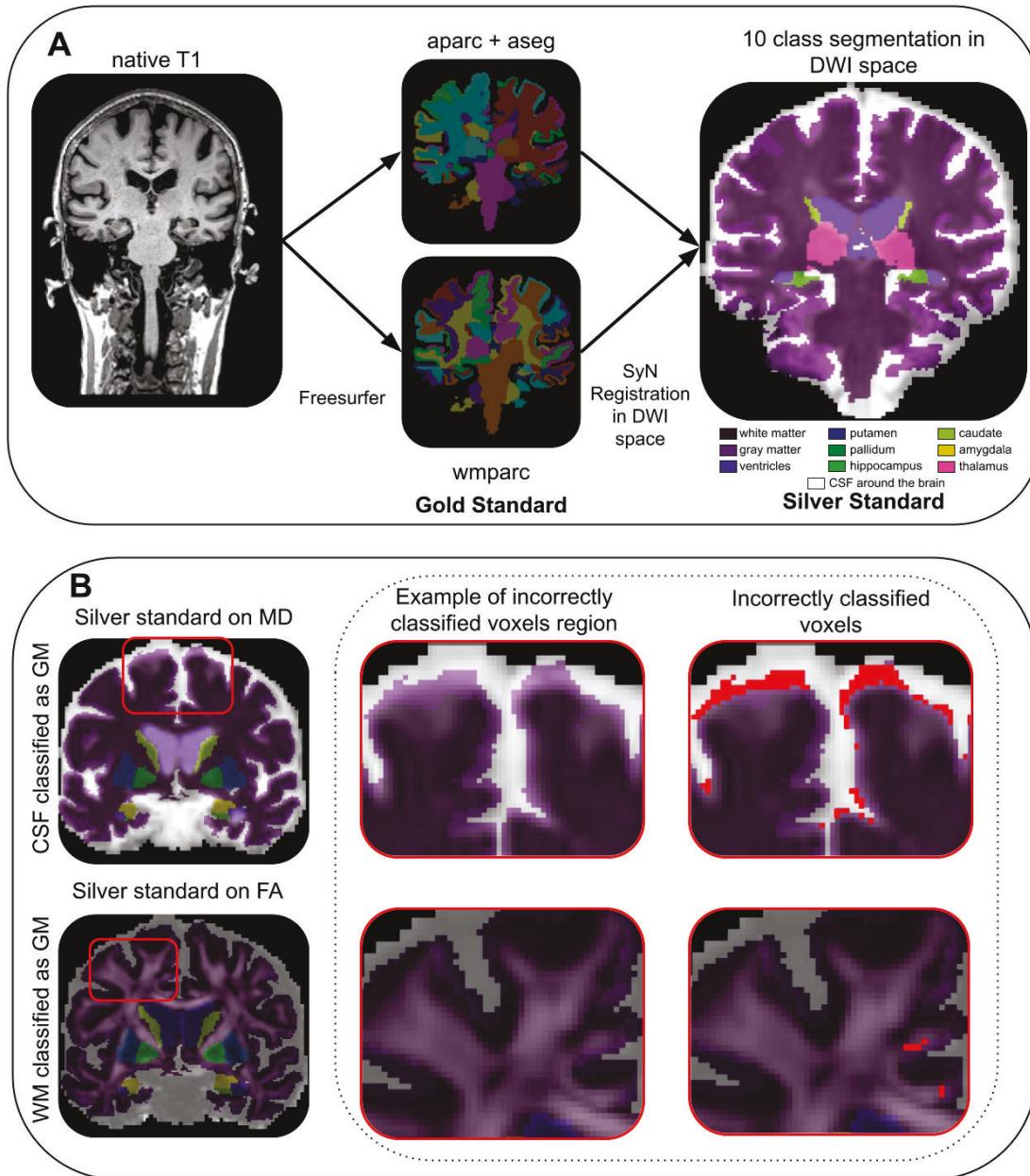


Figure 4.2 – In A, the process of generating the silver standard in DWI space from Freesurfer computed in the native T1 space. In B, an example of CSF (row 1) and WM (row 2) incorrectly classified as GM (in red), in the last column.

4.2. METHOD

Incorrectly classified voxels

Due to the registration step, our silver standard suffers from issues that we previously described, i.e. some voxels are wrongly aligned with the dMRI data, which leads to **incorrectly classified voxels**. This is expected considering the nature of our silver standard construction methodology. Some of these incorrectly classified voxels can be automatically detected using measures in diffusion space such as MD and FA from DTI maps. Based on a theoretical CSF mean diffusivity of $3 \times 10^{-3} mm^2/s$ reported in the literature [Koo et al., 2009; Pasternak et al., 2009; Zhang et al., 2012], a "safe" CSF mask [Dumont et al., 2019] containing the ventricles and the part of the constrained CSF between the skull and the brain is extracted. To extract this "safe" CSF mask, MD voxels higher than $2 \times 10^{-3} mm^2/s$ [Groen et al., 2011] were selected. To quantify the number of CSF voxels classified as GM voxels, we intersect the "safe" CSF mask with the GM region of DORIS as well as that of the silver standard. As shown in figure 4.2.B, the number of voxels in the two intersections corresponds to the number of CSF voxels incorrectly classified as GM. For the "safe" WM mask [Dumont et al., 2019], we considered voxels with a FA value above 0.3 as WM [Chamberland et al., 2014]. Then, we intersect the GM label with the "safe" WM mask. The number of voxels in the two intersections corresponds to the number of WM voxels incorrectly classified as GM. Finally, note that the CSF around the brain label will only be used to compute the incorrectly classified voxels and not used in the other analysis. Indeed, CSF around the brain is not useful for tractography purposes.

Incorrectly classified voxels will permit to address the limitation of our silver standard and explore solutions, with DORIS in native diffusion space, that could potentially have less incorrectly classified voxels than in the silver standard itself. The goal of DORIS is to generate fewer incorrectly classified voxels than the silver standard thanks to the large number of subjects in the training set and thanks to the diffusion measures inputted into the model. This issue will be extensively discussed in the Discussion section.

4.2. METHOD

4.2.6 Evaluation

The DORIS evaluation consists of 7 steps:

1. Qualitative results of DORIS on ADNI and HCP subjects,
2. A computation time comparison between DORIS and state-of-the-art algorithms (Fastsurfer [Henschel et al., 2020], FSL-fast [Zhang et al., 2001] and Freesurfer [Fischl, 2012]),
3. A comparison between a manual segmentation, DORIS and the silver standard in a small region-of-interest (ROI),
4. The number of incorrectly classified voxels generated by DORIS compared to the silver standard,
5. A comparison between volume of labels from DORIS and the silver standard to ensure the reproducibility in test-retest,
6. A Dice score [Dice, 1945] between DORIS and the silver standard,
7. Quantitative and qualitative analyses about the impact of DORIS on tractography.

Evaluation using a manual segmentation

As introduced previously, our silver standard is imperfect. Thus, to compare DORIS with the silver standard, a ROI located near the insula (illustrated in figure 4.6.) was manually segmented by an expert. We targeted that region due to its complexity of being segmented. Indeed, this area is composed of small white matter corridors between the insula, the putamen, the thalamus and the caudate nuclei. To facilitate the manual segmentation process, nuclei were not separated from the GM cortex, i.e. they are both considered the same label for this evaluation experiment. To have a better analysis of DORIS, the manual segmentation will be used as a reference. For DORIS and the silver standard, the same labels were extracted from the ROI to make qualitative analysis. Finally, quantitative analysis will be done computing the Dice score between DORIS and the manual segmentation; and between the silver standard and the manual segmentation.

4.2. METHOD

Evaluation using Penthera3T

Incorrectly classified voxel To determine if one of the segmentation generates significantly more outliers than the other, a two-sided t-test was also performed between incorrectly classified voxels generated by DORIS and the silver standard. As for the volume test, the significance level was fixed at $p < 0.001$.

Volume For DORIS and the silver standard, we compute the volume in mm^3 of each of the 9 labels (excluding the CSF around the brain). To validate if the volume is significantly different, a related two-sided t-test is performed between sessions for DORIS and the silver standard. The volume is determined as significantly different in the case where $p < 0.001$ (using `scipy`). Moreover, the volume for each label is averaged across the full dataset to obtain a global mean volume for each label.

Dice For each label and each acquisition, we compute the Dice score [Dice, 1945] between DORIS and our silver standard. Then, we average Dice scores of each subject to obtain one average Dice score per label across all the testing dataset. We also compute 2 additional WM map DWI based as comparison based on classical FA threshold higher than 0.15 and WM signal fraction from multi-shell multi-tissue (MSMT) fODF [Jeurissen et al., 2014] higher than 0.1.

Impact of DORIS on tractography

To evaluate the impact of DORIS on tractography, we performed a particle filtering tractography (PFT) [Girard et al., 2014], which is part of the ACT family of algorithms [Smith et al., 2012]. The PFT algorithm is known to be more restricted by probabilistic tissue maps. Acquisitions used for this qualitative analyses come from ADNI and Penthera3T database to cover a large age range of dMRI quality and anatomical difficulty (less WM in ADNI, enlarged ventricles, thinner cortex, presence of white matter hyperintensities). To compare our DORIS-based tractograms, we also compute a standard tractogram using FSL-fast maps, as done in Tractoflow [Theaud et al., 2020b]. Tracking parameters were the same for both techniques: a probabilistic tractography using a step size of 0.5mm and a maximal angle between two steps of 20 degrees. The fODF used in both tracking were computed using a spherical harmonic order of 8. We launched 5 seeds per voxels from the WM mask

4.3. RESULTS

(obtained from DORIS or FSL-fast).

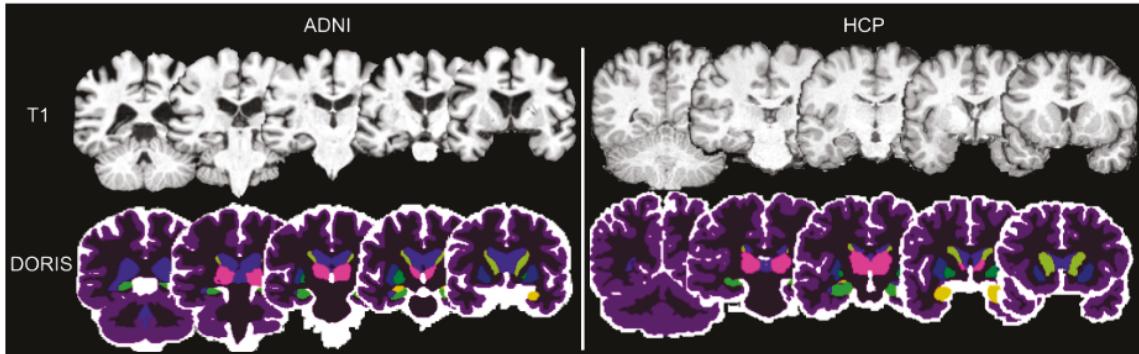
To extract white matter bundles, we ran RecobundleX (RBx) [Garyfallidis et al., 2015; Rheault, 2020] on both DORIS and FSL-Fast Tractoflow tractograms. From RBx, 6 bundles were used for quantitative and qualitative analyses: i) Superior longitudinal fasciculus (SLF), ii) whole corpus callosum (CC), iii) Inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), iv) fornix (FX), v) anterior and vi) posterior commissure (AC/PC). Based on Maier-Hein et al. [2017], we considered the SLF and CC as "easy to track" bundles, the IFOF as "hard to track" bundle and the FX and AC/PC as "very hard to track" bundles. For these 6 bundles, the number of streamlines and the mean bundle length are reported. Finally, the number of streamlines per bundle is divided by the total number of streamlines and expressed as a percentage ($ratio = (number\ of\ streamlines\ in\ the\ bundle\ / number\ of\ streamlines\ in\ the\ tractogram) \times 100$).

4.3 Results

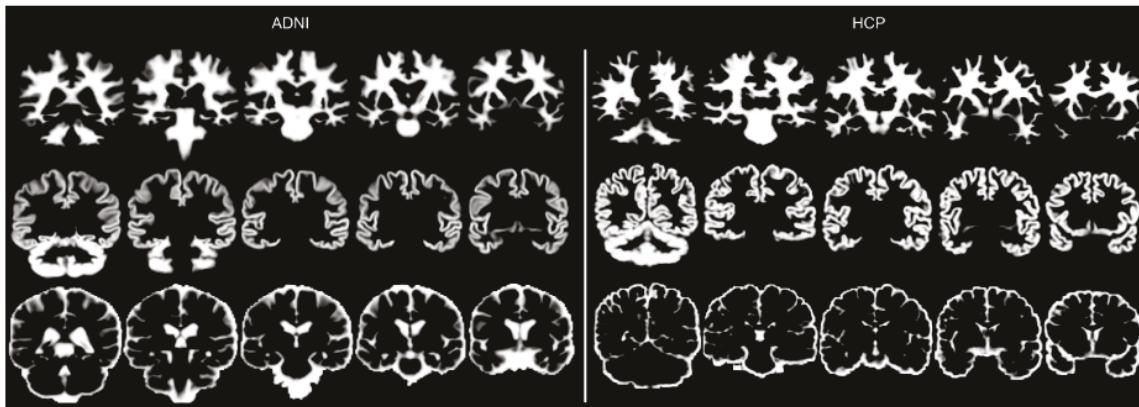
4.3.1 DORIS segmentation on ADNI and HCP

Figure 4.3.a shows a qualitative example of DORIS (bottom row) performance on ADNI and HCP subjects. Figure 4.3.b shows, for the same subjects, the probabilistic maps obtained by DORIS. For the ADNI subject, DORIS correctly classified the WM even with the presence of aging lesions (white matter hyperintensities). Moreover, DORIS separates GM cortex from the nuclei (see supplementary materials for nuclei figure).

4.3. RESULTS



(a) DORIS binary segmentation on a ADNI and HCP subject. T1 image illustrate differences between an aging and young brain.



(b) DORIS probability segmentation of WM, GM and CSF (combining ventricles and CSF around the brain) on a ADNI and HCP subject. The mosaic containing the nuclei is available in supplementary materials.

Figure 4.3 – Binary and probability segmentation maps obtained from DORIS on ADNI and HCP subject

As shown by the figure 4.4, DORIS is better than the silver standard to segment the nuclei and tiny white matter corridors.

4.3. RESULTS

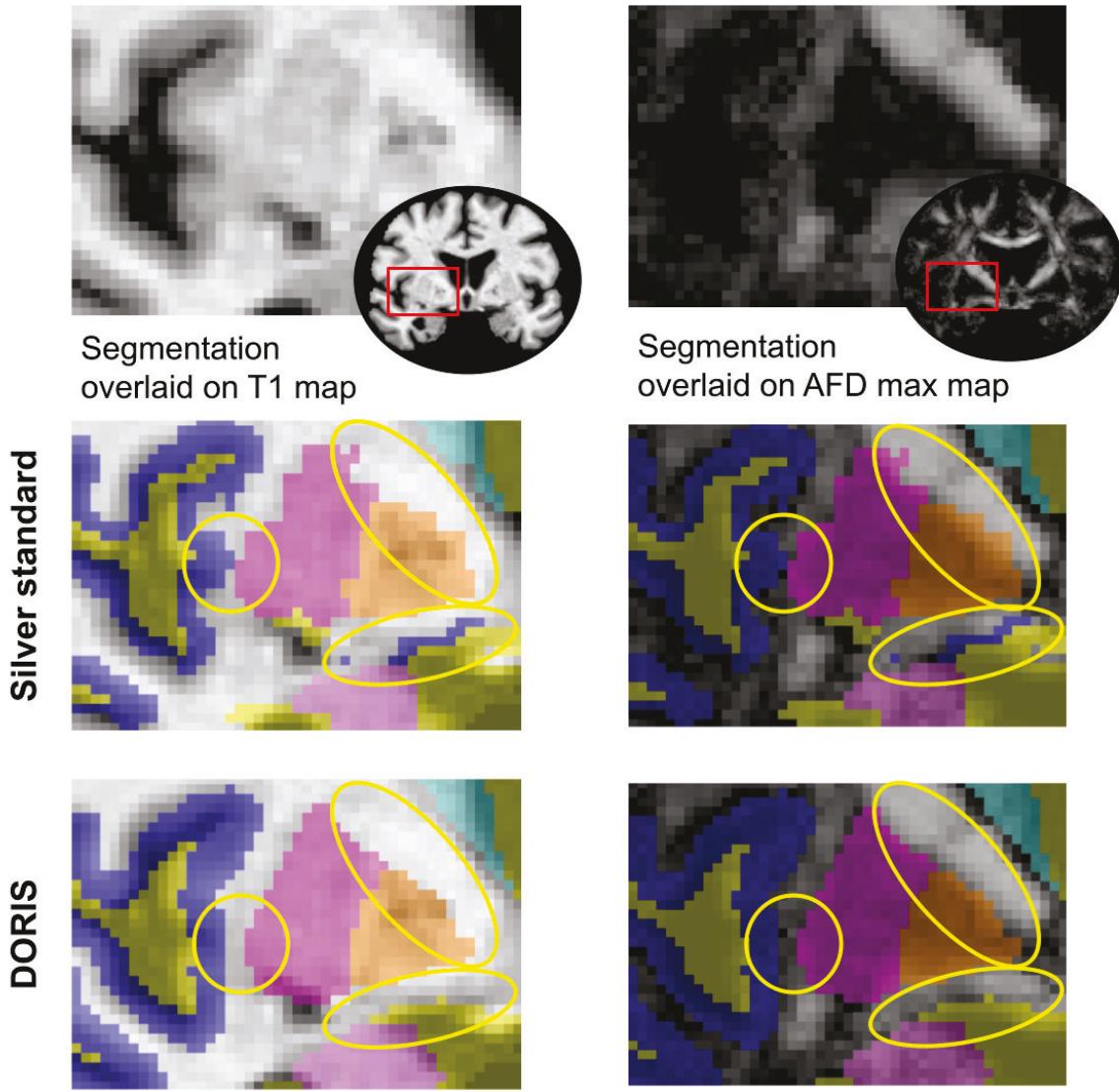


Figure 4.4 – Silver standard and DORIS segmentation near the insula overlaid on T1 and AFD max map. Yellow circles show where DORIS has a better segmentation than the silver standard.

Then, as illustrated in figure 4.5 with an ADNI subject, DORIS does not classify WM-CSF partial volume (around the ventricles) as GM. This misclassification of WM-CSF partial volume is visible in FSL-Fast segmentation. To easily compare DORIS to FSL-Fast and the silver standard, figures with probabilistic maps obtained by FSL-Fast and silver standard segmentation on these two subjects are available in

4.3. RESULTS

supplementary materials.

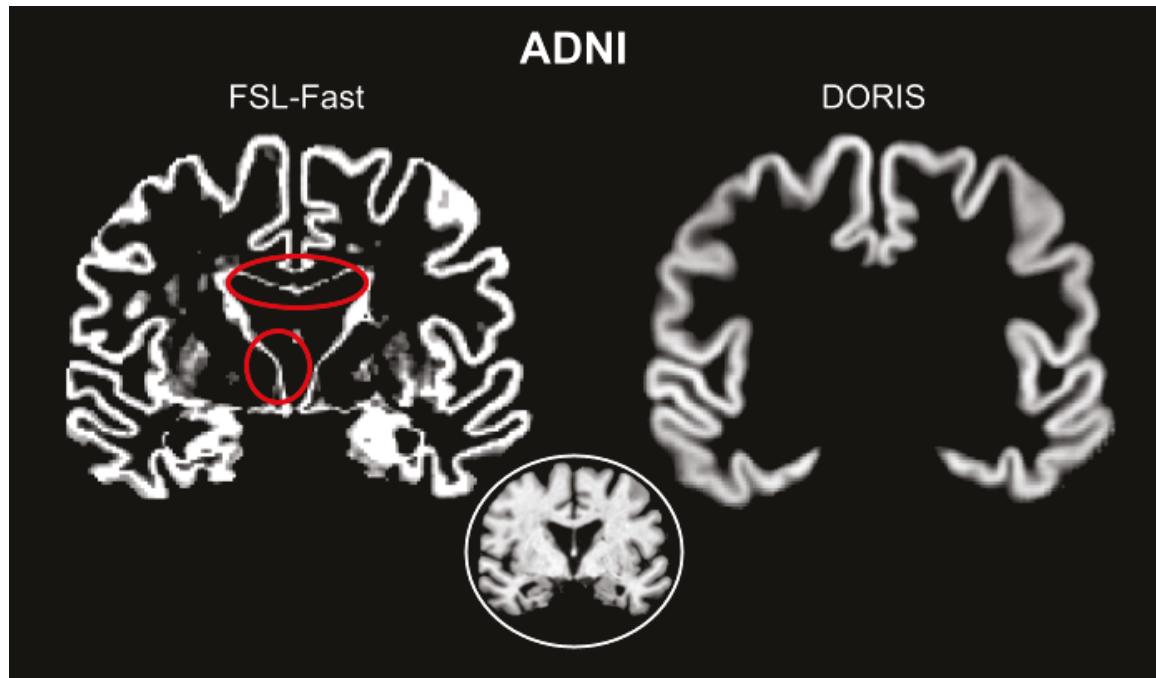


Figure 4.5 – Red circles show WM-CSF partial volume incorrectly classified as GM in FSL-Fast. However, DORIS does not classify these partial volume voxels as GM.

4.3.2 Computation time

We evaluated computation time of DORIS compared to three well-known segmentation algorithms based on T1. Table 4.2 shows the computation time for each algorithm. DORIS has a similar computation time to FastSurfer (48 seconds and 42 seconds respectively), it is faster than FSL-fast (approximately 2 minutes) and orders of magnitude faster than *recon-all* command from Freesurfer (10 hours).

4.3. RESULTS

Table 4.2 – Computation time per subject for DORIS, FastSurfer, FSL-Fast and FreeSurfer. In the last column, SyN registration computation time to bring the T1 image into DWI space is described.

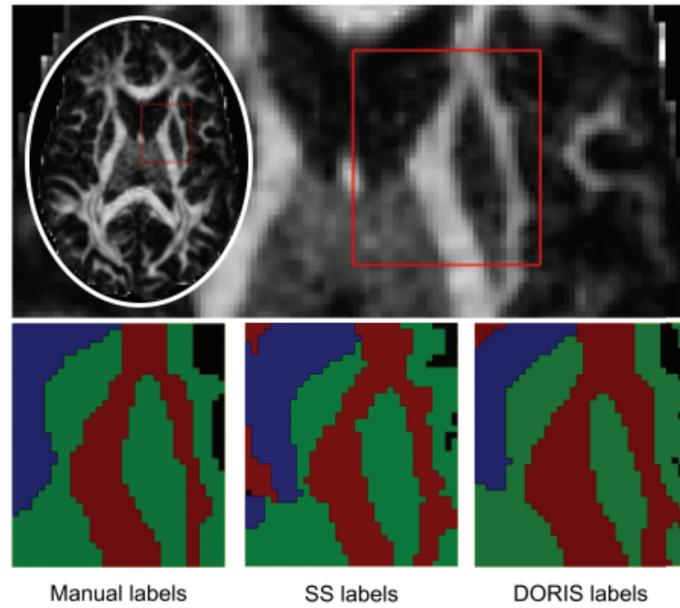
Algorithm	Computation Time	SyN registration time
DORIS	48s	N/A
FastSurfer	42s	45m
FSL-Fast	2m12s	45m
Freesurfer	10h	45m

It is important to note that even if some algorithms (FastSurfer or FSL-Fast) have a computation time comparable to DORIS, they need an extra 45 minutes to bring their segmentation map in the diffusion space.

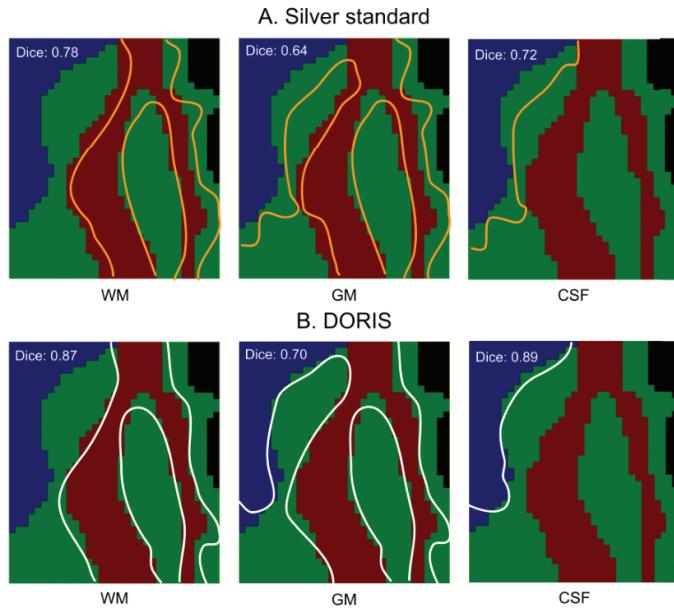
4.3.3 Manual segmentation

Figure 4.6.b shows the manual outline of the silver standard (A) and DORIS (B) overlaid on top of the manual segmentation maps. The outlines of DORIS are in better agreement with the manual segmentation than the silver standard, especially along the GM and CSF edges. The mean Dice score of DORIS with respect to the manual segmentation is of 0.82, which reveals a good agreement. For the WM, GM and CSF, DORIS Dice scores are respectively 0.87, 0.70 and 0.89. As for the silver standard, its Dice scores are lower with 0.71 for the mean Dice score and 0.78, 0.64 and 0.72 for the WM, GM and CSF. Overall, this experience shows a Dice score increase, between the silver standard and DORIS, of 11.5% for the WM, 9.4% for the GM and 23.6% for the CSF.

4.3. RESULTS



(a) Region of interest outlined in red square for qualitative and quantitative analyses of the three segmentation results (Manual, Silver Standard (SS) and DORIS).



(b) Comparison between manual segmentation and silver standard (A), and DORIS (B). Tissue edges of the silver standard (orange) and DORIS (white) are overlaid on the manual segmentation for qualitative assessment of the segmentation quality.

Figure 4.6 – Manual segmentation qualitative and quantitative analyses. Based on the Dice score and segmentation alignment, DORIS is more in agreement with the manual segmentation than the silver standard.

4.3. RESULTS

4.3.4 Penthera3T

Incorrectly classified voxels

CSF voxels classified as GM First, we present the number of CSF voxels incorrectly classified as GM. As shown in figure 4.7.a, while DORIS generates 11,459 incorrectly classified voxels, the silver standard generates 3 times as many incorrectly classified voxels: 30,999. This corresponds to a 171% significant increase of incorrectly classified voxels for the silver standard compared to DORIS (related t-tests $p = 1.13 \times 10^{-31}$).

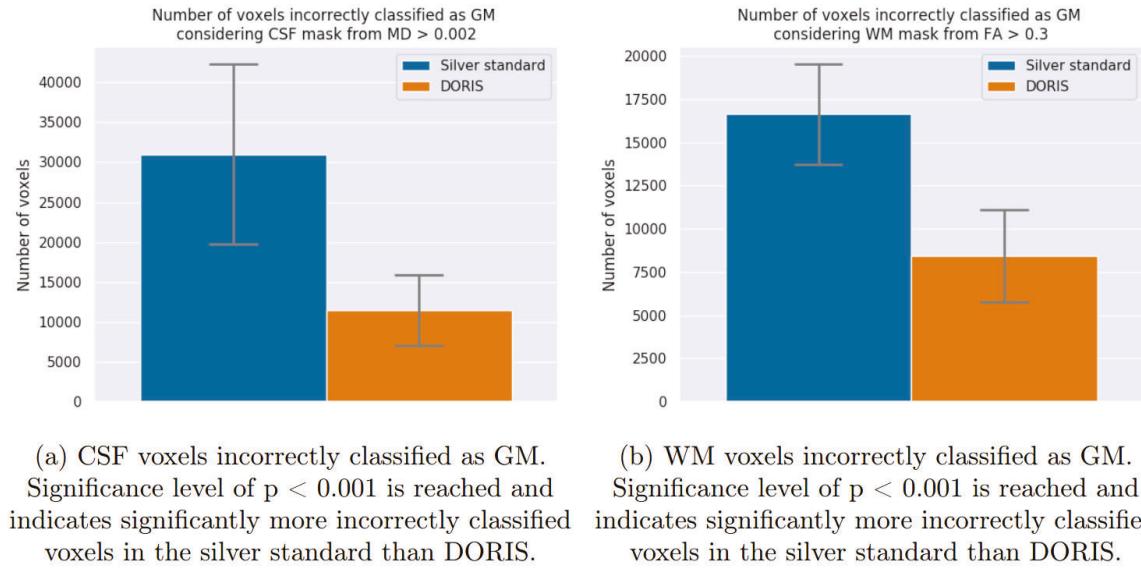


Figure 4.7 – Number of incorrectly classified WM and CSF voxels. DORIS predicts significantly less CSF and WM voxels incorrectly classified as GM than the silver standard.

WM voxels classified as GM Figure 4.7.b shows the number of WM voxels incorrectly classified as GM. DORIS gets 8,422 incorrectly classified voxels against twice as many for the silver standard. This corresponds to a significant increase of 98% (related t-tests $p = 2.12 \times 10^{-37}$).

