POLYPUBLIE

Élaboration d'un outil logiciel d'analyse des données de spectroscopie proche infrarouge pour l'étude du vieillissement cognitif

Clément Bonnéry

Document en libre accès dans PolyPublie
Open Access document in PolyPublie

Date	2012
Type	Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis Mémoire de maîtrise/Master's thesis
URL de PolyPublie PolyPublie URL	https://publications.polymtl.ca/780/
Conditions d'utilisation Terms of use	© Tous droits réservés / All rights reserved
Référence Citation	Bonnéry, C. (2012). Élaboration d'un outil logiciel d'analyse des données de spectroscopie proche infrarouge pour l'étude du vieillissement cognitif [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. https://publications.polymtl.ca/780/

Détails de la thèse
Thesis details

Directeurs de recherche Advisors	Frédéric Lesage, Louis Bhérer, & Philippe Pouliot
Programme Program	Génie biomédical

Ce fichier a été téléchargé à partir de PolyPublie, le dépôt institutionnel de Polytechnique Montréal
This file has been downloaded from PolyPublie, the institutional repository of Polytechnique Montréal
https://publications.polymtl.ca

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉLABORATION D'UN OUTIL LOGICIEL D'ANALYSE DES DONNÉES DE SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE POUR L'ÉTUDE DU VIEILLISSEMENT COGNITIF

CLÉMENT BONNÉRY
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
JANVIER 2012

© Clément Bonnéry, 2012.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé

ÉLABORATION D'UN OUTIL LOGICIEL D'ANALYSE DES DONNÉES DE SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE POUR L'ÉTUDE DU VIEILLISSEMENT COGNITIF

présenté par : BONNÉRY Clément
en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées
a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. SAVARD Pierre, Ph.D., président
M. LESAGE Frédéric, Ph.D., membre et directeur de recherche
M. BHÉRER Louis, Ph.D., membre et codirecteur de recherche
M. POULIOT Philippe, Ph.D., membre et codirecteur de recherche
M. LINA Jean-Marc, Ph.D., membre

A celle et ceux qui m'ont accompagné durant ces deux années à Montréal.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier mes directeurs Louis Bherer, Philippe Pouliot et Frédéric Lesage pour leur bonne humeur, leur patience et leurs conseils. Je pense aussi aux professeurs et aux personnes de l'administration de Supélec qui m'ont apporté leur soutien afin que je puisse avoir la chance de venir à Montréal.

J'aimerais aussi remercier mes organismes subventionnaires : le MDEIE et mes parents.

RÉSUMÉ

La communauté des chercheurs en neurosciences de la cognition et en vieillissement accueille toujours de manière enthousiaste les nouvelles modalités d'imagerie cérébrale. Auparavant, le fonctionnement du cerveau n'était étudié qu'au travers de la performance des sujets aux tâches cognitives. L'introduction des techniques d'imagerie a donc permis, au sens quasi littéral du terme, de voir l'activité dans le cortex. La forte dépendance entre le système circulatoire cérébral et le système nerveux ainsi que la capacité de la spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu (SPIR en éclairage continu) à suivre l'évolution de la concentration en hémoglobine désoxygénée (HbR) aussi bien qu'en hémoglobine oxygénée (HbO) ont fait de cette modalité un outil d'investigation de choix.
Cependant, l'étude du vieillissement cognitif suppose de pouvoir comparer l'activité cérébrale observée chez des sujets d'âges différents. Or le signal de SPIR en éclairage continu est aussi affecté par les changements qui interviennent au niveau de l'anatomie ou des propriétés des tissus vis-à-vis de la lumière. Tout changement relié à l'âge a donc un impact non nul sur les observations que nous permettent de mener la SPIR en éclairage continu. Un des éléments essentiels d'un modèle du vieillissement du cortex est le facteur de chemin optique différentiel (DPF), il permet de corriger les biais introduits par l'ensemble de ces transformations anatomiques et physiologiques. Et, alors que les études portant sur des populations très agées connaissent un intérêt croissant, ce facteur n'a été à ce jour étudié que jusqu'à l'âge de 51 ans.

C'est de cette nécessité de correction du signal qu'a émergé le sujet de cette maîtrise. Son ambitieux objectif est de fournir un des premiers outils permettant de normaliser les activités détectées en SPIR en éclairage continu dans le cortex.
Une chaîne d'analyse des données acquises lors d'études multimodales mettant en jeu l'imagerie à résonance magnétique (IRM) anatomique et fonctionnelle, la spectroscopie résolue en temps (TRS) et la SPIR en éclairage continu a été conçue et intégrée au logiciel d'analyse statistique *Statistical Parametric Mapping* (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging*, UCL) (SPM) (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL). Elle permet de traiter de grandes quantités de données avec simplicité et fournit des cartes statistiques de l'activité cérébrale.
Grâce aux nouveaux horizons qu'a ouvert cet outil, une étude poussée du DPF a pu être menée : pour la première fois, le DPF a pu être évalué jusqu'à l'âge de 72 ans. Les résultats de ce travail montrent qu'au niveau du cortex préfrontal, les simulations utilisant les images anatomiques IRM et les mesures en TRS proposent des changements similaires du DPF avec l'âge. Cependant, nos résultats sont sous-évalués de manière systématique par rapport aux valeurs couramment utilisées et publiées en 1996 par Duncan *et al.*. Notre conclusion est que les propriétés d'absorption μ_a et de diffusion μ_s trouvées dans la littérature ne correspondent pas aux véritables caractéristiques des tissus. Le DPF dépendrait beaucoup plus de μ_a et μ_s que de l'anatomie. Ainsi l'individualisation des propriétés d'absorption et de diffusion des tissus serait un pas décisif vers des reconstructions précises et fiables de l'activité cérébrale.

ABSTRACT

The community of neuroscientists in cognition and aging has always enthusiastically welcome new cerebral imaging modalities. Previously, the brain had been studied only through the performance of subjects while carrying out cognitive tasks. Since then, imaging techniques have allowed to literally see the cortical activity. However, the deep rooted dependence inbetween nervous and circulatory systems makes the interpretation of imaging data difficult. The capability of continuous wave near infrared spectroscopy (continuous wave NIRS) to follow both oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR) concentrations has offered an essential investigation mean into the study of the brain neurophysiology.
In the studies of cognitive aging we aim to compare cerebral activities amongst population of different ages. Concerning optical imaging, continuous wave NIRS signal is affected by variations in anatomy as well as optical properties of the tissues. Thus any changes related to aging have an impact on our observations through the continuous wave NIRS. One of the important factors in models describing aging is the differential path length factor (DPF). The latter corrects the bias introduced to the observations by the combination of anatomical and physiological variations with age. Whereas studies over senior population have had a growing interest, this factor has not been evaluated for individuals aged over 51.

It is from the necessity of such a correction that emerged the essential objective of this project. Its ambitious aim is to provide one of the first toolboxes with the promise of giving more clarification to continuous wave NIRS signal by normalizing the detected activities in the cortex. An analysis pipeline of multimodal acquired data from magnetic resonance imaging (MRI), both anatomical and functional, time resolved spectroscopy (TRS) and continuous wave NIRS has been designed and integrated into the statistical analysis software Statistical Parametric Mapping (SPM) developed by the Wellcome Trust Centre for Neuroimaging (UCL). Its application in cerebral imaging permits the processing of large amounts of data quite easily and gives statistical map of cortical activations. Thanks to the new horizons that the integrated NIRS toolbox in SPM offers, a promising finding was achieved concerning the DPF; for the first time, it was evaluated up to the age of 72.
The results of this study show that at the fontal cortex, simulations over anatomical MR images applying TRS measures don't prove any differentiation of the DPF with age. However, our results are underestimated systematically with respect to DPF values published in 1996 by Duncan *et al.* and vastly quoted since then. Our conclusion would be that the absorption and diffusion properties (μ_a and μ_s respectively) don't correspond to the intrinsic characteristics of the brain tissues. In other words, the DPF would depend on μ_a and μ_s more than on the anatomy of the media where the light travels. Thereby, the individualization of μ_a and μ_s properties would be definitely a decisive step towards reliable reconstructions of cerebral activity maps.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE iii

REMERCIEMENTS iv

RÉSUMÉ v

ABSTRACT vi

TABLE DES MATIÈRES vii

LISTE DES TABLEAUX x

LISTE DES FIGURES xi

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS xii

CHAPITRE 1 INTRODUCTION 1
1.1 *Lever de rideau* 1
1.2 Mise en contexte : le cerveau et le vieillissement 1
1.2.1 Un peu d'anatomie et de physiologie 1
1.2.2 Le vieillissement cognitif 2
1.3 Etude du vieillissement cognitif et spectroscopie proche infrarouge (SPIR) . . 4
1.3.1 Principes de la spectroscopie proche infrarouge (SPIR) 4
1.4 Problématisation 4
1.5 Objectifs et hypothèses 7
1.5.1 Développement d'un environnement d'analyse multimodale 7
1.5.2 Détermination des propriétés de la lumière dans les tissus 8
1.5.3 Validation de l'évaluation du facteur de chemin optique différentiel (DPF) 9

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE 10
2.1 Imagerie du cortex 10
2.1.1 Méthodologies de l'IRM anatomique et fonctionnelle 10
2.1.2 Méthodologie de l'optique 11
2.2 Réponse hémodynamique 18
2.2.1 Réponse hémodynamique dans le contexte du vieillissement et de l'imagerie optique 19
2.3 Le traitement du signal en spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu 21

CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE 22
3.1 Objectif 1 : Développement d'un environnement d'analyse multimodale . . . 22
3.1.1 Théorie de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques et problème direct 29

3.1.2 Approche topographique 34
3.1.3 Approche tomographique 35
3.1.4 Deuxième étape de résolution du problème inverse : le modèle général linéarisé (GLM) 44
3.1.5 Résultats : Amélioration des reconstructions en fonction des méthodes 46
3.2 Objectif 2 : Détermination des propriétés de la lumière dans les tissus 50
3.2.1 La multimodalité 50
3.2.2 Le recalage multimodal 51
3.2.3 Comment déterminer la nature des tissus traversés : la segmentation . 53
3.3 Objectif 3 : Validation de l'évaluation du facteur de chemin optique différentiel (DPF) 56
3.3.1 Comment calculer le DPF : la théorie 56
3.3.2 Méthodologie de l'étude 57

CHAPITRE 4 MODIFICATIONS DU FACTEUR DE DIFFUSION PARTIEL AVEC L'ÂGE EN IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE 59
4.1 Présentation de l'article 59
4.2 Changes in diffusion path length with old age in diffuse optical tomography . 59
4.3 Abstract 59
4.4 Introduction 60
4.5 Methodology 62
4.5.1 Time domain spectroscopy (TRS) 63
4.5.2 Magnetic resonance imaging 63
4.5.3 Monte Carlo simulations 63
4.6 Results 65
4.6.1 Effect of layer thickness on Monte Carlo simulations 65
4.6.2 Effect of source or detector positions on Monte Carlo simulations . . 65
4.6.3 Estimation of layer thickness with respect to age 65
4.6.4 DPF change with age 67
4.7 Discussion 70
4.8 Conclusion 71
Bibliographie 72

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE 75
5.1 Objectif 1 : Développement d'un environnement d'analyse multimodale . . . 75
5.1.1 Opérationnalité de boîte à outils de traitement des données de spectroscopie proche infrarouge (NIRS10) 75
5.1.2 Reconstructions spatio-temporelles 75
5.2 Objectif 2 : Détermination des propriétés de la lumière dans les tissus 78
5.3 Objectif 3 : Validation de l'évaluation du facteur de chemin optique différentiel (DPF) 78

CHAPITRE 6 CONCLUSION 80

RÉFÉRENCES 82

ANNEXE 87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Paramètres typiques des tissus du cerveau mesurés à 1.5 $Tesla$	11
Tableau 3.1	Coefficients du GLM pour les méthodes d'inversion de Tikhonov et d'inversion contrainte sur les couches de matières blanche et grise . .	47
Tableau 3.2	Les différents cas de recalage multimodal	51
Table 4.1	Coefficients d'absorption et de diffusion employés pour les simulations Monte-Carlo	68
Table 4.2	Erreur quadratique de la régression linéaire du DPF en fonction de l'épaisseur des couches de peau et d'os pour la paire source-détecteur d'écartement de 30 mm	71

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Le couplage neuro-vasculaire	2
Figure 1.2	Coupes d'une tête	5
Figure 1.3	La modification de l'information dans la chaîne de la détection en SPIR en éclairage continu.	6
Figure 2.1	Spectroscopie dans le cas d'un échantillon non diffusant (à gauche) et diffusant (à droite).	12
Figure 2.2	Schématisation du code des simulations Monte Carlo	15
Figure 2.3	Les différentes modalités de la spectroscopie proche infrarouge	16
Figure 2.4	Courbes du DPF empiriquement évaluées par Duncan *et al.* (1996)	20
Figure 3.1	Schéma de l'architecture de la boîte à outils NIRS10	23
Figure 3.2	Schéma de l'arborescence associée à une étude réalisée avec NIRS10	24
Figure 3.3	Schéma d'une analyse standard	25
Figure 3.4	Problème direct temporel	26
Figure 3.5	Exemple de matrice de sensitivité pour une paire source détecteur.	37
Figure 3.6	Fonction explicative du GLM décrivant la condition "'tapping"	46
Figure 3.7	Evolution temporelle des concentrations en HbO et en HbR dans le voxel $20 - 12 - 31$	47
Figure 3.8	Reconstructions 3D de l'activité cérébrale	48
Figure 3.9	Procédure de recalage multimodal	52
Figure 3.10	Probabilités des voxels d'appartenir à chacune des six couches	53
Figure 3.11	Correction des probabilités	54
Figure 3.12	Illustration du traitement appliqué à l'image de la peau.	56
Figure 4.1	Schéma du support des sources et détecteurs de la TRS	64
Figure 4.2	Effets du changement de l'épaisseur des couches de peau, d'os et de CSF sur la valeur du DPF	66
Figure 4.3	Effets du changement de positionnement du support des sources et détecteurs sur la valeur du DPF à 690 nm	66
Figure 4.4	Effets du changement de positionnement du support des sources et détecteurs sur la valeur du DPF à 830 nm	67
Figure 4.5	Epaisseurs estimées des couches de peau, d'os et de CSF	68
Figure 4.6	Simulation Monte-Carlo et matrice de sensitivité	68
Figure 4.7	Mesures en TRS et estimations par simulations du DPF à 690 nm	69
Figure 4.8	Mesures en TRS et estimations par simulations du DPF à 830 nm	69
Figure .1	Capture d'écran d'une batch pour une analyse standard	87

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

NIRS10	Boîte à outils intégrée au logiciel d'analyse statistique SPM pour le traitement des données de spectroscopie proche infrarouge développée dans le cadre de cette maîtrise en collaboration avec Philippe Pouliot
BOLD	Signal d'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle dépendant du niveau d'oxygénation du sang (*blood oxygenation level dependent*)
CSF	Liquide céphalo-rachidien
DPF	*Differential pathlength factor*, facteur de chemin optique différentiel
DVS	Décomposition en valeurs singulières
EEG	Electro-encéphalogramme
GLM	Modèle général linéarisé
HbO	Hémoglobine oxygénée
HbR	Hémoglobine désoxygénée
HbT	Hémoglobine totale (la concentrations en HbT est égale à la somme des concentrations en HbO et HbR)
HomER	*Hemodynamic optically measured Evoked Response*, logiciel d'analyse des données de SPIR en éclairage continu (Photon Migration Imaging Lab, Massachusetts General Hospital/CNY, Charlestown)
IOD	Imagerie optique diffuse
IUGM	Institut universitaire de gériatrie de Montréal
IRM	Imagerie à résonance magnétique
IRMf	Imagerie à résonance magnétique fonctionnelle
LESCA	Laboratoire d'étude de la santé cognitive des aînés
LIOM	Laboratoire d'imagerie optique et moléculaire
LINeV	Laboratoire d'imagerie neurovasculaire
MCX	*Monte Carlo eXtreme*, code de simulation Monte-Carlo sur carte graphique (Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Charlestown)
EM	*expectation-maximisation*, algorithme attente-maximisation
MPRAGE	*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*, séquence d'IRM produisant les images anatomiques de contraste T1
NIRS-SPM	Boîte à outils de traitement des données intégrée à SPM (Bio Imaging and Signal Processing Laboratory, Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejon, Korea)
ReML	*Restricted Maximum Likelihood*, méthode d'estimation du maximum de vraissemblance en statistiques
SPIR	Spectroscopie proche infrarouge
SPIR-CW	Spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu
SPM	*Statistical Parametric Mapping*, logiciel d'analyse statistique (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL)

tMCimg	*Monte Carlo Photon Transport*, code de simulation Monte-Carlo (NMR Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown)
TRS	Spectroscopie proche infrarouge résolue en temps

Nota : Nous avons choisi d'utiliser les abréviations anglaises de certaines grandeurs afin de permettre au lecteur de facilement faire le lien entre ce modeste mémoire et les articles cités.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Comment éviter les lieux communs dans l'introduction d'un mémoire de maîtrise portant sur le vieillissement ? J'aurais pu raconter une petite histoire mettant en scène une personne âgée à qui il arrive une suite de péripéties reliées à son grand âge. Après cette petite histoire toute chargée de pédagogie pour présenter les principaux effets macroscopiques, j'aurais écrit : *Que la science commence !*

1.1 *Lever de rideau*

Comment comprendre le fonctionnement du cerveau ?

Un première réponse consiste à observer ses réactions face à des stimuli savamment élaborés. On obtient ainsi un fonctionnement de type "boîte noire" : en connaissant les entrées du système, on peut prévoir les sorties. L'imagerie permet en partie d'éclaircir la noirceur de la boîte en fournissant des images anatomiques ou fonctionnelles du cerveau. Ainsi on peut localiser spatialement et temporellement les zones où se déroule l'analyse des informations.

1.2 Mise en contexte : le cerveau et le vieillissement

1.2.1 Un peu d'anatomie et de physiologie

Le cerveau est constitué de deux parties. La matière grise regroupe les corps cellulaires des neurones et leur dense réseau de dendrites. La matière blanche quant à elle, est formée des tractus de fibres myélinisées (Widmaier *et al.*, 2008). C'est la myéline qui permet une conduction nerveuse plus rapide. L'activité neuronale est donc localisée dans la matière grise alors que la matière blanche n'est que le lieu de la propagation des signaux électriques. Sous les os qui protègent le cerveau, on trouve trois membranes de recouvrement : les méninges. L'épaisse dure-mère est collée à l'os, vient ensuite l'arachnoïde puis la fine pie-mère collée aux tissus nerveux. Entre les deux dernières membranes se trouve la cavité subarachnoïdienne formée d'un "échaffaudage" de tissus conjonctifs dont les espaces sont remplis de liquide céphalo-rachidien (CSF) et dans lesquels passent les vaisseaux sanguins. La dure-mère contient en certains endroits des cavités remplies de sang veineux.

Lors du traitement d'une information dans le cerveau, un sous-ensemble de neurones du cortex s'active, déclenchant des potentiels d'action. Cette activation neuronale induit une réponse du système sanguin (la réponse hémodynamique) afin d'assurer d'une part l'approvisionnement en nutriments et en oxygène des neurones et d'autre part l'évacuation du dioxyde de carbone produit. Cet enchaînement est ce que l'on appelle le couplage neurovasculaire. Une schématisation grossière en est donnée à la figure 1.1. Alors que l'émission de trains de potentiels d'action s'étend sur environ 3 ms, la réponse hémodynamique, elle, n'intervient qu'avec un décalage temporel d'environ 1.5 s et s'étend environ sur une douzaine de secondes (Boas *et al.*, 2004).