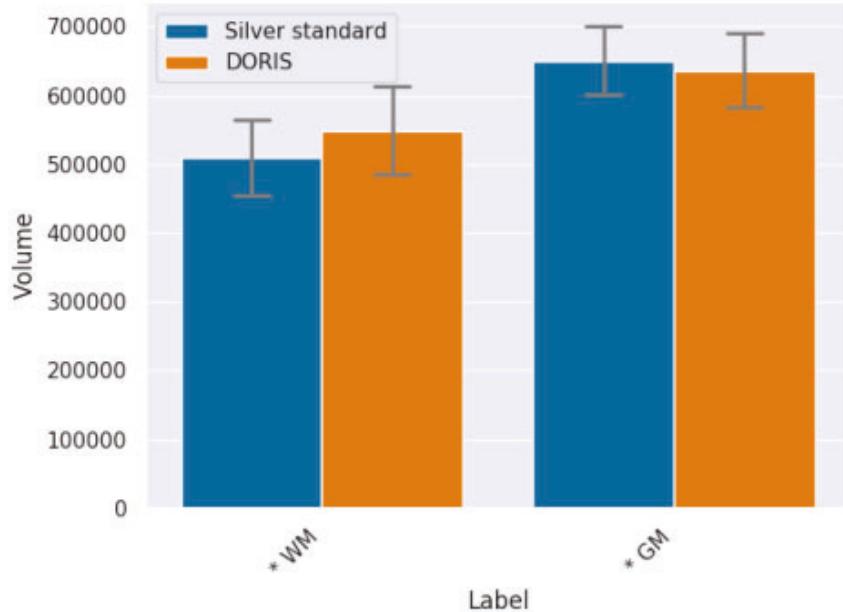
4.3. RESULTS

Volume

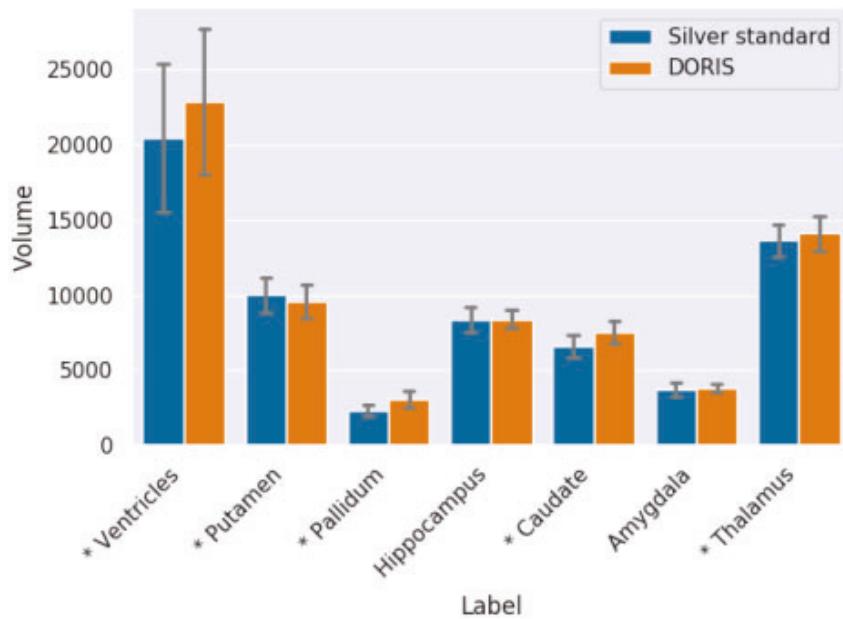
At first, we compare the volume of each region between DORIS and the silver standard using the testing dataset, ignoring the test-retest for now. For the WM and GM regions, figure 4.8.a shows a certain volume difference between DORIS and the silver standard. The average WM volume for DORIS is 549,175 mm³ (std: 65,178 mm³) against 509,096 mm³ (std: 55,475 mm³) for the silver standard; an increase of 7.9%. As for the GM, DORIS gets an average volume of 636,705 mm³ (std: 53742 mm³) against 650,521 mm³ (std: 50136 mm³) for the silver standard volume an increase of 2.2%. The WM and GM volume are significantly different between DORIS and the silver standard. Related t-test results for WM and GM volume between DORIS and the silver standard are available in supplementary materials.

Figure 4.8.b shows volumes for the smallest regions (ventricles, putamen, pallidum, hippocampus, caudate amygdala and thalamus labels) produced by DORIS and the silver standard. The percentage of volume differences varied from 0.5 % for the hippocampus to 33.5 % for the pallidum (a volume table is available in the supplementary materials). Except for the hippocampus and amygdala, related t-tests revealed significantly different volumes in all the smallest labels between DORIS and the silver standard. Related t-test scores are available in supplementary materials.

4.3. RESULTS



(a) WM and GM volumes in mm³ (* p < 0.001) for DORIS and the silver standard.



(b) Small label volumes in mm³ (* p < 0.001) for DORIS and the silver standard.

Figure 4.8 – Label volumes in mm³ for DORIS and the silver standard. DORIS and silver standard have label volumes significantly different except for the hippocampus and the amygdala.

4.3. RESULTS

DORIS and Silver Standard in test-retest dataset As seen in figure 4.9.a and 4.9.b, there is no statistical significant variation in the DORIS computed volumes in test-retest between the two sessions across all subjects (smallest p-value across labels: $p=0.107$). As seen in figure 4.9.c and 4.9.d, similarly to DORIS, no statistically significant differences are observed for the silver standard volumes (smallest p-value across labels: $p=0.06$). Full related t-test results for DORIS and the silver standard are available in supplementary materials.

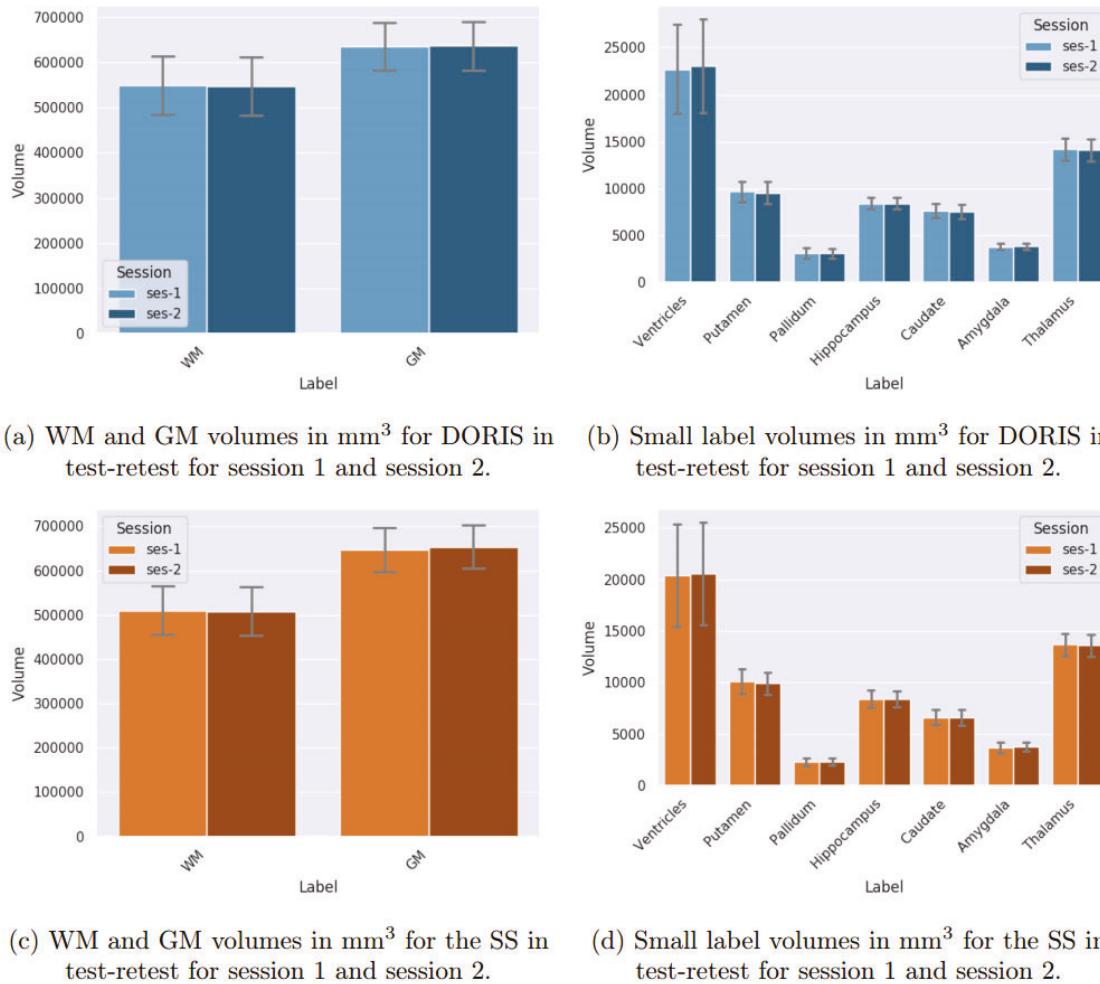


Figure 4.9 – Label volumes in mm^3 for DORIS and the silver standard (SS) in test-retest for session 1 and session2. Label volumes in test-retest are not significantly different for DORIS and the silver standard segmentation.

4.3. RESULTS

Dice

Dice scores for each region are illustrated in figure 4.10. The mean Dice score across all the regions is 0.72. The lower Dice score is 0.63 for the caudate nuclei and the highest is 0.81 for the WM.

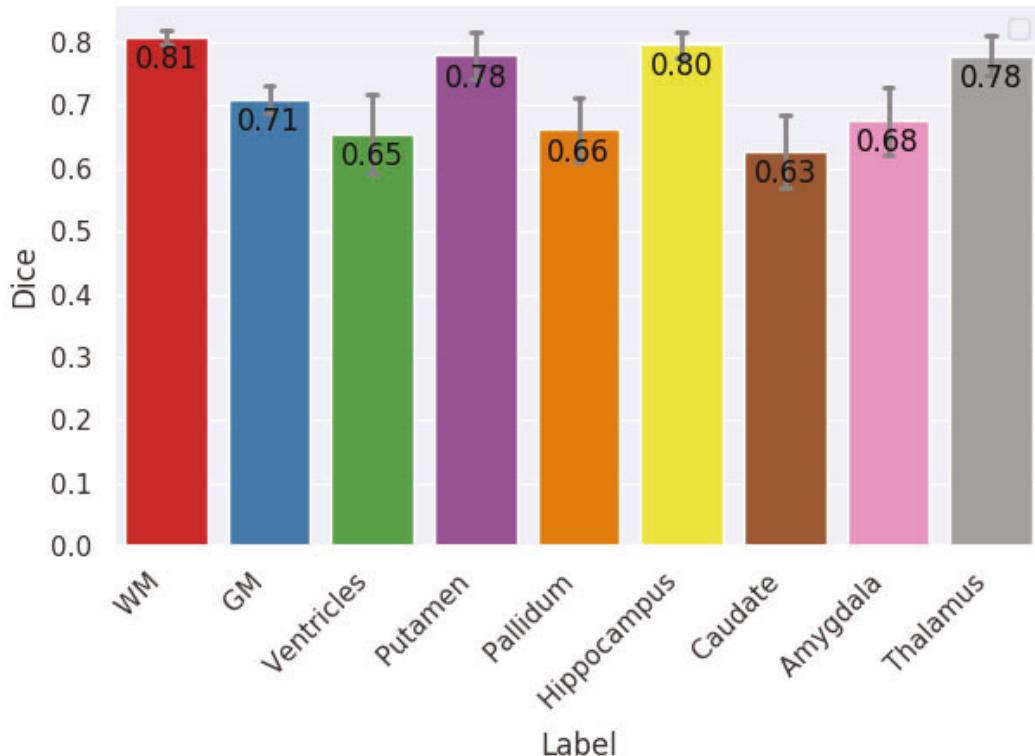


Figure 4.10 – Dice score between DORIS and the silver standard. The Dice score between DORIS and the silver standard varied between 0.63 and 0.81.

FA-based WM had a Dice score of 0.55 compared to the silver standard WM mask, whereas multi-shell multi-tissue based WM had a better Dice score (0.58) with the silver standard. These two methods serve a reference for the DORIS WM Dice performance. Overall, FA-based thresholding and multi-shell multi-tissue spherical deconvolution from MRtrix (figure in supplementary materials) give a general lower Dice score than DORIS with the silver standard in the whole WM.

4.3. RESULTS

4.3.5 Impact of DORIS on tractography

Figure 4.11 shows qualitative results of PFT tracking using DORIS-based segmentation maps. These qualitative results underline that the DORIS-based tractogram does not go through the nuclei and enables to explore the WM under the gyri, a well-documented hard-to-track region [Maier-Hein et al., 2017; Mandonnet et al., 2018; St-Onge et al., 2018, 2021].

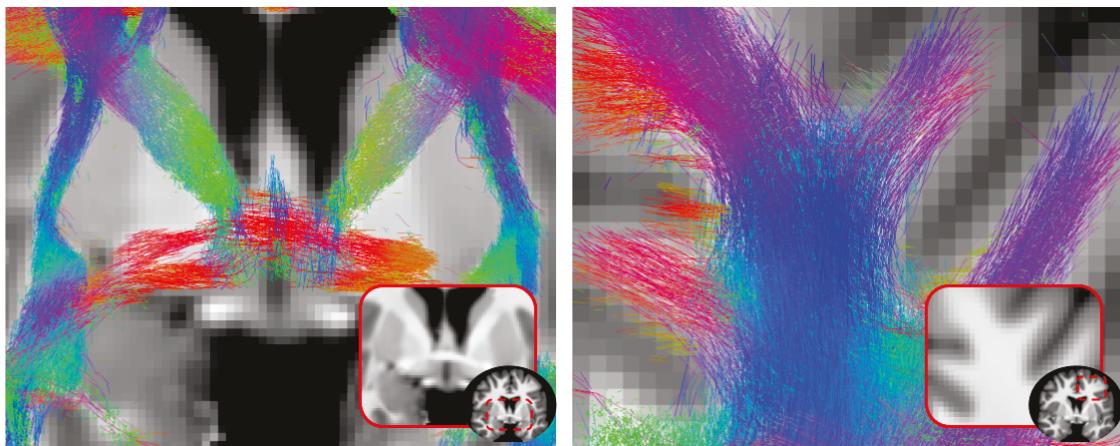
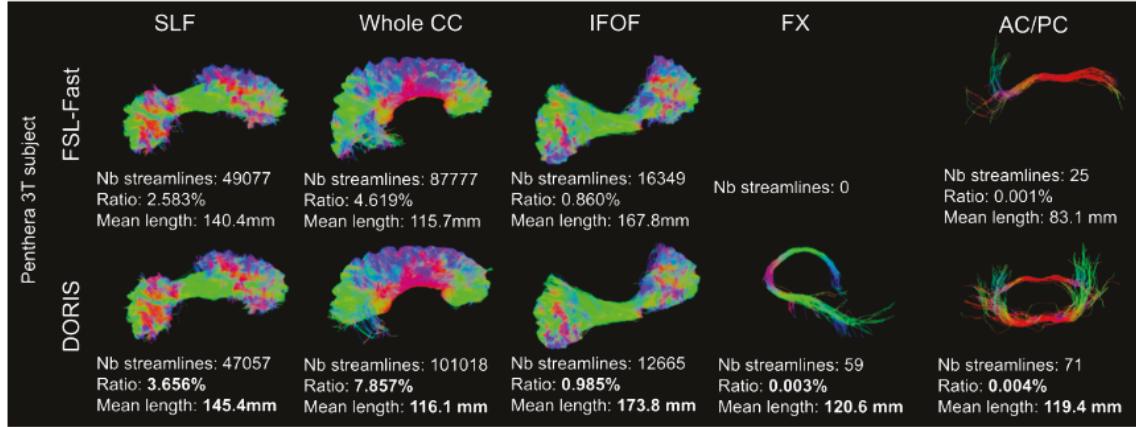


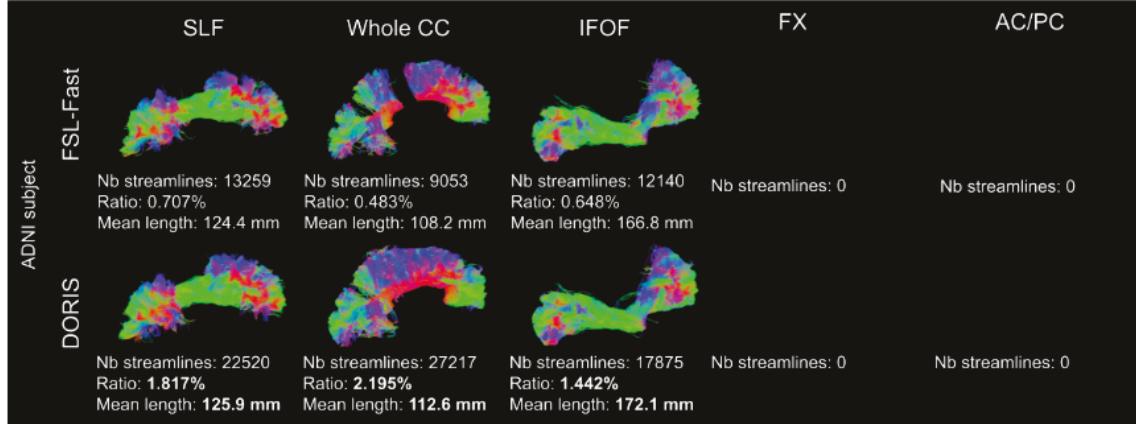
Figure 4.11 – 2D view of a particle filtering tractography (PFT) performed using DORIS segmentation on a Penthera3T subject. PFT DORIS-based enable to not go through the nuclei with a good gyrus coverage.

Figure 4.12 also shows the 6 bundles (SLF, whole CC, IFOF, FX and AC/PC) extracted from Penthera and ADNI subjects. The 6 bundles were retrieved in the Penthera3T subject. However, the FX and the AC/PC were not retrieved in the ADNI subject, which is not surprising due to the brain atrophy and thinning of WM corridors. For the Penthera3T subject (figure 4.12.a and figure 4.13), the FSL-Fast-based tractogram has no streamline in the FX and got only a fraction of the AC/PC.

4.3. RESULTS



(a) Superior longitudinal fasciculus (SLF), whole corpus callosum (CC), inferior longitudinal occipital fasciculus (IFOF), Fornix (FX), anterior and posterior commissure (AC/PC) extracted from a Penthalera3T subject tractogram based on FSL-Fast (top row) and DORIS (bottom row)



(b) Superior longitudinal fasciculus (SLF), whole corpus callosum (CC), inferior longitudinal occipital fasciculus (IFOF), Fornix (FX), anterior and posterior commissure (AC/PC) extracted from an ADNI subject tractogram based on FSL-Fast (top row) and DORIS (bottom row)

Figure 4.12 – Bundles extracted from (a) Penthalera3T and (b) ADNI subjects. For each bundle, we reported the number of streamlines, the ratio and the mean length of the bundle. For both Penthalera3T and ADNI subjects, DORIS based bundles have a better ratio and mean length. For Penthalera 3T, DORIS based tractogram reconstructs the Fornix and the commisures correctly. For the ADNI subject, DORIS based tractogram was not impacted by presence of aging lesions.

On the other hand, the DORIS-based tractogram contains all 6 bundles. As for the number of streamlines, while the FSL-fast Tractoflow tractogram has slightly more streamlines in the SLF and IFOF, the DORIS-based CC, FX and AD/PC are in much

4.3. RESULTS

better shape. For the ratio and the mean length, DORIS outperforms FSL-Fast for the 6 bundles. As for the ADNI subject (figure 4.12.b), the number of streamlines, the ratio and the mean bundle length are higher for the 3 bundles (SLF, whole CC and IFOF) with the DORIS segmentation map. Figure 4.13 shows, in the ADNI subject, that parts of the whole CC are not extracted due to presence of WM aging lesions.

4.3. RESULTS

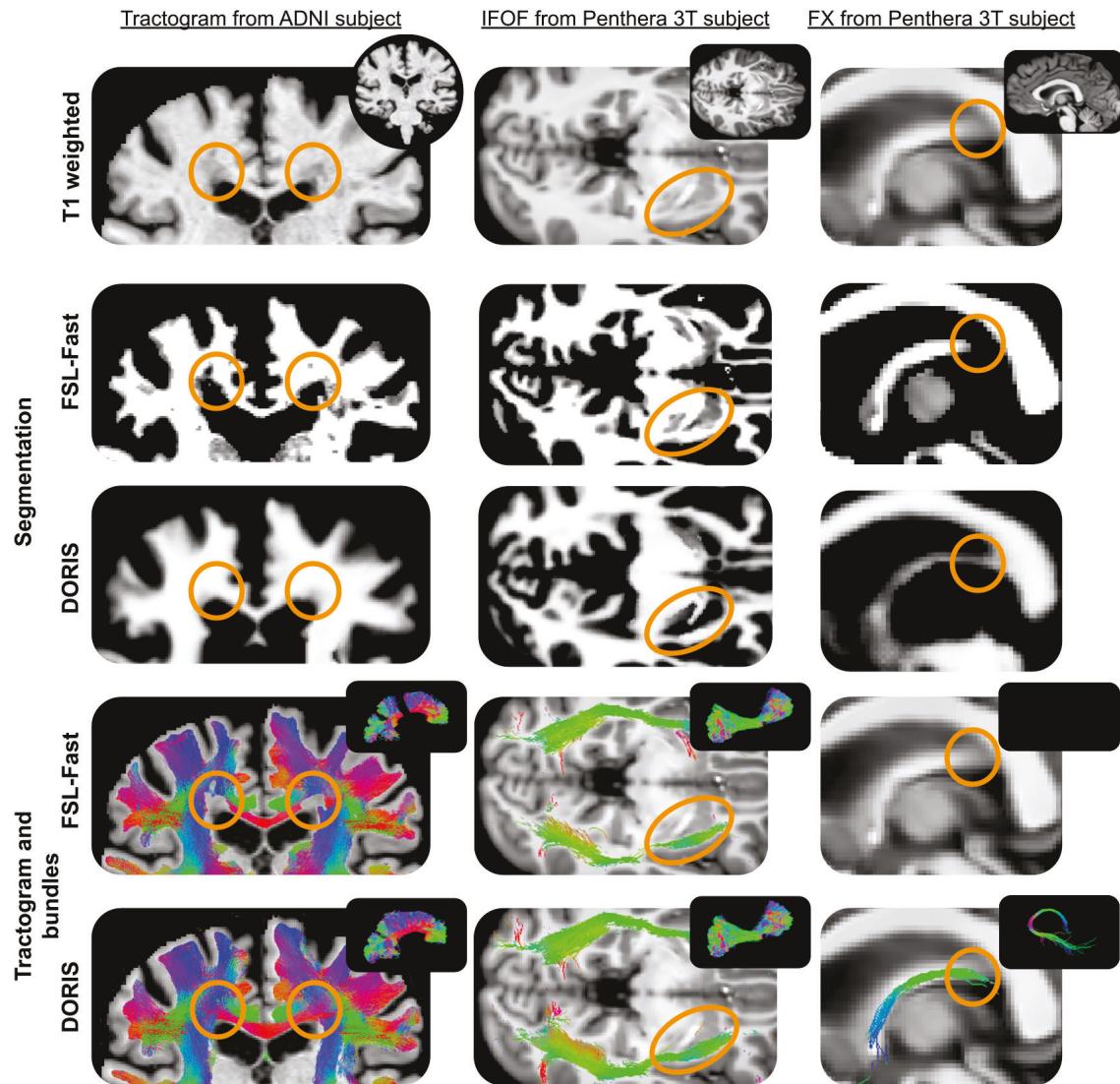


Figure 4.13 – ADNI subject’s tractogram and Penthera 3T subject’s IFOF and FX are intersected on the T1 map. Orange circles show where DORIS is better than FSL-Fast. In the ADNI subject, the FSL-Fast based tractogram is impacted by the presence of WM lesions whereas the DORIS based tractogram is not impacted. For the Penthera3T subject, DORIS based IFOF don’t go in the nuclei and the Fornix bundle is reconstructed.

4.4. DISCUSSION

4.4 Discussion

DORIS presents a good computation time and outperforms some the state-of-the-art algorithms doing the segmentation in the same time as FastSurfer, in less than one minute per subject. Moreover, DORIS has a good accuracy compared to a manual segmentation and exhibit good reproducibility performances in test-retest experiments. DORIS also has less incorrectly classified voxels than our silver standard extracted from Freesurfer registered into diffusion space. Finally, empirical results show that DORIS is a good candidate to improve anatomically constrained tractography. With preliminary tractography results, DORIS seems to produce improved anatomically constrained tractograms and thus permit to extract hard-to-track bundles in tiny corridors like the fornix and the anterior and posterior commissures.

4.4.1 DORIS and the silver standard

Dice scores from the *Results* section show that DORIS performs well and is more accurate than the silver standard compared to the manual segmentation. In addition, manual segmentation analyses show a good overall performance of DORIS, with Dice scores between 0.70 and 0.89. This confirms that the registration step introduces errors that affect the silver standard (as shown in section 3.2).

With DORIS, the number of incorrectly classified voxels is significantly less than the silver standard. In addition, region volumes across the full testing dataset varied between DORIS and the silver standard. DORIS produces a larger WM volume than Freesurfer. This volume difference is an advantage for tractography algorithms which have access to more voxels to traverse in hard-to-track regions. Even if volumes of tissue labels are different between the silver standard and DORIS, DORIS can be considered more accurate than the silver standard due with its fewer incorrectly classified voxels. Moreover, as shown in figure 4.4, the nuclei shapes were better with DORIS than our silver standard. This better definition helped the tractography reconstruction of some WM bundles, as the IFOF, that go near these nuclei.

Overall, results suggest that DORIS outperforms the silver standard. This can be explained by the location of silver standard errors that are different between subjects. Silver standard errors are not the same between the subjects even if it is the

4.4. DISCUSSION

same region in the brain (illustrated in supplementary materials). Hence, given our large training set of 750 subjects, we hypothesize that DORIS was therefore able to generalize and make less segmentation errors than the silver standard.

4.4.2 Computation time

As shown in table 4.2, the registration step adds 45 minutes of processing time for the state-of-the-art algorithms, a burden that DORIS does not suffer from. However, in a tractography context, the T1 weighted image must also be preprocessed (e.g. denoised, resampled) and then registered in diffusion space [Theaud et al., 2020b]. Adding other T1 preprocessing steps adds another of 1 or 2 hours of computation time, depending on the software used. Using DORIS, these 1-2 hours of processing could be optional if the goal is to obtain a whole brain tractogram. However, T1 processing and registration in DWI space remains useful for qualitative or volume analyses.

4.4.3 Limitations

One major limitation of DORIS is the silver standard used for training and validation. As mentioned in the introduction, a proper ground truth in diffusion space does not exist in the community. Even if manual segmentation has proven useful to validate the DORIS segmentation, it is impossible to do this on an entire brain and on multiple subjects. This would require countless hours of one or more neuroanatomists who would have to work on 2mm resolution images switching between $b=0$ or FA or T1 images (or others) to perform the manual segmentation. Such a gold standard is thus unlikely to ever exist. On the other hand, DWI-based segmentation algorithms do exist but none of them have been developed to enhance tractography and all of them produce a maximum of 3 tissue classes (WM, GM, CSF) [Cheng et al., 2020; Ciritsis et al., 2018; Li et al., 2006; Little et Beaulieu, 2021; Liu et al., 2007; Nie et al., 2018; Visser et al., 2016; Wang et al., 2020; Yap et al., 2015; Zhang et al., 2021, 2015]. In the MRtrix3 software [Tournier et al., 2019], WM, GM and CSF masks can be extracted from signal fractions obtained from multi-shell multi-tissue fODF [Jeurissen et al., 2014]. However, as demonstrated in the results, this method is limited and

4.4. DISCUSSION

has not been evaluated on tractography yet. Also, a WM, GM and CSF masks can be extracted with a single-shell 3-tissue fODF version developed by Dhollander et Connely [2016] called SS3T-CSD method. However, SS3T-CSD signal fraction maps have not been confronted with ACT. Jeurissen et Szczerpaniewicz [2021]; Karan et al. [2021] recently showed that having a tensor-value DWI using linear and spherical encoding helps WM, GM and CSF signal fraction estimation. This method requires a very specific multi-dimensional b-tensor encoding acquisition scheme and is not easily applicable on actual well-known databases such as HCP, ADNI, UKBiobank. For all the above reasons, we chose to use our silver standard, based on T1 segmentation registered in DWI space, to develop DORIS. Another limitation is the input channel selection that was only based on the Dice score. As we showed in the results, the Dice score did not fully reflect the segmentation quality and a visual human-based segmentation could be worth investigating in the future. However, as mentioned before, this human-based visual inspection, on a large number of subjects and parameters tested during the hyperparameter optimization, would most likely be infeasible in practice.