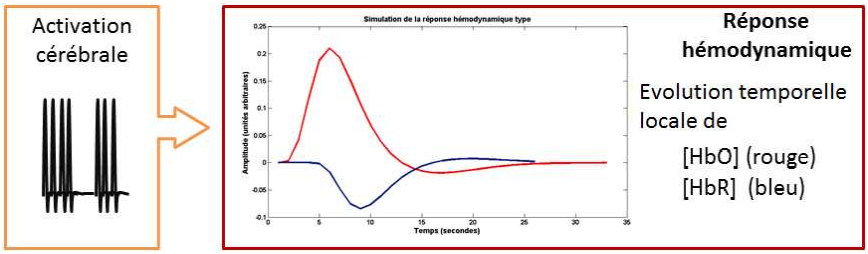


Figure 1.1 Le couplage neuro-vasculaire : une réponse électrique induit une réponse hémodynamique. Les échelles de temps sont très différentes : alors qu'un potentiel d'action dure environ 2 ms, la réponse hémodynamique s'étend sur une douzaine de secondes.

1.2.2 Le vieillissement cognitif

Chacun peut observer les changements physiques, comportementaux et cognitifs qu'induit le vieillissement. En s'intéressant plus particulièrement aux capacités cognitives, on note que les personnes âgées perdent leur faculté à adapter leur comportement au contexte dans lequel elles se trouvent (Bherer *et al.*, 2004). Ces capacités sont appelées fonctions exécutives.

D'autres études ont révélé des changements physiologiques et morphologiques, ainsi que des réorganisations dans le traitement de l'information.
En ce qui concerne la morphologie, contrairement à une idée largement répendue (Brody, 1955), le nombre de neurones ne serait pas très affecté lors du vieillissement normal (Long *et al.*, 1999). Cela serait plutôt la perte de synapses qui serait importante (Goldstein et Reivich, 1991). Il y aurait aussi diminution de la microvascularisation (Riddle *et al.*, 2003), détérioration des propriétés de l'ensemble des tissus (et donc des parois des vaisseaux sanguins) (Henry-Feugeas *et al.*, 2008), et atrophie cérébrale, c'est à dire diminution de la taille du cerveau et amincissement de la matière grise (Querbes *et al.*, 2009; Giorgio *et al.*, 2010). Les différentes parties du cerveau sont différemment affectées. Entre autres, le cortex préfrontal, où se concentrent les fonctions exécutives, serait particulièrement touché (Salat *et al.*, 2004).

Au niveau de la physiologie, on trouve une réduction globale du débit sanguin cérébral (Ances *et al.*, 2009; Bentourkia *et al.*, 2000), de l'oxygénation cérébrale et de la capacité à répondre à une forte demande en oxygène (Mehagnoul-Schipper *et al.*, 2002). La baisse généralisée du débit sanguin cérébral et surtout l'incapacité du système à réagir ont pour conséquence de perturber et de réduire l'approvisionnement en oxygène. Cela pourrait expliquer la baisse des performances cognitives (Riddle *et al.*, 2003; Colcombe et Kramer, 2003; Kramer *et al.*, 1999; Hillman *et al.*, 2002) [1]. Cependant cette thèse reste controversée. En effet, une étude réalisée chez des jeunes (Ando *et al.*, 2011) soutient que l'augmentation du niveau d'oxygénation n'est pas directement corrélée à une amélioration des performances. Pour faire varier le niveau d'oxygénation, Ando *et al.* a utilisé l'activité physique. Selon leurs résultats,

1. On pourrait se demander si la modification de propriétés telle que l'élasticité des parois des vaisseaux sanguins ne joue pas un rôle similaire. En effet, la rigidification de ces parois implique une conservation de la pulsatilité de l'écoulement sanguin dans un niveau de ramification où cet écoulement est d'ordinaire laminaire. Ce changement de type d'écoulement du sang pourrait affecter les échanges entre les vaisseaux sanguins et les cellules nerveuses.

les performances des sujets aux tâches cognitives sont corrélées au niveau d'exercice mais pas directement au niveau d'oxygénation cérébral (équilibre entre la disponibilité en oxygène et son utilisation). Ainsi, une augmentation de l'oxygénation cérébrale n'impliquerait pas directement une amélioration des capacités cognitives.
Ces observations mènent à différentes interrogations : est-ce que la perte des fonctions exécutives résulte d'un substrat neuronal ou plutôt physiologique ? Quelle est l'influence exacte du niveau d'oxygénation sur les capacités cognitives ? Quel autre effet le sport pourrait-il avoir qui induirait des modifications dans les performances cognitives ? Ces problématiques ont été développées dans le cadre d'une collaboration avec Saïd Mekary, candidat au doctorat au laboratoire d'étude de la santé cognitive des aînés (LESCA).

Les changements anatomiques et physiologiques semblent corrélés aux réorganisations des réseaux de traitement de l'information et particulièrement en ce qui concerne leur localisation et leur latéralisation (Schulte *et al.*, 2009). Deux hypothèses sont proposées pour expliquer cette diminution de la latéralisation. La première avance que les personnes âgées ont du mal à recruter les mécanismes neuronaux spécialisés et la seconde soutient que cette diffusion de l'activité neuronale permet de compenser le déclin neurocognitif.
Prakash *et al.* (2009) soutient la première hypothèse : les personnes âgées auraient du mal à recruter de manière flexible les réseaux neuronaux à la demande. La thèse privilégiée par Cabeza *et al.* (2002) est que les personnes âgées les moins performantes gardent les mêmes réseaux de traitement de l'information tout au long de leur vie mais les utilisent de manière moins efficace. Ceci explique leur déclin cognitif alors que les personnes âgées performantes parviennent à contrer le déclin cognitif dû à l'âge en utilisant le mécanisme de réorganisation et de diffusion de l'activité neuronale.

L'enjeu de l'étude du vieillissement cognitif est de découvrir les liens de causalité, la chronologie et les interactions des mécanismes (anatomiques, physiologiques et de réorganisations des réseaux neuronaux) qui apparaissent lors du vieillissement du cerveau.

Comme l'a montré le paragraphe traitant de la physiologie, le vieillissement induit une baisse dans les niveaux d'approvisionnement et l'incapacité de répondre à des variations dans le niveau de demande. D'autre part, en fonction de l'hypothèse que l'on conserve pour expliquer la baisse de la latéralisation, la physiologie apparaît tour à tour cause ou conséquence.
Dans la première hypothèse, la baisse d'efficacité statique et dynamique du système circulatoire cérébral pourrait être à la source de la perte de la capacité à recruter les réseaux spécialisés. Dans le cas de la seconde, la diffusion du traitement de l'information pourrait induire une répartition sur un plus grand volume de la demande, d'où des baisses locales de l'activité cérébro-vasculaire.

Conclusion partielle : *En tout état de cause, les interactions entre cognition et hémodynamique cérébrale sont profondes et complexes. Cela démontre aussi tout l'intérêt d'une modalité comme la SPIR en éclairage continu pour l'étude du vieillissement cognitif*[2]*. Celle-ci permet en effet de suivre avec une grande résolution temporelle les variations dans l'hémodynamique cérébrale.*

Le décodage de ces liens pourrait avoir comme effet une meilleure compréhension des

2. Voir section 1.3.1.

changements menant à l'élaboration d'outils de diagnostic. L'objectif final est de permettre aux gens d'avancer dans l'âge tout en restant en santé.

1.3 Etude du vieillissement cognitif et spectroscopie proche infrarouge (SPIR)

La SPIR est la seule modalité avec l'électro-encéphalogramme (EEG) qui permet de réaliser facilement, de manière non intrusive et à faible coût des enregistrements de l'activité cérébrale, notamment lors d'un effort physique (sur vélo statique ou tapis roulant). La SPIR permet aussi d'obtenir des mesures des variations des concentrations à la fois en HbO et en HbR. Ces raisons motivent l'utilisation de cette technique dans les recherches en vieillissement cognitif.

1.3.1 Principes de la spectroscopie proche infrarouge (SPIR)

La SPIR et particulièrement la SPIR en éclairage continu permet d'observer la réponse hémodynamique qui apparaît suite à l'activation de neurones dans le cortex[3]. On observe donc l'activité des neurones indirectement par le biais de l'activité circulatoire cérébrale. Le lien entre ces deux systèmes a été exposé dans la section 1.2.1.

Toute substance a une affinité plus ou moins grande à absorber la lumière selon sa longueur d'onde. Les interactions entre lumière et matière sont donc caractéristiques de la nature du milieu traversé et de la couleur de la lumière, donc de sa longueur d'onde. Dans le cas des tissus biologiques, la profondeur de pénétration maximale est atteinte pour des longueurs d'onde comprises entre environ 600 nm et 1200 nm. Les principaux chromophores y sont HbO et HbR et, leurs affinités d'absorption sont suffisamment différentes pour que l'on puisse discriminer le rôle de chacun. Parmi les autres substances absorbant la lumière dans les tissus biologiques, on compte l'eau et les lipides notamment. A l'intérieur de la fenêtre donnée précédemment, on peut toutefois négliger leur influence sur le signal et utiliser l'absorption de l'hémoglobine comme agent de contraste.

La loi de Beer-Lambert définit la relation entre la lumière absorbée et la concentration du milieu en les différentes substances qui le constituent.

Deux hypothèses doivent être vérifiées pour que la loi s'applique :

- Hypothèse 1 : La diffusion doit être négligeable dans l'échantillon étudié.
- Hypothèse 2 : Les variations sont supposées homogènes sur l'ensemble des chemins suivis par les photons.

1.4 Problématisation

Hypothèse 1 non vérifiée dans le cas des tissus biologiques : Ceux-ci sont très diffusants, c'est-à-dire que la lumière ne s'y propage pas en ligne droite. Une des conséquences est que la lumière ne pénètre pas très profondément dans les tissus : chaque photon est perturbé à de très nombreuses reprises dans son cheminement, il suit un parcours chaotique très long par rapport à la corde qu'il parcourrait s'il pouvait aller en ligne droite depuis son point d'entrée dans les tissus jusqu'à son point de sortie. En pratique, on corrige ce phénomène grâce au

3. La modalité de SPIR en éclairage continu sera étudiée dans la partie de revue de littérature 2.

DPF. Il est défini comme le rapport de l'espérance du chemin optique suivi par l'ensemble des photons entrés par un même point et sortant en un autre même point et la distance entre ces deux points mesurée à la surface de la tête.
L'absorption entrant en jeu, plus le photon se déplace sur un long parcours, plus il a de chance d'être absorbé : ne pas tenir compte de cet effet induirait des erreurs dans l'évaluation des variations des concentrations en HbO et HbR. On devra donc utiliser une loi modifiée qui sera décrite dans le chapitre 3 de méthodologie.

Hypothèse 2 non vérifiée dans le cas de la SPIR en éclairage continu : La tête est un volume dont les propriétés d'absorption et de diffusion de la lumière sont inhomogènes spatialement et temporellement. On fait l'approximation que chacune des couches de la tête (peau, os, CSF, matière grise et blanche) est un milieu uniforme dont les concentrations en HbO et en HbR sont uniformes localement. Pour décrire les variations spatiales et temporelles, on introduit un terme de perturbation (cf. section 3.1.1 à la page 31).

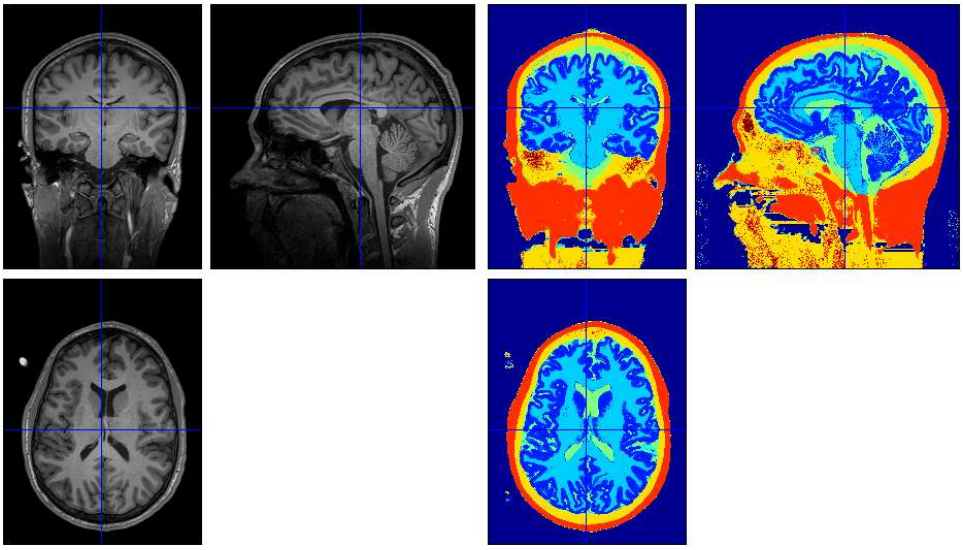


Figure 1.2 Coupes d'une tête : ces deux groupes d'images correspondent au même volume. L'image de gauche est l'image anatomique telle que l'IRM la fournit. A droite, même image après segmentation : chacune des couches de la tête (peau, os, CSF, matière grise et blanche) est désignée par une couleur différente. La matière grise est représentée par le bleu roi : on voit clairement que la lumière parvenant à cette profondeur doit traverser l'ensemble des autres couches.

On cherche à étudier les variations d'absorption dues à des changements en concentrations en profondeur dans les tissus : la matière grise, couche superficielle du cortex. Or, la lumière qui contient cette information doit traverser toutes les couches avant d'arriver en profondeur et doit retraverser les couches avant de ressortir (cf. Figure 1.2). Le signal détecté est donc pollué par des variations qui ont eu lieu sur le trajet de la lumière mais qui ne correspondent pas à de l'activité cérébrale.
De plus, les variations ne sont pas similaires dans chacune de ces couches. La circulation sanguine dans la peau et l'os est grandement influencée par la physiologie systémique, alors que dans le cortex, les changements sont une combinaison de variations locales dues à l'ac-

tivité neuronale et à la physiologie systémique, elle-même modulée, comme présenté dans la section 1.2.1. En conséquence, il faudra être capable de discriminer ce qui se passe au niveau systémique de ce qui se passe effectivement dans le cortex : l'effet de la tâche cognitive.

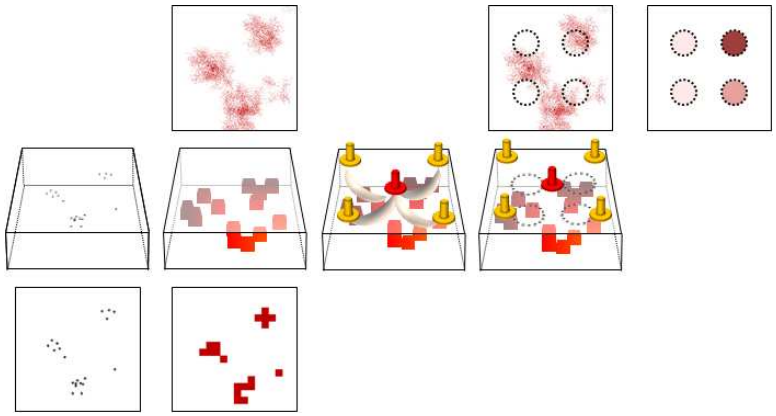


Figure 1.3 La modification de l'information dans la chaîne de la détection en SPIR en éclairage continu. Le bandeau supérieur montre ce qui est visible depuis la surface, alors que le bandeau inférieur montre une projection de ce qui se passe vraiment dans le volume (bandeau central). Les points noirs sur la colonne de gauche correspondent aux neurones qui s'activent. Les tâches rouges correspondent aux endroits où il y a une modification de l'hémodynamique. Les points jaunes sont les détecteurs et le point central rouge est la source. Sur la troisième colonne sont représentés grossièrement les trajets des photons depuis la source aux détecteurs et sur la quatrième colonne, on voit grossièrement les zones dans lesquelles le signal est effectivement changé. La cinquième colonne représente la modification des signaux de chacune des 4 paires source-détecteur suite aux variations de l'hémodynamique.

Tout cela fait qu'on ne peut pas quantifier de manière absolue les concentrations, mais qu'on se contente d'en étudier les variations par rapport à un état de base. L'approche suivie pour l'étude du vieillissement avec la SPIR en éclairage continu consiste donc à faire des mesures différentielles en comparant l'activité cérébrale alors que le sujet est au repos avec des périodes où il accomplit une certaine tâche cognitive.
On ne peut donc pas utiliser la loi de Beer-Lambert directement. Pour relier le signal de SPIR en éclairage continu aux concentrations en HbO et HbR dans la matière grise, des traitements complexes et fins s'imposent.

Limites intrinsèques de la spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu (SPIR en éclairage continu)

Le but de la SPIR en éclairage continu est de pouvoir déterminer dans le temps et l'espace, avec des résolutions respectives de la seconde et du millimètre, l'activité hémodynamique locale dans le cortex.

Limite 1 : *Voir l'activité hémodynamique locale n'équivaut pas à voir l'activité neuronale.* Un premier lissage intervient, il est temporel. En effet, à cause de l'inertie qui existe dans le système circulatoire, la réponse hémodynamique est beaucoup plus étalée dans le temps (cf. Figure 1.1 et les échelles temporelles des phénomènes considérés). Un lissage spatial de l'activité est aussi attendu : l'hémodynamique est modifiée dans un voisinage des neurones activés. La chaîne qui permet de remonter aux neurones mis en jeu n'est donc pas limpide. Le couplage lui-même n'est pas complètement compris comme le soulignent Villringer et Dirnagl (1995); Arthurs *et al.* (2000).

Limite 2 : *La réponse hémodynamique, une nouvelle boîte noire ?* Il y a en effet une vraie subtilité dans le fait de pouvoir distinguer le rôle joué par les variations du volume, du débit et du niveau d'oxygénation du sang dans le signal obtenu par la SPIR en éclairage continu. Ce point sera détaillé au chapitre 3.

Limite 3 : *La SPIR et le vieillissement* Les modifications des propriétés des tissus affectent notamment leur façon d'interagir avec la lumière. Une même réponse hémodynamique pourrait ainsi être détectée de manière différente chez un sujet jeune ou âgé. La correction de ce biais pourrait permettre de comparer avec plus d'exactitude les zones et les amplitudes de l'activité vasculaire cérébrale.
Si l'on fait la synthèse avec le paragraphe précédent, on pourrait alors trouver quels paramètres parmi le volume, le débit et le niveau d'oxygénation du sang cérébral sont modifiés au cours du vieillissement et/ou influent sur les capacités cognitives.
On touche ici à l'enjeu fondamental de ce travail qui est de fournir un modèle de vieillissement du cortex pour la SPIR en éclairage continu afin de pouvoir mener des études poussées en vieillissement cognitif.

1.5 Objectifs et hypothèses

Les objectifs de la recherche sont multiples. Ils démontrent tous la volonté de rendre le traitement des données acquises en SPIR plus rigoureux et plus uniforme. Jusqu'ici en effet l'analyse des données n'est que peu systématisée, chaque équipe mettant en place un protocole d'analyse qui lui est propre. Les résultats ne peuvent donc que difficilement être comparés d'une étude à l'autre. Si des logiciels comme Homer ou NIRS-SPM sont des premiers outils de qualité et sont utilisés dans de nombreux laboratoires du monde pour analyser les données, il semble qu'il manque encore un outil vraiment unifié et possédant suffisamment de possibilités pour qu'il soit largement utilisé. C'est de ce besoin qu'est née l'idée de réaliser un boîte à outil logicielle permettant de traiter les données SPIR dans un environnement compatible à l'IRM.

1.5.1 Développement d'un environnement d'analyse multimodale

Cet environnement d'analyse doit être multimodal afin de pouvoir rassembler des données anatomiques provenant de l'IRM et des données fonctionnelles acquises par imagerie optique diffuse (IOD) ou par d'autres modalités (cf. section 3.2.2).
Il prend la forme d'une boîte à outils logicielle (appelée NIRS10) intégrée au logiciel d'analyse

statistique SPM. Comme nous l'avons vu à la section 1.4, l'exploitation des données de SPIR n'est pas directe et nécessite un certain nombre de corrections. Certaines d'entre elles sont issues des autres modalités utilisées lors de l'acquisition des données (cf. 1.5.2). Afin de pouvoir mutualiser les diverses informations anatomiques et fonctionnelles, on doit être capable de travailler dans un espace unifié. C'est celui de SPM qui a été choisi. Le jeu entre les différents espaces associés à chacune des modalités et des outils utilisés est un point central dans le développement de NIRS10. A toutes les étapes du traitement, les données doivent rester complètement compatibles avec SPM. Cette première partie laisse une part importante au génie logiciel et au développement d'une interface homme machine dans les cadres fixes de SPM. Au-delà des algorithmes de traitement des images et du signal SPIR, une architecture robuste et adaptable doit être mise en place de manière à fournir un socle stable pour la suite du développement par de nouveaux étudiants. Cette architecture doit aussi être suffisamment souple pour pouvoir s'adapter aux futurs besoins : changement du matériel d'acquisition, nouvelles techniques à intégrer dans les protocoles expérimentaux, etc.

Hypothèse : Une architecture maintenable, évolutive et stable peut être mise en place dans le cadre de SPM et amener les différents laboratoires travaillant avec la SPIR à l'adopter.

Livrable : On veut réaliser puis fournir un outil de référence capable de pouvoir réaliser des traitements sophistiqués avec des données provenant d'un grand nombre de sujets (autour d'une centaine).
Les reconstructions consistent à fournir des volumes (en réalité en 4 dimensions, la quatrième dimension étant le temps) dans lesquels on donne, en fonction du temps, l'évolution des paramètres que sont les concentrations en HbO et HbR.
D'autres étapes permettent de mener des études avec un grand nombre de sujets dans lesquelles on analyse les points communs et les différences dans le traitement des informations. Le but est de pouvoir comparer des groupes de sujets dont la différence est l'âge.

1.5.2 Détermination des propriétés de la lumière dans les tissus

Le deuxième objectif est d'intégrer dans l'analyse les propriétés d'absorption et de diffusion de la lumière pour chacun des sujets. Ceci a pour but de pouvoir expliquer les différences intra et inter-sujets.
Ici, l'enjeu est de comprendre comment une même réponse hémodynamique est perçue depuis la surface de la peau par la SPIR. Comme on le verra dans la suite, la physionomie des tissus traversés par la lumière est un premier facteur de modification du signal : concrètement, en fonction de l'endroit où le cerveau est sondé, une même réponse hémodynamique sera plus ou moins déformée. De même, il semble logique de penser que les variations des paramètres systémiques de l'hémodynamique modifient la détection. Idéalement, il serait possible d'obtenir les activations exactes qui sont apparues chez chacun des sujets. L'intérêt est énorme, rappelons que le vieillissement atteint les tissus et change donc leur façon d'interagir avec la lumière.
Nous posons les questions suivantes : en quelle mesure l'âge du sujet est-il un facteur de modulation du signal que l'on détecte ? Peut-on trouver une relation permettant de corriger les données avec l'âge ? Cette correction est fondamentale puisqu'elle permettrait de comparer

la réponse hémodynamique et les activations détectées par SPIR en éclairage continu entre sujets de classes d'âges différentes, ce qui est impossible aujourd'hui.

Hypothèse : La multimodalité peut apporter le moyen d'individualiser l'analyse des données. Simulations et calculs prennent alors en compte les différences entre les différents sujets. On espère ainsi pouvoir faire apparaître des corrélations entre certains phénomènes et certaines données.

1.5.3 Validation de l'évaluation du facteur de chemin optique différentiel (DPF)

Tel que discuté auparavant, de nombreux facteurs modifient la valeur du signal de SPIR en éclairage continu. Nous avons invoqué la prise en compte de la diffusion de la lumière en évaluant le chemin optique suivi par la lumière lors d'une acquisition en SPIR en éclairage continu. Les facteurs qui peuvent influer sur ce chemin optique sont : l'épaisseur des différents tissus et leurs propriétés, notamment leur coefficient de diffusion. Un dernier paramètre semble jouer un rôle : la concentration des différentes substances. De manière très naïve, on a l'intuition que plus un milieu est concentré en une certaine substance, plus les chances que la lumière rencontre un obstacle et donc soit diffusée est grande. On peut dès lors se demander de quels paramètres dépend le facteur de chemin optique différentiel (DPF). L'anatomie est-elle le seul paramètre expliquant les variations de ce facteur ? Quelle est l'influence des concentrations en HbO et HbR dans les tissus sur le chemin optique ?

Hypothèse 1 : Le DPF évolue avec l'âge.

Hypothèse 2 : Le DPF dépend principalement des propriétés des tissus et secondairement de l'anatomie du sujet. En fonction du paramètre qui sera trouvé comme responsable du changement, un modèle différent permettant de corriger *a priori* les données en fonction de l'âge du sujet devra être élaboré.

CHAPITRE 2

REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 Imagerie du cortex

2.1.1 Méthodologies de l'IRM anatomique et fonctionnelle

C'est le phénomène de résonance magnétique nucléaire qui est à la base théorique de l'IRM. En fonction de l'objectif de l'acquisition, trois différents mécanismes de contraste sont accessibles et permettent d'isoler certains tissus biologiques (différents niveaux de gris sur les images). Ils résultent de la combinaison entre caractéristiques intrinsèques de résonance nucléaire magnétique des tissus et caractéristiques de l'excitation extérieure imposée.

Un peu de théorie : Les noyaux des atomes possédant soit un nombre atomique impair ou un nombre de masses impair présentent un moment cinétique dit de *spin*. C'est l'interaction entre systèmes macroscopiques de *spin* (ensembles de noyaux atomiques identiques) et champs électromagnétiques qui donne naissance au signal de résonance magnétique nucléaire. En IRM on utilise le noyau d'hydrogène qui est très présent dans le corps et qui induit un signal important facile à détecter.
Dans les tissus, chaque atome possédant un *spin* a son propre axe de rotation. L'idée générale est d'appliquer un champ magnétique important pour aligner tous les axes des *spins* selon une même direction z. En appliquant ensuite une onde radiofréquence à une fréquence bien définie, celle-ci entre en résonance avec les *spins* qui s'écartent progressivement de l'axe z. Lorsque l'on interrompt cette excitation, les *spins* tendent à reprendre pour axe la direction z. La constante de temps du retour des moments cinétiques sur l'axe de la direction d'équilibre z est appelée *temps de relaxation longitudinal* T1.
Par ailleurs, alors que tous les moments magnétiques devraient tourner de manière cohérente, les propriétés physico-chimiques des tissus font que la fréquence de résonance de chaque atome n'est pas parfaitement égale à celle prévue par la théorie. Au fil du temps, les *spins* se désynchronisent, ce qui a comme résultat la diminution du signal IRM caractérisée par une autre constante appelée *temps de relaxation transverse* T2.

Le contraste d'une image peut être classé en pondération de densité protonique (ou densité des noyaux d'hydrogènes), T1 ou T2. Les différentes intensités des tissus sont respectivement déterminées par les différences entre les temps de relaxation T1 et T2 ou entre les densités protoniques des différents tissus. Le tableau suivant 2.1 donne les valeurs des paramètres des tissus du cerveau. On voit clairement que le meilleur contraste pour les études en vieillissement cognitif est le *contraste T1 qui seul permet de bien différencier les trois différentes couches de tissus du cerveau* (Prince, 2008).

Pour obtenir le contraste T1, on excite le tissu de manière répétée avant qu'il n'ait eu le temps de récupérer pleinement de sa magnétisation longitudinale.
C'est la séquence d'imagerie à résonance magnétique (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) (séquence MPRAGE) qui est utilisée dans l'ensemble des études traitées jusque

Tableau 2.1 Paramètres typiques des tissus du cerveau mesurés à 1.5 $Tesla$

Couche de tissu	D_P relative	T2 (ms)	T1 (ms)
Matière blanche	0.61	67	510
Matière grise	0.69	77	760
CSF	1.00	280	2650

là avec la boîte à outils.

L'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Le signal *Blood Oxygenation Level Dependent* (signal BOLD) obtenu en IRMf est sensible aux variations des concentrations des tissus en HbR et en hémoglobine totale (HbT). Il peut être décrit plus précisément comme suit (Yamamoto et Kato, 2002) : une augmentation du débit sanguin cérébral local induit une diminution de la concentration en HbR. Lors de cette baisse, l'homogénéité du champ magnétique s'améliore grâce au fait que les perturbations causées par les perturbations paramagnétiques sont réduites et, en conséquence, le signal de résonance magnétique augmente. Cette théorie a été vulgarisée en l'idée que les variations du signal BOLD sont négativement proportionnelles aux changements de concentration en HbR. Ainsi, une chute de l'oxygénation du sang induit une augmentation du signal BOLD par rapport à un niveau de base. Le signal BOLD dépend à la fois du niveau de base et de l'activation. On peut l'exprimer en fonction des variations du débit cérébral sanguin, des variations du volume cérébral sanguin et de celles du métabolisme de l'oxygène ; sachant que ces ratios changent lors d'une activation, il n'est pas possible, sans autre information, de séparer les effets de chacun de ces paramètres. On peut donc dire que les variations dans le signal BOLD reflètent celles de l'hémodynamique cérébrale locale. Des cartes de l'activité hémodynamique régionale relative peuvent donc être obtenues avec la résolution spatiale de l'IRM (Hyder *et al.*, 2001). Il est cependant difficile de comparer l'amplitude de la réponse du signal BOLD entre les différentes régions du cerveau d'un même sujet, entre sujets ou même dans le temps (en fonction de l'âge) : on retrouve la même limitation que la SPIR en éclairage continu (Buxton *et al.*, 2004).

Nous verrons dans le chapitre 3 de méthodologie comment le signal BOLD est exploité notamment pour les reconstructions.

2.1.2 Méthodologie de l'optique

Un peu de théorie à propos des interactions lumière-tissus biologiques

Définissons les deux grandeurs suivantes :

- μ_a : coefficient d'absorption, il correspond aussi à la section efficace d'absorption, c'est-à-dire à la probabilité d'absorption d'un photon par la matière du milieu.
- μ_s : coefficient de diffusion, il correspond de la même façon à la section efficace de diffusion ; c'est-à-dire à la probabilité qu'un photon subisse un événement de diffusion.

Loi de Beer-Lambert et milieu turbide L'introduction a présenté la loi de Beer-Lambert. Celle-ci n'est valable que lorsque le milieu traversé est non diffusant et pour un éclairage continu. La formule (2.1) donne l'expression mathématique de la loi de Beer-Lambert (Strangman *et al.*, 2003).

$$I_s(\lambda) = I_e(\lambda)e^{-\mu_a(\lambda)L} \tag{2.1}$$

où

- I_e Intensité de lumière de longueur d'onde λ entrant dans l'échantillon ;
- I_s Intensité de lumière de longueur d'onde λ sortant de l'échantillon ;
- L Largeur de l'échantillon (ceci est équivalent à la distance entre la source et le détecteur sous les hypothèses) ;
- μ_a Coefficient d'absorption du milieu en fonction de la longueur d'onde. Si on l'exprime en fonction des concentrations des substances contenues dans le milieu étudié, on a l'équation suivante ;

$$\mu_a(\lambda) = \sum_{substances} \varepsilon_{substance}(\lambda)[substance]$$

  - $[substance]$: Concentration d'une substance quelconque.
  - $\varepsilon_{substance}$: Coefficient d'extinction de cette substance à la longueur d'onde λ.

Le fait que les intensités doivent être celles mesurées au point d'émission et de collection en frontière de l'échantillon est essentiel.

Dans le cas où l'hypothèse de milieu non diffusant n'est pas vérifiée, il faut adapter cette loi. Le schéma en figure 2.1 permet d'avoir l'intuition des corrections à apporter.

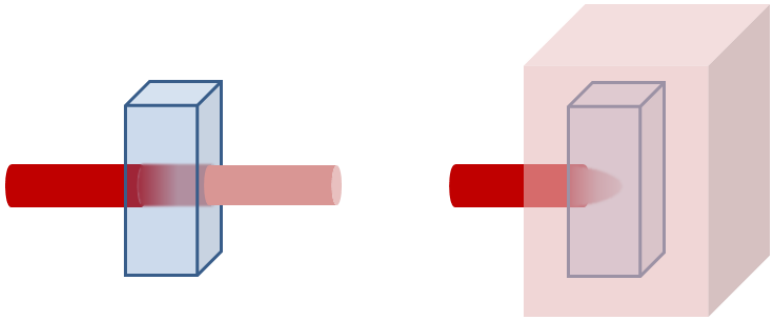


Figure 2.1 Spectroscopie dans le cas d'un échantillon non diffusant (à gauche) et diffusant (à droite).

On fait l'hypothèse suivante (équation 2.2). Elle est vérifiée dans les tissus biologiques. Dans l'expression suivante, μ_s' est le coefficient de diffusion réduit, qui incorpore le coefficient de diffusion μ_s et l'anisotropie g : $\mu_s' = \mu_s(1-g)$.

$$\boxed{\mu_a \ll \mu_s'} \tag{2.2}$$

La lumière ne suivant plus un chemin rectiligne entre la source et le détecteur, il faut prendre en compte la vraie distance parcourue par les photons. Sans rentrer dans les détails qui seront vus dans la méthodologie au chapitre 3, on peut dire que l'on corrige cette longueur en multipliant la distance entre la source et le détecteur par un coefficient : le DPF (Strangman *et al.*, 2003).

Dans le cas des analyses telles qu'elles sont menées dans NIRS10, la propagation de la lumière dans la tête est modélisée plutôt que calculée analytiquement. On réalise des simulations Monte-Carlo.

Les simulations Monte-Carlo Définition de la méthode Monte-Carlo tirée de Lux et Koblinger (1991) : *"Dans toutes les applications de la méthode Monte Carlo, un modèle stochastique est élaboré dans lequel la valeur espérée d'une variable aléatoire est équivalente à la valeur d'une quantité physique à déterminer. Cette valeur d'espérance est alors estimée par la moyenne de multiples "lancers" indépendants qui représentent la variable aléatoire introduite précédemment. Afin de construire des séries de "lancers" indépendants, on utilise des nombres aléatoires qui suivent la distribution de la variable à estimer."*

Dans notre cas, la variable à déterminer est l'intensité de la lumière en chaque point d'un volume de tissus biologiques. Un "lancer" correspond au lancement d'un photon dans ce même échantillon volumique. Chaque tissu est représenté par un jeu de propriétés qui décrit sa capacité à interagir avec les photons. On indique les coefficients d'absorption et de diffusion, l'indice de réfraction et l'indice d'anisotropie qui définit en quelle mesure la diffusion n'est pas isotrope dans le milieu.
Chaque photon est traité comme une onde aux points des événements de diffusion, et comme une particule tout le reste du temps : on modélise en effet la propagation de la lumière comme une marche aléatoire pas à pas non totalement décorrélée (*persistent random walk*) dans laquelle la direction prise par le photon à chaque pas dépend de sa direction à l'étape précédente.

Un schéma rappellant les différentes étapes de l'algorithme est donné en figure 2.2. Il est inspiré des figures de Wang et Wu (2007) et de Fang et Boas (2009).

Deux codes sont largement utilisés dans les études en SPIR : tMCimg et MCX. Essentiellement, ces deux codes sont semblables et fournissent des résultats très comparables, seul le temps de calcul diffère substantiellement. Le second est codé en langage de programmation CUDA, ce qui permet l'utilisation des cartes graphiques NVIDIA™. Plus concrètement, cela permet l'utilisation massive de *threads* (fils d'exécution) en parallèle (Fang et Boas, 2009). La temps de calcul est divisé par un coefficient de l'ordre de 10^2.
Pour rendre la différence palpable entre les deux codes, on peut dire grossièrement que la figure 2.2 illustre le code tMCimg dans son ensemble alors qu'elle ne présente qu'un seul *thread* pour le code MCX. Cette succession est exécutée en parallèle jusqu'à atteinte du nombre de photons total voulu.

Une des difficultés à mener en pratique de telles simulations vient du manque de documentation pour l'utilisateur. Un point de lacune est notamment la description précise de l'espace

dans lequel le volume des tissus doit être fourni pour les simulations. Après de multiples tests, il a pu être confirmé que MCX travaille dans l'espace des voxels isotropiques avec le référentiel MNI [1]. La taille des voxels peut être choisie par l'utilisateur, mais il faut prendre garde à modifier en conséquence la valeurs des coefficients d'absorption et de diffusion. L'algorithme de tMCimg quant à lui, travaille dans l'espace réel (en millimètres), mais l'origine doit être celle de l'espace des voxels. Cet espace ne respecte pas les conventions de SPM.

1. **Note importante pour la compréhension :** Espaces et référentiels sont décrits dans la section 3.2.2 de la méthodologie à la page 51

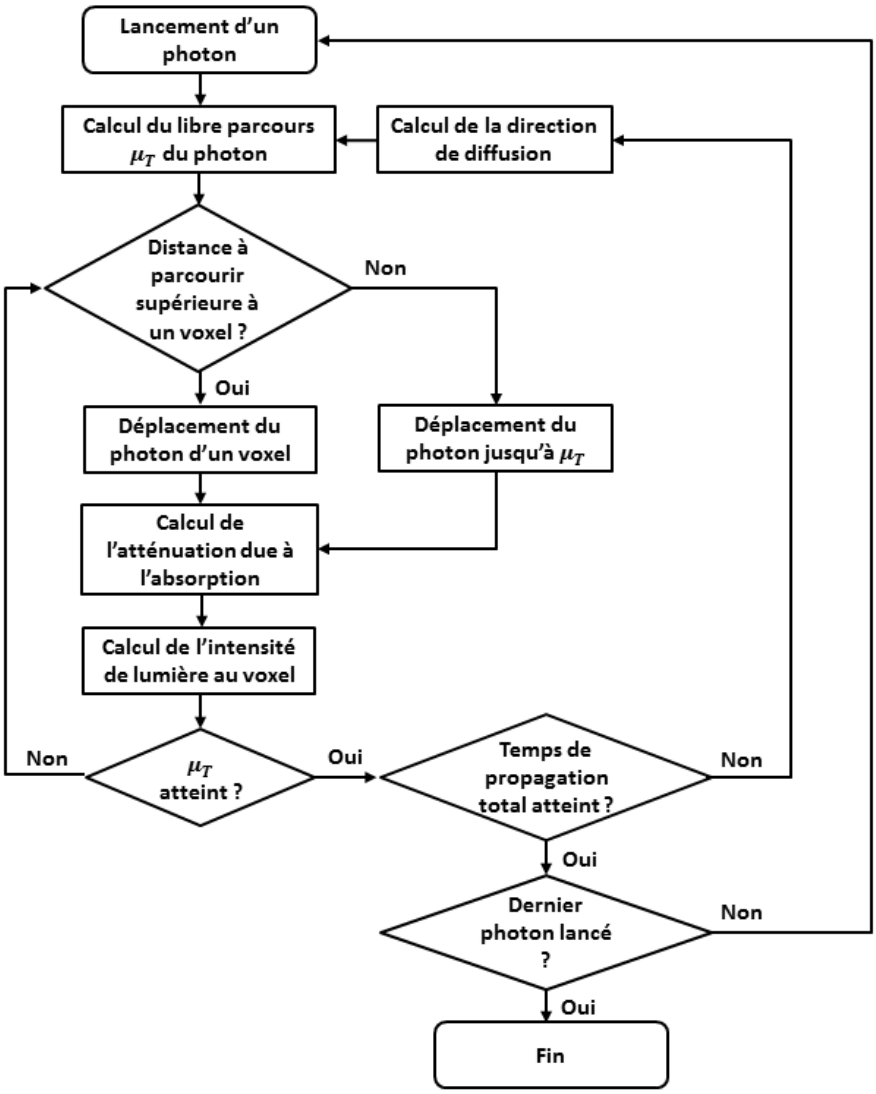


Figure 2.2 Schématisation du principe du code des simulations Monte-Carlo. Cet enchaînement correspond à l'ensemble du code tMCimg mais seulement à un *thread* exécuté sur carte graphique pour le code MCX.