4.4.4 Impact on tractography

We showed that tractograms based on the DORIS segmentation had longer streamlines than FSL-Fast Tractoflow equivalent. This difference can be explained by the larger WM volume predicted by DORIS and less broken streamlines caused by errors in the tissue classes. Indeed, due to partial volume between the CSF and the WM classified as GM by FSL-Fast, PFT tracking can terminate streamlines in this partial volume, even if this ending point is anatomically incorrect. This advantage of less broken fiber generated by DORIS is also highlighted by the percentage of streamlines in the bundle. This percentage is always higher using DORIS than the FSL-Fast Tractoflow equivalence.

DORIS also seems to be robust to aging white matter hyperintensities, as shown in the corpus callosum example of the ADNI subject. Indeed, the ADNI subject clearly shows a hole in the whole CC based on FSL-Fast. However, using DORIS, the whole CC is not cut and biased by aging lesions. This result is possible thanks to the large age range of the training set of DORIS. In this part of future work to quantify

4.5. CONCLUSION

this beneficial feature of DORIS.

Preliminary results of DORIS-based segmentation used in conjunction with tractography highlight the potential of a native diffusion space segmentation algorithm embedded in the tractography process. More analyses will be done in the near future to quantify the impact of DORIS on connectomics and tractometry.

4.5 Conclusion

DORIS is the first algorithm to precisely segment 10 brain tissue classes purely based on diffusion MRI. DORIS can work on both single- and multi-shell diffusion MRI acquisition. This work shows the importance of using a big learning set, with a wide age range and variable image quality, to generalize and not bias the learned model. DORIS is fast, accurate, reproducible and enhances anatomically-constrained tractography producing longer and less anatomically implausible streamlines.

4.6 Conflict of Interest Statement

Authors Guillaume Theaud, Matthieu Dumont, Clément Zotti, Pierre-Marc Jodoin and Maxime Descoteaux are employed by the company Imeka Solutions Inc.

The remaining 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

4.7 Author Contributions

Guillaume Theaud and Maxime Descoteaux contributed to conception, design of the study and wrote the first draft of the manuscript. Guillaume Theaud and Matthieu Dumont processed the database. Manon Edde contributed to the statistical analysis. Mauro Zucchelli, Samuel Deslauriers-Gauthier, Clément Zotti contributed to developed part of the code used in the manuscript. Pierre-Marc Jodoin, Maxime Descoteaux and Manon Edde revised first versions of the manuscript. All authors contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

4.8. FUNDING

4.8 Funding

A special thank you to MITACS for funding this work through the Mitacs Accelerate program. Thank you to the Neuroinformatics Chair of the Sherbrooke University which helped push forward neuroscience research.

This work has been supported by the French government, through the 3IA Côte d'Azur Investments in the Future project managed by the National Research Agency (ANR) with the reference number ANR-19-P3IA-0002.

This work has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (ERC Advanced Grant agreement No 694665 : CoBCoM - Computational Brain Connectivity Mapping).

4.9 Acknowledgments

Thank you to Mauro Zucchelli for the rotation invariant feature scripts, Victor Paul-Émile Nozais and Graham Little for various discussions about DORIS and Philippe Poulin for advice about this research. Thanks to Imeka's GPU#2 for its perseverance.

This research has been conducted using data from UK Biobank, a major biomedical database. This research uses UK Biobank under 51659 ID number.

Data were provided in part 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.

Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI

4.9. ACKNOWLEDGMENTS

is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health (www.fnih.org). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Therapeutic Research Institute at the University of Southern California. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California.

Data used in the preparation of this article were obtained from the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) database (www.ppmi-info.org/data). For up-to-date information on the study, visit www.ppmi-info.org. PPMI – a public-private partnership – is funded by the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research and funding partners, including [list the full names of all of the PPMI funding partners found at www.ppmi-info.org/fundingpartners].

Chapitre 5

Discussion

Dans cette discussion, nous allons revenir sur les contributions de cette thèse. Ensuite, nous introduirons 2 projets futurs sous forme de preuves de concept faisant suite à certaines limitations des contributions.

5.1 Retour sur les contributions de la thèse

Les trois contributions présentées dans cette thèse ont pour but d'avoir un impact significatif dans la communauté de l'IRM de diffusion et dans le domaine clinique. L'écriture de ces contributions a mis en évidence certaines limitations. Ces limitations seront abordées et adressées dans la section des projets [futurs](#) de cette discussion.

Tractographie en pratique Ma contribution au *Handbook of tractography* va pouvoir aider les cliniciens et les chercheurs à utiliser l'algorithme de tractographie le plus adapté à leur contexte. En effet, les différents algorithmes de tractographie présentés dans ce [chapitre de livre](#) couvre un large éventail des différentes utilisations possibles de la tractographie en milieu clinique et en recherche. Ce chapitre de livre prend également en compte le temps de calcul disponible, la complexité de l'acquisition d'IRM de diffusion ainsi que les analyses souhaitées.

5.1. RETOUR SUR LES CONTRIBUTIONS DE LA THÈSE

TractoFlow TractoFlow est un des premiers pipelines de traitement d'IRM de diffusion automatique, reproductible et efficace. L'aspect de la reproductibilité a été un point important du développement de cet outil. En effet, peu de monde vérifie si leurs outils sont reproductibles en test-test, ce qui est pourtant un point crucial pour ne pas biaiser les analyses. De plus, TractoFlow a été pensé pour un usage simple et rapide. L'utilisation de technologies comme Nextflow et Singularity nous permet d'être capables d'installer TractoFlow en quelques commandes seulement sur plusieurs types de plateformes. De plus, pour faciliter la configuration de TractoFlow, des profiles de traitement pré configuré sont disponibles. Le profile *bundling* est fait pour extraire les faisceaux de matière blanche et *connectomics* spécialisé pour extraire une matrice de connectivité. En plus de pouvoir traiter des sujets sains, TractoFlow est capable d'analyser des cerveaux de sujets âgés ou souffrant d'une pathologie grâce à la configuration [ABS](#).

À travers des collaborations et l'utilisation de TractoFlow-ABS pour le traitement de sujets souffrant d'une pathologie, je me suis aperçu que la tractographie disponible dans le pipeline n'est pas parfaitement adaptée. En effet, même si TractoFlow-ABS nous permet d'explorer les lésions, les paramètres de tractographie restent identiques à ceux de la matière blanche saine. Pour adresser ce problème, j'ai développé une preuve de concept d'une tractographie qui adapte ses paramètres de reconstruction en prenant en compte le tissu qu'elle traverse. Ce nouvel algorithme de tractographie est présenté dans la section des [projets futurs](#).

DORIS DORIS a permis de démontrer l'intérêt de la segmentation des tissus cérébraux dans l'espace de diffusion. En effet, grâce à DORIS, nous avons montré une amélioration des faisceaux de matière blanc extrait tout en vérifiant la qualité des segmentations brute. Cette vérification des segmentations brute a été permise grâce à 7 différentes mesures (Dice, volume, segmentation manuelle, ...) et à une base de donnée test-retest. Comme pour TractoFlow, la reproductibilité des résultats était importante dans ce projet. En plus d'être reproductible en test-test, nous avons montré que les résultats sont reproductibles en test-retest grâce à un test de Student (test t). Finalement, nous avons comparé les temps de calcul entre DORIS et des algorithmes de l'état de l'art basé sur la pondérée en T1. Les résultats ont montré que DORIS offre

5.2. PROJETS FUTURS

une grande rapidité de segmentation en plus de s'affranchir du traitement de l'image pondéré en T1.

Cependant, DORIS n'est pas parfaitement adapté aux pathologies. Même si nous avons montré que DORIS supporte le traitement de sujets sains et âgés, DORIS ne supporte pas de sujets souffrant d'une pathologie. De plus pour des analyses plus poussées des lésions de matière blanche, il serait intéressant de prédire la carte des lésions de matière blanche en plus des 10 tissus déjà prédis par DORIS. Je vous propose donc une preuve de concept de DORIS supportant les lésions de matière blanche en lien avec la sclérose en plaques. Cette extension de DORIS est présentée dans la section des [projets futurs](#).

5.2 Projets futurs

À travers cette thèse, certains projets ou idées n'ont pas été publiés. Dans cette section, deux projets futurs seront présentés ainsi que certains résultats préliminaires obtenus. Le premier projet est une extension du [chapitre 4](#) qui a pour but de concevoir une version de DORIS supportant et segmentant les lésions de matière blanche. Le second projet est un algorithme de reconstruction par tractographie adaptative qui, comme son nom l'indique, adapte ses paramètres de tractographie en fonction du tissu sous-jacent.

5.2.1 DORIS adapté aux lésions

Dans le [chapitre 4](#), nous avons montré que l'algorithme DORIS supporte les lésions de matière blanche liées au vieillissement. En effet, DORIS classe ces lésions comme étant de la matière blanche sur la base des mesures de diffusion. Cette manière de classifier permet à l'algorithme de tractographie d'explorer et reconstruire les régions lésionnelles. Cependant, cette méthode n'est pas parfaite.

En effet, il serait plus approprié d'avoir une classe spécifique aux lésions afin de pouvoir faire de la tractométrie dans la région lésionnelle. D'un point de vue applicatif, cette tractométrie lésionnelle pourrait permettre de quantifier, le long de certains faisceaux, les changements de la structure de la matière blanche en lien avec

5.2. PROJETS FUTURS

une lésion. De plus, dans sa version actuelle, DORIS n'est pas adapté à la gestion de lésions pathologiques comme on en retrouve en sclérose en plaques (SP) par exemple.

Preuve de concept

Le but de cette preuve de concept est de développer un algorithme basé sur DORIS supportant et segmentant les lésions en lien avec la sclérose en plaques. Cet algorithme est appelé **DORIS-SP**. DORIS-SP segmente donc 11 classes : les 10 classes originales de DORIS auxquelles s'ajoute une classe supplémentaire contenant les lésions en lien avec la sclérose en plaques. Finalement, des résultats préliminaires qualitatifs seront présentés ainsi qu'une conclusion sur le potentiel à venir de cette méthode.

Bases de données

Comme montré dans l'article de DORIS, l'apprentissage profond requiert de grandes bases de données. Dans le cas de la pathologie, il est difficile de trouver des données en raison de l'enjeu éthique. Dans ce contexte, nous utilisons une base de données maison appelée *MyeloInferno*. MyeloInferno est une base de données de 20 adultes en santé et 20 adultes souffrant de la sclérose en plaques poussé-rémission. La séquence utilisée est la même que celle utilisée dans la base de données Penthera 3T [Paquette et al., 2019]. Pour chacun des sujets, 5 acquisitions ont été faites avec un intervalle de 1 mois entre chacune des acquisitions pour un total de 100 acquisitions.

Dans le contexte du développement de DORIS-SP, nous avons besoin d'une segmentation précise des lésions. Pour MyeloInferno, les lésions des sujets souffrant de la sclérose en plaques ont été segmentées à la main par des experts à l'aide de l'image pondérée en T1 et l'image FLAIR. Il est également possible de segmenter automatiquement les lésions à l'aide d'algorithmes tels que *lesionBrain* [Manjón et Coupé, 2016] ou encore le *Lesion Segmentation Tool* [Schmidt et al., 2012]. Cependant, les résultats de ces algorithmes restent souvent imparfaits et doivent être vérifiés visuellement par un expert.

Données d'entraînement et de validation Les données d'entraînements et de validation proviennent de la base de données MyeloInferno. Nous avons utilisé la pre-

5.2. PROJETS FUTURS

mière acquisition des 20 sujets souffrant de la sclérose en plaques. Les acquisitions 2, 3, 4 et 5 seront utilisées pour l'illustration des résultats. Pour les données d'entraînement, nous utilisons 15 sujets et 5 sujets pour les données de validation. Comme pour DORIS, nous avons traité les données de diffusion à l'aide de TractoFlow.

Modèle d'apprentissage profond Pour cette preuve de concept, nous utilisons le même modèle que dans l'article de DORIS : le Dense-Unet [Kaku et al., 2019]. De plus, nous utilisons les mêmes canaux d'entrée que DORIS (voir figure 4.1.D), soit la diffusivité axiale, la diffusivité moyenne, la diffusivité radiale, la densité de fibres apparente maximale et totale. Nous utilisons également les mêmes hyperparamètres. Finalement, l'entraînement de cette preuve de concept adapté à la sclérose en plaques a pris 300 époques.

Segmentation de référence La figure 5.1 illustre notre segmentation de référence (*silver-standard*) composée des 11 classes des différents tissus cérébraux segmentés par DORIS-SP. Comme pour DORIS, les dix premières classes de notre segmentation de référence sont générées à l'aide des segmentations Freesurfer recalées dans l'espace de diffusion. Pour notre onzième classe, nous ajoutons à notre segmentation composée de 10 classes la segmentation manuelle des lésions en lien avec la sclérose en plaques ayant été recalée dans l'espace de diffusion.

5.2. PROJETS FUTURS

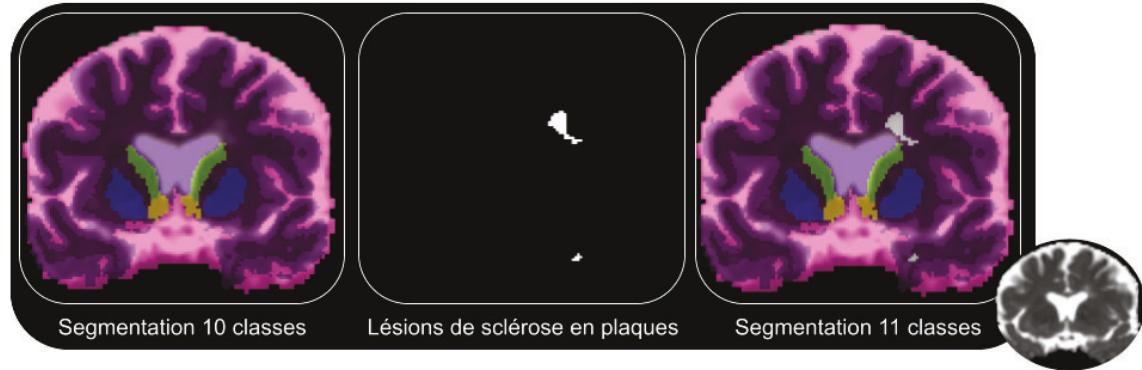


FIGURE 5.1 – À partir de la segmentation de référence composée de 10 classes générées à l'aide de l'algorithme FreeSurfer (à gauche), nous ajoutons une onzième classe pour les lésions associées à la sclérose en plaques (au centre). Nous obtenons notre segmentation de référence des 11 classes contenant les lésions associées à la sclérose en plaques (à droite).

Comme l'illustre la figure 5.2, la segmentation manuelle de la lésion recalée en espace de diffusion est imparfaite. En effet, comme le montrent les flèches bleues dans la figure, certaines parties de la lésion ne sont pas segmentées correctement. Comme pour DORIS, ces erreurs de segmentation proviennent du recalage imparfait de la segmentation de référence dans l'espace de diffusion et de la variabilité de la segmentation de l'expert.

5.2. PROJETS FUTURS

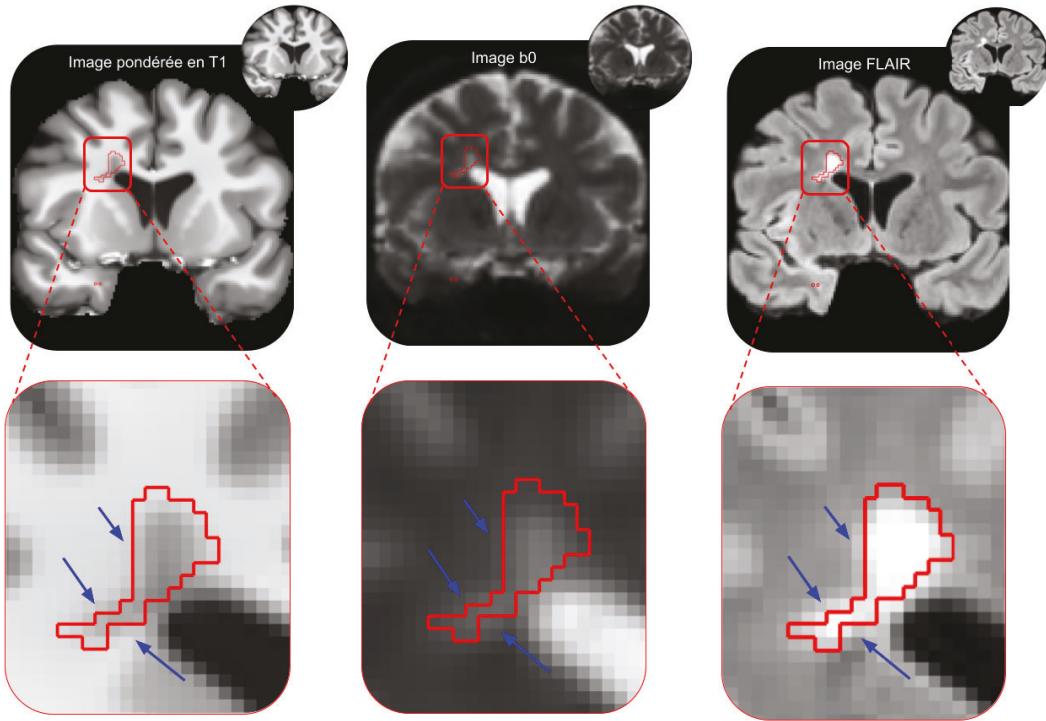


FIGURE 5.2 – La lésion de sclérose en plaques issue de la segmentation de référence est délimitée en rouge. Elle est superposée à l'image pondérée en T1, à la b0 et à l'image FLAIR. Lorsque nous agrandissons la région, les flèches bleues montrent les lacunes de la segmentation visibles autant en T1 pondérée que sur l'image b0.

Résultats préliminaires Dans cette partie, les résultats de DORIS-SP seront présentés sous forme d'analyses qualitatives. Sachant que la qualité de la segmentation des 10 premières classes de tissus a déjà été évaluée dans le [Chapitre 4](#), cette preuve de concept évaluera uniquement la qualité de la segmentation des lésions en lien avec la sclérose en plaques.

Malgré les imperfections de la segmentation de référence, DORIS-SP est capable de segmenter les lésions liées à la sclérose en plaques (voir figure 5.3). De plus, nous remarquons que le volume des lésions de DORIS-SP est plus grand que le volume des lésions dans la segmentation de référence. En effet, les imperfections visibles dans la segmentation de référence sont maintenant classifiées comme une lésion de sclérose en plaques dans la segmentation de DORIS-SP.

5.2. PROJETS FUTURS

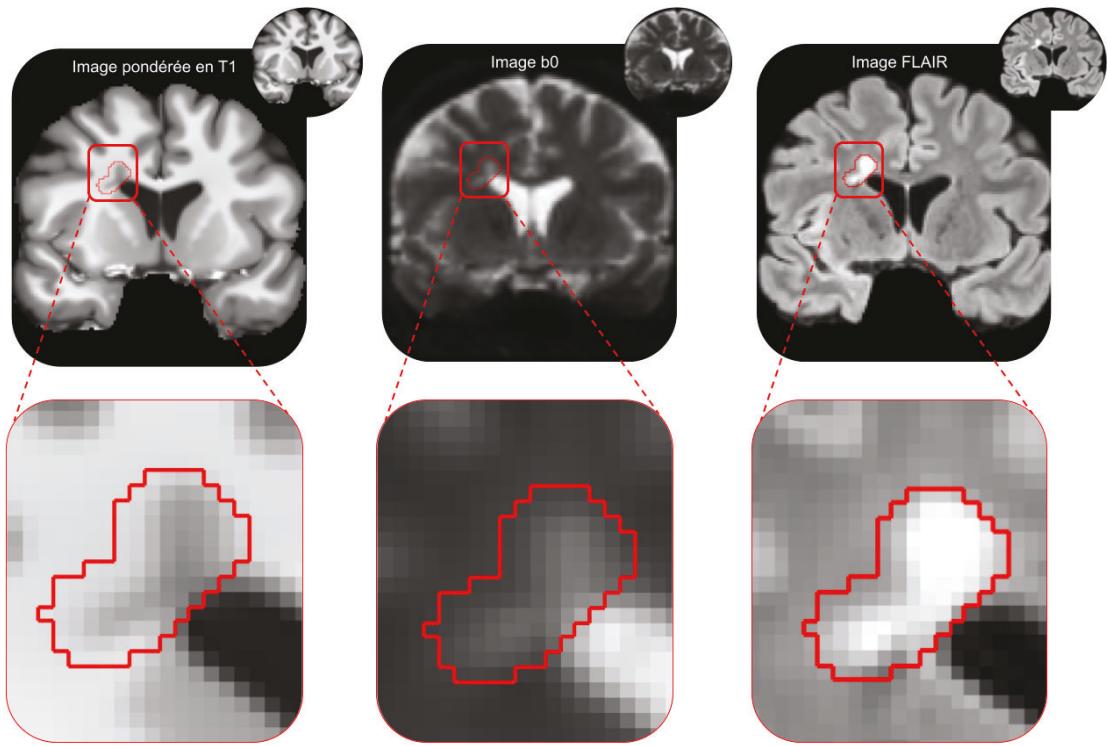


FIGURE 5.3 – La lésion de sclérose en plaques issue de DORIS-SP est délimitée en rouge et est superposée à l'image pondérée en T1, à la b0 et à l'image FLAIR.

Dans le but de faire de la tractographie anatomiquement contrainte, comme le *Particle Filtering Tracking* (PFT) [Girard et al., 2014], il est nécessaire d'avoir des cartes de tissus probabilistes. La figure 5.4.A montre les différences entre les cartes probabilistes de DORIS-SP et de l'outil de segmentation FSL-Fast [Zhang et al., 2001]. Les cartes de DORIS-SP séparent correctement les lésions en lien avec la sclérose en plaques de la matière blanche et grise. Cependant, FSL-Fast, non adapté à la sclérose en plaques, considère ces lésions associées à la SP comme étant de la matière grise. Comme le montre la figure 5.4.B, pour donner la possibilité à l'algorithme de tractographie d'explorer la région lésionnelle, nous combinons la carte de matière blanche et la carte des lésions en lien avec la sclérose en plaques. Dans le cas de DORIS-SP, nous combinons la carte de matière blanche et la carte des lésions en lien avec la sclérose en plaques. Pour la matière grise, la carte n'a pas besoin d'être ajustée.

5.2. PROJETS FUTURS

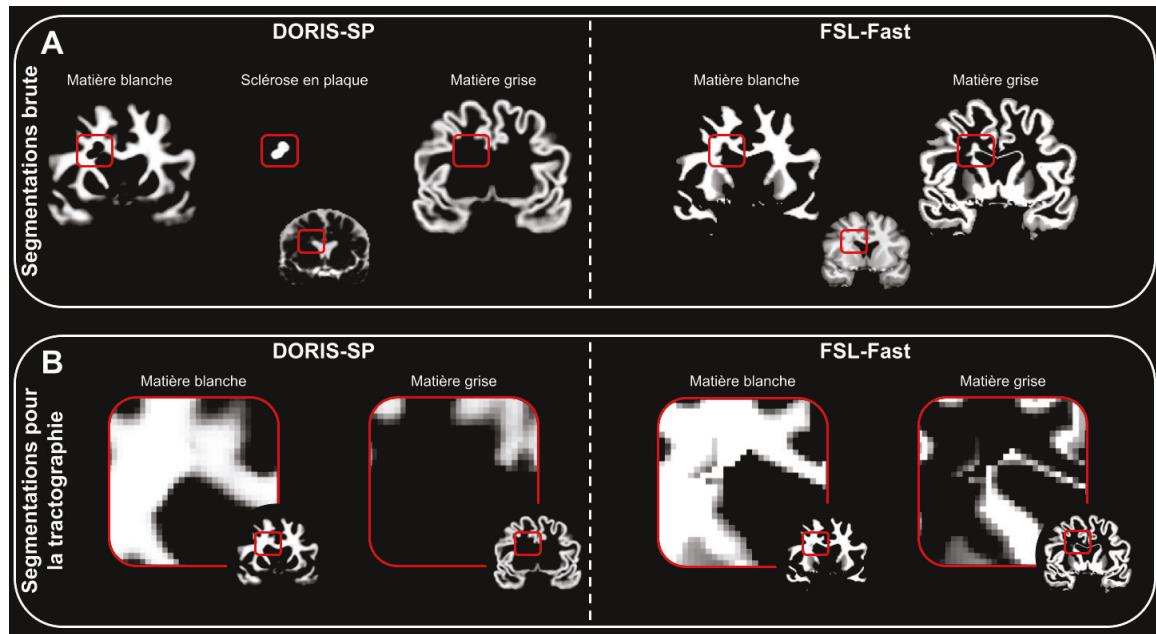


FIGURE 5.4 – En A, nous illustrons les segmentations brutes de DORIS-SP et FSL-Fast. Pour DORIS-SP, la matière blanche, la lésion et la matière grise sont correctement segmentées et séparées. Pour FSL-Fast, nous n'avons pas de carte probabiliste de la lésion et celle-ci est donc interprétée comme de la matière grise. En B, nous illustrons les segmentations modifiées pour une utilisation en tractographie. Pour DORIS-SP, nous additionnons uniquement la carte des lésions à la carte de matière blanche sans modifier la matière grise. Pour FSL-Fast, nous additionnons un masque de segmentation de lésion (fait par un expert) à la matière blanche et nous le sous-trayons à la carte de matière grise. Les cartes obtenues de DORIS-SP ne comportent pas d'erreur après correction contrairement aux cartes de FSL-Fast qui en comportent.

5.2. PROJETS FUTURS

Pour FSL-Fast, nous n'avons pas à notre disposition cette carte probabiliste de lésion. Il faut donc faire appel à un expert ou un outil de segmentation tiers pour générer cette carte. Cependant, comme le montre la figure 5.4.B, même en combinant la carte de segmentation de lésions faite par un expert ou un outil tiers avec les cartes probabilistes de matière blanche et grise, les résultats sont imparfaits.

Conclusion DORIS-SP semble prometteur d'après les résultats préliminaires. En effet, la segmentation des lésions en lien avec la sclérose en plaques est souvent absente alors qu'elle est nécessaire en clinique. De plus, cette segmentation en 11 classes permettrait d'améliorer les résultats de tractographie chez des sujets souffrant de sclérose en plaques grâce à de meilleurs masques de segmentation, mais également de pouvoir faire des analyses de tractométrie lésionnelle.

Pour aller plus loin, il faudrait avoir une plus grande base de données ayant les lésions en lien avec la sclérose en plaques, ou même d'autres pathologies, segmentées. Idéalement, ces lésions devraient être segmentées par un expert ou segmentées par un algorithme et inspectées par un expert. De plus, les algorithmes de tractographie ne sont pas correctement adaptés pour un support simple d'une carte de lésions séparée de la carte de matière blanche. Il faudrait donc également développer des algorithmes de tractographie adaptés à la présence de lésions de matière blanche.

5.2.2 Tractographie adaptative au tissu sous-jacent

Comme présenté dans le [Contexte](#), les masques de reconstruction pour la tractographie doivent être adaptés en présence de lésion (illustré dans la figure 1.18). En effet, à travers DORIS et DORIS-SP, nous avons montré qu'il est possible de créer des cartes de segmentation de tissus en prenant en compte des lésions en lien avec le vieillissement ou la sclérose en plaques. Grâce à ce genre d'algorithme de segmentation supportant les lésions de matière blanche, nous donnons la possibilité au processus de tractographie de reconstruire ces régions lésionnelles.

5.2. PROJETS FUTURS

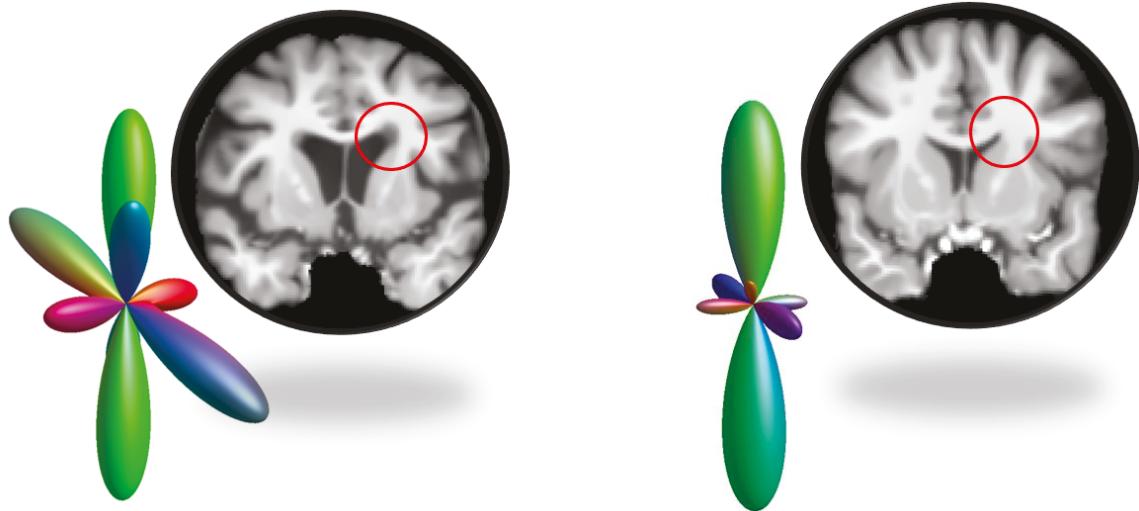


FIGURE 5.5 – À gauche, une fODF extraite d'un voxel au sein d'une lésion en lien avec le vieillissement. À droite, une fODF extraite d'un voxel de matière blanche chez un sujet sain. L'amplitude de certains lobes de la fODF issus de la région lésionnelle est différente mais les directions restent identiques.