Les différentes modalités

Autre approche de choix pour l'étude du vieillissement cognitif, l'imagerie optique rassemble plusieurs modalités. Si l'on considère le système optique qu'est la tête, on peut proposer plusieurs moyens d'étudier celle-ci. Ces moyens sont schématisés en figure 2.3 et peuvent globalement être séparés en deux approches : l'analyse temporelle et l'analyse fréquentielle. Cette décomposition suit le type de source utilisée.

Voici les deux approches :

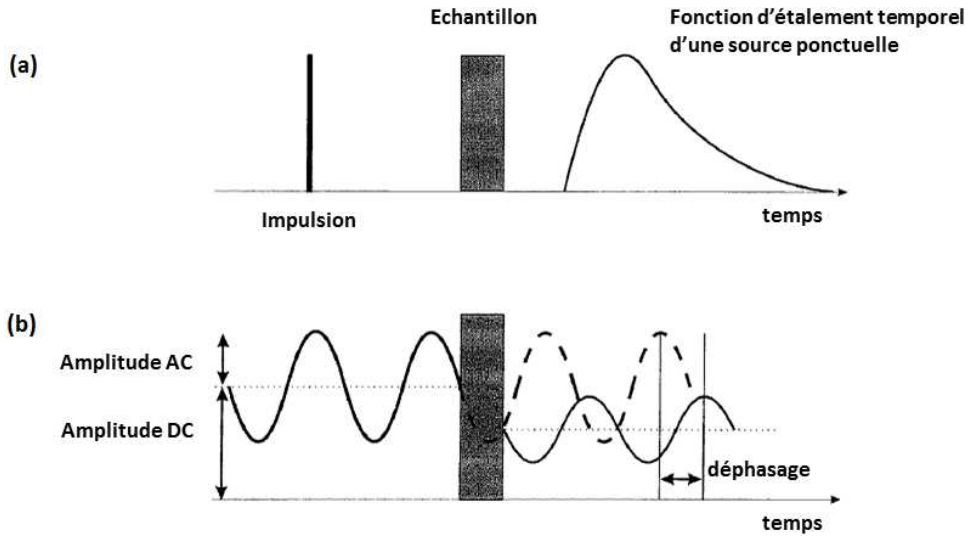


Figure 2.3 Les différentes modalités de la spectroscopie proche infrarouge. Les deux figures montrent l'évolution temporelle de lumière transmise à travers des tissus très diffusants dans le cas (a) d'une impulsion infiniment courte de lumière ou d'une émission continue sinusoïdale (b). Dans le premier cas, on est dans le cas d'une étude temporelle telle que menée dans le cas de la TRS alors que le second cas correspond à l'illumination utilisée en spectroscopie fréquentielle ou en SPIR en éclairage continu. (Schéma provenant de Hebden *et al.* (1997))

1. On peut, tout d'abord, étudier la réponse temporelle à une impulsion temporelle infiniment courte émise par une source ponctuelle ; c'est le principe de la TRS. On obtient ainsi la fonction d'étalement temporel d'une source ponctuelle dans la tête ou *temporal point spread function.*
2. Une deuxième possibilité est d'utiliser une source ponctuelle sinusoïdale continue.

   En prenant une source réglable en fréquence, une étude fréquentielle peut être menée. Pour une gamme de fonctions sinusoïdales de fréquences différentes, on étudie le déphasage et l'amplitude de la lumière détectée par rapport à la lumière émise. Après divers calculs, on peut alors modéliser le comportement de la tête pour n'importe quelle fréquence de lumière qui serait émise.

   Enfin, on étudie la réponse *temporelle* à une entrée sinusoïdale de fréquence fixe (en pratique on utilise plusieurs lasers dont la longueur d'onde est différente). Elle est appelé *continuous wave* en anglais ou SPIR en éclairage continu en français.

Cette dernière méthode sera détaillée dans la méthodologie (chapitre 3). Désormais, on ne s'intéressera qu'aux deux modalités de SPIR en éclairage continu et TRS qui sont mises en place au laboratoire d'imagerie optique et moléculaire (LIOM) et qui apportent des informations complémentaires l'une par rapport à l'autre. La SPIR en éclairage continu permet en effet de suivre les variations des concentrations des chromophores autour d'une valeur de référence [2], alors que la TRS permet la quantification de ce niveau de base.

Description des appareils utilisés

Que ce soit en SPIR en éclairage continu ou en TRS, on peut distinguer les composantes suivantes dans les montages optiques :

* Chaque système est constitué d'un boîtier contenant les sources lasers et les détecteurs. Le boîtier est relié à un ordinateur qui enregistre les signaux et offre une interface pour contrôler les sources et les détecteurs.
* Des fibres optiques assurent le transport de la lumière depuis les sources vers la surface de la tête ou son retour de la surface de la tête jusqu'aux détecteurs. Elles sont groupées en faisceaux. Chaque faisceau de fibres est entouré d'une gaine protectrice. D'un côté, il est branché au boîtier et de l'autre, il se termine par un embout qui doit être posé à la surface de la tête.

  Les faisceaux des sources contiennent respectivement deux ou quatre fibres optiques provenant de chacune des sources de longueur d'onde 690 nm et 830 nm pour la SPIR en éclairage continu et de longueur d'onde 685 nm, 758 nm, 806 nm et 832 nm pour la TRS.

  Les faisceaux des détecteurs regroupent un grand nombre de fibres optiques afin de collecter un nombre maximum de photons.
* Les embouts des faisceaux (du "côté sujet") sont maintenus sur la tête des participants à l'aide d'un casque. C'est le casque qui définit la géométrie du positionnement.
* Sources et détecteurs sont appariés sachant qu'une même source ou un même détecteur peut appartenir à plusieurs paires différentes. Dans le cas de la SPIR en éclairage continu, cela est rendu possible par la modulation de la lumière dans chacune des sources. Au niveau de la détection, la démodulation du signal permet de déterminer les sources concernées.

2. **Note importante :** Cette valeur de référence est le résultat de l'interaction entre la puissance de la source et la géométrie des tissus étudiés

Origine du signal de spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu (SPIR en éclairage continu)

Dans l'article de Delpy *et al.* (1988), les auteurs ont montré que l'os du crâne joue un faible rôle dans le DPF. Alors que la géométrie des sulci n'aurait qu'un effet faible, l'incidence du CSF sur le signal serait de premier ordre (Okada *et al.*, 1997). Son rôle est cependant différent en fonction de l'épaisseur du CSF. Dès que celle-ci dépasse le libre parcours moyen de diffusion (Custo *et al.*, 2006) (inverse du coefficient μ_s), le phénomène de diffusion est à prendre en compte dans le CSF, dans le cas contraire la diffusion ne joue aucun rôle et la lumière se propage en ligne droite. Dans le cas où l'épaisseur reste inférieure à cette valeur, alors la diffusion ne joue quasiment aucun rôle et le CSF devient un simple guide pour la lumière. Enfin, le ratio entre muscle et gras serait d'importance dans la contribution de la peau dans les mesures du DPF (van der Zee *et al.*, 1992). La peau serait reponsable de 20 à 30% des changements dans le signal (Okada *et al.*, 1997) de SPIR en éclairage continu puisque les photons y passent plus de la moitié de leur temps de trajet contre seulement 5% dans la matière grise.

2.2 Réponse hémodynamique

Une courbe de réponse hémodynamique a été présentée dans l'introduction (cf. section 1.1). Elle a été obtenue grâce à la fonction `spm_hrf.mat` de SPM (Friston *et al.*, 2007). C'est la réponse canonique telle qu'observée par l'IRMf.
Les signaux obtenus en tomographie en optique diffuse et en signal BOLD donnent des mesures très similaires de l'activité hémodynamique (Siegel *et al.*, 2003) : on enregistre un très bonne corrélation temporelle pendant la stimulation, mais les profils divergent après la fin de la stimulation. La corrélation spatiale est bonne entre les deux modalités ; le signal BOLD possède une résolution spatiale beaucoup plus élevée. Si l'on tient compte du fait que chez le rat, le débit sanguin cérébral n'est pas semblable pour les deux techniques, on peut conclure que différents mécanismes pourraient être à l'origine des signaux des concentrations en HbO et HbR. Toronov *et al.* trouve une bonne corrélation temporelle entre le signal BOLD et la concentration en HbR mesurée en SPIR en éclairage continu chez les sujets dont les fluctuations en HbR dans les couches superficielles sont faibles (Toronov *et al.*, 2001).

Le signal BOLD et la tomographie en optique diffuse semblent accorder des pondérations différentes aux différents compartiments contenant le sang, les artères, les veines et les capillaires (Siegel *et al.*, 2003). Cette conclusion est aussi soutenue dans l'article de Yamamoto et Kato (2002) qui affirme que le signal BOLD serait moins sensible aux changements de l'hémodynamique dans les capillaires que la SPIR en éclairage continu. Une combinaison des mesures en IRMf et en SPIR en éclairage continu pourrait permettre une meilleure compréhension de la physiologie cérébrale. Ce changement dans les pondérations pourrait même expliquer les différences d'interprétation entre études. Dans l'article de Strangman *et al.* (2002), la corrélation entre signal BOLD et concentration en HbR est meilleure que celle entre signal BOLD et concentration en HbO. Si l'auteur soutient l'idée que cela est dû à un contraste signal bruit supérieur pour HbO, il est tentant de voir un lien avec les études précédemment citées.

En conclusion, on pourrait donc faire remarquer que lorsque l'on travaille en SPIR en

éclairage continu, il se pourrait qu'il faille travailler avec une réponse hémodynamique légèrement différente. Comment étudier la forme de cette réponse ?

2.2.1 Réponse hémodynamique dans le contexte du vieillissement et de l'imagerie optique

On peut se demander si la forme de la réponse hémodynamique change avec l'âge. On peut alors essayer de déterminer en quelle mesure la variation de chacun des paramètres influe sur la réponse observée. Au contraire, la réponse hémodynamique pourrait ne pas changer avec l'âge. Mais les variations des propriétés des tissus biologiques avec l'âge pourraient moduler la façon dont cette réponse est perçue par la SPIR en éclairage continu.

- *Proposition 1 :* la réponse hémodynamique change, reste à comprendre les liens avec les changements causés par l'âge.
- *Proposition 2 :* la réponse hémodynamique reste la même, ce sont les changements dans les propriétés des tissus qui induisent des observations différentes.
- *Proposition 3 :* la réponse hémodynamique change et des changements dans les propriétés des tissus face à la propagation de la lumière empêchent de comparer les réponses hémodynamiques.

Elements étayant la proposition 1 : Nous avons déjà présenté dans la section 1.2.2 comment varient les aspects statiques et dynamiques des paramètres tels que le débit sanguin cérébral, le volume sanguin cérébral et l'oxygénation sanguine décrivant l'hémodynamique : on a des changements dans les niveaux de base et une perte de la capacité à répondre à une forte demande.

Propositions 2 et 3 : Elles reposent en fait sur la même idée : les changements intervenant au niveau des propriétés des tissus sont prépondérants dans les variations des observations. Que la réponse hémodynamique soit modifiée ou non au cours de l'avancée dans l'âge est secondaire et pourra de toute façon n'être étudié qu'après avoir quantifié l'influence des modifications des propriétés des tissus à l'égard de la lumière.

Quelques preuves concernant la modification des propriétés des tissus sont rappelées ici. De nombreuses études ont été menées sur la peau, il en ressort que la diminution de son épaisseur fait l'unanimité même si les âges indiqués varient. Pour Leveque *et al.* (1984), l'âge auquel l'amincissement commence est 45 ans. D'un autre côté, Leveque *et al.* (1984) indique aussi que les propriétés de la lumière changent grandement à partir de 60 ans, la cause probable serait une *diminution de la circulation capillaire avec l'âge.* de Rigal *et al.* (1989) soutient que l'amincissement intervient après 70 ans. Cette même étude estime que les changements interviennent plutôt dans l'épaisseur relative des deux bandes qui forment le derme. De plus, avec le vieillissement, les os deviennent plus fins et spongieux (Dequeker, 1975).
Pourrait-on adapter la valeur des coefficients d'absorption à cause du déclin de la circulation dans les capillaires ? Les modifications au niveau des os influencent-elles la valeur du coefficient de diffusion dans cette couche ?

La quantification de tels changements permettrait de s'affranchir des modifications du signal dues à la propagation de la lumière portant l'information dans des tissus d'âge diffé-

rent selon le sujet. Dans l'article de Duncan *et al.* (1996), les auteurs défendent l'idée que la propagation de la lumière est affectée au cours du vieillissement, notamment en ce qui concerne le DPF (cf. figure 2.4). Son évolution a été évaluée empiriquement et les courbes de la figure 2.4 montrent cette évolution. Le DPF serait un moyen de corriger l'activité détectée en fonction de l'âge du sujet.

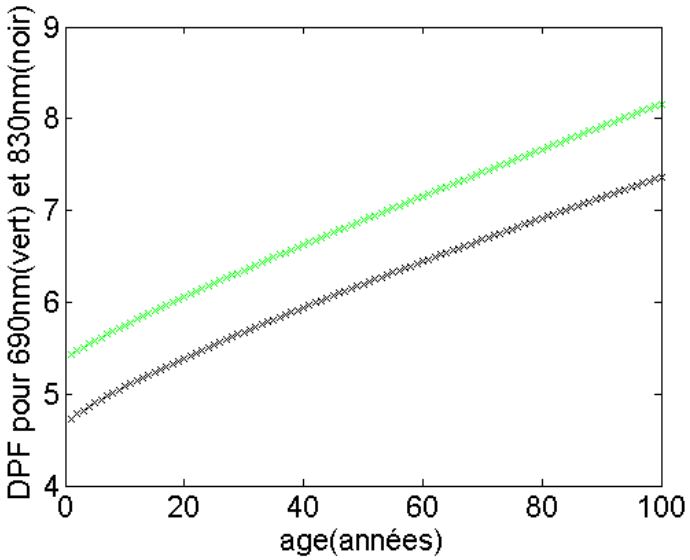


Figure 2.4 Courbes du DPF empiriquement évaluées par Duncan *et al.* (1996) pour 690 nm (vert) et 830 nm (noir). Les valeurs sont issues des formules données dans l'article jusqu'à l'âge de 50 ans puis interpolées entre 51 et 100 ans.

SPIR en éclairage continu et mesure du DPF : Comment obtenir des mesures fiables du DPF ? La valeur mesurée du DPF croît avec la distance source-détecteur puis reste à peu près constante pour des distances sources-détecteurs supérieures à 2.5 cm (Duncan *et al.*, 1996; Okada *et al.*, 1997; van der Zee *et al.*, 1992).

Dans ce dernier article, van der Zee *et al.* (1992) a trouvé, à partir de simulations Monte Carlo, que le DPF décroît avec la distance source-détecteur, ce qui est contraire à ce que prévoit la théorie ainsi qu'aux résultats de nombreuses études (cf. premier paragraphe). Leur explication est que le cône d'acceptation des fibres optiques de détection n'est pas de $\pi/2$, alors que tous les photons sortant des tissus dans un certain rayon autour des fibres optiques sont comptabilisés dans les simulations. C'est un problème déjà relevé par Delpy *et al.* (1988).

Ces études ont été menées au même endroit sur la tête : à la frontière des cheveux sur le front à gauche (Delpy *et al.*, 1988; van der Zee *et al.*, 1992) ou sur des fantômes (Okada *et al.*, 1997) avec des simulations Monte Carlo.

2.3 Le traitement du signal en spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu

Jusqu'ici, la majorité des études fait apparaître des analyses du signal dans chacune des paires source-détecteur. C'est le cas du logiciel de visualisation et d'analyse des données *hemodynamic optically measured evoked response* (HomER) (Huppert *et al.*, 2009) qui propose des analyses basées sur la méthode vue dans la section 3.1.2 à la page 34. En quelques mots, cette approche classique consiste en des tests t pairés qui déterminent si une variation dans le signal liée à une activation est significative ou non. Aucune réponse hémodynamique type n'est utilisée afin d'éviter tout biais, au contraire, la réponse hémodynamique de chaque sujet est évaluée en utilisant une déconvolution linéaire avec la méthode des moindres carrés ordinaire. Une valeur de DPF (cf. chapitre 5) est néanmoins nécessaire.

Quelques groupes se sont donc plutôt tournés vers des analyses basées sur le GLM qui explique les données comme une combinaison linéaire d'un certain nombre de fonctions explicatives et d'un terme d'erreur. Une boîte à outils appliquant les méthodes de SPM aux données SPIR en éclairage continu a été développée par Koh *et al.* (2007). Cependant, Ye *et al.* s'est proposé de résoudre les diverses limitations présentées par cette première boîte à outils d'analyse et a développé une boîte à outils de traitement des données de spectroscopie proche infrarouge intégrée à *statistical parametric mapping* (NIRS-SPM) (Ye *et al.*, 2009) afin de réaliser des analyses quantitatives du signal SPIR en éclairage continu acquis lors d'études multimodales utilisant aussi l'IRMf. Le GLM et la formule du tube de Sun y sont à la base de l'analyse statistique. NIRS-SPM permet ainsi le calcul de cartes d'activation topographiques en HbO, HbR ou même en HbT avec une bonne résolution spatiale.

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE

Le but de ce projet est de fournir un ensemble d'outils permettant d'analyser les données de SPIR dans le cadre d'études multimodales. L'introduction a présenté l'objectif de ce traitement : *obtenir les variations locales des concentrations en HbO et HbR de la matière grise induites par la tâche cognitive exécutée par le sujet.*

1. On peut vouloir comparer les zones où certains paramètres varient lors de la réalisation d'une ou plusieurs condition(s) de la tâche cognitive réalisée. Dans ce cas-ci l'aspect temporel n'est pas conservé, on se contente d'observer l'aspect spatial de ces lieux d'activité.
2. On peut aussi vouloir connaître l'évolution des concentrations en HbO et HbR pour une ou plusieurs condition(s) de la tâche cognitive à un endroit particulier : en pratique un voxel ou un ensemble de voxels (qui pourra avoir été isolé dans la première phase).

Comment obtenir ces deux types d'information ? La présentation générale de NIRS10 répond à cette question. L'ensemble de la démarche de l'analyse est précisée dans la section 3.1 et une illustration de ces deux types de résultats est donnée à la section 3.1.5 (voir notamment les figures).

Le présent chapitre de méthodologie se décompose en trois parties qui répondent aux objectifs fixés dans l'introduction. Avant de rentrer dans la théorie à partir de la page 26, la boîte à outils sera présentée.

3.1 Objectif 1 : Développement d'un environnement d'analyse multimodale

Rapide historique du développement du code

La boîte à outils actuelle est la quatrième version du code. A partir de la seconde version, il a été décidé d'intégrer ce code de manière systématique dans SPM. Le codage en batch a été adopté : il permet de configurer rapidement les entrées des codes à chaque lancement. Les deux dernières versions correspondent à des évolutions importantes du code afin d'obtenir une architecture stable, robuste et facilement maintenable.