Cependant, sur le plan de la diffusivité, ces régions lésionnelles ne sont pas exactement comme de la matière blanche. Dans ces régions, nous remarquons souvent une augmentation de l'eau libre pouvant modifier la diffusivité du voxel même si celle-ci reste cohérente [Eddé et al., 2020a,b; Theaud et al., 2017]. Comme le montre la figure 5.5, la fODF semble être modifiée en raison de l'augmentation de l'eau libre engendrée par une lésion associée au vieillissement. Cette modification de fODF se traduit par une modification de l'amplitude de certains lobes sans altérer les directions de ces mêmes lobes.

Ainsi, en plus d'adapter les masques nécessaires à la tractographie, il serait également nécessaire d'adapter les paramètres de tractographie lorsque l'algorithme de reconstruction explore une région lésionnelle.

Concept de la tractographie adaptative au tissu sous-jacent

Dans cette section, un nouveau type de tractographie est introduit : **la tractographie adaptative**. Cette tractographie adaptative fait partie de la famille des algorithmes anatomiquement contraints. Le but principal de ce concept est de pou-

5.2. PROJETS FUTURS

voir avoir des paramètres de tractographie spécifiques au tissu sous-jacent. Une carte de tissus sous forme d'atlas tel que Freesurfer [Fischl, 2012], Brainnetome [Fan et al., 2016] ou encore DORIS pourrait être utilisée. Minimalement, l'algorithme de tractographie adaptative requiert 3 classes de tissus dans cet atlas : la matière blanche (MB), la matière grise (MG) ainsi que le liquide cérébrospinal (LCS).

Le but secondaire de l'algorithme de tractographie adaptative est de supporter facilement l'ajout d'un nouveau type de tissus présent dans notre atlas. En effet, basé sur le principe d'héritage en programmation, un nouveau tissu peut être ajouté à l'algorithme en 2 étapes : 1) associer un identificateur (un nombre entier) et des paramètres de tractographie dans un fichier de configuration, 2) définir certaines fonctions et caractéristiques spécifiques aux tissus.

Fichier de configuration Afin de pouvoir définir certains paramètres de tractographie spécifiques aux tissus, nous utilisons un fichier de configuration dans le format JSON. Comme le montre le code 5.1, chaque identificateur (de 1 à 5 dans l'exemple) correspond à une classe de tissus dans notre atlas. Chacune des classes possède des paramètres de tractographie spécifiques. Certains paramètres sont obligatoires peu importe le tissu comme : *theta*, *step_size*, *algo* et *rk_order*. Cependant, certains tissus comme la matière grise, les noyaux centraux (NUCLEI) et le liquide cérébrospinal possèdent des paramètres spécifiques comme *max_nb-ending_steps* et *max_consecutive_steps*, déterminant respectivement le nombre de pas maximum dans le tissu avant d'arrêter la reconstruction et le nombre maximum de pas consécutifs pouvant être faits dans le tissu avant de considérer la fibre comme invalide.

Code 5.1 – Fichier de configuration de la tractographie adaptative. Chaque identificateur contient des paramètres de tractographie spécifiques aux tissus.

```
{1:  
  { "name": "MB",  
    "theta": 20.0,  
    "step_size": 0.2,  
    "algo": "prob",  
    "rk_order": 4 },  
2:
```

5.2. PROJETS FUTURS

```
{ "name": "MG",
  "theta": 45.0,
  "step_size": 0.2,
  "algo": "det",
  "rk_order": 2,
  "max_nb_ending_steps": 1},
3:
{ "name": "NUCLEI",
  "theta": 10.0,
  "step_size": 0.2,
  "algo": "det",
  "rk_order": 2,
  "max_nb_ending_steps": 10},
4:
{ "name": "LCS",
  "theta": 10.0,
  "step_size": 0.5,
  "algo": "det",
  "rk_order": 2,
  "max_consecutive_steps": 5},
5:
{ "name": "SP",
  "theta": 45.0,
  "step_size": 0.5,
  "algo": "det",
  "rk_order": 2},
}
```

5.2. PROJETS FUTURS

Ce fichier nous permet de configurer facilement les paramètres de tractographie de chaque tissu présent dans l'atlas. Nous pouvons maintenant adapter les paramètres de tractographie suivant le tissu qu'il traverse.

Structure du code de la tractographie adaptative La tractographie adaptive requiert 4 paramètres obligatoires : la carte du champ de fODF, la carte d'initialisation, l'atlas des différents tissus et le fichier de configuration. La figure 5.6.A illustre de manière simplifiée la structure du code de la tractographie adaptative. Le *TissueConfigurator* est la classe parente dont chaque tissu hérite. Cette classe comprend certaines fonctions communes à chaque tissu comme la fonction `__init__` ou `update_propagator`. Cependant, certaines fonctions spécifiques sont définies dans les classes de chaque tissu : `can_continue`, `is_valid_endpoint` et `finalize_streamline`.

5.2. PROJETS FUTURS

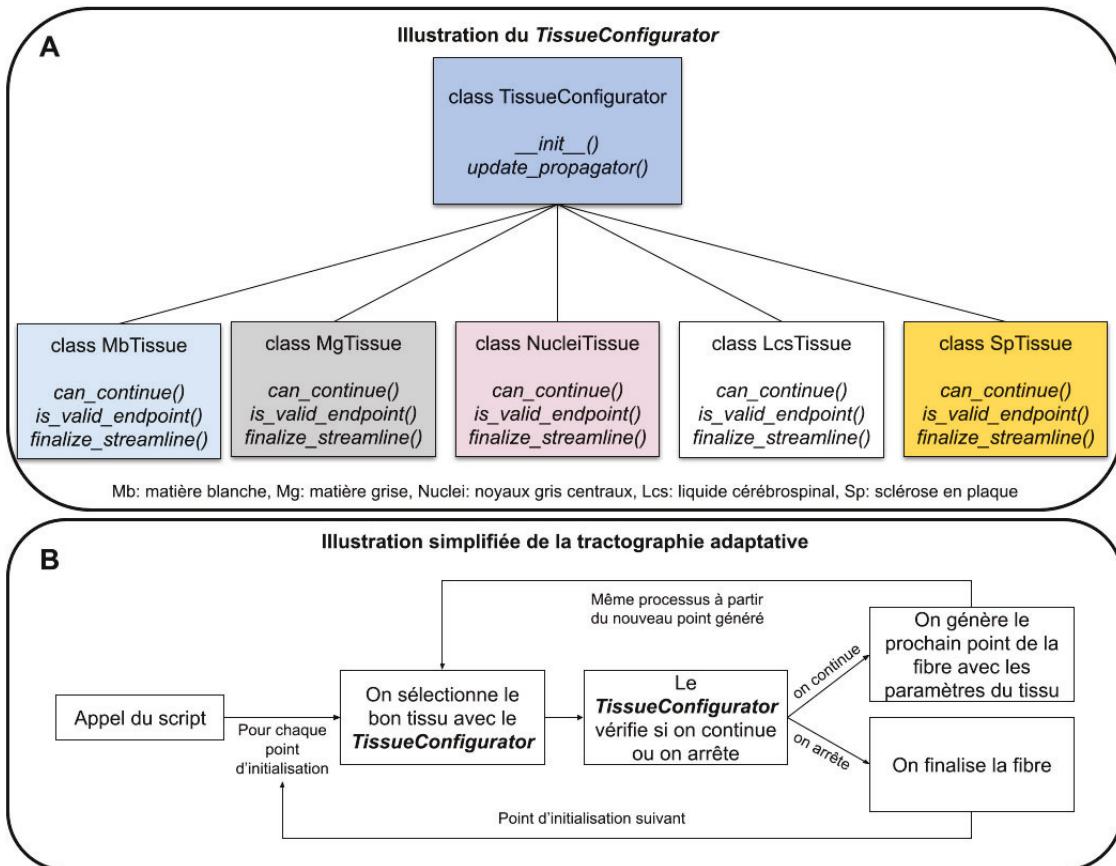


FIGURE 5.6 – En A, la structure de la classe du *TissueConfigurator* est illustrée. Chaque type de tissu (*MbTissue*, *MgTissue*, ...) hérite de la classe parente *TissueConfigurator*. En B, le processus simplifié de la tractographie adaptative est schématisé. À chaque pas ou à chaque nouvelle initialisation, les paramètres de tractographie du tissu, définis dans le fichier de configuration, sont utilisés. Afin d'être le plus anatomiquement valide, chaque tissu indique si le nouveau point est un point d'arrêt ou s'il faut continuer la tractographie.

La figure 5.6.B illustre le processus simplifié de la reconstruction par tractographie adaptative. Ce processus se décompose comme suit :

- Pour chaque point d'initialisation
 - On sélectionne le bon tissu grâce au *TissueConfigurator*
 - On vérifie si, pour le tissu courant, la reconstruction peut continuer (*can_continue*)
 - Si on continue, on génère le prochain point à l'aide des paramètres de trac-

5.2. PROJETS FUTURS

tographie du tissu courant. On sélectionne ensuite le *TissueConfigurator* pour ce nouveau point.

- Si on ne continue pas, on vérifie si le tissu courant constitue un point d'arrêt valide (*is_valid_endpoint*). Si oui, on termine la fibre (*finalize_streamline*). Sinon, la fibre est considérée invalide et n'est pas sauvegardée.
- Finalement, on passe au prochain point d'initialisation.

À l'aide de cette tractographie adaptative, les fibres générées répondent à des règles strictes décrites dans le fichier de configuration et dans les classes spécifiques aux tissus. Grâce à cette structure basée sur le *TissueConfigurator*, il est possible d'ajouter une classe enfant au *TissueConfigurator* pour facilement supporter un nouveau tissu présent dans notre atlas.

Exemple jouet du processus de tractographie adaptative La figure 5.7 illustre un exemple jouet du processus de tractographie adaptative chez une personne souffrant de la sclérose en plaques. À chaque pas, l'algorithme de tractographie adapte les paramètres de reconstruction suivant le tissu sous-jacent. Comme expliqué précédemment, cette adaptation est possible grâce au *TissueConfigurator*. Avec cet exemple, nous remarquons donc que la reconstruction adaptative permet de passer à travers la lésion induite par la sclérose en plaques avec des paramètres de tractographie différents (*theta* plus petit et taille de pas plus grand) du reste de la matière blanche. Pour faire suite à cet exemple jouet, des résultats préliminaires de la tractographie adaptative chez un sujet souffrant de la sclérose en plaques seront présentés dans la prochaine partie.

5.2. PROJETS FUTURS

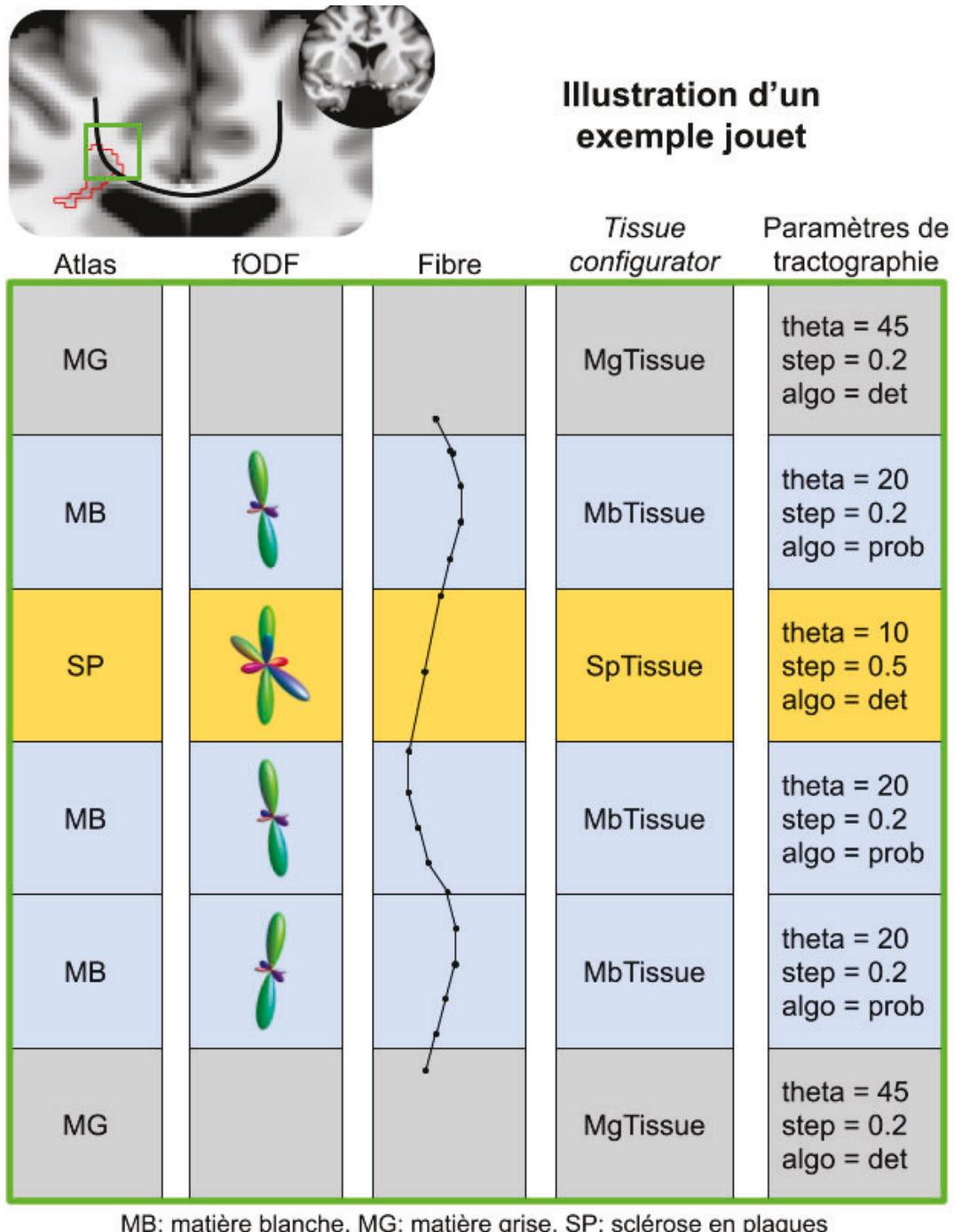


FIGURE 5.7 – Cet exemple jouet montre la reconstruction d'une fibre passant à travers une lésion, en rouge dans la coupe anatomique, en lien avec la sclérose en plaques. À chaque pas, les paramètres de tractographie sont adaptés pour le tissu sous-jacent.

5.2. PROJETS FUTURS

Résultats préliminaires

Cette partie présente des résultats préliminaires de l'algorithme de tractographie adaptative chez un sujet souffrant de la sclérose en plaques. Ces résultats seront qualitatifs et quantitatifs. Finalement, les limitations de la preuve de concept actuelle seront abordées afin de conclure.

Base de données et méthode Pour cette preuve de concept, nous avons utilisé l'acquisition d'un sujet souffrant de la sclérose en plaques provenant de la base de données *MyeloInferno*. Cette base de données a été précédemment présentée dans la section [5.2.1](#).

L'algorithme de tractographie auquel se compare notre algorithme de tractographie adaptative est le *Particle Filtering Tracking* (PFT). Les fODF d'ordre 8 ont été utilisés et générés par TractoFlow. Le masque de matière blanche est utilisé comme carte d'initialisation avec 5 points d'initialisation par voxel. Le masque de matière blanche ainsi que la carte d'inclusion et d'exclusion nécessaire à l'algorithme PFT sont calculés par l'outil de segmentation FSL-Fast. Pour rappel, dans notre cas, FSL-Fast segmente l'image T1 recalée dans l'espace de diffusion. Pour les paramètres du PFT, nous utilisons l'algorithme probabiliste, avec une taille de pas de 0.5 et un angle *theta* de 20 degrés.

Pour la tractographie adaptative, le même champ de fODF que pour l'algorithme PFT est utilisé. Cependant, l'atlas nécessaire pour la tractographie provient de DORIS-SP (voir section [5.2.1](#)). La carte d'initialisation est basée sur le masque de matière blanche provenant de DORIS-SP avec 5 points d'initialisation par voxel. Le fichier de configuration utilisé est le même que celui présenté dans le paragraphe [Fichier de Configuration](#).

Dans la prochaine section, le tractogramme basé sur le PFT et la tractographie adaptative seront segmentés par l'algorithme *RecoBundleX* [Garyfallidis et al., 2018; Rheault, 2020]. Le corps calleux (CC), le faisceau unciné (UF), le cingulum (CG) ainsi que le faisceau longitudinal inférieur (ILF) seront utilisés pour illustrer les résultats préliminaires.

5.2. PROJETS FUTURS

Résultats Le nombre de streamlines obtenus par le PFT et la tractographie adaptative est respectivement 1 620 089 et 1 226 012 fibres. Le PFT génère donc plus de fibres que la tractographie adaptative. La figure 5.8 illustre le CC, UF, CG et ILF provenant de l'algorithme PFT de l'algorithme de tractographie adaptative. Qualitativement, il y a peu de différence entre les faisceaux obtenus par PFT et ceux obtenus par la tractographie adaptative sauf pour le UF et l'ILF. En effet, il manque le UF droit pour le PFT et l'ILF droit obtenu par la tractographie adaptative est plus petit que celui obtenu par le PFT.

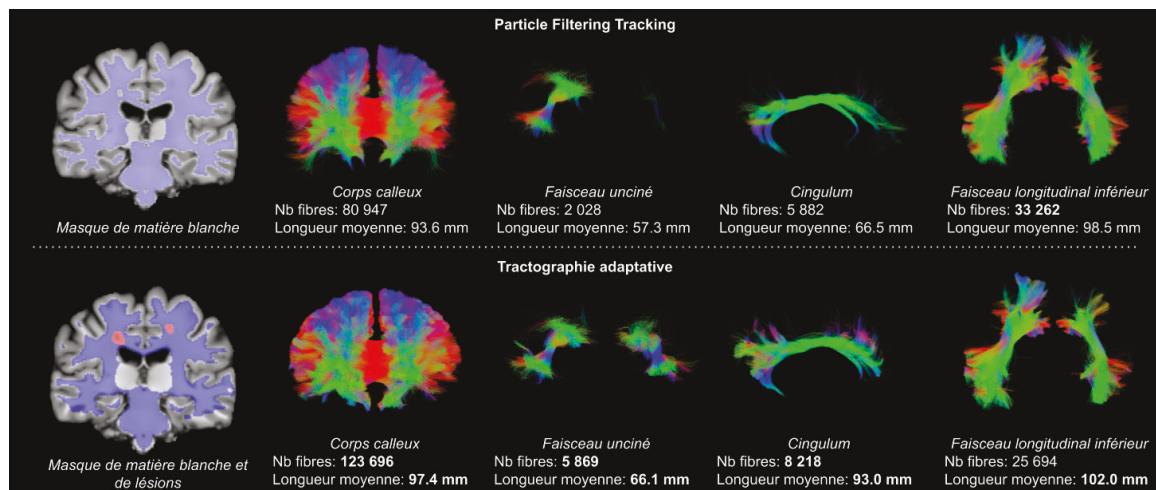


FIGURE 5.8 – La première et la seconde ligne illustrent respectivement le masque de matière blanche utilisé (avec les lésions pour la tractographie adaptative), le corps calleux (CC), le faisceau unciné (UF), le cingulum (CG) et le faisceau longitudinal inférieur (ILF) de l'algorithme PFT et de la tractographie adaptative. La tractographie adaptative permet d'avoir des faisceaux avec plus de fibres que le PFT, sauf pour le ILF, et des faisceaux plus longs. De plus, la tractographie adaptative retrouve correctement le UF droit alors que le PFT retrouve seulement quelques fibres.

5.2. PROJETS FUTURS

Quand nous comparons le nombre de fibres ainsi que les longueurs moyennes des faisceaux, nous remarquons une différence entre l'algorithme PFT et la tractographie adaptative. En effet, pour tous les faisceaux illustrés, la tractographie adaptative génère plus de fibres, sauf pour l'ILF, que le PFT malgré un plus grand nombre de fibres dans le tractogramme initial de l'algorithme PFT. Ensuite, les faisceaux provenant de la tractographie adaptative ont une longueur moyenne plus grande que les faisceaux reconstruits par l'algorithme PFT. Cette observation quantitative permet d'émettre l'hypothèse que la tractographie adaptative génère moins de fibres incomplètes, donc plus petites, que le PFT.

Cependant, à travers l'analyse de cette preuve de concept, certains points restent à améliorer. Certains faisceaux, comme le faisceau cortico-spinal, ont de la difficulté à être reconstruits par la tractographie adaptative en raison de leur proximité avec les noyaux gris centraux. Pour régler ce problème, le concept de générer plusieurs segments afin de choisir le plus probable introduit par l'algorithme PFT [Girard et al., 2014] pourrait être utilisé. De ce fait, nous pourrions continuer de reconstruire la fibre le long de ces noyaux gris centraux sans forcément nous y arrêter. Finalement, le second point d'amélioration serait l'optimisation des paramètres de tractographie de chaque tissu. Pour ce faire, nous pourrions nous inspirer du concept d'optimisation d'hyperparamètre en apprentissage machine et profond.

Conclusion Les résultats préliminaires de la tractographie adaptative ont montré un intérêt dans la réduction du nombre de fibres incomplètes et donc l'augmentation de la longueur moyenne des faisceaux. De plus, grâce à une gestion des tissus cérébraux basée sur le principe de l'héritage (en programmation), il est simple d'ajouter de nouveaux types de tissu spécifique à certaines anomalies ou pathologie. Ce projet est donc encourageant pour le support des données pathologiques ou plus généralement pour les données rencontrées dans la recherche appliquée et dans le milieu clinique.

Conclusion

À travers les différents chapitres de cette thèse, nous avons essayé de répondre à une question centrale : **Que faire pour que nos outils soient utilisés et utilisables dans la recherche appliquée et le domaine clinique ?**

En effet, à travers de nombreuses collaborations et expériences avec la recherche et le domaine clinique (voir la section [Contributions](#)), j'ai constaté que la majorité des algorithmes que nous utilisons ne sont pas adaptés aux sujets souffrant d'une pathologie ou simplement aux sujets âgés. Premièrement, il m'a semblé important de développer un guide sur la tractographie en milieu pratique, sous forme d'un chapitre de livre, qu'une personne non experte ou un clinicien pourrait utiliser comme référence. Même si le *Handbook of tractography* n'est pas encore publié, je pense qu'il deviendra un incontournable pour la formation des nouveaux chercheurs et cliniciens à l'IRM de diffusion et à la tractographie.

Ensuite, afin de fournir des outils simples et qui répondent aux besoins du domaine clinique, nous avons développé TractoFlow, notre outil de traitement de l'IRMd, et DORIS, notre outil de segmentation basé sur les mesures d'IRMd. TractoFlow a permis à plusieurs dizaines d'étudiants et laboratoires de pouvoir traiter facilement leurs données d'IRM de diffusion afin de faire des analyses poussées. Depuis 2020, TractoFlow a analysé des milliers d'acquisitions de grandes bases de données comme ABCD, HCP, PING, UK-Biobank, ADNI, ... D'autres études en sclérose en plaques ou en vieillissement ont également utilisé TractoFlow et TractoFlow-ABS pour le traitement de l'IRM de diffusion. Aujourd'hui, TractoFlow a été utilisé et cité dans 50 études à travers le monde dans des journaux prestigieux comme NeuroImage [[Bahsoun et al., 2022](#); [Easson et al., 2020](#); [Liu et al., 2022](#); [Schilling et al., 2021](#); [Tax et al., 2022](#)], Scientific Data [[Duchesne et al., 2019](#)] ou encore Elife [[Binette et al., 2021](#); [Guberman et al.,](#)

CONCLUSION

2022]. Avec DORIS, nous avons montré l'intérêt de développer des algorithmes de segmentation basé sur la diffusion afin d'améliorer la reconstruction par tractographie. Je pense que ce genre d'algorithme sera de plus en plus développé dans le futur afin d'être toujours plus précis dans notre reconstruction par tractographie et nos analyses.

Dans cette conclusion, je vais rapporter certaines observations et indiquer comment nous avons pris en compte les besoins du domaine clinique et appliqué dans les différents chapitres de cette thèse. Finalement, je vous présenterai ma vision du futur de la tractographie appliquée à la clinique basé sur l'expertise acquise à travers les différents travaux et collaborations de cette thèse.

Les bases de données

Dans le domaine de la tractographie, peu d'algorithmes de reconstruction par tractographie prennent en compte la présence de lésions de matière blanche liées à une pathologie ou au vieillissement. En effet, lors du développement de ces algorithmes de tractographie, la vaste majorité des études utilise des données de sujets jeunes et sains ou des fantômes synthétiques. Ainsi, les algorithmes développés sur ce type de données peuvent être mal adaptés aux sujets âgés ou atteints de pathologies.

Dans cette thèse, nous avons tenté de pallier ce problème en utilisant à la fois des données de sujets sains, mais également de sujets âgés lors du développement des algorithmes. Pour TractoFlow et TractoFlow-ABS, nous avons utilisé les bases de données de sujets sains HCP [Van Essen et al., 2012], Penthera 3T/1.5T [Chamberland et al., 2019b; Paquette et al., 2019] ainsi que ADNI. Pour le projet DORIS, nous avons utilisé des données de sujets âgés ou souffrant d'une pathologie provenant de ADNI et PPMI et de sujets sains provenant de HCP, la UKBiobank et Penthera3T. Finalement, dans le chapitre de livre et la discussion, nous avons utilisé des sujets souffrant de la sclérose en plaques de la base de données MyeloInferno.

Pour prendre en compte les besoins de la recherche appliquée et du domaine clinique, nous avons utilisé des bases de données de sujets sains, âgés ou souffrants d'une pathologie.

CONCLUSION

Le développement logiciel

Comme expliqué précédemment, beaucoup d'algorithmes sont mal adaptés au traitement de sujets âgés ou souffrant d'une pathologie. Cependant, certains algorithmes ont été adaptés pour supporter les lésions de matière blanche liées au vieillissement [Theaud et al., 2017, 2020a] ou à la sclérose en plaques [Lipp et al., 2020] ainsi que les tumeurs cérébrales [Deslauriers-Gauthier et al., 2018].

De plus, lors du développement des logiciels, il ne faut pas perdre de vue les utilisateurs ciblés en considérant la simplicité d'utilisation, d'installation et de compréhension. En effet, si les utilisateurs proviennent du domaine clinique ou de la recherche appliquée, il faut prendre en compte leurs connaissances en informatique qui peuvent être très différentes de celles du développeur du logiciel. Enfin, l'utilisation de logiciels dans le domaine clinique nécessite une reproductibilité des résultats. En effet, les résultats du logiciel développé doivent être identiques en test-test. Cela veut dire qu'avec un même jeu de données, nous devons avoir les mêmes résultats aujourd'hui, demain ou encore dans 5 ans.

Dans cette thèse, nous avons abordé ces différents points dans le chapitre de livre et lors du développement de TractoFlow et de DORIS. Dans le chapitre de livre, nous avons résumé comment utiliser les logiciels de tractographie actuelle en prenant en compte la présence de lésions dans la matière blanche. Pour l'utilisation de nos 2 algorithmes, nous avons utilisé des conteneurs afin de rendre leurs installation simples et rapides. De plus, nous avons pris en compte la présence de lésions de matière blanche en lien avec le vieillissement lors du développement de DORIS. Enfin, les résultats de TractoFlow et DORIS sont reproductibles.

Pour prendre en compte les besoins de la recherche appliquée et du domaine clinique, nous avons supporté la présence de lésions de matière blanche, proposé des outils simples à utiliser et assuré la reproductibilité des résultats.

CONCLUSION

La puissance de calcul informatique

Finalement, la puissance de calcul informatique est un autre point important à prendre en compte. En effet, le domaine clinique ou appliqué ne possède pas forc m nt une grande puissance de calcul. Si nous souhaitons que nos outils soient utilisés dans ces domaines, il est important de ne pas dépendre de grandes ressources de calcul ainsi que de faire le traitement dans un temps raisonnable.

Dans cette thèse, nous avons essayé de prendre en compte ce dernier point. En effet, avec TractoFlow, il est possible, suivant certains paramètres, de traiter un sujet en environ 1 heure sur un ordinateur conventionnel. Cet aspect permet de prendre en compte les limitations des milieux clinique et appliqué. Cependant, pour DORIS, nous recommandons d'avoir une carte graphique afin de générer les résultats rapidement, ce qui peut représenter un inconvénient pour le domaine clinique et la recherche appliquée.

Pour prendre en compte les besoins de la recherche appliquée et du domaine clinique, nos outils génèrent les résultats rapidement 脿 l'aide de ressources de calcul raisonnables.

Le futur de la tractographie appliquée 脿 la clinique

J'aimerais finir en vous présentant ma vision de la tractographie clinique dans le futur. En effet, 脿 travers mes collaborations et cette thèse, j'ai développé une certaine expertise et vision de la tractographie en milieu clinique.

Premièrement, je pense que la tractographie appliquée 脿 la clinique pourrait 芼tre plus utile si elle 芼tait plus accessible. En effet, aujourd'hui encore, la vaste majorité des cliniciens utilise le DTI pour la tractographie. Cependant, comme nous en avons parlé, le DTI possède beaucoup de limitations. Cette méconnaissance de ces limites peut 芼tre evit e  par la mise 脿 disposition de guides comme le chapitre de livre présenté dans cette thèse. En effet, il est nécessaire de présenter les forces comme les faiblesses de ces méthodes. Il faut aussi présenter comment utiliser ces algorithmes pour recons-

CONCLUSION

truire la matière blanche via la tractographie. D'autre part, les fabricants d'IRM ont aussi un rôle à jouer dans ce biais d'utilisation du DTI pour la reconstruction par tractographie.

En effet, les fabricants d'IRM mettent souvent à disposition des séquences DTI préinstallées sur les scanneurs. D'autres fabricants vont plus loin et permettent même la reconstruction par tractographie à partir de cette acquisition DTI. Grâce à nos connaissances actuelles, je pense que les fabricants IRM seront amenés à améliorer leurs acquisitions de diffusion préinstallée. Je pense que pour l'avenir de la tractographie clinique, nous pourrions fournir une acquisition de diffusion avec 64 directions $b=1500 \text{ s/mm}^2$ comprenant une b_0 ainsi qu'une b_0 à phase inversée et une image pondérée en T1 pour un temps d'acquisition total d'environ 15 minutes. Grâce à cette acquisition, nous pourrions avoir un meilleur tractogramme comparé à la reconstruction par tractographie basée sur les tenseurs de diffusion. Pour ce faire, il faudrait que les fabricants fournissent le support d'une tractographie basé sur les fODF.

De plus, il serait intéressant d'avoir des acquisitions *multi-shell* lors d'analyse de sujets souffrant d'une pathologie. En effet, en ayant ce type d'acquisition, nous aurions la possibilité de nouvelles mesures telle que NODDI [Zhang et al., 2012] ou encore de faire des fODF dites multi-tissus [Jeurissen et al., 2014]. Cependant, ce type d'acquisition étant plus long, je pense qu'il restera réservé à la recherche clinique dans un futur proche.

En ayant une meilleure acquisition, nous sommes maintenant affranchis des limitations liées au DTI. Même si aujourd'hui aucun fabricant ne supporte la génération d'un tractogramme basé sur les fODF directement à la console de l'IRM, j'ai bon espoir que d'ici à 5 ans les fabricants mettent à disposition une tractographie basée sur les fODF. Dans l'optique de fournir des données intéressantes en un temps réduit, cette tractographie basée sur les fODF pourrait utiliser la carte de FA seuillée comme carte de reconstruction de la tractographie, tout en continuant de fournir certaines mesures DTI encore fortement appréciées dans la communauté de diffusion. De plus, comme présentée dans le chapitre de livre, cette acquisition permet de faire une reconstruction par tractographie en utilisant l'image pondérée en T1, afin de générer

CONCLUSION

le meilleur tractogramme possible. Cette tractographie de meilleure qualité générée à la console de l'IRM pourrait notamment avoir un impact important dans le cas de chirurgies par exemple. En effet, il pourrait être intéressant pour les neurochirurgiens de visualiser dans leur neuro-navigation non seulement quel faisceau de fibres se trouve affecté par une pathologie (tumeur ou autre), mais aussi dans quelle mesure cette pathologie affecte le volume et la forme de ce faisceau. Ce tractogramme pourrait également être utilisé et analysé pour de la planification chirurgicale par exemple.

La tractographie clinique est encore difficilement accessible aujourd’hui à cause du temps de calcul. En effet, la génération d'un tractogramme peut prendre plusieurs heures. Pour réduire ce temps de calcul, de nouveaux langages de programmation pourraient être utilisés. Un des langages utilisables serait un langage compilé, plus rapide que Python, tel que C++ ou Rust. Il est également possible de programmer la reconstruction par tractographie pour que celui-ci soit exécuté sur GPU. Le laboratoire SCIL est en train de programmer la tractographie locale sur GPU dans la bibliothèque scilpy (<https://github.com/scilus/scilpy>). Finalement, je pense que, dans le futur, l'association d'un langage de programmation efficace et du processus de reconstruction par tractographie adaptée à la présence de lésions de matière blanche sera un des moyens d'amener des algorithmes de tractographie performant en milieu clinique.

Pour le moment, ceci reste une vision idéaliste du futur de la tractographie appliquée à la clinique. En effet, l'ajout de nouveaux algorithmes de traitement au sein des IRMs nécessite de nombreux processus de validation auprès des organismes gouvernementaux tels que Santé Canada par exemple. De plus, toutes ces analyses ont des coûts et il est certain que les protocoles que je viens de présenter ne seront pas adaptés à tous les patients.

En conclusion, cette thèse propose des outils permettant la reconstruction par tractographie de la matière blanche chez les personnes jeunes, âgées et souffrant d'une pathologie. Pour finir, je souhaite que de plus en plus d'algorithmes prennent en considération les différents défis associés au milieu clinique. Je souhaite également que

CONCLUSION

les outils développés dans cette thèse évoluent avec le temps afin de s'approcher d'un but qui me tient à cœur : **aider le domaine clinique en permettant d'analyser le cerveau de sujets souffrant d'une pathologie ou le cerveau de sujets âgés.**

CONCLUSION

Publications résultant de cette thèse

Cette thèse m'a permis de publier plusieurs articles et résumés. Au total, 2 articles premiers auteur, 1 article co-premier auteur et 1 chapitre de livre premier auteur ont été produits. Ensuite, à travers mes collaborations, 15 articles co-auteurs ont été publiés ou soumis. Finalement, 11 résumés de conférence premier ou coauteur ont été acceptés.

Articles de journaux

Premier et copremier* auteur

- **G. Theaud**, J.-C. Houde, A. Boré, F. Rheault, F. Morency, and M. Descoteaux, “TractoFlow : A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity,” NeuroImage, vol. 218, p. 116889, 2020.
- M. Edde*, **G. Theaud***, F. Rheault, B. Dilharreguy, C. Helmer, J-F. Dartigues, H. Amieva, M. Allard, M. Descoteaux and G. Catheline, “Free water : A marker of age-related modifications of the cingulum white matter and its association with cognitive decline,” PloS one, vol. 15, no. 11, p. e0242696, 2020.
- **G. Theaud**, M. Edde, M. Dumont, C. Zotti, M. Zucchelli, S. Deslauriers-Gauthier, R. Deriche, P-M. Jodoin and M. Descoteaux, “DORIS : a diffusion MRI-based 10 tissue class deep learning segmentation algorithm tailored to improve anatomically-constrained tractography,” en revue dans le journal Frontiers in Neuroimaging Brain Imaging Methods.

Co-auteur

- N. B. Al-Sharif, E. St-Onge, **G. Theaud**, A. C. Evans, and M. Descoteaux, “Processing the diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the PING dataset,” bioRxiv, 2020.
- A.-M. Beaudoin, F. Rheault, **G. Theaud**, K. Whittingstall, A. Lamontagne, and M. Descoteaux, “White matter tractometry correlates with fatigue severity in young adults with multiple sclerosis (1322).” Wolters Kluwer Health, Inc.

CONCLUSION

- on behalf of the American Academy of Neurology, 2020.
- A-M. Beaudoin, F. Rheault, **G. Theaud**, F. Laberge, K. Whittingstall, A. Lamontagne, and M. Descoteaux, “Modern Technology in Multi-Shell Diffusion MRI Reveals Diffuse White Matter Changes in Young Adults With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 15, 2021.
 - A. Pichet Binette, **G. Theaud** ... and S. Villeneuve, “Bundle-specific associations between white matter microstructure and A β and tau pathology in preclinical Alzheimer’s disease,” *Elife*, vol. 10, p. e62929, 2021.
 - M. Edde, B. Dilharreguy, **G. Theaud**, S. Chanraud, C. Helmer, J-F. Dartigues, H. Amieva, M. Allard, M. Descoteaux and G. Catheline, “Age-related change in episodic memory : role of functional and structural connectivity between the ventral posterior cingulate and the parietal cortex,” *Brain Structure and Function*, vol. 225, no. 7, pp. 2203–2218, 2020.
 - G. I. Guberman, **G. Theaud**, S. W. Hawes, A. Ptito, M. Descoteaux and S. Hodgins, “White matter microstructure, traumatic brain injury, and disruptive behavior disorders in girls and boys,” *En revue dans le journal Development and Psychopathology*.
 - J. H. Legarreta, L. Petit, F. Rheault, **G. Theaud**, C. Lemaire, M. Descoteaux and P-M. Jodoin, “Filtering in tractography using autoencoders (FINTA),” *Medical Image Analysis*, vol. 72, p. 102126, 2021.
 - G. Lefebvre, S. Guay, E. Chamard, **G. Theaud**, E. De Guise, B. A. Bacon, M. Descoteaux, L. De Beaumont, and H. Théoret, “Diffusion tensor imaging in contact and non-contact university-level sport athletes,” *Journal of Neurotrauma*, vol. 38, no. 5, pp. 529–537, 2021.
 - M-È. Martineau-Dussault ..., **G. Theaud**, ... and N. Gosselin, “Differential impact of obstructive sleep apnea on hippocampal structure in late middle-aged and older women and men,” *Soumis dans le journal European Respiratory Journal*.
 - M. Perron, **G. Theaud**, M. Descoteaux, and P. Tremblay, “The frontotemporal organization of the arcuate fasciculus and its relationship with speech perception in young and older amateur singers and non-singers,” *Human brain mapping*, vol. 42, no. 10, pp. 3058–3076, 2021.

CONCLUSION

- P. Poulin, **G. Theaud**, F. Rheault, E. St-Onge, A. Boré, E. Renauld, L. De Beaumont, S. Guay, P-M. Jodoin and M. Descoteaux, “TractoInferno : A large-scale, open-source, multi-site database for machine learning dMRI tractography,” En revue dans le journal Nature Scientific Data.
- E. St-Onge, N. Al-Sharif, G. Girard, **G. Theaud**, and M. Descoteaux, “Cortical surfaces integration with tractography for structural connectivity analysis,” Brain connectivity, vol. 11, no. 7, pp. 505–517, 2021.
- D. C. Vanderwegen, **G. Theaud**, J. Sidhu, F. Rheault, S. Sarubbo, M. Descoteaux and D. Fortin, “The role of diffusion tractography in refining glial tumor resection,” Brain Structure and Function, vol. 225, no. 4, pp. 1413–1436, 2020.

Chapitre de livre

- **G. Theaud**, M. Edde, F. Dell’Acqua, A. Leemans and M. Descoteaux, “Tractography in practice,” chapitre de livre pour le "Handbook of tractography".

Compétitions scientifiques et grand nombre de co-auteurs

- K. G. Schilling, ..., **G. Theaud**, ... and B. A. Landman, “Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches,” NeuroImage, vol. 185, pp. 1–11, 2019.
- F. Rheault ..., **G. Theaud**, ... and M. Descoteaux, “Tractostorm : The what, why, and how of tractography dissection reproducibility,” Human brain mapping, vol. 41, no. 7, pp. 1859–1874, 2020.

Résumés de Conférences

- **G. Theaud**, B. Dilharreguy, G. Catheline, and M. Descoteaux, “Impact of white-matter hyperintensities on tractography,” International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2017).
- **G. Theaud** et al., “Multi-shell multi-tissue fODF tractography improves V1-V2 macaque connectivity mapping,” International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2018).

CONCLUSION

- **G. Theaud**, D. Fortin, F. Morency, and M. Descoteaux, “Brain tumors : a challenge for tracking algorithms,” International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2019).
- **G. Theaud**, J.-C. Houde, F. Morency, and M. Descoteaux, “A diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity : Robust, Efficient, Reproducible in time,” International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2019).
- N. B. Al-Sharif, E. St-Onge, J. W. Vogel, **G. Theaud**, A. C. Evans, and M. Descoteaux, “Surface integration for connectome analysis in age prediction,” Organization for Human Brain Mapping (OHBM 2019).
- M. Edde, E. St-Onge, A. Théberge, **G. Theaud**, E. Renauld, and M. Descoteaux, “Where do streamlines come from ? Seeding strategies impact on streamline distribution,” International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2021).
- A. Joanisse, **G. Theaud**, J. Legarreta Haitz, F. Rheault, and M. Descoteaux, “Improving white matter bundle recovery : A fast & practical ensemble tractography pipeline,” International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2021).
- M-È. Martineau-Dussault ..., **G. Theaud**, ... and N. Gosselin, “Differential impact of obstructive sleep apnea on hippocampal structure in late middle-aged and older women and men,” Alzheimer’s & Dementia, vol. 17, p. e057588, 2021.
- **G. Theaud** and M. Descoteaux, “dMRIQCpy : a python-based toolbox for diffusion MRI quality control and beyond”, International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2022).
- M. Edde, **G. Theaud**, M. Dumont, A. Théberge, A. Valcourt-Caron, S. Maggon and M. Descoteaux, “Measures of reliability in high frequency longitudinal white matter multi-shell diffusion and inhomogeneous magnetization transfer database”, International Symposium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2022).
- J. Veraart ..., **G. Theaud**, ... and M. Descoteaux, “A data-driven variability assessment of brain diffusion MRI processing pipelines,” International Sympo-

CONCLUSION

sium in Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM 2022).

Bibliographie

- J. L. Andersson et S. N. Sotropoulos, « An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging, » *Neuroimage*, vol. 125, pp. 1063–1078, 2016.
- J. L. Andersson, S. Skare, et J. Ashburner, « How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images : application to diffusion tensor imaging, » *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003.
- B. B. Avants, C. L. Epstein, M. Grossman, et J. C. Gee, « Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation : evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain, » *Medical image analysis*, vol. 12, no. 1, pp. 26–41, 2008.
- B. B. Avants, N. Tustison, et G. Song, « Advanced normalization tools (ANTS), » *Insight j*, vol. 2, pp. 1–35, 2009.
- B. B. Avants, N. J. Tustison, J. Wu, P. A. Cook, et J. C. Gee, « An open source multivariate framework for n-tissue segmentation with evaluation on public data, » *Neuroinformatics*, vol. 9, no. 4, pp. 381–400, 2011.
- P. Avesani, B. McPherson, S. Hayashi, C. F. Caiafa, R. Henschel, E. Garyfallidis *et al.*, « The open diffusion data derivatives, brain data upcycling via integrated publishing of derivatives and reproducible open cloud services, » *Scientific data*, vol. 6, no. 1, pp. 1–13, 2019.
- D. B. Aydogan et Y. Shi, « Parallel transport tractography, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 40, no. 2, pp. 635–647, 2020.

BIBLIOGRAPHIE

- D. B. Aydogan, V. H. Souza, P. Lioumis, et R. J. Ilmoniemi, « Towards real-time tractography-based TMS neuronavigation, » *Brain Stimulation : Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, vol. 14, no. 6, p. 1609, 2021.
- F. A. Azevedo, L. R. Carvalho, L. T. Grinberg, J. M. Farfel, R. E. Ferretti, R. E. Leite *et al.*, « Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain, » *Journal of Comparative Neurology*, vol. 513, no. 5, pp. 532–541, 2009.
- M. Bahsoun, M. Khan, S. Mitha, A. Ghazvanchahi, H. Khosravani, P. J. Maralani *et al.*, « FLAIR MRI biomarkers of the normal appearing brain matter are related to cognition, » *NeuroImage : Clinical*, vol. 34, p. 102955, 2022.
- G. Balakrishnan, A. Zhao, M. R. Sabuncu, J. Guttag, et A. V. Dalca, « VoxelMorph : a learning framework for deformable medical image registration, » *arXiv preprint arXiv :1809.05231*, 2018, non publié.
- P. J. Basser, « Fiber-tractography via diffusion tensor MRI (DT-MRI), » dans *Proceedings of the 6th Annual Meeting ISMRM, Sydney, Australia*, vol. 1226, 1998.
- P. J. Basser, J. Mattiello, et D. LeBihan, « MR diffusion tensor spectroscopy and imaging, » *Biophysical journal*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, 1994.
- P. Batchelor, M. Moakher, D. Atkinson, F. Calamante, et A. Connelly, « A rigorous framework for diffusion tensor calculus, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 53, no. 1, pp. 221–225, 2005.
- G. Battistella, E. Najdenovska, P. Maeder, N. Ghazaleh, A. Daducci, J.-P. Thiran *et al.*, « Robust thalamic nuclei segmentation method based on local diffusion magnetic resonance properties, » *Brain Structure and Function*, vol. 222, no. 5, pp. 2203–2216, 2017.
- T. E. Behrens, H. J. Berg, S. Jbabdi, M. F. Rushworth, et M. W. Woolrich, « Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain ? » *Neuroimage*, vol. 34, no. 1, pp. 144–155, 2007.

BIBLIOGRAPHIE

- S. Bells, M. Cercignani, S. Deoni, Y. Assaf, O. Pasternak, C. Evans, A. Leemans, et D. Jones, « Tractometry—comprehensive multi-modal quantitative assessment of white matter along specific tracts, » dans *Proc. ISMRM*, vol. 678, 2011, p. 1.
- I. Benou et T. Riklin Raviv, « Deeptract : A probabilistic deep learning framework for white matter fiber tractography, » dans *International conference on medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, 2019, pp. 626–635.
- A. P. Binette, G. Theaud, F. Rheault, M. Roy, D. L. Collins, J. Levin *et al.*, « Bundle-specific associations between white matter microstructure and A β and tau pathology in preclinical Alzheimer’s disease, » *Elife*, vol. 10, p. e62929, 2021.
- J. S. Campbell, I. R. Leppert, S. Narayanan, M. Boudreau, T. Duval, J. Cohen-Adad, G. B. Pike, et N. Stikov, « Promise and pitfalls of g-ratio estimation with MRI, » *Neuroimage*, vol. 182, pp. 80–96, 2018.
- E. Caruyer, C. Lenglet, G. Sapiro, et R. Deriche, « Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI, » *Magnetic resonance in medicine*, vol. 69, no. 6, pp. 1534–1540, 2013.
- B. Casey, T. Cannonier, M. I. Conley, A. O. Cohen, D. M. Barch, M. M. Heitzeg *et al.*, « The adolescent brain cognitive development (ABCD) study : imaging acquisition across 21 sites, » *Developmental cognitive neuroscience*, vol. 32, pp. 43–54, 2018.
- M. Catani, R. J. Howard, S. Pajevic, et D. K. Jones, « Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain, » *Neuroimage*, vol. 17, no. 1, pp. 77–94, 2002.
- J. A. Chad, O. Pasternak, D. H. Salat, et J. J. Chen, « Re-examining age-related differences in white matter microstructure with free-water corrected diffusion tensor imaging, » *Neurobiology of aging*, vol. 71, pp. 161–170, 2018.
- M. Chamberland, K. Whittingstall, D. Fortin, D. Mathieu, et M. Descoteaux, « Real-time multi-peak tractography for instantaneous connectivity display, » *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 8, p. 59, 2014.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Chamberland, M. Bernier, G. Girard, D. Fortin, M. Descoteaux, et K. Whittingstall, « Penthera 1.5T, » mars 2019, base de données. Disponible à <https://zenodo.org/record/2602022>
- M. Chamberland, E. P. Raven, S. Genc, K. Duffy, M. Descoteaux, G. D. Parker, C. M. Tax, et D. K. Jones, « Dimensionality reduction of diffusion MRI measures for improved tractometry of the human brain, » *NeuroImage*, vol. 200, pp. 89–100, 2019.
- D. Q. Chen, F. Dell'Acqua, A. Rokem, E. Garyfallidis, D. J. Hayes, J. Zhong, et M. Hodaie, « Diffusion weighted image co-registration : investigation of best practices, » *BioRxiv*, p. 864108, 2019, non publié.
- H. Cheng, S. Newman, M. Afzali, S. S. Fadnavis, et E. Garyfallidis, « Segmentation of the brain using direction-averaged signal of DWI images, » *Magnetic resonance imaging*, vol. 69, pp. 1–7, 2020.
- F. cheng Yeh, « DSI Studio, » mai 2021, logiciel. Disponible à <https://zenodo.org/record/4978980>
- D. Christiaens, M. Reisert, T. Dhollander, S. Sunaert, P. Suetens, et F. Maes, « Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model, » *Neuroimage*, vol. 123, pp. 89–101, 2015.
- A. Ciritsis, A. Boss, et C. Rossi, « Automated pixel-wise brain tissue segmentation of diffusion-weighted images via machine learning, » *NMR in Biomedicine*, vol. 31, no. 7, p. e3931, 2018.
- J. Constanzo, M. Dumont, R. Lebel, L. Tremblay, K. Whittingstall, L. Masson-Côté *et al.*, « Diffusion MRI Monitoring of Specific Structures in the Irradiated Rat Brain, » *Magnetic resonance in medicine*, 2018.
- P. Cook, Y. Bai, S. Nedjati-Gilani, K. Seunarine, M. Hall, G. Parker, et D. C. Alexander, « Camino : open-source diffusion-MRI reconstruction and processing, » dans *14th scientific meeting of the international society for magnetic resonance in medicine*, vol. 2759. Seattle WA, USA, 2006, p. 2759.

BIBLIOGRAPHIE

- M.-A. Côté, G. Girard, A. Boré, E. Garyfallidis, J.-C. Houde, et M. Descoteaux, « Tractometer : towards validation of tractography pipelines, » *Medical image analysis*, vol. 17, no. 7, pp. 844–857, 2013.
- P. Coupé, P. Yger, S. Prima, P. Hellier, C. Kervrann, et C. Barillot, « An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 425–441, 2008.
- M. Cousineau, P.-M. Jodoin, E. Garyfallidis, M.-A. Côté, F. C. Morency, V. Rozanski *et al.*, « A test-retest study on Parkinson’s PPMI dataset yields statistically significant white matter fascicles, » *NeuroImage : Clinical*, vol. 16, pp. 222–233, 2017.
- Z. Cui, S. Zhong, P. Xu, G. Gong, et Y. He, « PANDA : a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images, » *Frontiers in human neuroscience*, vol. 7, p. 42, 2013.
- M. Dadar et D. L. Collins, « BISON : Brain tissue segmentation pipeline using T1-weighted magnetic resonance images and a random forest classifier, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 85, no. 4, pp. 1881–1894, 2021.
- A. Daducci, S. Gerhard, A. Griffa, A. Lemkadem, L. Cammoun, X. Gigandet *et al.*, « The connectome mapper : an open-source processing pipeline to map connectomes with MRI, » *PloS one*, vol. 7, no. 12, p. e48121, 2012.
- A. de Brebisson et G. Montana, « Deep neural networks for anatomical brain segmentation, » dans *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition workshops*, 2015, pp. 20–28.
- F. De Leeuw, J. C. de Groot, E. Achten, M. Oudkerk, L. Ramos, R. Heijboer *et al.*, « Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people : a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study, » *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 70, no. 1, pp. 9–14, 2001.
- F. Dell’Acqua, A. Simmons, S. C. Williams, et M. Catani, « Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations ? Hindrance modulated

BIBLIOGRAPHIE

- orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion, » *Human brain mapping*, vol. 34, no. 10, pp. 2464–2483, 2013.
- M. Descoteaux, « High angular resolution diffusion MRI : from local estimation to segmentation and tractography, » Thèse de doctorat, Université Nice Sophia Antipolis, 2008.
- M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, et R. Deriche, « Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 58, no. 3, pp. 497–510, 2007.
- M. Descoteaux, N. Wiest-Daesslé, S. Prima, C. Barillot, et R. Deriche, « Impact of Rician adapted non-local means filtering on HARDI, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2008, pp. 122–130.
- M. Descoteaux, R. Deriche, T. R. Knosche, et A. Anwander, « Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 28, no. 2, pp. 269–286, 2009.
- S. Deslauriers-Gauthier, D. Parker, F. Rheault, R. Deriche, S. Brem, M. Descoteaux, et R. Verma, « Edema-informed anatomically constrained particle filter tractography, » dans *international conference on medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, 2018, pp. 375–382.
- T. Dhollander et A. Connelly, « A novel iterative approach to reap the benefits of multi-tissue CSD from just single-shell ($+ b = 0$) diffusion MRI data, » *24th International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 24, p. 3010, 2016.
- P. Di Tommaso, M. Chatzou, E. W. Floden, P. P. Barja, E. Palumbo, et C. Notredame, « Nextflow enables reproducible computational workflows, » *Nature biotechnology*, vol. 35, no. 4, p. 316, 2017.
- L. R. Dice, « Measures of the amount of ecologic association between species, » *Ecology*, vol. 26, no. 3, pp. 297–302, 1945.

BIBLIOGRAPHIE

- S. Duchesne, L. Dieumegarde, I. Chouinard, F. Farokhian, A. Badhwar, P. Bellec *et al.*, « Structural and functional multi-platform MRI series of a single human volunteer over more than fifteen years, » *Scientific data*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- M. Dumont, M. Roy, P.-M. Jodoin, F. C. Morency, J.-C. Houde, Z. Xie *et al.*, « Free water in white matter differentiates MCI and AD from control subjects, » *Frontiers in aging neuroscience*, p. 270, 2019.
- T. B. Dyrby, H. Lundell, M. W. Burke, N. L. Reislev, O. B. Paulson, M. Ptito, et H. R. Siebner, « Interpolation of diffusion weighted imaging datasets, » *NeuroImage*, vol. 103, pp. 202–213, 2014.
- K. Easson, C. V. Rohlicek, J.-C. Houde, G. Gilbert, C. Saint-Martin, K. Fontes *et al.*, « Quantification of apparent axon density and orientation dispersion in the white matter of youth born with congenital heart disease, » *Neuroimage*, vol. 205, p. 116255, 2020.
- M. Edde, B. Dilharreguy, G. Theaud, S. Chanraud, C. Helmer, J.-F. Dartigues *et al.*, « Age-related change in episodic memory : role of functional and structural connectivity between the ventral posterior cingulate and the parietal cortex, » *Brain Structure and Function*, vol. 225, no. 7, pp. 2203–2218, 2020.
- M. Edde, G. Theaud, F. Rheault, B. Dilharreguy, C. Helmer, J.-F. Dartigues *et al.*, « Free water : A marker of age-related modifications of the cingulum white matter and its association with cognitive decline, » *PLoS one*, vol. 15, no. 11, p. e0242696, 2020.
- O. Esteban, D. Birman, M. Schaer, O. O. Koyejo, R. A. Poldrack, et K. J. Gorgolewski, « MRIQC : Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites, » *PLoS one*, vol. 12, no. 9, p. e0184661, 2017.
- O. Esteban, C. Markiewicz, R. W. Blair, C. Moodie, A. I. Isik, A. E. Aliaga *et al.*, « FMRIPrep : a robust preprocessing pipeline for functional MRI, » *bioRxiv*, p. 306951, 2018, non publié.