Architecture

Le code prend la forme d'une boîte à outils de SPM, nommée NIRS10. Il est constitué d'une cinquantaine de modules et de modules annexes, les seconds étant appelés par les premiers et non directement par la batch. Les modules complètent et s'échangent un objet qui contient l'ensemble des données d'un sujet à un instant donné de l'analyse : c'est la structure `NIRS`. Son rôle est directement inspiré de la structure `SPM` de SPM. Le contenu de la structure `NIRS` est donné aux utilisateurs dans un fichier Excel joint avec le code.

NIRS10 faisant appel à divers outils et types de machines différentes pour les acquistions SPIR notamment, l'architecture choisie est la suivante (figure 3.1).

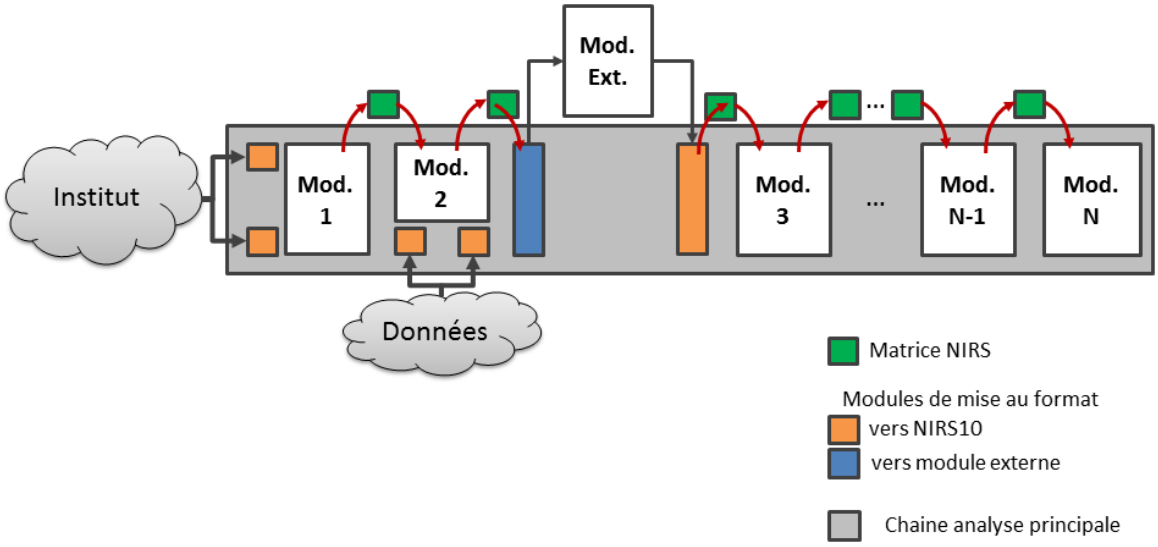


Figure 3.1 Schéma de l'architecture de la boîte à outils NIRS10

Toute donnée doit être mise au format avant d'être traitée par les modules de NIRS10. Toute image anatomique est transformée en une image NIFTI, tout point d'intérêt possède plusieurs jeux de coordonnées. L'ensemble de ces coordonnées sont reliées par différentes transformations (voir section 3.2.2). Toute donnée fonctionnelle est réécrite dans un nouveau fichier afin que les dimensions des matrices (lignes et colonnes) correspondent aux mêmes grandeurs. Divers paramètres sont aussi cherchés et enregistrés dans la structure `NIRS` afin d'être à disposition pour les modules d'analyse de la chaîne principale. La structure `NIRS` est donc lue et enrichie par chaque module. Pour tout nouveau système d'acquisition, il suffit de créer un module de mise au format des données et le reste de l'analyse reste inchangé. Ceci garantit la maintenabilité de la boîte à outils.
Certains modules appellent des codes écrits par d'autres laboratoires. Ainsi par exemple nous n'avons pas codé les simulations Monte Carlo, ce sont les codes tMCimg et MCX qui sont utilisés (Fang et Boas, 2009; Boas *et al.*, 2002). A chaque fois, un module de configuration et des modules de lecture des fichiers de sortie de ces codes ont été écrits. Les nombreux problèmes de compatibilité et de repérage spatial sont donc "confinés" dans ces modules d'interfaçage.

Gestion des données Pour chaque étude, un dossier doit être désigné (voir figure 3.2). Ce dernier contient à son tour un dossier par sujet, dont le nom est standard et établi par défaut : `S...`, les trois points étant des chiffres. Si ce numéro de sujet est inférieur à 100, alors des zéro sont ajoutés à gauche. Toutes les données y sont rangées dans un ordre précis. Il y a tout d'abord les données anatomiques (dossier appelé `T1`) et fonctionnelles (dossier appelé `fir`), puis au fur et à mesure de l'analyse, d'autres sous-dossiers contenant les résultats

intermédiaires sont créés. Une nouvelle structure `NIRS` est enregistrée dans le dernier dossier créé. Ainsi, pour un même sujet, on trouvera plusieurs structures `NIRS` qui correspondent à des degrés d'analyse différents. Dans le cas où l'on reprend une analyse déjà commencée, il faut donc veiller à choisir la bonne structure `NIRS`. On pourrait reprocher cette multiplicité des structures `NIRS`, elle apporte néanmoins une certaine liberté dans l'utilisation pratique de NIRS10.

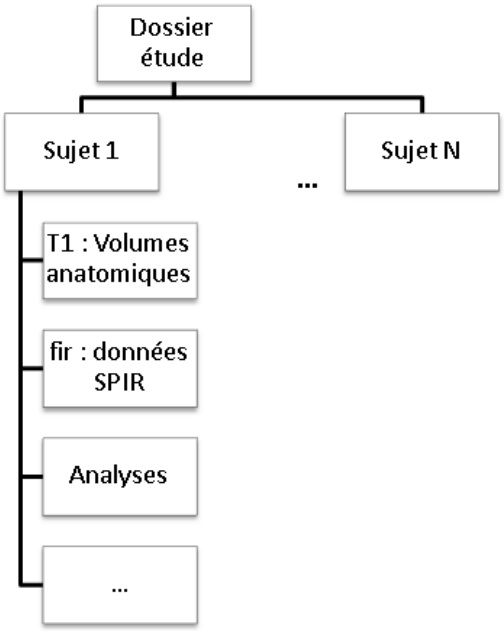


Figure 3.2 Schéma de l'arborescence associée à une étude réalisée avec NIRS10

Les principales étapes d'une analyse standard sont présentées à la figure 3.3 selon la méthode utilisée : reconstructions topographiques spatiales, tomographiques spatiales ou encore tomographiques spatio-temporelles.

Toutes les étapes du traitement ne seront pas abordées dans ce mémoire, même si l'ensemble du code a été réalisé pendant la maîtrise. Sur la figure 3.3, les sections qui traitent des principaux éléments sont indiquées par des cadres de couleur.
L'algorithme de segmentation des images anatomiques IRM et le recalage multimodal sont vus dans la section 3.2 puisqu'ils correspondent à l'objectif 2 fixé dans l'introduction.
La partie des reconstructions est divisée en deux parties selon que l'on se place dans le contexte de la topographie (section 3.1.2) ou de la tomographie (section 3.1.3).
Quel que soit le type de reconstruction choisi, on aboutit à la même étape du GLM, étudié en section 3.1.4. Cette dernière section ne traite pas en totalité la fin de l'analyse puisque les derniers modules ont été réalisés par Philippe Pouliot et non par moi-même.
Enfin, la section 3.3 répond à l'objectif 3. Elle intervient dans le module appliquant la loi de Beer-Lambert modifiée aux données, comme nous le verrons dans la suite.

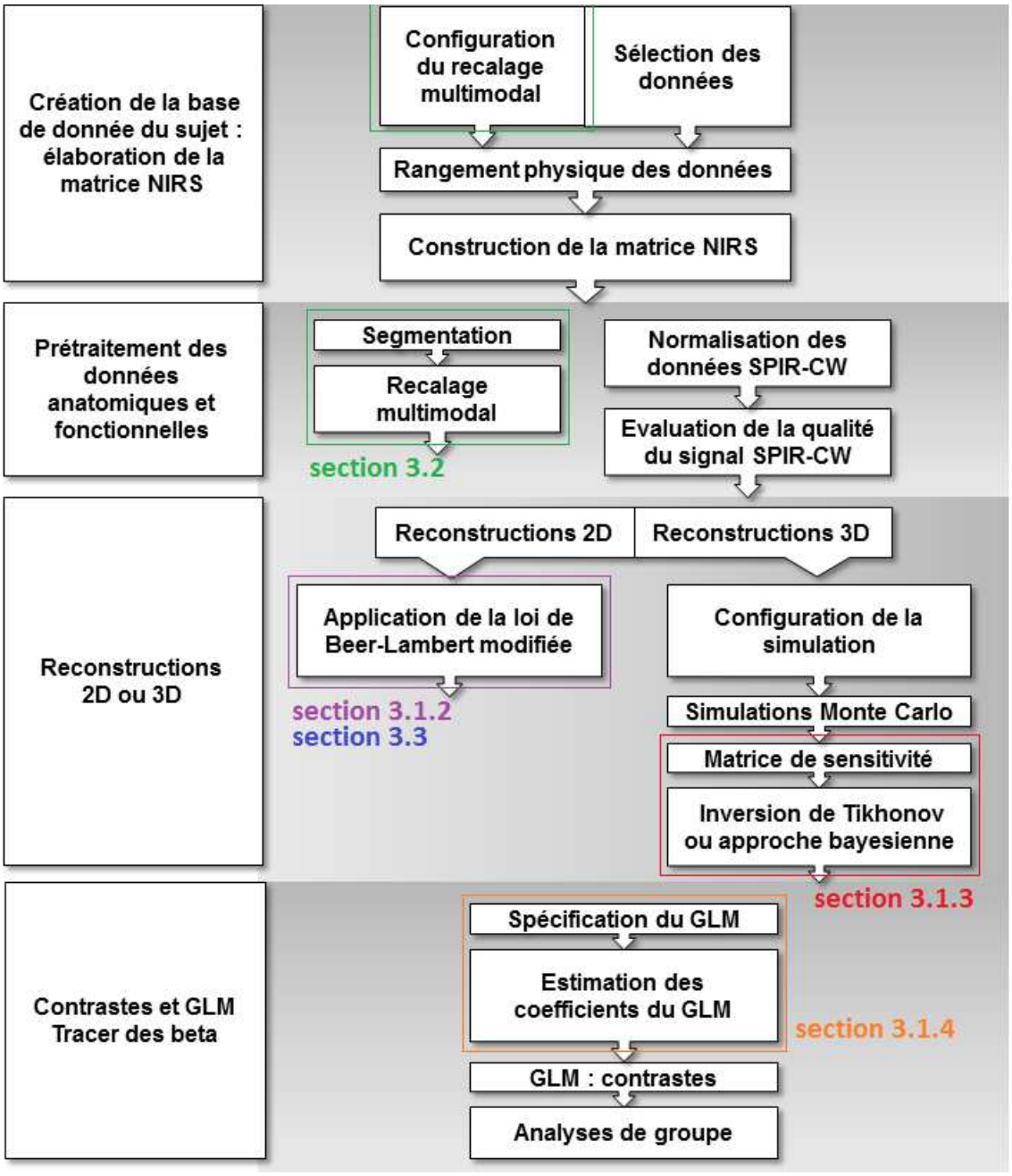


Figure 3.3 Schéma d'une analyse standard

Problème direct et inverse (Tarantola, 2005)

Le modèle direct est une description complète d'un système physique. En pratique il indique comment les paramètres du système influent sur les observations expérimentales. Ce modèle doit permettre la prédiction des résultats d'une mesure, cette capacité est appelée le problème direct.

Le problème inverse consiste à déterminer la valeur des paramètres du système à partir d'observations expérimentales.

Si le problème direct a une unique solution puisqu'il découle directement de la théorie physique, les solutions au problème inverse peuvent être multiples. On peut en effet trouver plusieurs distributions des paramètres qui permettent d'obtenir rigoureusement les mêmes observations. Il faut donc introduire des contraintes *a priori* sur les paramètres du modèle afin de pouvoir obtenir une solution. On peut alors choisir entre une résolution analytique ou une méthode numérique dans le cas où la première est trop complexe.

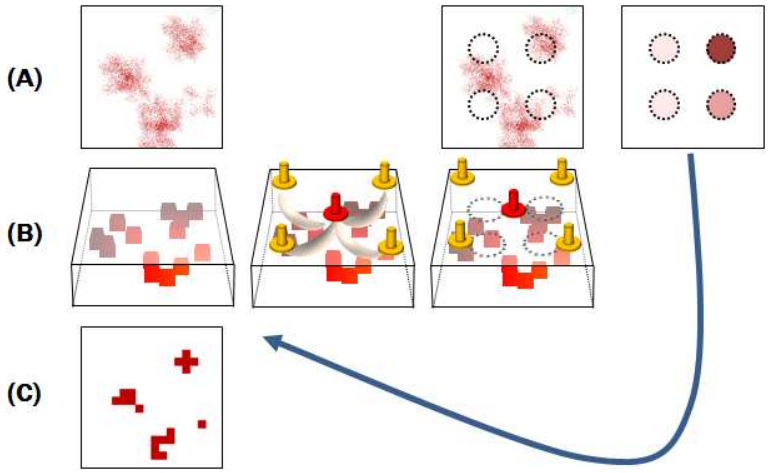


Figure 3.4 **Problème direct temporel :** le problème direct consiste à décrire en utilisant la théorie comment les variations de l'hémodynamique cérébrale sont mesurées en surface. La partie supérieure (A) montre ce qui est visible depuis la surface, alors que la partie inférieure (C) montre une projection de ce qui se passe vraiment dans le volume (B). Les tâches rouges correspondent aux endroits où il y a une modification de l'hémodynamique. Les points jaunes sont les détecteurs et le point central rouge est la source. Sur la deuxième colonne sont représentés grossièrement les trajets des photons depuis la source aux détecteurs et sur la troisième colonne, on voit grossièrement les zones dans lesquelles le signal est effectivement changé. La quatrième colonne représente la modification des signaux de chacune des 4 paires source-détecteur suite aux variations de l'hémodynamique.
La flèche bleue correspond au problème inverse temporel : reconstruire les variations de l'hémodynamique cérébrale en chaque point du volume (représentant la tête) à partir des observations aux quatre points de mesure (projections des lieux du cortex "vus" par chacune des paires source-détecteur).

Description du problème direct en neurosciences : notion de système hiérarchique (chapitre 11 de (Friston *et al.*, 2007)) Les modèles hiérarchiques sont particulièrement bien adaptés à la description des modèles en neuro-imagerie. La forme générale d'un modèle à n niveaux est donnée par les équations (3.1) qui sont linéaires. Pour chacun des niveaux i, le niveau supérieur $i+1$ agit comme une information *a priori* : les paramètres θ_i peuvent être décomposés en un terme d'erreur et un terme donnant l'effet de son hyperparamètre θ_{i+1} à travers le modèle X_{i+1}.

$$\begin{cases} y & = & X_1\theta_1 + \epsilon_1 \\ \theta_1 & = & X_2\theta_2 + \epsilon_2 \\ & \vdots & \\ \theta_{n-1} & = & X^n\theta_n + \epsilon_n \end{cases} \tag{3.1}$$

Dans le cas de l'imagerie, on suppose que les erreurs sont gaussiennes. y représente les données observées. Le modèle direct décrit comment les variations en HbO et HbR (les paramètres du modèle) modifient ce signal y (voir les modèles hiérarchiques définis dans la suite du chapitre). Pour retrouver le modèle direct (équation 3.2) à partir du système hiérarchique, il suffit de substituer dans l'équation de premier niveau celles des niveaux supérieurs. $\boldsymbol{\epsilon}$ représente le bruit de mesure dans les paires source-détecteur.

$$\boldsymbol{y} = \boldsymbol{X\theta} + \boldsymbol{\epsilon} \tag{3.2}$$

Problème inverse Deux méthodes ont été choisies afin de résoudre le modèle direct : une approche classique reposant sur les méthodes d'inversion ou une approche bayésienne.
L'approche générale peut être ramenée à la même idée : trouver la valeur des paramètres $\boldsymbol{\theta}$ (en fait leur distribution tridimensionnelle) qui rend maximale $p(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{y})$, probabilité de cette distribution des paramètres étant donné les mesures y.
Une des différences essentielles entre ces deux approches est le degré de confiance accordé aux informations anatomiques *a priori* qui entrent en jeu dans le modèle direct. En effet les reconstructions reposent sur une corrélation entre données anatomiques et fonctionnelles (Guven *et al.*, 2005). Alors que l'analyse classique suppose une grande correspondance entre les deux types de données, l'approche bayésienne permet de réduire l'influence des *a priori* anatomiques. Ceux-ci n'interviennent plus directement sur les paramètres mais sont considérés dans les niveaux supérieurs de manière à contraindre les hyperparamètres.

Cette première partie de la méthodologie peut être découpée comme l'étude des cas suivants :

1. **Approche spatiale : modèles hiérarchiques simples**. La figure 3.4 en donne une illustration.

   Modèle à un niveau. Les paramètres sont les concentrations en HbO et HbR supposées uniformes sur tout le trajet des photons avec correction de chemin optique. On aboutit à une approche topographique simple (section 3.1.2).

   Modèle à deux niveaux ramenés à un unique niveau. On suppose que l'erreur du deuxième niveau est nulle : les variations des concentrations en HbO et HbR expliquent parfaitement les variations de $\Delta\mu_a$. On fait ici de la tomographie (section 3.1.3 **Cas 1.**). Quatre méthodes (classiques) d'inversion de Tikhonov sont présentées, elles diffèrent par des détails dans le rafinement de l'**inversion de l'unique équation du système** et permettent de mieux faire comprendre l'intérêt d'une méthode telle que le *Restricted Maximum Likelihood* (ReML) au travers d'une interprétation bayesienne simple.

   Modèle à deux niveaux L'approche bayesienne et la méthode de ReML sera enfin présentée (section 3.1.3 **Cas 2.**).

2. **Approche spatio-temporelle : modèle à quatre niveaux présenté lors de la discussion générale au chapitre 5**. Le ReML (algorithme *expectation-maximisation* (EM)) est la méthode qui devrait permettre de résoudre ce modèle.

Pour l'approche spatiale, on procède en fait en deux étapes. On commence par résoudre les modèles en chaque point temporel de l'enregistrement. On obtient ainsi l'évolution temporelle (discrétisée) des concentrations en HbO et HbR dans chaque volume élémentaire de la tête. Puis dans un second temps, on effectue le GLM sur une projection surfacique de la matière grise ou en chaque point de son volume.
Au contraire, l'approche spatio-temporelle propose d'intégrer toutes ces étapes dans un grand système (cf. partie de discussion générale au chapitre 5). On verra les difficultés inhérentes à cette dernière approche.