BIBLIOGRAPHIE

- L. Fan, H. Li, J. Zhuo, Y. Zhang, J. Wang, L. Chen *et al.*, « The human brainnetome atlas : a new brain atlas based on connectional architecture, » *Cerebral cortex*, vol. 26, no. 8, pp. 3508–3526, 2016.
- S. Farquharson, J.-D. Tournier, F. Calamante, G. Fabinyi, M. Schneider-Kolsky, G. D. Jackson, et A. Connelly, « White matter fiber tractography : why we need to move beyond DTI, » *Journal of neurosurgery*, vol. 118, no. 6, pp. 1367–1377, 2013.
- B. Fischl, « FreeSurfer, » *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012.
- E. Garyfallidis, M. Zucchelli, J. Houde, et M. Descoteaux, « How to perform best ODF reconstruction from the Human Connectome Project sampling scheme ? » dans *14th scientific meeting of the international society for magnetic resonance in medicine*, 2014.
- E. Garyfallidis, M. Brett, B. Amirbekian, A. Rokem, S. Van Der Walt, M. Descoteaux, et I. Nimmo-Smith, « Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data, » *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 8, p. 8, 2014.
- E. Garyfallidis, O. Ocegueda, D. Wassermann, et M. Descoteaux, « Robust and efficient linear registration of white-matter fascicles in the space of streamlines, » *NeuroImage*, vol. 117, pp. 124–140, 2015.
- E. Garyfallidis, M.-A. Côté, F. Rheault, J. Sidhu, J. Hau, L. Petit *et al.*, « Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering, » *NeuroImage*, vol. 170, pp. 283–295, 2018.
- E. A. Garza-Villarreal, R. Alcalá-Lozano, S. Fernandez-Lozano, E. Morelos-Santana, A. Dávalos, V. Villicaña *et al.*, « Clinical and Functional Connectivity Outcomes of 5-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Add-on Treatment in Cocaine Use Disorder : A Double-Blind Randomized Controlled Trial, » *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, vol. 6, no. 7, pp. 745–757, 2021.
- G. Girard, K. Whittingstall, R. Deriche, et M. Descoteaux, « Towards quantitative

BIBLIOGRAPHIE

- connectivity analysis : reducing tractography biases, » *Neuroimage*, vol. 98, pp. 266–278, 2014.
- G. Girard, K. Whittingstall, R. Deriche, et M. Descoteaux, « Structural connectivity reproducibility through multiple acquisitions, » dans *Organization for Human Brain Mapping*, 2015.
- M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson *et al.*, « The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project, » *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, 2013.
- K. Gorgolewski, C. D. Burns, C. Madison, D. Clark, Y. O. Halchenko, M. L. Waskom, et S. S. Ghosh, « NiPy : a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python, » *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 5, p. 13, 2011.
- K. J. Gorgolewski, T. Auer, V. D. Calhoun, R. C. Craddock, S. Das, E. P. Duff *et al.*, « The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments, » *Scientific Data*, vol. 3, p. 160044, 2016.
- W. B. Groen, J. K. Buitelaar, R. J. Van Der Gaag, et M. P. Zwiers, « Pervasive microstructural abnormalities in autism : a DTI study, » *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, vol. 36, no. 1, p. 32, 2011.
- G. I. Guberman, S. Stojanovski, E. Nishat, A. Ptito, D. Bzdok, A. L. Wheeler, et M. Descoteaux, « Multi-tract multi-symptom relationships in pediatric concussion, » *Elife*, vol. 11, p. e70450, 2022.
- P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, V. J. Wedeen, et O. Sporns, « Mapping the structural core of human cerebral cortex, » *PLoS biology*, vol. 6, no. 7, p. e159, 2008.
- L. Henschel, S. Conjeti, S. Estrada, K. Diers, B. Fischl, et M. Reuter, « Fastsurfer-a fast and accurate deep learning based neuroimaging pipeline, » *NeuroImage*, vol. 219, p. 117012, 2020.
- R. Ito, K. Nakae, J. Hata, H. Okano, et S. Ishii, « Semi-supervised deep learning of brain tissue segmentation, » *Neural Networks*, vol. 116, pp. 25–34, 2019.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, et S. M. Smith, « Fsl, » *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, 2012.
- J. H. Jensen et J. A. Helpern, « MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis, » *NMR in Biomedicine*, vol. 23, no. 7, pp. 698–710, 2010.
- E. Jéquier et F. Constant, « Water as an essential nutrient : the physiological basis of hydration, » *European journal of clinical nutrition*, vol. 64, no. 2, pp. 115–123, 2010.
- B. Jeurissen et F. Szczepankiewicz, « Multi-tissue spherical deconvolution of tensor-valued diffusion MRI, » *NeuroImage*, vol. 245, p. 118717, 2021.
- B. Jeurissen, A. Leemans, J.-D. Tournier, D. K. Jones, et J. Sijbers, « Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging, » *Human brain mapping*, vol. 34, no. 11, pp. 2747–2766, 2013.
- B. Jeurissen, J.-D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, et J. Sijbers, « Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data, » *NeuroImage*, vol. 103, pp. 411–426, 2014.
- B. Jeurissen, M. Descoteaux, S. Mori, et A. Leemans, « Diffusion MRI fiber tractography of the brain, » *NMR in Biomedicine*, p. e3785, 2017.
- B. Jeurissen, M. Descoteaux, S. Mori, et A. Leemans, « Diffusion MRI fiber tractography of the brain, » *NMR in Biomedicine*, vol. 32, no. 4, p. e3785, 2019.
- F. Ji, O. Pasternak, S. Liu, Y. M. Loke, B. L. Choo, S. Hilal *et al.*, « Distinct white matter microstructural abnormalities and extracellular water increases relate to cognitive impairment in Alzheimer’s disease with and without cerebrovascular disease, » *Alzheimer’s research & therapy*, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2017.
- D. Jones, A. Simmons, S. Williams, et M. Horsfield, « Non-invasive assessment of structural connectivity in white matter by diffusion tensor MRI, » dans *Book of Abstracts : Sixth Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 1. Int. Soc. Magn. Reson. Med Berkeley, 1998, p. 531.

BIBLIOGRAPHIE

- A. Kaku, C. V. Hegde, J. Huang, S. Chung, X. Wang, M. Young *et al.*, « DARTS : DenseUnet-based automatic rapid tool for brain segmentation, » *arXiv preprint arXiv :1911.05567*, 2019, non publié.
- P. Karan, A. Reymbaut, G. Gilbert, et M. Descoteaux, « Enabling constrained spherical deconvolution and diffusional variance decomposition with tensor-valued diffusion MRI, » *bioRxiv*, 2021, non publié.
- E. Kellner, B. Dhital, V. G. Kiselev, et M. Reisert, « Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts, » *Magnetic resonance in medicine*, vol. 76, no. 5, pp. 1574–1581, 2016.
- G. Kindlmann, D. B. Ennis, R. T. Whitaker, et C.-F. Westin, « Diffusion tensor analysis with invariant gradients and rotation tangents, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 26, no. 11, pp. 1483–1499, 2007.
- B.-B. Koo, N. Hua, C.-H. Choi, I. Ronen, J.-M. Lee, et D.-S. Kim, « A framework to analyze partial volume effect on gray matter mean diffusivity measurements, » *Neuroimage*, vol. 44, no. 1, pp. 136–144, 2009.
- J. Köster et S. Rahmann, « Snakemake—a scalable bioinformatics workflow engine, » *Bioinformatics*, vol. 28, no. 19, pp. 2520–2522, 2012.
- B. Kreher, J. Schneider, I. Mader, E. Martin, J. Hennig, et K. Il'Yasov, « Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 5, pp. 1216–1225, 2005.
- G. M. Kurtzer, V. Sochat, et M. W. Bauer, « Singularity : Scientific containers for mobility of compute, » *PLoS one*, vol. 12, no. 5, p. e0177459, 2017.
- D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, et H. Chabriat, « Diffusion tensor imaging : concepts and applications, » *Journal of Magnetic Resonance Imaging : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 13, no. 4, pp. 534–546, 2001.

BIBLIOGRAPHIE

- J. H. Legarreta, L. Petit, F. Rheault, G. Theaud, C. Lemaire, M. Descoteaux, et P.-M. Jodoin, « Filtering in tractography using autoencoders (FINTA), » *Medical Image Analysis*, vol. 72, p. 102126, 2021.
- H. Li, T. Liu, G. Young, L. Guo, et S. T. Wong, « Brain tissue segmentation based on DWI/DTI data, » dans *3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : Nano to Macro, 2006*. IEEE, 2006, pp. 57–60.
- I. Lipp, G. D. Parker, E. Tallantyre, A. Goodall, S. Grama, E. Patitucci *et al.*, « Tractography in the presence of white matter lesions in multiple sclerosis, » *bioRxiv*, p. 559708, 2019, non publié.
- I. Lipp, G. D. Parker, E. C. Tallantyre, A. Goodall, S. Grama, E. Patitucci *et al.*, « Tractography in the presence of multiple sclerosis lesions, » *NeuroImage*, vol. 209, p. 116471, 2020.
- G. Little et C. Beaulieu, « Automated cerebral cortex segmentation based solely on diffusion tensor imaging for investigating cortical anisotropy, » *NeuroImage*, vol. 237, p. 118105, 2021.
- M. Liu, G. Lerma-Usabiaga, F. Clasca, et P. M. Paz-Alonso, « Reproducible protocol to obtain and measure first-order relay human thalamic white-matter tracts, » *NeuroImage*, p. 119558, 2022.
- T. Liu, H. Li, K. Wong, A. Tarokh, L. Guo, et S. T. Wong, « Brain tissue segmentation based on DTI data, » *NeuroImage*, vol. 38, no. 1, pp. 114–123, 2007.
- K. H. Maier-Hein, C.-F. Westin, M. E. Shenton, M. W. Weiner, A. Raj, P. Thomann *et al.*, « Widespread white matter degeneration preceding the onset of dementia, » *Alzheimer's & Dementia*, vol. 11, no. 5, pp. 485–493, 2015.
- K. H. Maier-Hein, P. F. Neher, J.-C. Houde, M.-A. Côté, E. Garyfallidis, J. Zhong *et al.*, « The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography, » *Nature communications*, vol. 8, no. 1, p. 1349, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

- E. Mandonnet, S. Sarubbo, et L. Petit, « The nomenclature of human white matter association pathways : proposal for a systematic taxonomic anatomical classification, » *Frontiers in neuroanatomy*, p. 94, 2018.
- J. V. Manjón et P. Coupé, « volBrain : an online MRI brain volumetry system, » *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 10, p. 30, 2016.
- J. V. Manjón, P. Coupé, L. Martí-Bonmatí, D. L. Collins, et M. Robles, « Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels, » *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 31, no. 1, pp. 192–203, 2010.
- R. Mito, D. Raffelt, T. Dhollander, D. N. Vaughan, J.-D. Tournier, O. Salvado *et al.*, « Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment, » *Brain*, vol. 141, no. 3, pp. 888–902, 2018.
- P. Moeskops, M. A. Viergever, A. M. Mendrik, L. S. De Vries, M. J. Benders, et I. Išgum, « Automatic segmentation of MR brain images with a convolutional neural network, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1252–1261, 2016.
- V. Montal, E. Vilaplana, D. Alcolea, J. Pegueroles, O. Pasternak, S. González-Ortiz *et al.*, « Cortical microstructural changes along the Alzheimer’s disease continuum, » *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 14, no. 3, pp. 340–351, 2018.
- S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko, et P. C. Van Zijl, « Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging, » *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, vol. 45, no. 2, pp. 265–269, 1999.
- D. Nie, L. Wang, E. Adeli, C. Lao, W. Lin, et D. Shen, « 3-D fully convolutional networks for multimodal isointense infant brain image segmentation, » *IEEE transactions on cybernetics*, vol. 49, no. 3, pp. 1123–1136, 2018.
- E. Ofori, O. Pasternak, P. J. Planetta, H. Li, R. G. Burciu, A. F. Snyder *et al.*, « Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson’s disease, » *Brain*, vol. 138, no. 8, pp. 2322–2331, 2015.

BIBLIOGRAPHIE

- S. Pajevic et C. Pierpaoli, « Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data : application to white matter fiber tract mapping in the human brain, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 42, no. 3, pp. 526–540, 1999.
- M. Paquette, G. Gilbert, et M. Descoteaux, « Penthera 3T, » mars 2019, base de données. Disponible à <https://zenodo.org/record/2602049>
- O. Pasternak, N. Sochen, Y. Gur, N. Intrator, et Y. Assaf, « Free water elimination and mapping from diffusion MRI, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 62, no. 3, pp. 717–730, 2009.
- O. Pasternak, C.-F. Westin, S. Bouix, L. J. Seidman, J. M. Goldstein, T.-U. W. Woo *et al.*, « Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset, » *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 48, pp. 17365–17372, 2012.
- O. Pasternak, C.-F. Westin, B. Dahlben, S. Bouix, et M. Kubicki, « The extent of diffusion MRI markers of neuroinflammation and white matter deterioration in chronic schizophrenia, » *Schizophrenia research*, vol. 161, no. 1, pp. 113–118, 2015.
- O. Pasternak, M. Kubicki, et M. E. Shenton, « In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia, » *Schizophrenia research*, vol. 173, no. 3, pp. 200–212, 2016.
- S. Peled, O. Friman, F. Jolesz, et C.-F. Westin, « Geometrically constrained two-tensor model for crossing tracts in DWI, » *Magnetic resonance imaging*, vol. 24, no. 9, pp. 1263–1270, 2006.
- C. Pierpaoli et P. J. Basser, « Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy, » *Magnetic resonance in Medicine*, vol. 36, no. 6, pp. 893–906, 1996.
- P. Poulin, M.-A. Côté, J.-C. Houde, L. Petit, P. F. Neher, K. H. Maier-Hein, H. Larochelle, et M. Descoteaux, « Learn to track : deep learning for tractography, » dans

BIBLIOGRAPHIE

- International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.* Springer, 2017, pp. 540–547.
- P. Poulin, D. Jörgens, P.-M. Jodoin, et M. Descoteaux, « Tractography and machine learning : Current state and open challenges, » *Magnetic resonance imaging*, vol. 64, pp. 37–48, 2019.
- P. Poulin, G. Theaud, F. Rheault, E. St-Onge, A. Bore, E. Renauld *et al.*, « TractoInferno : A large-scale, open-source, multi-site database for machine learning dMRI tractography, » *bioRxiv*, 2021, non publié.
- C. Poupon, C. A. Clark, V. Frouin, J. Regis, I. Bloch, D. Le Bihan, et J.-F. Mangin, « Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles, » *Neuroimage*, vol. 12, no. 2, pp. 184–195, 2000.
- D. Raffelt, J.-D. Tournier, S. Rose, G. R. Ridgway, R. Henderson, S. Crozier, O. Salvado, et A. Connelly, « Apparent fibre density : a novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images, » *Neuroimage*, vol. 59, no. 4, pp. 3976–3994, 2012.
- D. Raffelt, T. Dhollander, J.-D. Tournier, R. Tabbara, R. E. Smith, E. Pierre, et A. Connelly, « Bias field correction and intensity normalisation for quantitative analysis of apparent fibre density, » dans *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, vol. 25, 2017, p. 3541.
- W. Reginold, A. C. Luedke, A. Tam, J. Itorralba, J. Fernandez-Ruiz, J. Reginold, O. Islam, et A. Garcia, « Cognitive function and 3-tesla magnetic resonance imaging tractography of white matter hyperintensities in elderly persons, » *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, vol. 5, no. 3, pp. 387–394, 2015.
- W. Reginold, K. Sam, J. Poublanc, J. Fisher, A. Crawley, et D. J. Mikulis, « Impact of white matter hyperintensities on surrounding white matter tracts, » *Neuroradiology*, vol. 60, no. 9, pp. 933–944, 2018.
- L. B. Reid, M. I. Cespedes, et K. Pannek, « How many streamlines are required

BIBLIOGRAPHIE

- for reliable probabilistic tractography ? Solutions for microstructural measurements and neurosurgical planning, » *NeuroImage*, p. 116646, 2020.
- M. Reisert, I. Mader, C. Anastasopoulos, M. Weigel, S. Schnell, et V. Kiselev, « Global fiber reconstruction becomes practical, » *Neuroimage*, vol. 54, no. 2, pp. 955–962, 2011.
- F. Rheault, « Analyse et reconstruction de faisceaux de la matière blanche, » Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2020.
- F. Rheault, J.-C. Houde, N. Goyette, F. Morency, et M. Descoteaux, « MI-Brain, a software to handle tractograms and perform interactive virtual dissection, » dans *Proceedings of the ISMRM Diffusion study group workshop, Lisbon*, 2016.
- F. Rheault, E. St-Onge, J. Sidhu, K. Maier-Hein, N. Tzourio-Mazoyer, L. Petit, et M. Descoteaux, « Bundle-specific tractography with incorporated anatomical and orientational priors, » *NeuroImage*, 2018.
- F. Rheault, P. Poulin, A. V. Caron, E. St-Onge, et M. Descoteaux, « Common misconceptions, hidden biases and modern challenges of dMRI tractography, » *Journal of neural engineering*, vol. 17, no. 1, p. 011001, 2020.
- T. Roine, B. Jeurissen, D. Perrone, J. Aelterman, W. Philips, J. Sijbers, et A. Leemans, « Reproducibility and intercorrelation of graph theoretical measures in structural brain connectivity networks, » *Medical image analysis*, vol. 52, pp. 56–67, 2019.
- O. Ronneberger, P. Fischer, et T. Brox, « U-net : Convolutional networks for biomedical image segmentation, » dans *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, 2015, pp. 234–241.
- Z. M. Saygin, D. E. Osher, J. Augustinack, B. Fischl, et J. D. Gabrieli, « Connectivity-based segmentation of human amygdala nuclei using probabilistic tractography, » *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 1353–1361, 2011.

BIBLIOGRAPHIE

- K. G. Schilling, V. Nath, C. Hansen, P. Parvathaneni, J. Blaber, Y. Gao *et al.*, « Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches, » *NeuroImage*, vol. 185, pp. 1–11, 2019.
- K. G. Schilling, F. Rheault, L. Petit, C. B. Hansen, V. Nath, F.-C. Yeh *et al.*, « Tractography dissection variability : What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset ? » *NeuroImage*, vol. 243, p. 118502, 2021.
- P. Schmidt, C. Gaser, M. Arsic, D. Buck, A. Förschler, A. Berthele *et al.*, « An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis, » *Neuroimage*, vol. 59, no. 4, pp. 3774–3783, 2012.
- K. Shen, J. Fripp, K. Pannek, J. George, P. Colditz, R. Boyd, et S. Rose, « A spatio-temporal atlas of neonatal diffusion MRI based on kernel ridge regression, » dans *Biomedical Imaging (ISBI 2017), 2017 IEEE 14th International Symposium on*. IEEE, 2017, pp. 126–129.
- T. Sherif, P. Rioux, M.-E. Rousseau, N. Kassis, N. Beck, R. Adalat *et al.*, « CBRAIN : a web-based, distributed computing platform for collaborative neuroimaging research, » *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 8, p. 54, 2014.
- R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « Anatomically-constrained tractography : improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information, » *Neuroimage*, vol. 62, no. 3, pp. 1924–1938, 2012.
- S. M. Smith, « Fast robust automated brain extraction, » *Human brain mapping*, vol. 17, no. 3, pp. 143–155, 2002.
- S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg *et al.*, « Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL, » *Neuroimage*, vol. 23, pp. S208–S219, 2004.
- S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, J. Xu, J. L. Andersson, S. Moeller, E. J. Auerbach *et al.*, « Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project, » *Neuroimage*, vol. 80, pp. 125–143, 2013.

BIBLIOGRAPHIE

- S. St-Jean, P. Coupé, et M. Descoteaux, « Non Local Spatial and Angular Matching : Enabling higher spatial resolution diffusion MRI datasets through adaptive denoising, » *Medical Image Analysis*, vol. 32, pp. 115–130, 2016.
- E. St-Onge, A. Daducci, G. Girard, et M. Descoteaux, « Surface-enhanced tractography (SET), » *Neuroimage*, vol. 169, pp. 524–539, 2018.
- E. St-Onge, N. Al-Sharif, G. Girard, G. Theaud, et M. Descoteaux, « Cortical surfaces integration with tractography for structural connectivity analysis, » *Brain connectivity*, vol. 11, no. 7, pp. 505–517, 2021.
- A. J. Steven, J. Zhuo, et E. R. Melhem, « Diffusion kurtosis imaging : an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain, » *American journal of roentgenology*, vol. 202, no. 1, pp. W26–W33, 2014.
- C. Sudlow, J. Gallacher, N. Allen, V. Beral, P. Burton, J. Danesh *et al.*, « UK biobank : an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age, » *PLoS medicine*, vol. 12, no. 3, p. e1001779, 2015.
- C. M. Tax, M. Bastiani, J. Veraart, E. Garyfallidis, et M. O. Irfanoglu, « What's new and what's next in diffusion MRI preprocessing, » *NeuroImage*, vol. 249, p. 118830, 2022.
- G. Theaud, B. Dilharreguy, G. Catheline, et M. Descoteaux, « Impact of white-matter hyperintensities on tractography, » dans *25th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Honolulu : International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2017.
- G. Theaud, D. Fortin, F. Morency, et M. Descoteaux, « Brain tumors : a challenge for tracking algorithms, » dans *27th scientific meeting of the international society for magnetic resonance in medicine*, 2019.
- G. Theaud, D. Fortin, F. Morency, et M. Descoteaux, « Brain tumors : a challenge for tracking algorithms, » dans *International Society for Magnetic Resonance Medicine*, 2019.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Theaud, J.-C. Houde, A. Boré, F. Rheault, F. Morency, et M. Descoteaux, « TractoFlow : A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity, » *NeuroImage*, vol. 218, p. 116889, 2020.
- G. Theaud, J.-C. Houde, A. Boré, F. Rheault, F. Morency, et M. Descoteaux, « TractoFlow-ABS (Atlas-Based Segmentation), » *bioRxiv*, 2020, non publié.
- A. Théberge, C. Desrosiers, M. Descoteaux, et P.-M. Jodoin, « Track-to-Learn : A general framework for tractography with deep reinforcement learning, » *Medical Image Analysis*, vol. 72, p. 102093, 2021.
- Q. Tong, H. He, T. Gong, C. Li, P. Liang, T. Qian *et al.*, « Multicenter dataset of multi-shell diffusion MRI in healthy traveling adults with identical settings, » *Scientific Data*, vol. 7, no. 1, pp. 1–7, 2020.
- J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI : non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution, » *Neuroimage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, 2007.
- J.-D. Tournier, R. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch *et al.*, « MRtrix3 : A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation, » *NeuroImage*, p. 116137, 2019.
- D. S. Tuch, « Q-ball imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, no. 6, pp. 1358–1372, 2004.
- N. J. Tustison, B. B. Avants, P. A. Cook, Y. Zheng, A. Egan, P. A. Yushkevich, et J. C. Gee, « N4ITK : improved N3 bias correction, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 29, no. 6, pp. 1310–1320, 2010.
- D. C. Van Essen, K. Ugurbil, E. Auerbach, D. Barch, T. Behrens, R. Bucholz *et al.*, « The Human Connectome Project : a data acquisition perspective, » *Neuroimage*, vol. 62, no. 4, pp. 2222–2231, 2012.

BIBLIOGRAPHIE

- D. C. Vanderweyen, G. Theaud, J. Sidhu, F. Rheault, S. Sarubbo, M. Descoteaux, et D. Fortin, « The role of diffusion tractography in refining glial tumor resection, » *Brain Structure and Function*, vol. 225, no. 4, pp. 1413–1436, 2020.
- J. Veraart, D. S. Novikov, D. Christiaens, B. Ades-Aron, J. Sijbers, et E. Fieremans, « Denoising of diffusion MRI using random matrix theory, » *NeuroImage*, vol. 142, pp. 394–406, 2016.
- E. Visser, M. C. Keuken, G. Douaud, V. Gaura, A.-C. Bachoud-Levi, P. Remy, B. U. Forstmann, et M. Jenkinson, « Automatic segmentation of the striatum and globus pallidus using MIST : Multimodal Image Segmentation Tool, » *NeuroImage*, vol. 125, pp. 479–497, 2016.
- J. Wang, H. Cheng, et S. D. Newman, « Sparse representation of DWI images for fully automated brain tissue segmentation, » *Journal of neuroscience methods*, vol. 343, p. 108828, 2020.
- J. Wasserthal, P. Neher, et K. H. Maier-Hein, « TractSeg-Fast and accurate white matter tract segmentation, » *Neuroimage*, vol. 183, pp. 239–253, 2018.
- J. Wasserthal, P. F. Neher, et K. H. Maier-Hein, « Tract orientation mapping for bundle-specific tractography, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2018, pp. 36–44.
- V. Wegmayr et J. M. Buhmann, « Entrack : Probabilistic spherical regression with entropy regularization for fiber tractography, » *International Journal of Computer Vision*, vol. 129, no. 3, pp. 656–680, 2021.
- S. J. Wiseman, T. Booth, S. J. Ritchie, S. R. Cox, S. Muñoz Maniega, M. d. C. Valdés Hernández *et al.*, « Cognitive abilities, brain white matter hyperintensity volume, and structural network connectivity in older age, » *Human Brain Mapping*, vol. 39, no. 2, pp. 622–632, 2018.
- K. C. Wong, M. Moradi, H. Tang, et T. Syeda-Mahmood, « 3D segmentation with exponential logarithmic loss for highly unbalanced object sizes, » dans *Internatio-*

BIBLIOGRAPHIE

- nal Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.* Springer, 2018, pp. 612–619.
- P.-T. Yap, Y. Zhang, et D. Shen, « Brain tissue segmentation based on diffusion MRI using l 0 sparse-group representation classification, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.* Springer, 2015, pp. 132–139.
- C. Ye, J. A. Bogovic, P.-L. Bazin, J. L. Prince, et S. H. Ying, « Fully automatic segmentation of the dentate nucleus using diffusion weighted images, » dans *2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI).* IEEE, 2012, pp. 1128–1131.
- F. Zhang, A. Breger, K. I. K. Cho, L. Ning, C.-F. Westin, L. J. O'Donnell, et O. Pasternak, « Deep learning based segmentation of brain tissue from diffusion MRI, » *NeuroImage*, vol. 233, p. 117934, 2021.
- H. Zhang, T. Schneider, C. A. Wheeler-Kingshott, et D. C. Alexander, « NODDI : practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain, » *Neuroimage*, vol. 61, no. 4, pp. 1000–1016, 2012.
- W. Zhang, R. Li, H. Deng, L. Wang, W. Lin, S. Ji, et D. Shen, « Deep convolutional neural networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation, » *NeuroImage*, vol. 108, pp. 214–224, 2015.
- Y. Zhang, M. Brady, et S. Smith, « Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 45–57, 2001.
- M. Zucchelli, S. Deslauriers-Gauthier, et R. Deriche, « A computational Framework for generating rotation invariant features and its application in diffusion MRI, » *Medical image analysis*, vol. 60, p. 101597, 2020.

Annexe A

dMRIQCpy : une librairie python pour le contrôle qualité de l'IRMd et plus encore

Cette annexe contient le résumé de conférence présentant la librairie python **dMRIQCpy**. Ce résumé a été accepté pour la conférence *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* de 2022.

dMRIQCpy : a python based toolbox for diffusion MRI quality control and beyond

Guillaume Theaud^{1,2}, Maxime Descoteaux^{1,2}

¹Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Université de Sherbrooke,
Canada.

²Imeka Solutions Inc, Sherbrooke, Canada.

Abstract

Diffusion MRI (dMRI) data suffers from many artifacts and parameters such as Echo Time (TE) and Repetition Time (TR) that can bias processing and analyses. The dMRI pipeline also requires lots of processing steps

A.1. INTRODUCTION

to obtain metrics and the tractogram. For each processing step, issues can happen and impact the preprocessed DWI, which in turn affects the extracted metrics such as fractional anisotropy (FA). On the other hand, a T1-weighted image is often used to create masks used by the tractography process. This T1 must be registered in the DWI space and this step can lead to misregistration in some places, which again can have negative effects on the tractography results and bundle segmentation. From raw data to bundle segmentation, acquisition/processing issues can happen and bias analyses. That is why quality control (QC) at each step of a study is important. In this work, we present a python-based library : *dMRIQCpy*. This library generates HTML reports that support quality control of raw data, intermediate preprocessed DWI and T1 preprocessing, and all the metrics from DWI, tractogram and bundles screenshots. Moreover, dMRIQCpy enables users to save and load quality control reports to permit collaboration between different users. dMRIQCpy was tested on 3 different datasets and highlighted a faster QC (50 % faster) than reviewing screenshots in a folder. Moreover, this time decreasing permits multiple users to do the same QC to consolidate the review score and don't induce error in further analyses.

A.1 Introduction

In diffusion MRI (dMRI), processing is sensitive to artefacts such as motion, slice drop, distortions, among others. Most of these artefacts can be corrected if they are noted before processing. However, even if the artefacts are corrected, some processing issues can appear and impact results of dMRI analysis. Moreover, in large datasets, it is hard to ensure that all subjects were acquired with the same acquisition scheme. To limit issues about acquisition and processing, manual quality control (QC) must be done. However, screenshots and videos saved in a folder can be quite long to QC, especially if a large number of subjects are processed. Moreover, saving QC reports is important for long-term support of the database. Some software partly address these issues such as QUAD and SQUAD from FSL as well as MRIQC [Esteban et al. \[2017\]](#), but these tools are not open-source and it is not easy to customize the reports or

A.2. MATERIALS

extend them to novel outputs. To address all the issues enumerated, we developed dMRIQCpy, a python-based toolbox to quality control dMRI and structural data, and dMRIQC-flow, a Nextflow [Di Tommaso et al. \[2017\]](#) pipeline wrapping dMRIQCpy for ease-of-use.

A.2 Materials

dMRIQCpy is a python-based toolbox. All the scripts in the toolbox generate a HTML file containing all the screenshots that must be manually checked. Moreover, a quality control summary can be downloaded in json. This json file permits reloading a quality control summary in the HTML interface. dMRIQCpy can automatically generate screenshots of dMRI data, structural data, tractograms and atlas data. As seen in Figure A.1, registration, tracking and bundle screenshots use multiple images to give the user visual cues to validate the processing. dMRIQCpy is highly linked to the Tractoflow [Theaud et al. \[2020b\]](#) dMRI processing pipeline. However, all the scripts in dmriqcipy can be called and customized directly in the command line. To fully support and help users that use Tractoflow, a Nextflow pipeline named dMRIQC-flow was created. This pipeline can generate quality control HTML reports for input data (DWI, T1, b-values and b-vectors) and Tractoflow pipeline processes.

dMRIQCpy and dMRIQC-flow are available on Github (<https://github.com/scilus/dmriqcipy> and https://github.com/scilus/dmriqc_flow). A container Docker (<https://www.docker.com/>) and Singularity [Kurtzer et al. \[2017\]](#) based are available to run dMRIQC-flow.

A.3 Interface

The interface is composed of multiple tabs : i) a dashboard, ii) a summary and iii) one tab per "metric" to check. Moreover, 2 buttons are present for loading and saving the json file with the summary of the quality control. Shortcuts are available in order to speed up the process of quality check by the user.

The dashboard (Figure A.2) shows the number of subjects in the report, automatically tags outliers for each metric and displays plots containing all the subjects

A.4. RESULTS

for each metric to check. Outlier flag is based on mean and standard deviation. If a subject is lower or higher than mean ± 2 times standard deviation, it is flagged as an outlier. However, this metric is not perfect and could be robustified with advanced statistical tools. Dashboard permits to have an overview of all metrics in the report.

The summary section of the QC report (Figure A.3) shows the number of subjects flagged as Pass, Warning, Fail or Pending. Moreover, an array containing the status and a comment on each subject and each metric is displayed and can be saved in CSV or PDF.

The metric tab (Figure A.4), shows the status of the current subject, some basic values and a screenshot. This display is the same for each subject and each metric tab. A comment can be added in a text box if necessary and is saved in the json report.

A.4 Results

dMRIQCpy and dMRIQC-flow were recently used to check Human Connectome Project (HCP)-1200 and an in-house database. For HCP-1200, a quality control was performed on preprocessed data given by HCP [Glasser et al. \[2013\]](#); [Van Essen et al. \[2012\]](#) and rated by one person. DWI, T1w and gradient quality control were done for the whole HCP-1200 and took 21 hours (average of 1 minute 26 seconds per subject), which is fast compared to loading images in a viewer or going through PNG images in a folder. This quality control highlighted issues on the DWI acquisition scheme for a total of 81 subjects in HCP-1200, who had 60 directions per shell instead of 90 directions per shell. These subjects were excluded from further analyses.

Then, the in-house database results of Tractoflow and RBx-flow (https://github.com/scilus/rbx_flow) pipeline were quality controlled by 3 raters. Reports from the 3 raters were compared and used to harmonize the final quality check report. The original number of subjects in the database was 354 subjects. After performing quality control with 3 raters, 70 subjects were removed.

Finally, we compared dMRIQCpy to manual quality control using screenshots-only images in terms of time. We did the quality control of Tractoflow on 30 subjects for this comparison. Manual quality control with screenshots in a folder and the report

A.5. CONCLUSION

in a document takes 57 minutes to be done. However, the same quality control with dMRIQCpy took 28 minutes. So, dMRIQCpy QC was up-to 50% faster. This number varied depending on the number of metrics to control and the number of subjects.

A.5 Conclusion

Quality control is important in diffusion MRI applications to remove incoherence in the acquisition scheme and errors due to processing, which would bias further downstream analyses. dMRQCpy permits multiple raters to QC reports. Moreover, even if this QC is time consuming, dMRIQCpy and dMRIQC-flow permits to decrease QC time by at least 50%.

A.5. CONCLUSION

Figures

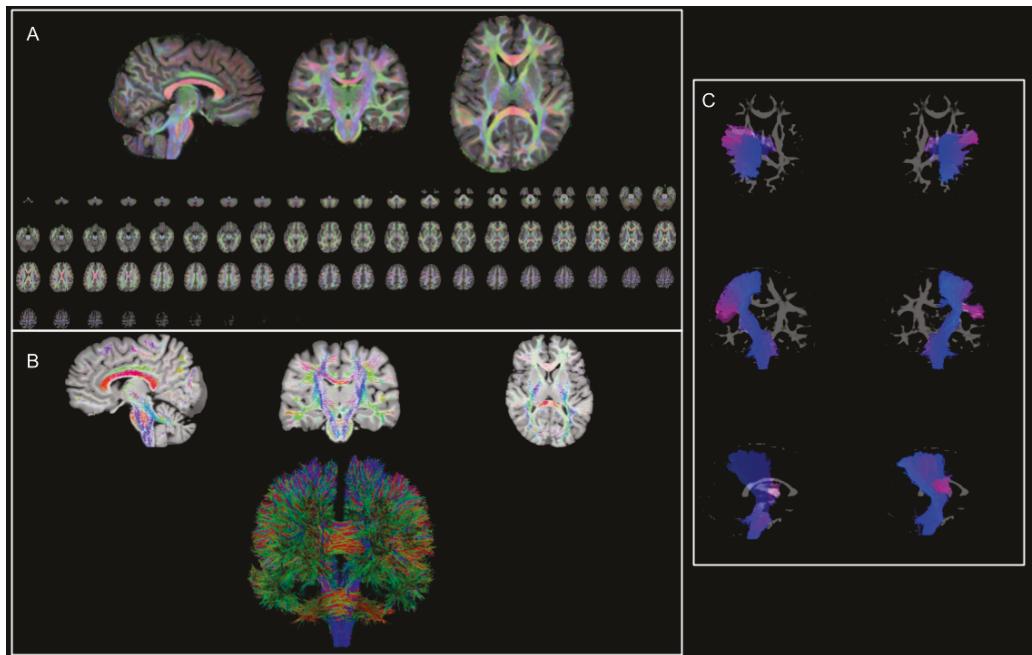


FIGURE A.1 – A. Registration Quality Control process that shows a blending between the colored-FA (RGB image) from DWI processing and T1 image registered in DWI space. B. Tractography Quality Control process that shows a 2D mapping of the streamlines on the T1 and a 3D view of the whole tractogram. C. Quality Control of the RecoBundlesX process that shows the bundle in 3D with a blended anatomy to verify the right location of the bundle. For this example, the cortico-spinal tract (CST) is used.

A.5. CONCLUSION

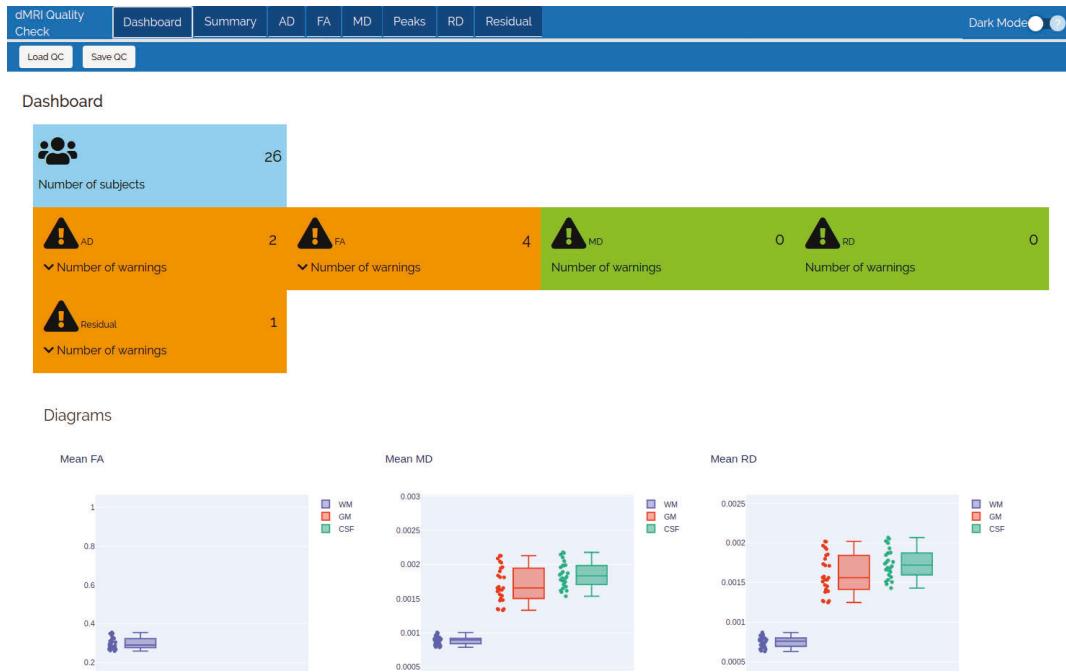


FIGURE A.2 – Screenshot of dashboard tab in dMRIQCpy report. Dashboard permits to have an overview of all metrics in the report. Orange boxes represent the number of outliers for the AD, FA and Residual metrics. Green boxes mean no outlier for MD and RD metrics. In the diagram part, we have the mean value of a metric in WM, GM and CSF masks. Each point in the diagram represents a subject. These diagrams are interactive.

A.5. CONCLUSION

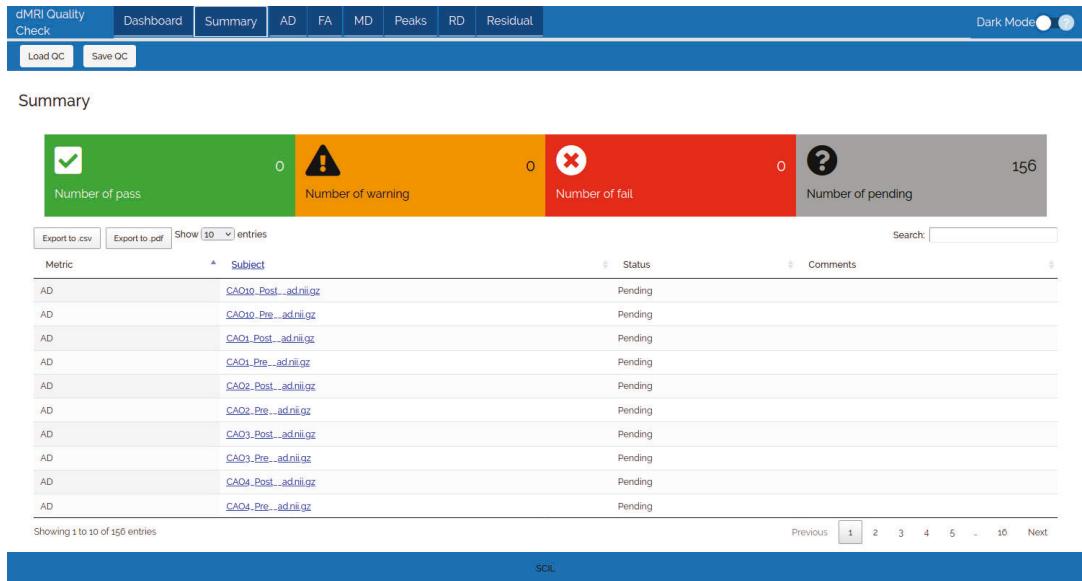


FIGURE A.3 – Screenshot of summary tab in dMRIQCpy report. We have a summary about the number of pass, warning, fail and pending. Moreover, an array containing all subjects and all metrics is available. This array can be filtered and exported in CSV or PDF. We can click on the subject in blue to access directly to the QC.

A.5. CONCLUSION

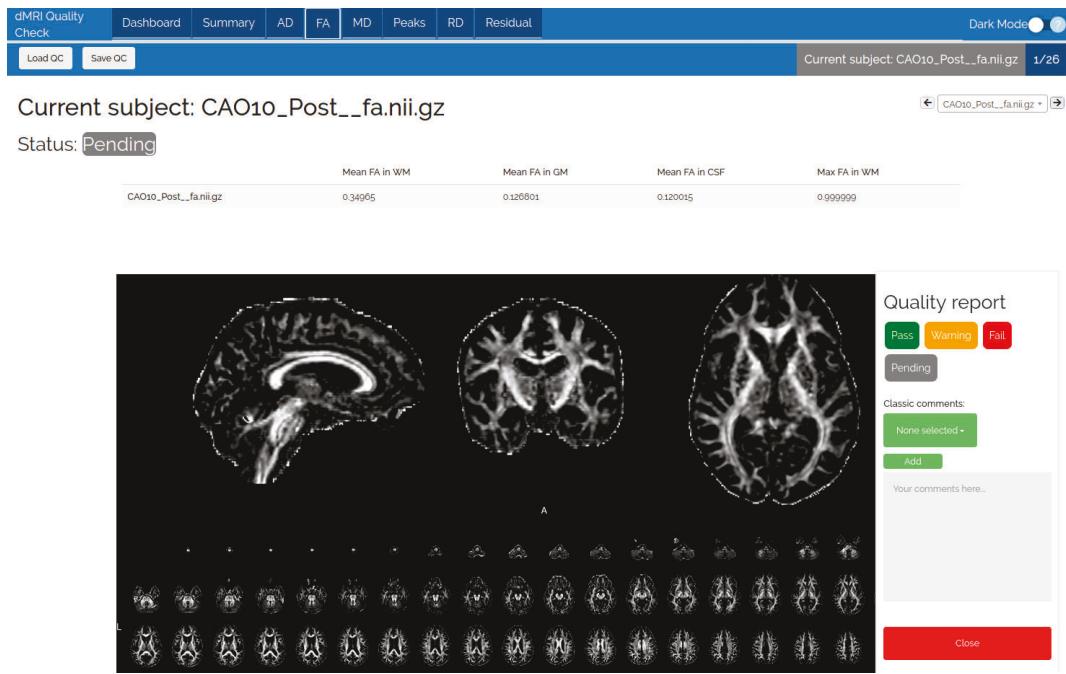


FIGURE A.4 – Screenshot of metric tab in dMRIQCpy report. Here, FA tab was selected but AD, MD, Peaks, RD or Residuals have the same style of tab. Here, we have a summary of basic metrics (mean FA in masks) and a 3 slices and mosaic view of the FA. A comment can be added in the textbox manually and the subject FA can be rated as pass, warning, fail or pending (default).

Annexe B

Matériels Supplémentaires de TractoFlow

Cette annexe contient les matériels supplémentaires du chapitre 2 *TractoFlow : Un pipeline de traitement de l'IRM de diffusion robuste, efficace et reproductible tirant partie de Nextflow et Singularity*. Cette annexe est identique à celle soumis à Neuroimage et est accessible en ligne.

Penthera1.5T presentation

The acquisitions were done by the Sherbrooke Connectivity Imaging Lab in 2014. Ten young and healthy subjects (four women and six men, mean of 25 (+- 2.91) years old) were scanned four times : twice with ten minutes delay and twice with two days delay. The diffusion-weighted images (DWI) were acquired on a 1.5 Tesla MRI (Siemens, Magnetom) with a single-shot echo-planar imaging sequence (128x128 matrix, TR 11000 ms, TE 98 ms, GRAPPA factor of 2) having 64 directions distributed using $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$, one $b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$ and a 2 mm isotropic spatial resolution. A reversed phase encoded $b=0$ image is acquired in 2 mm isotropic spatial resolution to be able to correct for EPI distortions. A T1-weighted MPRAGE image (TR 1860 ms, TE 3.54 ms) is available in 1 mm isotropic spatial resolution. In Penthera1.5T, 30 acquisitions were used for this study.

Tools version

- FSL : version 5.0.11
- Mrtrix3 : version 3.0_RC3
- ANTs : version 2.3.1
- DIPY : version 0.16

TractoFlow license

END USER LICENSE AGREEMENT

NOTICE TO USER : PLEASE READ THIS CONTRACT CAREFULLY. BY USING ALL OR ANY PORTION OF THE APPLICATION YOU ACCEPT ALL THE TERMS AND CONDITIONS OF THIS AGREEMENT.

1. Definitions

When used in this Agreement, the following terms shall have the respective meanings indicated, such meanings to be applicable to both the singular and plural forms of the terms defined :

"Licensor" means Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL).

"Application" means all of the contents of the files with which this Agreement is provided, including but not limited to (i) software ; (ii) image files ("Databases").

"Use" or "Using" means to access, install, download, copy or otherwise benefit from using the functionality of the Application.

"Licensee" means You in an academic or research context.

"Computer" means an electronic device that accepts information in digital or similar form and manipulates it for a specific result based on a sequence of instructions.

"Modifications" means (a) any file in the Application that results from an addition to, deletion from, or modification of the contents ; (b) any new file in the Application.

"Contribute" or "Contributor" or "Contributing" means legal entity that contributes to the modifications of the Application.

2. Software License

As long as you comply with the terms of this End User License Agreement (the "Agreement"), SCIL grants to you a world-wide, royalty-free and non-exclusive license

to Use the Application. Some third party materials included in the Application may be subject to other terms and conditions, which are typically listed in "Third party license" part.

2.1 General Use

You may install and Use the Application on your computer. You may contribute to the Application. Contributor must respect all terms and conditions of this Agreement.

2.2 Limitations

Using or contributing the Application, (i) you might not use the application for commercial purposes ("Commercial Use") ; (ii) you must contact the SCIL for a patent based on or using the Application.

2.3 Commercial Use

You may not use the application for commercial purposes. For commercial use, please contact Imeka Solutions Inc. (<https://www.imeka.ca/>).

2.4 Third party license

Accepting this Agreement, you accept the license of the third party tools used :

FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Licence>)

MRtrix3 (<https://github.com/MRtrix3/mrtrix3/blob/master/LICENCE.txt>)

ANTs (<https://github.com/ANTsX/ANTs/blob/master/ANTSCopyright.txt>)

Dipy (<https://github.com/nipy/dipy/blob/master/LICENSE>)

Nextflow (<https://github.com/nextflow-io/nextflow/blob/master/COPYING>)

Singularity (<https://github.com/sylabs/singularity/blob/master/LICENSE.md>)

3. Transfer

You may transfer all your rights to Use the Application to another person or legal entity provided that : (a) you also transfer this Agreement and the Application ; (c) the receiving party accepts the terms and conditions of this Agreement.

4. NO WARRANTY

The Software is being delivered to you "AS IS" and SCIL makes no warranty as to its use or performance. SCIL AND ITS SUPPLIERS DO NOT AND CAN-NOT WARRANT THE PERFORMANCE OR RESULTS YOU MAY OBTAIN BY USING THE SOFTWARE. EXCEPT FOR ANY WARRANTY, CONDITION, RE-PRESENTATION OR TERM TO THE EXTENT TO WHICH THE SAME CAN-NOT OR MAY NOT BE EXCLUDED OR LIMITED BY LAW APPLICABLE

TO YOU IN YOUR JURISDICTION, SCIL AND ITS SUPPLIERS MAKE NO WARRANTIES, CONDITIONS, REPRESENTATIONS, OR TERMS (EXPRESS OR IMPLIED WHETHER BY STATUTE, COMMON LAW, CUSTOM, USAGE OR OTHERWISE) AS TO ANY MATTER INCLUDING WITHOUT LIMITATION NON-INFRINGEMENT OF THIRD PARTY RIGHTS, MERCHANTABILITY, INTEGRATION, SATISFACTORY QUALITY, OR FITNESS FOR ANY PARTICULAR PURPOSE. FURTHERMORE, THIS SOFTWARE MAY NOT BE USED FOR MEDICAL DIAGNOSTIC AS IT IS NOT SANCTIONED BY AUTHORITIES SUCH AS HEALTH CANADA AND THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.

5. LIMITATION OF LIABILITY

IN NO EVENT WILL SCIL OR ITS SUPPLIERS BE LIABLE TO YOU FOR ANY DAMAGES, CLAIMS OR COSTS WHATSOEVER OR ANY CONSEQUENTIAL, INDIRECT, INCIDENTAL DAMAGES, OR ANY LOST PROFITS OR LOST SAVINGS, EVEN IF A SCIL REPRESENTATIVE HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH LOSS, DAMAGES, CLAIMS OR COSTS OR FOR ANY CLAIM BY ANY THIRD PARTY. THE FOREGOING LIMITATIONS AND EXCLUSIONS APPLY TO THE EXTENT PERMITTED BY APPLICABLE LAW IN YOUR JURISDICTION.

6. Governing Law

This Agreement shall be governed by and interpreted in accordance with the laws of the Province of Quebec, Canada.

7. General Provisions

If any part of this Agreement is found void and unenforceable, it will not affect the validity of the balance of the Agreement, which shall remain valid and enforceable according to its terms. This Agreement may only be modified by a writing signed by an authorized officer of SCIL. Updates may be licensed to you by SCIL with additional or different terms. This is the entire agreement between SCIL and you relating to the Application and it supersedes any prior representations, discussions, undertakings, communications or advertising relating to the Application.

8. Compliance with Licenses

If you have any question regarding this Agreement or if you wish to request any information from SCIL, please use the following contact information :

Maxime Descoteaux (maxime.descoteaux@usherbrooke.ca)

Configuration file

```
/**Global options*/
b0_thr_extract_b0=10
dwi_shell_tolerance=20

/**Preliminary DWI brain extraction*/
dilate_b0_mask_prelim_brain_extraction=5
bet_prelim_f=0.16

/**Denoise dwi (dwidenoise in Mrtrix3)*/
run_dwi_denoising=true
extent=7

/**Topup*/
run_topup=true
config_topup="b02b0.cnf"
encoding_direction="y"
dwell_time=0.062
prefix_topup="topup_results"

/**Eddy*/
run_eddy=true
eddy_cmd="eddy_openmp"
bet_topup_before_eddy_f=0.16
use_slice_drop_correction=true

/**Final DWI BET*/
bet_dwi_final_f=0.16
```

```

/**Resample T1*/
run_resample_t1=true
t1_resolution=1
t1_interpolation="lin"

/**Resample DWI*/
run_resample_dwi=true
dwi_resolution=1
dwi_interpolation="cubic"

/**DTI shells*/
dti_shells="0 300 1000"

/**fODF shells*/
fodf_shells="0 1000 2000"

/**Segment tissues*/
number_of_tissues=3

/**Compute fiber response function (frf)*/
fa=0.7
min_fa=0.5
min_nvox=300
roi_radius=20
set_frf=false
manual_frf="15,4,4"

/**Mean fiber response function (frf)*/
mean_frf=true

/**Compute fODF metrics*/
sh_order=8

```

```

basis="descoteaux07"
fodf_metrics_a_factor=2.0
relative_threshold=0.1
max_fa_in_ventricle=0.1
min_md_in_ventricle=0.003

//**Seeding mask**
wm_seeding=true

//**PFT tracking**
compress_streamlines=true
algo="prob"
seeding="npv"
nbr_seeds=10
random=0
step=0.5
theta=20
sfthres=0.1
sfthres_init=0.5
min_len=10
max_len=300
particles=15
back=2
front=1
compress_value=0.2

//**Number of processes per tasks**
processes_brain_extraction_t1=8
processes_denoise_dwi=4
processes_denoise_t1=4
processes_eddy=1
processes_fodf=4

```

```

processes_registration=4

/**Template T1 path*/
template_t1="/human-data/mni_152_sym_09c/t1"

```

MRtrix-no-seed pipeline

```

#!/bin/bash
mkdir results
for i in .. / data / input _ for _ tractoflow /*
do
    subj_id=$(basename $i)
    mkdir results / $subj_id
    cp -rf .. / data / input _ for _ tractoflow / $subj_id \
    results / $subj_id
    cd results / $subj_id
    dwi=${subj_id} /* dwi . nii . gz
    bval=${subj_id} /* bval
    bvec=${subj_id} /* bvec
    t1=${subj_id} /* t1 . nii . gz
    mrconvert $dwi dwi_stride . nii . gz -stride 1,-2,-3,4 -force
    dwi=dwi_stride . nii . gz
    dwidenoise $dwi dwi_denoised . nii . gz -force
    dwi=dwi_denoised . nii . gz
    dwipreproc -fslgrad $bvec $bval -rpe_none -force \
    -pe_dir AP -eddy_options='—data_is_shelled' \
    $dwi dwi_preproc . nii . gz
    dwi=dwi_preproc . nii . gz
    dwi2mask $dwi dwi_mask . nii . gz -fslgrad $bvec $bval -force
    dwi2tensor $dwi tensors . nii . gz -mask dwi_mask . nii . gz \
    -fslgrad $bvec $bval -force -b0 b0 . nii . gz

```

```

tensor2metric tensors.nii.gz -mask dwi_mask.nii.gz \
-force -fa fa.nii.gz
dwi2response tournier $dwi frf.txt \
-mask dwi_mask.nii.gz -fsgrad $bvec $bval -force
dwi2fod csd $dwi frf.txt fodf.nii.gz \
-mask dwi_mask.nii.gz -fsgrad $bvec $bval -force
antsRegistrationSyN.sh -d 3 -m $t1 -m $t1 -f fa.nii.gz \
-f b0.nii.gz -t s -o t1_warped
5ttgen fsl t1_warpedWarped.nii.gz 5tt.nii.gz
mrconvert 5tt.nii.gz mask_wm.nii.gz -coord 3 2
tckgen fodf.nii.gz tracking.tck -seed_image \
mask_wm.nii.gz -mask dwi_mask.nii.gz \
-select 1000000 -force
rm -rf $subj_id
cd ../..
done

```

MRtrix-with-seed pipeline

```

#!/bin/bash

subj_id=$(basename $1)
mkdir results/$subj_id
cp -rf .. /data/input_for_tractoflow/$subj_id results/$subj_id
cd results/$subj_id
dwi=${subj_id}/*dwi.nii.gz
bval=${subj_id}/*bval
bvec=${subj_id}/*bvec
t1=${subj_id}/*t1.nii.gz
export MRTRIX_RNG_SEED=42
export OMP_NUM_THREADS=1

```

```

export MRTRIX_NTHREADS=0
export ITK_GLOBAL_DEFAULT_NUMBER_OF_THREADS=1
export OPENBLAS_NUM_THREADS=1
mrconvert $dwi dwi_stride.nii.gz -stride 1,-2,-3,4 -force
dwi=dwi_stride.nii.gz
dwidenoise $dwi dwi_denoised.nii.gz -force
dwi=dwi_denoised.nii.gz
dwipreproc -fslgrad $bvec $bval -rpe_none -force \
-pe_dir AP -eddy_options='—data_is_shelled' \
—initrand' $dwi dwi_preproc.nii.gz
dwi=dwi_preproc.nii.gz
dwi2mask $dwi dwi_mask.nii.gz -fslgrad $bvec $bval -force
dwi2tensor $dwi tensors.nii.gz -mask dwi_mask.nii.gz \
-fslgrad $bvec $bval -force -b0 b0.nii.gz
tensor2metric tensors.nii.gz -mask dwi_mask.nii.gz \
-force -fa fa.nii.gz
dwi2response tournier $dwi frf.txt -mask dwi_mask.nii.gz \
-fslgrad $bvec $bval -force
dwi2fod csd $dwi frf.txt fodf.nii.gz -mask dwi_mask.nii.gz \
-fslgrad $bvec $bval -force
antsRegistrationSyN.sh -d 3 -m $t1 -m $t1 -f fa.nii.gz \
-f b0.nii.gz -t s -o t1_warped -n 8
5ttgen fsl t1_warpedWarped.nii.gz 5tt.nii.gz
mrconvert 5tt.nii.gz mask_wm.nii.gz -coord 3 2
tckgen fodf.nii.gz tracking.tck -seed_image mask_wm.nii.gz \
-mask dwi_mask.nii.gz -select 1000000 -force
rm -rf $subj_id
cd ../..

```

Reproducibility issue using 5ttgen from MRtrix3 :

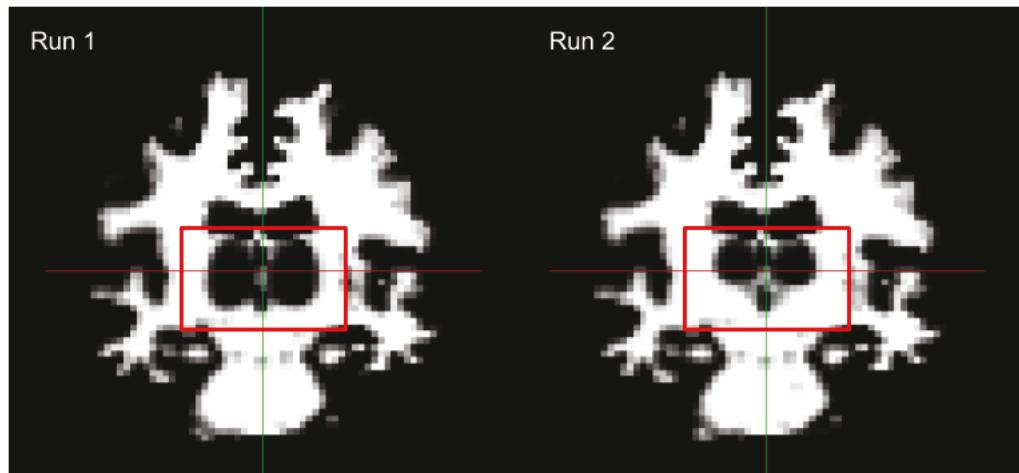


FIGURE B.1 – Example of unreproducible result of WM map from 5ttgen.

Reproducibility of AF and PyT bundles on Penthera3T

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
AF Left	Density map	0.99997 (0.00003)	0.01012 (0.00942)
	Endpoint map	0.99093 (0.03082)	0.04030 (0.03751)
AF Right	Density map	0.99997 (0.00004)	0.01126 (0.01087)
	Endpoint map	0.99169 (0.00931)	0.04329 (0.04005)
PyT Left	Density map	0.99978 (0.00040)	0.01928 (0.02827)
	Endpoint map	0.98611 (0.02581)	0.06502 (0.05913)
PyT Right	Density map	0.99834 (0.00673)	0.02141 (0.02057)
	Endpoint map	0.96771 (0.08080)	0.07699 (0.07602)

TABLEAU B.1 – Mean correlation coefficient (CC) and mean MAE for AF and PyT bundles on Penthera3T.