3.1.1 Théorie de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques et problème direct

Par soucis de lisibilité, nous poserons ou rappellerons les notations suivantes :

- $\boldsymbol{r}$: position d'un point dans l'espace. $\boldsymbol{r_s}$ et $\boldsymbol{r_d}$ sont les points où sont situés respectivement la source et le détecteur.
- $\boldsymbol{v}$: voxel [1] de position (i, j, k). $\boldsymbol{v_s}$ et $\boldsymbol{v_d}$ sont les voxels où sont situés respectivement la source et le détecteur.
- f fonction du temps et de l'espace

$$f(\boldsymbol{r}, t) \qquad \text{au point spatial } \boldsymbol{r} \text{ et temporel } t$$

- μ_a : coefficient d'absorption [2]
- μ_s : coefficient de diffusion [3]
- g : facteur d'anisotropie, espérance du cosinus de l'angle de diffusion.

$$g =< cos(\theta) > \qquad \text{avec } \theta \text{ angle de diffusion}$$

- μ'_s : coefficient réduit de diffusion.

$$\mu'_s(\boldsymbol{r}) = (1 - g)\mu_s(\boldsymbol{r})$$

- κ : distance moyenne parcourue par un photon entre deux collisions, aussi appelé libre parcours moyen (en fait le triple de cette distance).

$$\kappa = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}$$

La lumière sort de toute part de l'échantillon. Un détecteur ne peut donc recevoir qu'une partie de la lumière sortant. Nous n'exposerons pas la loi du transfert radiatif qui est à la base de la théorie de la propagation de la lumière dans un milieu. Contentons nous de signaler que nous nous placerons dans le cadre de l'hypothèse fondamentale donnée à l'équation (2.2). Cette relation signifie que le flux d'énergie est isotropique après un nombre suffisant d'événements de diffusion. La direction dans laquelle on cherche à détecteur les photons est donc indifférente. On ne parlera donc plus en terme de "radiance" (débit d'énergie dans un volume unitaire par unité de temps et dirigé dans une certaine direction), mais en terme de "fluence rate" ou intensité qui est le débit d'énergie par unité de volume et de temps (la "radiance" a donc été intégrée sur 4π).

Equation de diffusion 3.3 En pratique l'approximation du milieu fortement diffusant (équation 2.2) permet d'obtenir (Wang et Wu, 2007) l'équation de diffusion :

$$\frac{1}{c}\frac{\partial\phi(\boldsymbol{r}, t)}{\partial t} = -\mu_a\phi(\boldsymbol{r}, t) + \nabla \cdot [\kappa\nabla\phi(\boldsymbol{r}, t)] + S(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r'}, t') \tag{3.3}$$

1. Voxel pour *VOlume piXEL* en anglais, c'est-à-dire le volume élémentaire de l'image 3D. Lorsque l'on parle en terme de voxel, l'espace a été discrétisé et on perd donc de la précision par rapport aux positions désignées par $\boldsymbol{r}$ qui sont des positions absolues.
2. Voir définition dans la revue de littérature à la page 11.
3. De même, voir définition dans la revue de littérature à la page 11.

avec [4]

$\phi(\boldsymbol{r}, t)$	Flux de photons (intégré sur toutes les directions) par unité de volume $\boldsymbol{r}$ à l'instant t. C'est aussi l'intensité I.
$P = \mu_a \phi(\boldsymbol{r}, t)$	Puissance absorbée dans le volume.
$P = \nabla \cdot [\kappa \nabla \phi(\boldsymbol{r}, t)]$	Puissance dispersée. Ce terme fait intervenir le libre parcours moyen, donc les deux coefficients d'absorption et de diffusion.
$P = S(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r'}, t')$	Source d'énergie

On peut réécrire cette expression sous la forme plus compacte :

$$\Big(\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t} + \mu_a - \nabla \cdot [\kappa \nabla]\Big)\phi(\boldsymbol{r}, t) = -S(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r'}, t') \tag{3.4}$$

Théorème de Green

Il donne la solution à l'équation de diffusion (équation 3.3) dans le cas d'un milieu homogène (généralisable à un milieu sans perturbation) dans le cas d'une source ponctuelle. Pour une source situé à $\boldsymbol{r'}$ constituée d'un Dirac temporel piquant au temps t', donc de la forme $S(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r'}, t') = \delta(t - t')\delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'})$, l'équation de diffusion s'écrit sous la forme de l'équation (3.5).

$$\Big(\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t} + \mu_a - \nabla \cdot [\kappa \nabla]\Big)\phi(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r'}, t') = -\delta(t - t')\delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'}) \tag{3.5}$$

La réponse à une impulsion est appelée fonction de Green (dans un milieu homogène infini) et est donnée à l'équation (3.6). On notera désormais $\phi_{impuls}(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r'}, t')$ comme $\phi_{impuls}(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'}, t - t')$.

$$\text{Pour} \quad t > t' \quad \phi_{impuls}(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'}, t - t') = \frac{c}{(4\pi Dc(t - t'))^{3/2}} exp\Big[-\frac{|\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'}|^2}{4Dc(t - t')} - \mu_a c(t - t')\Big] \tag{3.6}$$

– On note la décroissance en $e^{-\mu_a c(t-t')}$ qui dépend du temps de vol du photon dans la matière ;
– L'autre terme décrit l'élargissement du faisceau dû à la diffusion ;

Le théorème de Green donne la solution pour n'importe quelle source S variant dans l'espace et dans le temps par une simple convolution de la réponse impulsionnelle et de la distribution de la source.

$$\phi(\boldsymbol{r}, t) = \int_0^t \int_0^\infty \phi_{impuls}(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r''}, t - t'')S(\boldsymbol{r''}, t'')d\boldsymbol{r''}dt'' \tag{3.7}$$

4. On remarque que μ_a et μ_s ne dépendent pas du temps dans l'expression donnée. En fait les ordres de grandeur sont très différents. Les longueurs d'onde utilisées sont de l'ordre de 10^{-7} nm soit une période de l'ordre de 10^{-15} s. Les variations des coefficients d'absorption et de diffusion étant de l'ordre de la seconde, on comprend que l'approximation précédente est acceptable.

Application au cas de la SPIR

On s'intéresse aux variations hémodynamiques locales qui se produisent lors de la réalisation de tâches cognitives : c'est donc les perturbations autour de l'état de base qui nous intéressent. **On s'intéresse donc à la résolution de l'équation de diffusion (équation 3.3) en présence d'une perturbation** :

- `milieu avec perturbation :` absorption de "background" $\mu_{a0}(\boldsymbol{r})$ et perturbation $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})$ du coefficient d'absorption de base.

$$\mu_a(\boldsymbol{r}) = \mu_{a0}(\boldsymbol{r}) + \Delta\mu_a(\boldsymbol{r}) \tag{3.8}$$

- `source ponctuelle sinusoïdale d'amplitude` B `située en` $\boldsymbol{r_s}$[5].

$$S = Be^{-i\omega t}\delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r_s}) \tag{3.9}$$

Comme l'équation de diffusion (équation 3.3) est linéaire, on peut poser la solution comme s'écrivant :

$$\phi(\boldsymbol{r}, t, \boldsymbol{r_s}) = \phi_{AC}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s})e^{-i\omega t} \tag{3.10}$$

Etant en présence d'une perturbation, la résolution de l'équation de diffusion (équation 3.3) serait complexe, on utilise donc deux approximations qui sont valides dans le cadre de l'hypothèse (équation 2.2) et on décompose l'intensité ϕ_{AC} en deux termes décrivant respectivement l'intensité de base $\phi_{AC0}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}, t)$ et intensité dûe à la perturbation $\phi_{AC\Delta}$(Boas *et al.*, 2002) et (Arridge, 1999).

1. *Approximation de* ***Born*** *:* somme de ces deux termes, la distribution de l'intensité lumineuse est décomposée en une quantité homogène (incidente) et une quantité dipersée.

$$\phi_{AC}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) = \phi_{AC0}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) + \phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r}) \tag{3.11}$$

2. *Approximation de* ***Rytov*** *:* l'intensité est cette fois décrite comme le produit des mêmes termes définis dans le cas de l'approximation de Born, c'est-à-dire une intensité en milieu homogène et une intensité en présence de la perturbation.

$$\phi_{AC}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) = \phi_{AC0}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s})e^{\psi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r})} \tag{3.12}$$

Remarque : Dans les deux cas, on ne suppose qu'un changement dans le coefficient d'absorption ($\Delta\mu_a$) et non pas dans celui de diffusion.

Approximation de Born au premier ordre En remplaçant ϕ_{AC} et μ_a par leurs expressions respectives (équations 3.11 et 3.8), on obtient l'équation (3.13) dont il faut trouver une solution.

$$\Big(\frac{-i\omega}{c} + \mu_{a0}(\boldsymbol{r}) + \Delta\mu_a(\boldsymbol{r}) - \nabla\cdot[\kappa\nabla]\Big)\Big(\phi_{AC0} + \phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r}, t)\Big) = -B\delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r_s}) \tag{3.13}$$

5. On considère en fait non pas l'endroit où est située l'embout de la fibre reliée à la source laser mais le point sous la peau dans la direction de la source lumineuse à la distance : $\mathbf{r}_s = \frac{1}{\mu_s'}$ qui est la distance de dispersion (environ 1 mm) sous la surface externe (Ishimaru, 1999; Patterson *et al.*, 1989)

En posant

$$k^2 = \frac{c\mu_a(\boldsymbol{r}) - i\omega}{c\kappa} \tag{3.14}$$

on obtient

$$\Big(\kappa k^2 - \nabla\cdot[\kappa\nabla] + \Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\Big)\Big(\phi_{AC0} + \phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r},t)\Big) = -B\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}) \tag{3.15}$$

Résolution de l'équation (3.15) :

1. ϕ_{AC0} est solution de l'équation (3.16). On remarque que le terme homogène (sans perturbation) ϕ_{AC0} dépend de la position du point étudié ainsi que de la position de la source pontuelle. Ce terme est donc une fonction de Green pour le cas d'un milieu homogène et d'une source ponctuelle.

$$\Big(\kappa k^2 - \nabla\cdot[\kappa\nabla]\Big)\phi_{AC0}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) = -B\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}) \tag{3.16}$$

2. Si on fait la différence entre les équations (3.15) et (3.16) pour ne travailler que sur l'effet de la perturbation, on trouve :

$$\Big(\kappa k^2 - \nabla\cdot[\kappa\nabla] + \Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\Big)\phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) = -\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\phi_{AC0}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) \tag{3.17}$$

   En approximant au premier ordre, on néglige $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s})$ qui est de l'ordre de $\mathcal{O}(\cdot{\mu_\dashv}^{\in})$. L'hypothèse soutenant cette approximation est que $\Delta\mu_a \ll \mu_{a0}(\boldsymbol{r})$, cela est valide dans le cadre de l'imagerie optique (cf. équation (2.2)).
   Par identification avec l'équation (3.3), on trouve comme terme de source $S = -\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\phi_0(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s})$. On obtient ainsi l'équation (3.18).

$$\Big(\kappa k^2 - \nabla\cdot[\kappa\nabla]\Big)\phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) = -\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\phi_{AC0}(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) \tag{3.18}$$

   Pour résoudre l'équation (3.18), on utilise le théorème de Green.

   (1) On commence par calculer la solution de l'équation (3.18) dans le cas d'une source ponctuelle. On reconnait en fait le cas d'une source ponctuelle dans l'espace et stationnaire temporellement $S(\boldsymbol{r}) = \delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s})$ avec une amplitude B.

$$\Big(\kappa k^2 - \nabla\cdot[\kappa\nabla]\Big)G(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) = -\delta(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r_s}) \tag{3.19}$$

   dont la solution est

$$G(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}) = h\nu\frac{e^{ik|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}|}}{4\pi|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}|} \tag{3.20}$$

   Remarque : Cette solution correspond par ailleurs aussi à celle de l'équation (3.16). On obtient ϕ_{AC0} en multipliant simplement par B. On voit clairement que les équations (3.16) et (3.19) ne diffèrent que par le terme multiplicatif B.

$$\phi_{AC0}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) = Bh\nu \frac{e^{ik|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}|}}{4\pi|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_s}|} \tag{3.21}$$

(2) On a donc pour solution de l'équation (3.18) (on retrouve les résultats de Boas *et al.* (2002)) :

$$\phi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) = \int_0^\infty G(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'}) \frac{\Delta\mu_a(\boldsymbol{r'})}{\kappa} \phi_{AC0}(\boldsymbol{r'}, \boldsymbol{r_s}) d\boldsymbol{r'} \tag{3.22}$$

Remarque : $\phi_{AC0}(\boldsymbol{r'}, \boldsymbol{r_s})$ décrit la propagation de la lumière à partir du point où est situé la source $\boldsymbol{r_s}$ jusqu'en chacun des points du milieu et notamment ceux de la perturbation. Le terme $\Delta\mu_a$ permet de déterminer les points faisant partie de la perturbation et qui jouent un rôle dans $\phi_{AC\Delta}$. Le terme $\frac{\Delta\mu_a(\boldsymbol{r'})}{\kappa}\phi_{AC0}(\boldsymbol{r'}, \boldsymbol{r_s})$ représente la ***source de l'intensité perturbée****, cette intensité est décrite par $G(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'})$ depuis la perturbation jusqu'en chaque point $\boldsymbol{r}$ du milieu et donc notamment jusqu'au détecteur.*

Approximation de Rytov au premier ordre Avec éq. 3.12,

$$\phi_{AC}(\boldsymbol{r}) = \phi_{AC0}(\boldsymbol{r}) e^{-\psi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r})} \tag{3.23}$$

En suivant un développement similaire à celui qui vient d'être présenté, on a la solution suivante à la perturbation sous l'hypothèse que $(\nabla\psi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r}))^2 \ll \Delta\mu_a(\boldsymbol{r})$, ce qui peut être ramené à $\Delta\mu_a \ll \mu_{a0}(\boldsymbol{r})$ (Kak et Slaney, 1988).

$$\psi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) = -\frac{1}{\phi_{AC0}(\boldsymbol{r_d}, \boldsymbol{r_s})} \int_0^\infty G(\boldsymbol{r'}-\boldsymbol{r_d}) \frac{\Delta\mu_a(\boldsymbol{r'})}{\kappa} \phi_0(\boldsymbol{r'}-\boldsymbol{r_s}) d\boldsymbol{r'} \tag{3.24}$$

Dans le cas de la SPIR en éclairage continu on choisit l'approximation de Rytov qui propose une écriture mieux adaptée à notre problème. Si l'on revient à la définition de OD, on a l'équation (3.25).

$$OD = -log(\frac{\phi_d}{\phi_s}) \tag{3.25}$$

Dans le cadre de l'approximation de Rytov au premier ordre, on peut écrire $OD = OD_0 + \delta OD$. ϕ_d et ϕ_s étant sous la forme de l'équation (3.23), comme ϕ_s ne peut pas avoir été perturbé par les changements qui ont lieu dans la tête, on en déduit que :

$$OD = -log(\frac{\phi_{d0} e^{-\psi_\Delta}}{\phi_{s0}}) = -log(\frac{\phi_{d0}}{\phi_{s0}}) - \psi_\Delta \tag{3.26}$$

Par identification, on en déduit l'équation de Beer Lambert Modifiée (équation (3.27)).

$$\Delta OD = -\psi_\Delta \tag{3.27}$$

La relation (3.27) peut être vues de deux manières différentes selon que l'on veut mener des reconstructions surfaciques (topographiques) ou volumiques (tomographiques).

1. On peut utiliser la loi de Beer-Lambert pour calculer les concentrations en HbO et HbR. C'est l'**approche topographique** (2D) il suffit de ne considérer qu'un seul "voxel" pour chaque paire. On obtient ainsi une carte surfacique avec des valeurs qu'il suffit d'interpoler.

2. On peut aussi chercher à reconstruire la variation des concentrations dans chacun des voxels (**approche tomographique**) : il faut alors savoir dans quels voxels passe la lumière et en sommant ce qui se passe dans chacun des voxels, on peut faire le lien entre les paires source-détecteur et les voxels : c'est la **matrice de sensitivité**.

3.1.2 Approche topographique

Comme dit précédemment, on suppose dans cette première approche l'uniformité spatiale des variations des concentrations en HbO et HbR (et donc de $\Delta\mu_a$) et des propriétés des tissus.

On peut alors réécrire l'équation (3.24) comme suit.

$$\psi_{AC\Delta}(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r_s}) = \underbrace{-\frac{1}{\kappa\phi_0(\boldsymbol{r_d}, \boldsymbol{r_s})} \int_0^\infty G(\boldsymbol{r'} - \boldsymbol{r_d})\phi_0(\boldsymbol{r'} - \boldsymbol{r_s})d\boldsymbol{r'}}_{K_u} \Delta\mu_a \tag{3.28}$$

Comment comprendre K_u ?
D'après Sassaroli et Fantini (2004), on a

$$\partial OD_{s,d} = \langle L \rangle_{s,d} \partial\mu_a \tag{3.29}$$

avec $\langle L \rangle_{s,d}$ espérance du chemin optique des photons détectés pour un μ_a donné. C'est une fonction de μ_a, μ_s, de la géométrie du volume et de la distance entre la source s et le détecteur d.

En confondant différentielle et petite variation et en intégrant l'égalité (3.29) entre les deux valeurs d'aborption μ_{a0} et $\mu_{a0} + \Delta\mu_a$, on obtient l'équation (3.30).

$$\int_{\mu_{a0}}^{\mu_{a0}+\Delta\mu_a} dOD_{s,d} = \int_{\mu_{a0}}^{\mu_{a0}+\Delta\mu_a} \langle L \rangle_{s,d} \partial\mu_a \tag{3.30}$$

Soit, en posant $\Delta OD_{s,d} = OD_{s,d}(\mu_{a0} + \Delta\mu_a) - OD_{s,d}(\mu_{a0})$ et en notant $\overline{\langle L \rangle}_{s,d}(\mu_a)$ l'espérance du chemin optique parcouru par les photons détectés moyennée sur l'ensemble des μ'_a compris entre μ_{a0} et $\mu_{a0} + \Delta\mu_a$.

$$\overline{\langle L \rangle}_{s,d}(\mu_a) = \frac{1}{\Delta\mu_a} \int_{\mu_{a0}}^{\mu_{a0}+\Delta\mu_a} \langle L \rangle_{s,d} d\mu'_a \tag{3.31}$$

$$\boxed{\Delta OD_{s,d} = \overline{\langle L \rangle}_{s,d} \Delta\mu_a} \tag{3.32}$$

Puisque le milieu est homogène, la morphologie interne à la tête n'a plus aucune influence. Comme l'on ne cherche plus à connaître la forme du champ, la géométrie n'intervient plus. On ne s'intéresse plus qu'aux variations de $\boldsymbol{\Delta OD}$ causées par la variation d'absorption dans un milieu fortement diffusant. On définit le DPF comme le rapport entre le véritable chemin optique parcouru par les photons entre une source et un détecteur et la distance séparant ces mêmes source et détecteur. Cela sera détaillé dans la section 3.3 de ce présent chapitre de méthodologie. Le DPF est noté D dans la suite de ce mémoire.

On peut poser : $\overline{\langle L \rangle}_{s,d} = d(s,d)D_{s,d}$.

L'équation (3.33) donne la relation entre $\Delta\mu_a$ et les variations des concentrations en HbO et HbR, les deux inconnues.

$$\Delta\mu_a(\lambda) = \epsilon_{HbO}(\lambda)\Delta[HbO] + \epsilon_{HbR}(\lambda)\Delta[HbR] \tag{3.33}$$

Afin de pouvoir déterminer $\Delta[HbO]$ et $\Delta[HbR]$, il faut donc deux équations. C'est la raison pour laquelle on utilise en pratique deux longueurs d'onde pour lesquelles les coefficients d'absorption sont suffisamment différents pour ne pas que les deux équations soient liées.

On obtient donc le système (3.34).

$$\begin{cases} \Delta OD_{s,d}(\lambda 1) &= d(s,d)D_{s,d}(\lambda 1)\left(\epsilon^{\lambda 1}_{HbO}\Delta[HbO]_{s,d} + \epsilon^{\lambda 1}_{HbR}\Delta[HbR]_{s,d}\right) \\ \Delta OD_{s,d}(\lambda 2) &= d(s,d)D_{s,d}(\lambda 2)\left(\epsilon^{\lambda 2}_{HbO}\Delta[HbO]_{s,d} + \epsilon^{\lambda 2}_{HbR}\Delta[HbR]_{s,d}\right) \end{cases} \tag{3.34}$$

C'est le système que l'on résout pour chaque paire source détecteur. Ceci est codé dans le module `nirs_run_ODtoHbOHbR`.

Important : nous avons ici abordé la notion de DPF, celle-ci sera étudiée en détail dans la section 3.3.

3.1.3 Approche tomographique

Mise en équation du problème direct

En pratique, on travaille avec les images anatomiques issues de l'IRM : ce sont des volumes qui indiquent à quel tissu appartient chaque point de la tête avec une résolution avoisinant le millimètre. On parlera donc de concentrations en HbO et HbR dans les voxels.

Si l'on écrit maintenant dans l'espace des voxels la solution (équation (3.24)) à l'équation de diffusion perturbée dans le cadre de l'approximation de Rytov, on obtient :

$$\psi_{AC\Delta}(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_s}) = -\frac{1}{\phi_{AC0}(\boldsymbol{v_d}, \boldsymbol{v_s})} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} G(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_d}) \frac{\Delta\mu_a(\boldsymbol{v})}{\kappa} \phi_{AC0}(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_s}) \tag{3.35}$$

Note : $\Delta\mu_a(\boldsymbol{v})$ peut prendre ou non une valeur non nulle selon que des variations de μ_a interviennent ou non dans le voxel $\boldsymbol{v}$.

En se plaçant au voxel où est situé le détecteur, on peut alors réécrire la loi de Beer-Lambert Modifiée (cf. équation (3.27)) pour chaque source-détecteur (on note $M. * N$ le produit terme à terme des matrices M et N) :

$$\begin{aligned} \Delta OD(\boldsymbol{v_d}, \boldsymbol{v_s}) &= -\psi_{AC\Delta} \\ &= -\frac{1}{\phi_{AC0}(\boldsymbol{v_d}, \boldsymbol{v_s})} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{G(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_d}). * \phi_{AC0}(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_s})}{\kappa} \Delta\mu_a(\boldsymbol{v}) \\ &= -\frac{1}{\phi_{AC0}(\boldsymbol{v_d}, \boldsymbol{v_s})} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{G(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_d}). * BG(\boldsymbol{v}, \boldsymbol{v_s})}{\kappa} \Delta\mu_a(\boldsymbol{v}) \end{aligned}$$

en posant $\boldsymbol{\Delta\mu_a} = (\Delta\mu_a(\boldsymbol{v_1}), \Delta\mu_a(\boldsymbol{v_2}), \ldots, \Delta\mu_a(\boldsymbol{v_{Nvox}}))^T$ et $\boldsymbol{G}$ la forme matricielle de G, on peut en déduire une nouvelle écriture de l'équation de Beer-Lambert (équation (3.36)) pour la paire source détecteur (s, d).

$$\Delta OD(\boldsymbol{v_d}, \boldsymbol{v_s}) = \frac{B}{\kappa\phi_0(\boldsymbol{v_d}, \boldsymbol{v_s})}\Big(\boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v_d},\boldsymbol{v}\cdot} * \boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v},\boldsymbol{v_s}}\Big)\boldsymbol{\Delta\mu_a}(\boldsymbol{v}) \tag{3.36}$$

Dans le cas des acquisitions en SPIR en éclairage continu, plusieurs sources et détecteurs sont utilisés. On peut écrire une égalité telle que celle de l'équation (3.36) pour chaque paire source-détecteur (s, d). L'écriture sous forme matricielle de cet ensemble d'équation permet de définir la matrice de sensitivité K. En indexant les sources de 1 à NS et les détecteurs de 1 à ND (la position de la source 1 étant donc notée v_{s1} par exemple) et en introduisant $\boldsymbol{\Delta OD} = (\Delta OD(\boldsymbol{v_{d1}}, \boldsymbol{v_{s1}}), \Delta OD(\boldsymbol{v_{d2}}, \boldsymbol{v_{s1}}), \ldots, \Delta OD(\boldsymbol{v_{dND}}, \boldsymbol{v_{sNS}}))^T$, on obtient :

$$\boldsymbol{\Delta OD} = K\boldsymbol{\Delta\mu_a}(\boldsymbol{v}) \tag{3.37}$$

avec la ***matrice de sensitivité ou problème direct*** K qui s'écrit :

$$K = \begin{pmatrix} \frac{B}{\kappa\phi_0(\boldsymbol{v_{d1}},\boldsymbol{v_{s1}})}\boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v_{d1}},\boldsymbol{v}\cdot} * \boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v},\boldsymbol{v_{s1}}} \\ \frac{B}{\kappa\phi_0(\boldsymbol{v_{d2}},\boldsymbol{v_{s1}})}\boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v_{d2}},\boldsymbol{v}\cdot} * \boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v},\boldsymbol{v_{s1}}} \\ \vdots \\ \frac{B}{\kappa\phi_0(\boldsymbol{v_{dNd}},\boldsymbol{v_{sNs}})}\boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v_{dNd}},\boldsymbol{v}\cdot} * \boldsymbol{G}_{\boldsymbol{v},\boldsymbol{v_{sNs}}} \end{pmatrix} \tag{3.38}$$

K décrit la propagation du flux de lumière entre sources et détecteurs. En remarquant que $\boldsymbol{\Delta OD}$ appartient à l'espace [6] des paires source-détecteur et que $\boldsymbol{\Delta\mu_a}$ est dans l'espace des voxels [7], on peut comprendre la matrice de sensitivité comme une matrice de passage qui permet de passer de l'espace des paires (les quelques points de sondages du système de SPIR en éclairage continu) à l'espaces des voxels (ensemble des voxels de l'image anatomique du sujet). K n'est pas sans dimension puisqu'elle permet aussi de passer d'un rapport de flux de lumière à une valeur d'absorption.

Le problème n'ayant pas de solution explicite à cause de sa complexité, on approxime la matrice de sensitivité en calculant les fonctions de Green $G(\boldsymbol{v} - \boldsymbol{v_s})$ et $G(\boldsymbol{v_d} - \boldsymbol{v})$ par les simulations Monte-Carlo avec les images anatomiques du sujet. Deux codes ont été intégrés dans la boîte à outils pour générer les simulations Monte-Carlo : tMCimg (Boas *et al.*, 2002) et MCX (Fang et Boas, 2009).

Ces deux méthodes nous donnent un estimé ($\boldsymbol{MC}$) de la solution de l'équation (3.6) en décrivant la propagation de la lumière pour un nombre finis de photons. Il faut normaliser le résultat de la simulation afin d'obtenir la fonction de Green, solution de l'équation (3.6) [8].

6. Le mot "espace" est à comprendre au sens mathématique du terme.

7. Ici, on parle d'espace vectoriel normé.

8. Celle-ci est réalisée automatiquement dans le cas de MCX mais doit être codée pour tMCimg. La méthode est expliquée dans Boas *et al.* (2002). On peut en rappeler les principales étapes. Tout est basé sur l'égalité suivante qui décrit la conservation de l'énergie.

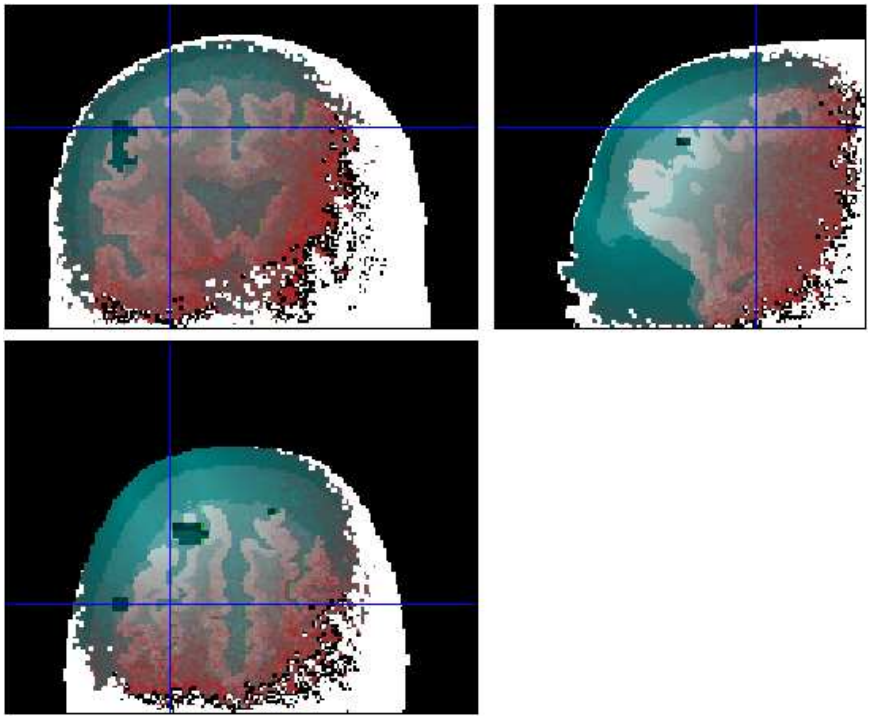


Figure 3.5 Exemple de matrice de sensitivité pour une paire source détecteur.

$$\sum_{\boldsymbol{v}\in head} \phi(\boldsymbol{v})\boldsymbol{\mu_a}(\boldsymbol{v})V + \sum_{\boldsymbol{v}\in \text{head surface}} \frac{J_{out}(\boldsymbol{v})S}{n} = 1$$

$$\sum_{\boldsymbol{v}\in head} k_{norm}\boldsymbol{MC}_{\text{tMCimg}}(\boldsymbol{v})\boldsymbol{\mu_a}(\boldsymbol{v})V + \sum_{\boldsymbol{v}\in \text{head surface}} \frac{J_{out}(\boldsymbol{v})S}{n} = 1$$

avec

- k_{norm} le coefficient de normalisation
- V volume d'un voxel
- S surface d'un voxel
- J_{out} le débit de photons sortant de la tête donné par $\boldsymbol{MC}_{\text{tMCimg}}$ négatif
- n le nombre de photons lancés

Soit

$$k_{norm} = \Big(1 - \sum_{\boldsymbol{v}\in headsurface} \frac{J_{out}(\boldsymbol{v})S}{n}\Big) / \Big(\sum_{\boldsymbol{v}\in head} \boldsymbol{MC}_{\text{tMCimg}}(\boldsymbol{v})\boldsymbol{\mu_a}(\boldsymbol{v})V\Big) \tag{3.39}$$

Dans les deux cas, on écrira dans la suite $\boldsymbol{MC}$ pour désigner le résultat des simulations normalisé. On peut donc écrire pour une paire source-détecteur (s, d) :

$$\Delta OD(\boldsymbol{v_s}, \boldsymbol{v_d}) = \frac{-\nu \overbrace{B}^{[2]}}{\kappa \underbrace{\phi_{AC0}(\boldsymbol{v_s}, \boldsymbol{v_d})}_{[1]}} \Big(\boldsymbol{MC}(s). * \boldsymbol{MC}(d) \Big) \boldsymbol{\Delta \mu_a} \tag{3.40}$$

Commentaires :
– [1] $\phi_{AC0}(\boldsymbol{v_s}, \boldsymbol{v_d})$ est approximé comme la moyenne du flux $k_{norm}\boldsymbol{MC}$ qui entre au niveau de la source en $\boldsymbol{v_s}$ et qui sort au niveau du détecteur en $\boldsymbol{v_d}$.
– [2] On ne s'en préoccupe pas !
Comme précédemment, on peut ensuite écrire la matrice de sensitivité K :

$$K = \begin{pmatrix} \frac{-\nu B}{\kappa \phi_{AC0}(\boldsymbol{v_{s1}}, \boldsymbol{v_{d1}})} \boldsymbol{MC}(s1). * \boldsymbol{MC}(d1) \\ \frac{-\nu B}{\kappa \phi_{AC0}(\boldsymbol{v_{s1}}, \boldsymbol{v_{d2}})} \boldsymbol{MC}(s1). * \boldsymbol{MC}(d2) \\ \vdots \\ \frac{-\nu B}{\kappa \phi_{AC0}(\boldsymbol{v_{sNs}}, \boldsymbol{v_{dNd}})} \boldsymbol{MC}(sNs). * \boldsymbol{MC}(dNd) \end{pmatrix} \tag{3.41}$$

Modèle direct "hiérarchique" On a le système donné en (3.42).

$$\begin{cases} \boldsymbol{\Delta OD}(t0) &= K \boldsymbol{\Delta \mu_a}(\boldsymbol{v}) + \epsilon_{channel\ noise} \\ \boldsymbol{\Delta \mu_a}(\boldsymbol{v}) &= \begin{pmatrix} \epsilon_{HbO}^{\lambda 1} & \epsilon_{HbR}^{\lambda 1} \\ \epsilon_{HbO}^{\lambda 2} & \epsilon_{HbR}^{\lambda 2} \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} \Delta[HbO](\boldsymbol{v}) \\ \Delta[HbR](\boldsymbol{v}) \end{pmatrix} + \epsilon_P \end{cases} \tag{3.42}$$

avec T le nombre de points temporels, NC le nombre de channels (attention, on a un channel par longueur d'onde) et Nvx le nombre de voxels de l'image.

$\boldsymbol{\Delta OD}(t0)$	$\in \mathcal{M}_{NC,1}$	$\boldsymbol{\Delta OD}$ au point temporel $t0$
K	$\in \mathcal{M}_{NC,2Nvx}$	Matrice de sensitivité
$\begin{pmatrix} \epsilon_{HbO}^{\lambda 1} & \epsilon_{HbR}^{\lambda 1} \\ \epsilon_{HbO}^{\lambda 2} & \epsilon_{HbR}^{\lambda 2} \end{pmatrix} = \big(ext\big)$	$\in \mathcal{M}_{2Nvx,2Nvx}$	Matrice par bloc contenant les coefficients d'extinctions de chacune des longueurs d'onde
$\Delta \mu_a(vx)$	$\in \mathcal{M}_{Nvx,1}$	μ_a dans les voxels
$\epsilon_{channel\ noise}$	$\in \mathcal{M}_{NC,1}$	Bruit de mesure dans les canaux
ϵ_P	$\in \mathcal{M}_{Nvx,1}$	Erreur sur les paramètres notamment avec l'approximation que seuls les concentrations en HbO et HbR compte dans la valeur de $\Delta \mu_a(\boldsymbol{v})$
$\begin{pmatrix} \Delta[HbO](\boldsymbol{v}) \\ \Delta[HbR](\boldsymbol{v}) \end{pmatrix}$	$\in \mathcal{M}_{2Nvx,1}$	Variations des concentrations dans les voxels

Si l'on considère l'erreur ϵ_P nulle, on obtient le système (3.43) et on peut appliquer une **inversion** (cf. Cas 1 en section 3.1.3).

$$\boldsymbol{\Delta OD}(t0) = K \big(ext\big) * \begin{pmatrix} \Delta[HbO](vx) \\ \Delta[HbR](vx) \end{pmatrix} + \epsilon_{channel\ noise} \tag{3.43}$$

Dans le cas où on prend cette erreur en compte, c'est-à-dire lorsque l'on conserve la hiérarchisation (système 3.42), on se doit d'utiliser une méthode mettant à profit cette notion de hiérarchie et permettant d'introduire des contraintes plus fines que dans le cas classique. On utilise alors une **approche bayésienne** et l'algorithme EM (cf. Cas 2 en section 3.1.3).

Cas 1 : Résolution du problème inverse pour le modèle à une équation

La taille des matrices décrites ci-dessus est considérable. On ne cherche donc pas à résoudre directement le système (3.43). Comme l'on ne prend pas en considération l'erreur ϵ_P, on peut se contenter d'inverser la première équation du système (3.42) puis de résoudre la deuxième équation du système dans chacun des voxels de la tête (on résout en fait un système de deux équations à deux inconnues, une équation pour chaque longueur d'onde). C'est la méthode qui a été codée dans le module `nirs_run_inverse_tikhonov` quelle que soit la méthode utilisée pour l'inversion.

Si K était inversible et si le modèle décrivait exactement la réalité, on aurait simplement :

$$\boldsymbol{\Delta\mu_a} = K^{-1}\boldsymbol{\Delta OD} \tag{3.44}$$

Dans le cas de la tomographie en optique diffuse, le cas où K est inversible ne se produit *jamais* puisque cette matrice n'est *jamais* carrée. On cherche en effet à déterminer la valeur de deux inconnues dans un grand nombre de voxels (10^6) à partir de seulement quelques points de mesure (entre 1 et 100).

On estime donc les paramètres $\boldsymbol{\Delta\mu_a}$ en utilisant une méthode d'approximation, usuellement la méthode des moindres carrés ordinaires, qui revient à minimiser l'erreur entre les mesures et le modèle direct. Dans la suite, l'estimé d'une grandeur est notée avec un chapeau.

Posons les calculs pour assimiler les formules. On veut résoudre l'équation (3.45).

$$\boldsymbol{\Delta OD} = K\boldsymbol{\Delta\mu_a} + \boldsymbol{\epsilon} \tag{3.45}$$

Pour le modèle direct K et en notant les estimés des paramètres $\boldsymbol{\Delta\hat{\mu}_a}$, on peut décrire la somme résiduelle aussi appelée fonction de coût S selon la formule suivante,

$$S = \sum({e_j}^2) = e^T e = \|\boldsymbol{\Delta OD} - K\boldsymbol{\Delta\hat{\mu}_a}\|^2 \quad \text{qui est minimisée quand} \quad \forall j \quad \frac{\partial S}{\partial \boldsymbol{\Delta\hat{\mu}_{a\ j}}} = 0$$

Si l'on effectue le calcul, on a

$$
\begin{aligned}
S &= \sum_{l=1}^{NC} \Big(\boldsymbol{\Delta OD_l} - \sum_{n=1}^{Nvox} K_{ln} \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_{a\ n}} \Big)^2 \\
\forall j \quad \frac{\partial S}{\partial \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_{a\ j}}} &= \sum_{l=1}^{NC} 2K_{lj} \Big(\boldsymbol{\Delta OD_l} - \sum_{n=1}^{Nvox} K_{ln} \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_{a\ n}} \Big) \\
&= 2 \Big(\sum_{l=1}^{NC} K_{lj} \boldsymbol{\Delta OD_l} - \sum_{l=1}^{NC} \sum_{n=1}^{Nvox} K_{ln} \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_{a\ n}} \Big) \\
&= 2 \Big(\sum_{l=1}^{NC} K^T_{jl} \boldsymbol{\Delta OD_l} - \sum_{l=1}^{NC} K^T_{jl} \sum_{n=1}^{Nvox} K_{ln} \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_{a\ n}} \Big)
\end{aligned}
$$

ce qui est équivalent à la ligne j de

$K^T \boldsymbol{\Delta OD} - K^T K \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_a}$

et on a donc

$$\boxed{K^T \boldsymbol{\Delta OD} = K^T K \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_a}}$$

Si $(K^T K)$ est inversible, on peut calculer les estimés selon l'équation (3.46) :

$$\boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_a} = (K^T K)^{-1} K^T \boldsymbol{\Delta OD} \tag{3.46}$$

Si $(K^T K)$ n'est pas inversible, il n'y a pas de solution unique et alors on peut imposer des contraintes pour réduire la dimension de l'ensemble des solutions et calculer la pseudo-inverse K^+ de K.