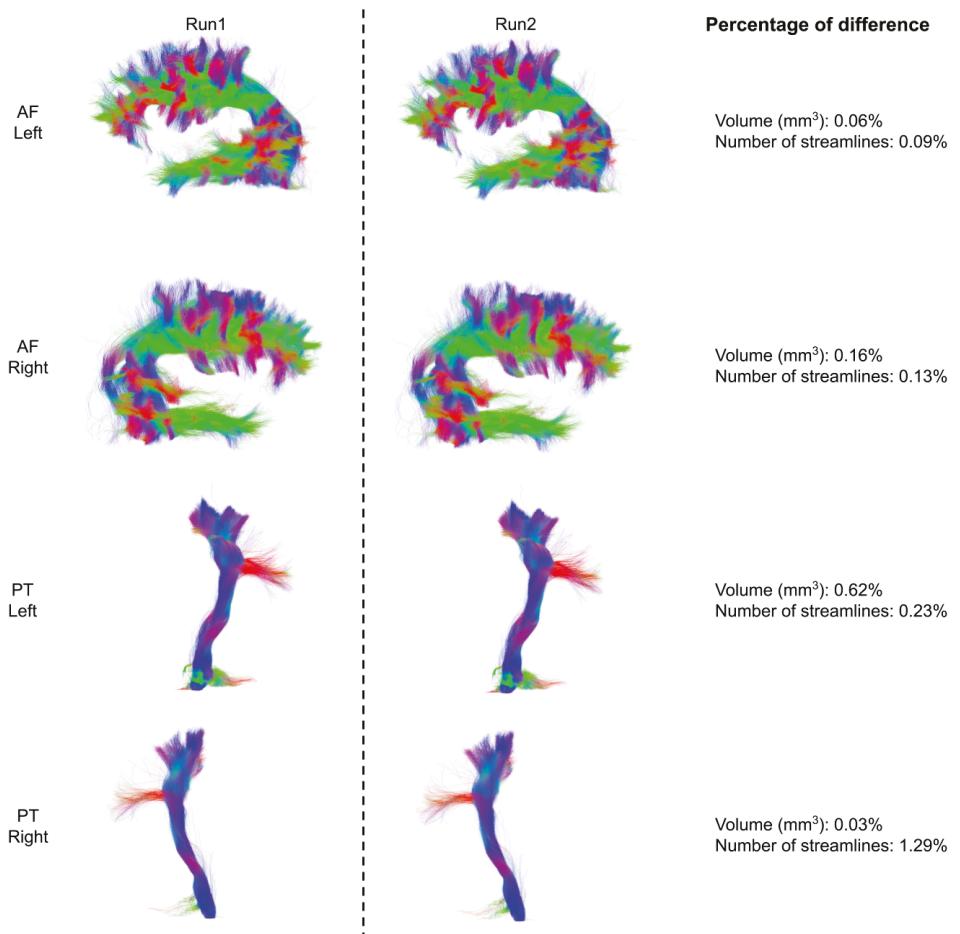


FIGURE B.2 – Percentage of difference of bundle volume and number of streamlines of AF and PyT bundles across 2 runs.

Reproducibility results : Penthera1.5T on Cluster 1

Maps reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Bet T1	0.99988 (0.00020)	0.00006 (0.00011)
	Register T1	0.99995 (0.00008)	0.00051 (0.00076)
	WM map	0.99734 (0.00211)	0.00168 (0.00152)
	GM map	0.99701 (0.00264)	0.00186 (0.00164)
	CSF map	0.98657 (0.01190)	0.00442 (0.00401)

TABLEAU B.2 – Mean correlation coefficient (CC) and mean MAE for the brain extraction task and registration task on the T1.

Whole tractogram reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Density map	0.99996 (0.00006)	0.00271 (0.00371)
	Endpoint map	0.99767 (0.00325)	0.01111 (0.01503)

TABLEAU B.3 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the whole tractogram.

Bundle reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penstheral1.5T	Density map	0.99757 (0.00657)	0.02445 (0.03581)
	Endpoint map	0.95666 (0.06219)	0.07897 (0.11094)

TABLEAU B.4 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the corpus callosum.

Connectivity matrix reproducibility

	Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penstheral1.5T	0.99999 (0.00001)	0.01125 (0.01562)

TABLEAU B.5 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the connectivity matrix.

Reproducibility results : Cluster 2

Maps reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Bet T1	0.99984 (0.00024)	0.00009 (0.00013)
	Register T1	0.99994 (0.00009)	0.00061 (0.00074)
	WM map	0.99763 (0.00275)	0.00134 (0.00159)
	GM map	0.99753 (0.00291)	0.00144 (0.00170)
	CSF map	0.98770 (0.01464)	0.00410 (0.00484)
	Bet T1	0.99991 (0.00010)	0.00018 (0.00021)
Penthera3T	Register T1	0.99997 (0.00003)	0.00054 (0.00055)
	WM map	0.99783 (0.00198)	0.00137 (0.00134)
	GM map	0.99753 (0.00233)	0.00154 (0.00146)
	CSF map	0.98858 (0.01134)	0.00368 (0.00360)

TABLEAU B.6 – Mean correlation coefficient (CC) and mean MAE for the brain extraction task and registration task on the T1.

Whole tractogram reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Density map	0.99995 (0.00007)	0.00327 (0.00373)
	Endpoint map	0.99720 (0.00345)	0.01330 (0.01476)
Penthera3T	Density map	0.99993 (0.00009)	0.00357 (0.00325)
	Endpoint map	0.99692 (0.00391)	0.01436 (0.01257)

TABLEAU B.7 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the whole tractogram.

Bundle reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Density map	0.99803 (0.00569)	0.02842 (0.03631)
	Endpoint map	0.94913 (0.06665)	0.09116 (0.11090)
Penthera3T	Density map	0.99826 (0.00447)	0.02481 (0.02938)
	Endpoint map	0.91934 (0.11554)	0.09417 (0.10567)

TABLEAU B.8 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the corpus callosum.

Connectivity matrix reproducibility

	Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	0.99999 (0.00001)	0.01363 (0.01552)
Penthera3T	0.99999 (0.00001)	0.01629 (0.01491)

TABLEAU B.9 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the connectivity matrix.

Reproducibility results : Desktop

Maps reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Bet T1	0.99987 (0.00020)	0.00007 (0.00011)
	Register T1	0.99994 (0.00009)	0.00068 (0.00095)
	WM map	0.99755 (0.00319)	0.00139 (0.00179)
	GM map	0.99737 (0.00355)	0.00160 (0.00220)
	CSF map	0.98656 (0.01844)	0.00446 (0.00614)
	Bet T1	0.99991 (0.00011)	0.00018 (0.00023)
Penthera3T	Register T1	0.99997 (0.00004)	0.00061 (0.00058)
	WM map	0.99746 (0.00227)	0.00157 (0.00134)
	GM map	0.99720 (0.00241)	0.00174 (0.00148)
	CSF map	0.98719 (0.01175)	0.00420 (0.00367)

TABLEAU B.10 – Mean correlation coefficient (CC) and mean MAE for the brain extraction task and registration task on the T1.

Whole tractogram reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Density map	0.99995 (0.00008)	0.00343 (0.00433)
	Endpoint map	0.99720 (0.00389)	0.01394 (0.01769)
Penthera3T	Density map	0.99993 (0.00011)	0.00396 (0.00306)
	Endpoint map	0.99699 (0.00335)	0.01588 (0.01193)

TABLEAU B.11 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the whole tractogram.

Bundle reproducibility

		Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	Density map	0.99777 (0.00568)	0.02804 (0.03901)
	Endpoint map	0.94879 (0.06894)	0.08756 (0.11744)
Penthera3T	Density map	0.99827 (0.00471)	0.02749 (0.03257)
	Endpoint map	0.91600 (0.11292)	0.09804 (0.10809)

TABLEAU B.12 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the density map and endpoint maps of the corpus callosum.

Connectivity matrix reproducibility

	Mean CC (SD)	Mean MAE (SD)
Penthera1.5T	0.99999 (0.00001)	0.01343 (0.01787)
Penthera3T	0.99999 (0.00001)	0.01707 (0.01365)

TABLEAU B.13 – Average on all subjects and runs of the Mean Absolute Error (MAE) and correlation coefficient (CC) on the connectivity matrix.

Pipeline runtime for the cluster 2 and the desktop

	Cluster 2			
	Run 1	Run 2	Run 3	Mean (SD)
Penthera1.5T	29h14	29h48	24h03	26h42 (0.108h)
Penthera3T	23h03	26h17	26h15	25h11 (0.077h)

TABLEAU B.14 – Time of computing for each run and each dataset.

	Desktop			
	Run 1	Run 2	Run 3	Mean (SD)
Penthera1.5T	114h45	118h13	115h20	116h06 (0.077h)
Penthera3T	116h28	114h04	114h27	115h00 (0.054h)

TABLEAU B.15 – Time of computing for each run and each dataset.

Example of Nextflow process

```
process Denoise_DWI {
    cpus params.processes_denoise_dwi

    input:
    set sid, file(dwi) from dwi_for_denoise

    output:
    set sid, "${sid}__dwi_denoised.nii.gz" into \
        dwi_for_eddy,
        dwi_for_topup,
        dwi_for_eddy_topup

    script:
    """
    MRtrix_NTHREADS=$task.cpus
    dwidenoise $dwi dwi_denoised.nii.gz \
        -extent $params.extent
    fslmaths dwi_denoised.nii.gz -thr 0 \
        ${sid}__dwi_denoised.nii.gz
    """
}
```

FIGURE B.3 – Example of a *TractoFlow* task : *DWI Denoising*. In the *input* scope the files required by the task. In the *output* scope, the DWI denoised. In the *script* scope, the denoising command to run : *dwidenoise*.

Report example Quality Check (QC) and Quality Assurance (QA) Pipeline

Quality Assurance DTI Metrics SCIL QA

FA

• Statistics FA per subjects

	Mean FA in WM	Mean FA in GM	Mean FA in CSF	Max FA in WM	Nb voxels > 0.5
X23_baseline_fa.nii.gz	0.445888	0.164245	0.207231	1000000	254903
X23_endseason_fa.nii.gz	0.433394	0.168870	0.197817	1000000	217720
X23_inseason_1_fa.nii.gz	0.406305	0.160189	0.212378	1000000	210918
X44_baseline_fa.nii.gz	0.398726	0.155983	0.194184	1000000	202571
X44_endseason_fa.nii.gz	0.374399	0.153947	0.200304	1000000	181400
X98_baseline_fa.nii.gz	0.463923	0.170140	0.190995	0.999999	25879
X98_inseason_1_fa.nii.gz	0.422076	0.172565	0.196073	0.999999	224028
X201_baseline_fa.nii.gz	0.451932	0.173581	0.199910	0.999999	266560
X201_endseason_fa.nii.gz	0.472297	0.180306	0.220891	1000000	271467
X201_inseason_1_fa.nii.gz	0.430398	0.187707	0.238813	1000000	233999

Showing 1 to 10 of 43 entries First Previous 1 2 3 4 5 Next Last

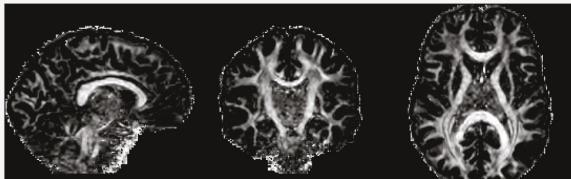
• Statistics FA

	Mean FA in WM	Mean FA in GM	Mean FA in CSF	Max FA in WM	Nb voxels > 0.5
mean	0.430082	0.168972	0.207122	9.99999e-01	246205.418605
std	0.028188	0.008335	0.010689	1.96567e-07	37424.850477
min	0.374399	0.153201	0.188125	9.99999e-01	166840.000000
max	0.500994	0.186182	0.238813	1.000000e+00	342123.000000

Quality Assurance DTI Metrics SCIL QA

FA screenshots

• X600_baseline_fa.nii.gz



• X578_endseason_fa.nii.gz

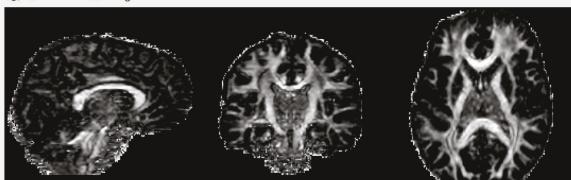


FIGURE B.4 – Example of DTI metrics QA/QC report.

Annexe C

Matériels Supplémentaires de DORIS

Cette annexe contient les matériels supplémentaires du chapitre 3 *DORIS : un algorithme de segmentation en apprentissage profond 10 classes basé sur l'IRM de diffusion adapté pour améliorer la tractographie anatomiquement contrainte.* Cette annexe est identique à celle soumis à *Frontiers Brain Imaging Methods*.

Supplementary Parameters and Commands

Data augmentation ranges for Dense-Unet training

Rotation : [-10, 10]
Shearing : [-0.1, 0.1]
Scaling : [0.9, 1.1]

ANTs registration command for T1 to diffusion space using b0 and FA images.

```
antsRegistration --dimensionality 3 --float 0\  
--output [output, outputWarped.nii.gz, outputInverseWarped.nii.gz]\  
--interpolation Linear --use-histogram-matching 0\
```

```

—winsorize—image—intensities [0.005,0.995]\
—initial—moving—transform [b0.nii.gz,t1.nii.gz,1]\ 
—transform Rigid['0.2']\
—metric MI[b0.nii.gz,t1.nii.gz,1,32,Regular,0.25]\
—convergence [500x250x125x50,1e-6,10] —shrink-factors 8x4x2x1\
—smoothing-sigmas 3x2x1x0\
—transform Affine['0.2']\
—metric MI[$b0,$t1,1,32,Regular,0.25]\
—convergence [500x250x125x50,1e-6,10] —shrink-factors 8x4x2x1\
—smoothing-sigmas 3x2x1x0\
—transform SyN[0.1,3,0]\
—metric MI[b0.nii.gz,t1.nii.gz,1,32]\
—metric CC[fa.nii.gz,t1.nii.gz,1,4]\
—convergence [50x25x10,1e-6,10] —shrink-factors 4x2x1\
—smoothing-sigmas 3x2x1

```

```

antsApplyTransforms -v -d 3 -n NearestNeighbor -i wmparc.nii.gz \
-r b0.nii.gz -t output1Warp.nii.gz -t output0GenericAffine.mat \
-o wmparc_registered.nii.gz

```

```

antsApplyTransforms -v -d 3 -n NearestNeighbor -i aparc+aseg.nii.gz \
-r b0.nii.gz -t output1Warp.nii.gz -t output0GenericAffine.mat \
-o aparc_aseg_registered.nii.gz

```

This command is based on the one used in TractoFlow.

Supplementary Tables and Figures

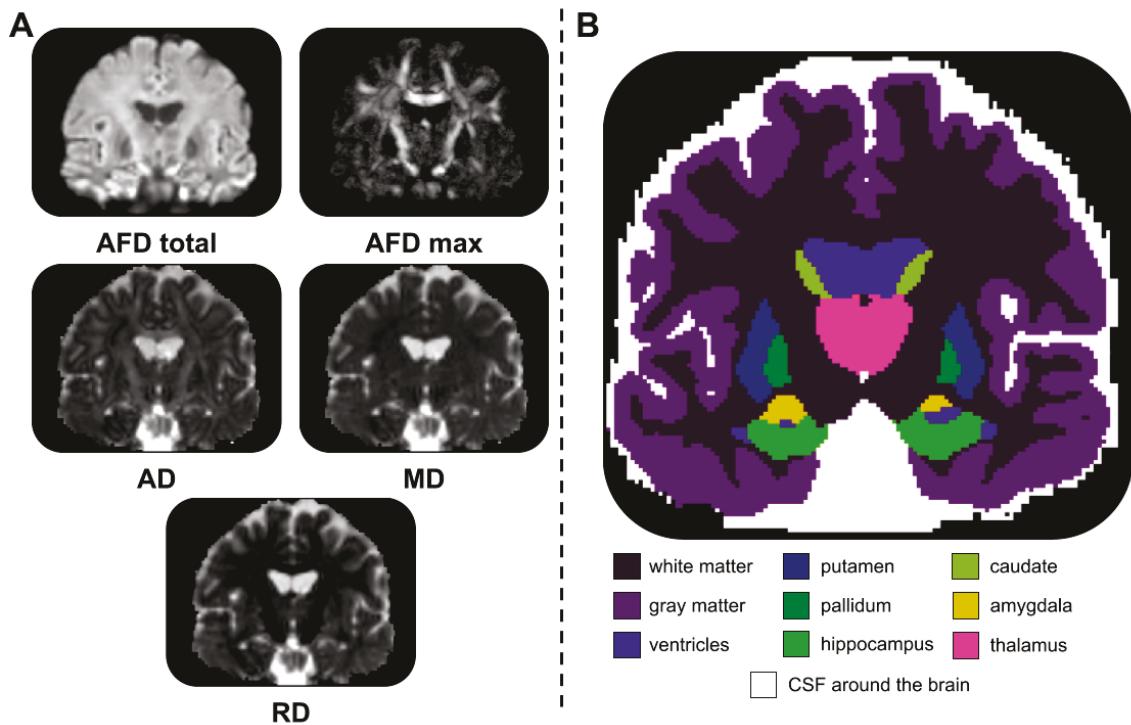


FIGURE C.1 – In A, the 5 images used as input channel. In B, the 10 tissue class segmentation.

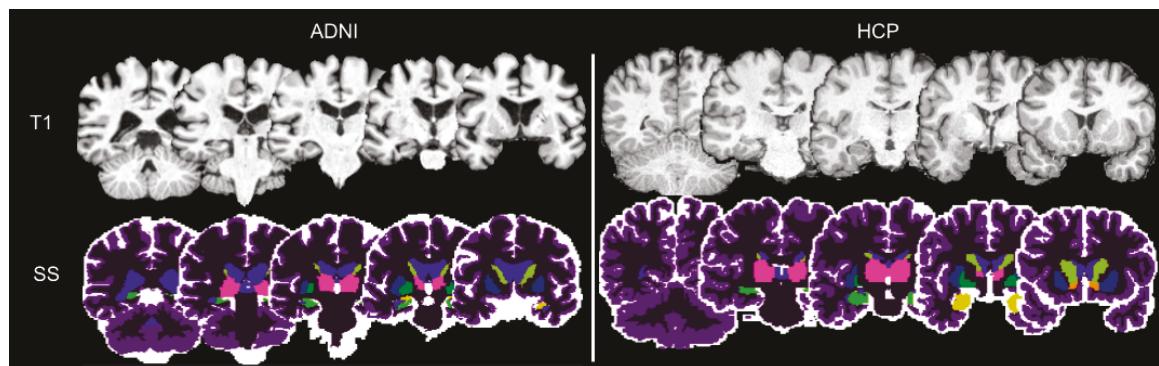


FIGURE C.2 – Silver standard image from Freesurfer on ADNI and HCP subjects.

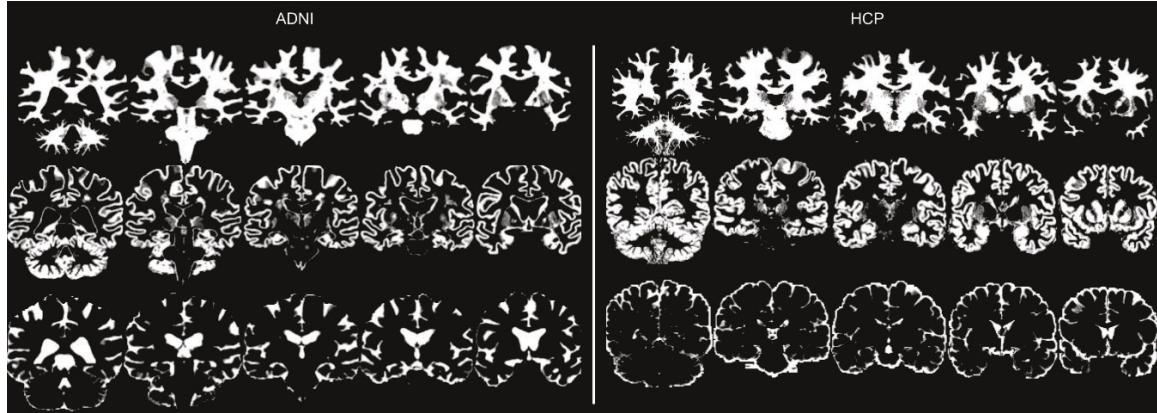


FIGURE C.3 – ADNI and HCP subjects segmentation from FSL-Fast



FIGURE C.4 – Nuclei mosaic for ADNI and HCP subjects from DORIS.

TABLEAU C.1 – Related t-test for all label volumes between DORIS and the silver standard.

Label	T	p-value
WM	-20.619754316231	1.87002304545186E-31
GM	5.32398808768571	1.16487986447687E-06
Ventricles	-16.3983266370104	1.12776835129094E-25
Putamen	7.24984563457834	4.36694047443652E-10
Pallidum	-17.4565807508637	3.30797195260101E-27
Hippocampus	-0.819219532230748	0.415441646579405
Caudate	-22.1378407131987	2.48624959519249E-33
Amygdala	-1.4838719980424	0.142331888075401
Thalamus	-6.06896720284198	5.91698289223593E-08

TABLEAU C.2 – Volume (in mm³) of smallest labels for DORIS and the silver standard

type	label	volume
DORIS	Amygdala	3814 (303)
DORIS	Caudate	7563 (750)
DORIS	Hippocampus	8432 (578)
DORIS	Pallidum	3100 (559)
DORIS	Putamen	9616 (1137)
DORIS	Thalamus	14137 (1173)
DORIS	Ventricles	22908 (4876)
silver standard	Amygdala	3741 (452)
Silver standard	Caudate	6628 (750)
Silver standard	Hippocampus	8389 (809)
Silver standard	Pallidum	2322 (358)
Silver standard	Putamen	10040 (1162)
Silver standard	Thalamus	13652 (1068)
Silver standard	Ventricles	20477 (5003)

TABLEAU C.3 – Related t-test for DORIS volumes in test-retest

Label	T	p-value
WM	0.272086349464586	0.790594903814357
GM	-0.606080243692412	0.556761393593017
Ventricles	-0.684811358828159	0.50763586210935
Putamen	0.724749503407634	0.483737254912877
Pallidum	0.885461971013694	0.394851868599488
Hippocampus	-0.539277357153973	0.600440444292768
Caudate	0.530965542463882	0.605997081871768
Amygdala	-0.346666373623647	0.735382752665228
Thalamus	1.74974259161594	0.107968596843501

TABLEAU C.4 – Related t-test for the silver standard volumes in test-retest

Label	T	p-value
WM	0.0864547032459438	0.932658612248051
GM	-2.05317553446496	0.0646211460904481
Ventricles	-1.07355243429012	0.306009446133064
Putamen	1.03950537071394	0.320879581411232
Pallidum	-1.11117350802823	0.290191085096696
Hippocampus	-0.175439878929938	0.86392179513451
Caudate	-0.39284293561879	0.701941462917964
Amygdala	-1.6724325678476	0.122609136897853
Thalamus	1.22045802906405	0.24780879896461

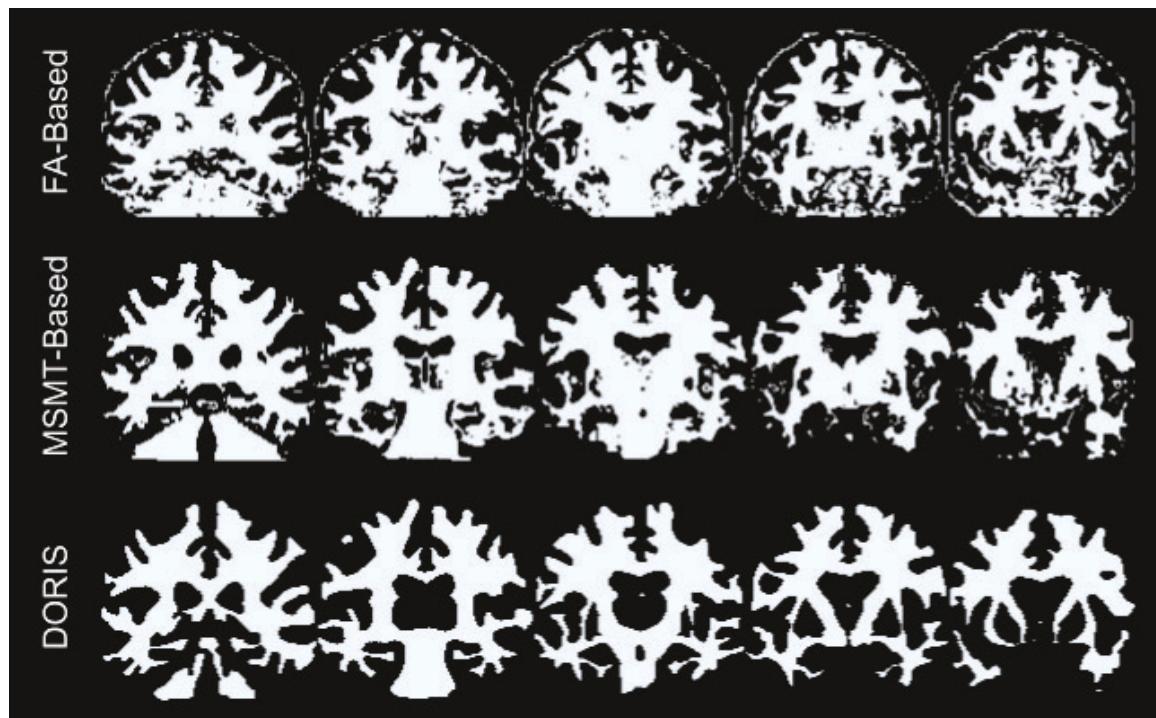


FIGURE C.5 – WM mask extracted from FA, MSMT signal fraction and DORIS from a Penthera 3T subject.

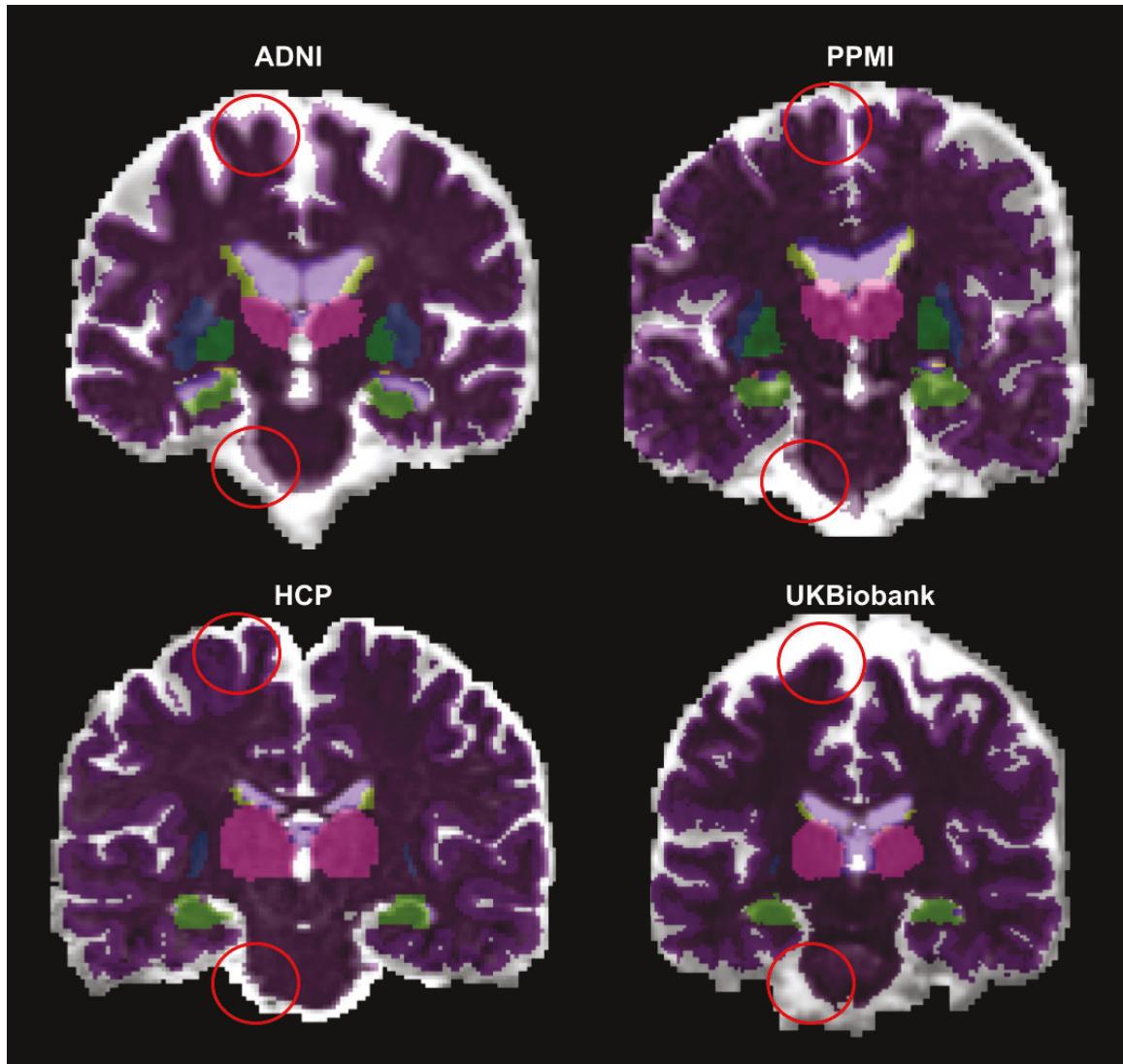


FIGURE C.6 – Red circles show segmentation errors in the silver standard that are not present in other subjects. Given a large number of such examples in the training set, one can imagine that the Dense-Unet model will learn to avoid these errors.