– *Pseudo inverse de Moore-Penrose :* Dans ce cas la formule utilisée est celle en équation (3.47), le pseudo inverse K^+ y est calculé comme une limite. Cette limite existe même si $(K^T K)$ n'est pas inversible et est unique pour toute matrice K.

$$K^+ = lim_{\delta \to 0} (K K^T + \delta I)^{-1} K^T \tag{3.47}$$

– *Approche géométrique du pseudo-inverse :* Une autre manière d'envisager la pseudo inverse est de poser simplement la condition de recherche du minimum d'une fonction de coût que l'on peut poser comme la fonction S de l'équation (3.1.3) à laquelle on rajoute la contrainte : $\Gamma \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_a}$ *reste proche de zéro*. L'expression de la fonction de coût devient alors l'égalité (3.48).

$$S = \|\boldsymbol{\Delta OD} - K \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_a}\|^2 + \alpha \|\Gamma \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_a}\|^2 \tag{3.48}$$

La condition de minimisation restant la même, à savoir $\forall j \quad \frac{\partial S}{\partial \boldsymbol{\Delta \hat{\mu}_{a\ j}}} = 0$, en menant un

calcul fortement similaire au précédent,

$$\begin{aligned} S &= \sum_{l=1}^{NC}(\boldsymbol{\Delta OD_l} - \sum_{n=1}^{Nvox} K_{ln}\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_{a\ n}}})^2 + \alpha(\sum_{m=1}^{Nvox}\Gamma_{lm}\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_{a\ m}}})^2 \\ \forall j \quad \frac{\partial S}{\partial \hat{\beta}_j} &= \sum_{l=1}^{NC} 2K_{lj}(\boldsymbol{\Delta OD_l} - \sum_{n=1}^{Nvox} K_{ln}\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_{a\ n}}}) + 2\alpha\Gamma_{lj}\sum_{m=1}^{Nvox}\Gamma_{lm}\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_{a\ m}}} \end{aligned}$$

ce qui est équivalent à la ligne j de
$K^T\boldsymbol{\Delta OD} - K^TK\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}} + \alpha\Gamma^T\Gamma\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}}$

dont on tire la solution explicite (équation 3.49) qui généralise la relation 3.46.

$$\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}} = \left(K^TK - \alpha\Gamma^T\Gamma\right)^{-1}K^T\boldsymbol{\Delta OD} \tag{3.49}$$

Régularisation de Tikhonov La résolution pratique suit ce qui a été présenté précédemment.

1. Résolution du système $\boldsymbol{\Delta OD}(t0) = K\boldsymbol{\Delta\mu_a}$. On prend $\Gamma = I$ et on utilise donc :

$$\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}} = (K^TK + \alpha I)^{-1}K^T\boldsymbol{\Delta OD} \tag{3.50}$$

2. Puis voxel par voxel, on résout le système $\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}}(\boldsymbol{v}) = [ext]\begin{pmatrix}\Delta[HbO](\boldsymbol{v})\\ \Delta[HbR](\boldsymbol{v})\end{pmatrix}$

Le second terme permet de pénaliser les écarts des paramètres $\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}}$ par rapport à la valeur nulle. Le coefficient α permet d'équilibrer le poids accordé au modèle d'une part et à cette régularisation d'autre part. Ce réglage peut être fait en utilisant des *L-curves*.

Régularisation de Tikhonov améliorée proposée dans Abdelnour *et al.* (2010) d'après Li *et al.* (2004) Cette solution est une extension de la précédente. On utilise une première contrainte sur un masque M et on ajoute une autre pénalisation lorsque les paramètres s'éloigne de 0 sur les voxels en dehors du masque. En choisissant bien les paramètres, celà revient à simplement rajouter une contrainte de localisation spatiale dans laquelle on restreint les variations autour de zéro à l'intérieur d'un masque et on maintient des variations strictement nulles en dehors du masque. Dans notre cas précis, cela consiste à restreindre l'activité hémodynamique reliée à la tâche cognitive dans le cortex.

$$\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}} = \underset{\boldsymbol{\Delta\mu_a}}{\arg\min}(\|\boldsymbol{\Delta OD} - K\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2 + \alpha_1\|M\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2 + \alpha_2\|(1-M)\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2) \quad (3.51)$$

où M spécifie un masque binaire d'une région prédéfinie comme étant d'intérêt. Le masque signal BOLD peut être utilisé à cette étape une fois qu'il a été binarisé.

$$\hat{\boldsymbol{\Delta\mu_a}} = \Big(K^TK + \alpha_1[M^TM + \alpha_2'(1-M)^T(1-M)]^{-1}\Big)K^T\boldsymbol{\Delta OD} \quad (3.52)$$

Régularisation de Tikhonov améliorée : interprétation bayesienne simple Que l'on prenne la première ou la seconde méthode, on s'aperçoit que dans les deux cas, il faut fixer des valeurs de pondération α (ou α_1) et α_2.

Le modèle bayesien propose d'interpréter ces pondérations comme étant les inverses des covariances de différentes quantités.
Si on reprend l'équation (3.48), on peut la réécrire en prenant :
– C_P covariance dans les paramètres (exactitude de la reconstruction)
– C_N covariance dans les mesures (bruit dans les canaux)

$$S = \|\boldsymbol{\Delta OD} - K\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2_{C_N} + \alpha\|\Gamma\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2_{C_P} \quad (3.53)$$

Les matrices de covariances permettent de calculer des normes pondérées selon la formule suivante $\|X\|^2_C = X^TCX$. En appliquant celà à l'équation (3.53), on retrouve l'équation éq. 13 de Abdelnour *et al.* (2010).

$$\tilde{\boldsymbol{\Delta\mu_a}} = \underset{\boldsymbol{\Delta\mu_a}}{\arg\min}(\|\boldsymbol{\Delta OD} - K\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2_{C_N} + \alpha\|\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|^2_{C_P}) \quad (3.54)$$

$$= (K^TC_NK + \alpha C_P)^{-1}K^TC_N\boldsymbol{\Delta OD} \quad (3.55)$$

Comment calculer les matrices de covariances ? Les covariances se calculent selon la formule suivante $cov(x,y) = E\Big((x-E(x))(y-E(y))^T\Big)$.

On peut ensuite même rajouter comme à la méthode de régularisation améliorée proposée par Li *et al.* (2004), une contrainte spatiale. La covariance C_P intègrerait alors un terme supplémentaire sur la certitude de l'appartenance des voxels au masque. Pour le calcul de ce terme, on pourait utiliser les probabilités obtenues par `NewSegment` lors de la segmentation.
On trouverait une expression des estimés des paramètres très similaire à l'équation 3.51, la seule différence étant que les normes seraient pondérées.

Cas 2 : Approche bayésienne, résolution du problème inverse pour le modèle hiérarchique à deux niveaux

On reprenant la forme condensée du système hiérarchique (système 3.1) et les notations : $\boldsymbol{\Delta[Hb]} = (\Delta[HbO]_{v1}, \Delta[HbO]_{v2}, \cdots, \Delta[HbO]_{vNv}, \Delta[HbR]_{v1}, \cdots, \Delta[HbR]_{vNv})^T$, on peut définir l'estimé maximum *a posteriori* ou MAP des paramètres comme suit, équation (3.56).

$$\boldsymbol{\Delta}[\tilde{\boldsymbol{Hb}}]_{MAP} = \underset{\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]}{\arg\max} \Big(log\ p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]|\boldsymbol{\Delta OD}) \Big) \tag{3.56}$$

comme on a

$$p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]|\boldsymbol{\Delta OD}) = \frac{p(\boldsymbol{\Delta OD}|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}])p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}])}{p(\boldsymbol{\Delta OD})} \quad \text{avec} \quad p(\boldsymbol{\Delta OD}) = 1 \tag{3.57}$$

On obtient

$$\boldsymbol{\Delta}[\tilde{\boldsymbol{Hb}}]_{MAP} = \underset{\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]}{\arg\max} \Big(log\ p(\boldsymbol{\Delta OD}|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]) + log\ p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]) \Big) \tag{3.58}$$

avec $p(\boldsymbol{\Delta OD}|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}])$ vraisemblance des données et $p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}])$ *a priori* sur les paramètres.

Si on intègre l'*a priori* anatomique C, on obtient la forme suivante, équation (3.59).

$$\boldsymbol{\Delta}[\tilde{\boldsymbol{Hb}}]_{MAP} = \underset{\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]}{\arg\max} \Big(log\ p(\boldsymbol{\Delta OD}|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}], C) + log\ p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]|C) \Big) \tag{3.59}$$

En suivant le développement de Guven *et al.* (2005), on peut dire que la vraisemblance des données est gouvernée principalement par le modèle statistique du bruit de mesure (dont le scalaire λ contrôle le niveau). Cela permet d'écrire que $p(\boldsymbol{\Delta OD}|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}], C) = p(\boldsymbol{\Delta OD}|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}])$. On pose ensuite Q, la matrice des moyennes et variances des paramètres dans chacune des couches. Aussi bien λ que Q peuvent être vus comme des hyperparamètres.

$$p(\boldsymbol{\Delta OD}, \boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}], \lambda, Q|C) = p(\boldsymbol{\Delta OD}, \lambda|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}])p(\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}], Q|C) \tag{3.60}$$

Le ReML est basé sur la maximisation de la fonction de log-vraisemblance logarithmique des données, conditionnellement à un jeu d'hyperparamètres (λ_i). Cette approche permet d'estimer alors à la fois les paramètres et les hyperparamètres.

En continuant encore le développement proposé dans l'article (Guven *et al.*, 2005), on a :

$$\begin{aligned}
\boldsymbol{\Delta}[\tilde{\boldsymbol{Hb}}]_{MAP} &= \underset{\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]}{\arg\max} \Big(log\ p(\boldsymbol{\Delta OD}, \boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}], \lambda, Q|C) \Big) \\
&= \underset{\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]}{\arg\max} \Big(-\frac{1}{2} \Big[\|\boldsymbol{\Delta OD} - K\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]\|^2_{C_N} + \|\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}] - \boldsymbol{\mu}\|^2_{C_P} \\
&\quad + \|\boldsymbol{\mu} - \tilde{\boldsymbol{\mu}}\|^2_{C_{P1}} + \|\boldsymbol{\sigma} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\sigma}}\|^2_{C_{P2}} \Big] \Big)
\end{aligned}$$

On retrouve alors une expression proche de celle de la fonction de coût proposée dans le développement présenté en annexe 3 de (Friston *et al.*, 2007) [9] et donnée en équation (3.61).

$$S = \|\boldsymbol{\Delta OD} - K\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]\|^2_{C_N} + \frac{1}{2} \Big(\|\Gamma\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]\|^2_{C_P} + Log(C_P) + Log(C_N) \Big) \tag{3.61}$$

9. son opposé et dans un cas on maximise alors que dans l'autre on minimise, ce qui revient au même.

Les covariances se décomposent comme montré à l'équation (3.62). Les facteurs de pondérations sont des hyperparamètres qui permettent de pondérer l'influence de chacune des matrices de covariance.

$$\begin{cases} C_P &= \sum \lambda_i Q_{P,i} \\ C_N &= \sum \lambda_j Q_{N,j} \end{cases} \tag{3.62}$$

Afin de résoudre ce modèle, on utilise l'algorithme *expectation-maximisation* (espérance-maximisation) (algorithme EM) décrit dans l'annexe 3 de (Friston *et al.*, 2007).

– **Etape de "expectation" :** les hyperparamètres λ_i étant fixés, on cherche $\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]$ qui minimise S : cela revient à résoudre l'équation (3.63) qui se déduit facilement de l'équation (3.55) puisque les termes $Log(C_P)$ et $Log(C_N)$ ne sont pas des fonctions des paramètres $\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]$;

$$\boldsymbol{\Delta}[\tilde{\boldsymbol{Hb}}] = (K^T C_N K + \frac{1}{2} C_P)^{-1} K^T C_N \boldsymbol{\Delta OD} \tag{3.63}$$

– **Etape de "maximization" :** les paramètres $\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}]$ sont fixés à la valeur trouvée précédemment. Puis, S (équation 3.61) est minimisée pour les hyperparamètres ;

– Ces deux étapes sont répétées jusqu'à convergence ;

NIRS10 utilise un code ReML adapté de celui utilisé dans SPM. En effet, une modification de la manière dont les covariances sont mises à jour à chaque itération est nécessaire de sorte que le résultat produit corresponde mieux à la SPIR en éclairage continu.

3.1.4 Deuxième étape de résolution du problème inverse : le GLM

Une fois l'une des méthodes présentées dans la partie précédente appliquée, on obtient les estimés des variations des concentrations en hémoglobine oxygénée et hémoglobine désoxygénée dans chaque voxel en un point temporel. En résolvant un tel système avec une certaine fréquence temporelle (fixée par défaut à 1 Hz) tout au long d'une session d'acquisition ou bien en des points bien choisis [10], on peut retrouver l'évolution temporelle des variations des concentrations au cours du temps. Reste à trouver les effets de chacune des conditions de la tâche cognitive.

Pour celà, on réalise un GLM sur chacun des voxels. Cette étape permet de décomposer le signal (les variations des concentrations en HbO et HbR) en une série de fonctions explicatives dont il faut déterminer le terme de pondération β. Parmi ces fonctions, on compte les variations de l'hémodynamique associées à chacune des conditions de la tâche cognitive, le rythme cardiaque tout au long de la session et éventuellement celui de Mayer ainsi qu'un terme constant qui modélise la valeur moyenne. Le modèle général linéarisé est écrit dans un voxel $\boldsymbol{v}$ à l'équation (3.64).

$$\boldsymbol{\Delta}[\boldsymbol{Hb}](\boldsymbol{v}) = \sum_{Ci} \beta_{\boldsymbol{v},Ci} X_{Ci} + \sum_{j \in Regresseurs} \beta_{\boldsymbol{v},j} X_j + \beta_{\boldsymbol{v},cst} X_{DC} + \epsilon_{GLM} \tag{3.64}$$

10. Ces points pourraient être les instants d'apparition des stimuli de la tâche cognitive que l'on fait réaliser au sujet pendant une session.

ce qui peut s'écrire sous la forme matricielle de l'équation (3.65). La matrice D est aussi appelée matrice de "design".

$$\begin{pmatrix}\Delta[HbO](\boldsymbol{v})\\ \Delta[HbR](\boldsymbol{v})\end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} X_{C1}(\tau) & X_{C2}(\tau) & \cdots & X_{DC}(\tau)\\ X_{C1}(2\tau) & X_{C2}(2\tau) & \cdots & X_{DC}(2\tau)\\ X_{C1}(3\tau) & X_{C2}(3\tau) & \cdots & X_{DC}(3\tau)\\ \vdots & \vdots & & \vdots\\ X_1(Nt\ \tau) & X_2(Nt\ \tau) & \cdots & X_{DC}(Nt\ \tau)\end{pmatrix}}_{D\in\mathcal{M}_{T,Ncond}} \begin{pmatrix}\beta_{\boldsymbol{v},1}\\ \beta_{\boldsymbol{v},2}\\ \vdots\\ \beta_{\boldsymbol{v},DC}\end{pmatrix} + \begin{pmatrix}\epsilon_{\boldsymbol{v},\lambda_1}\\ \epsilon_{\boldsymbol{v},\lambda_2}\end{pmatrix} \quad (3.65)$$

Détaillons les expressions des X_{Ci} dans l'égalité (3.64) En réalité, on ne fait pas intervenir directement les conditions mais la convolution entre une suite de créneaux qui correspondent aux temps d'apparition des conditions et une réponse hémodynamique type.

$$\begin{aligned} X_{Ci} &= U_{Ci} \star \begin{pmatrix}[HbO]/[HbO]_0\\ [HbR]/[HbR]_0\end{pmatrix}\\ &= U_{Ci} \star \begin{pmatrix} k_{HbO}\ hrf(f)\\ -k_{HbR}\ hrf(t-\tau)\end{pmatrix}\end{aligned}$$

avec

- U_{Ci} désigne les temps d'apparition et la durée des stimuli associés à une condition particulière de la tâche cognitive : le paradigme ;
- $[HbO]_0$ et $[HbR]_0$ sont les concentrations de base en HbO et HbR ;
- hrf désigne la variation de l'hémodynamique type telle que vue en IRMf puisque jusqu'à présent la fonction `spm_hrf` de SPM a été utilisée [11]. Le signe moins est expliqué par des variations des concentrations en hémoglobine oxygénée et hémoglobine désoxygénée inversées [12]. τ quantifie le retard que l'on observe sur les réponses hémodynamiques et qui a été décrit à la section 1.2.1, page 1 ;
- les termes k_{HbO} et k_{HbR} sont simplement des coefficients de mise à l'échelle ;

$$\begin{aligned} k_{HbO} &= [HbO]_{max}/[HbO]_0\\ k_{HbR} &= [HbR]_{max}/[HbR]_0\end{aligned}$$

On comprendra que l'estimation des coefficients intervenant dans l'équation (3.64) se ramène à l'inversion d'un système.

11. La recherche de la forme particulière de la réponse hémodynamique telle que perçue par la spectroscopie proche infrarouge en éclairage continu pourrait permettre de réduire l'erreur lors du calcul du modèle général linéarisé

12. L'évolution opposée des concentrations en HbO et en HbR n'est pas un choix trivial. Pour les limites de cette affirmation, se reporter aux articles de Yamamoto et Kato (2002); Leveque *et al.* (1984).

3.1.5 Résultats : Amélioration des reconstructions en fonction des méthodes

Une fois ces méthodes de résolution du problème inverse implémentées, il peut être intéressant de comparer les résultats fournis. Si l'on s'attend à trouver des activités similaires, les résultats devraient différer. On s'attend notamment à avoir des reconstructions plus fiables dans le cas des méthodes plus sophistiquées. La procédure de test est la suivante. Une acquisition simple dont le protocole est décrit à la figure 3.6 a été réalisée.

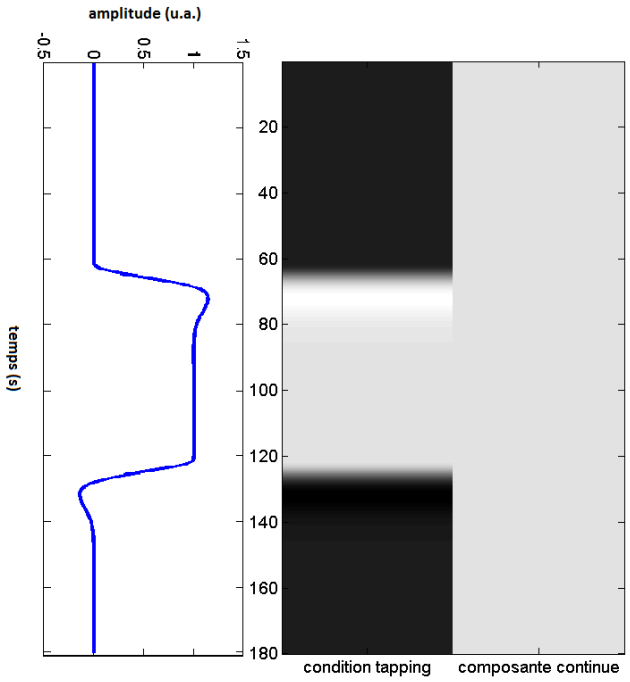


Figure 3.6 Fonction explicative du GLM décrivant la condition "'tapping". Entre deux minutes de repos, le sujet a effectué une minute de "tapping" avec sa main gauche. Alors que la partie droite de l'image montre la matrice de "design", c'est-à-dire la matrice contenant les fonctions explicatives, ici la condition de "tapping" entre deux périodes de repos et la composante continue, la partie gauche montre le tracé temporel de la première colonne de la matrice de "design", cf. section 3.1.4 page 44.

Chaque sujet était assis dans un fauteuil. Le bandeau de plastique utilisé pour maintenir les 8 sources et les 16 détecteurs à la surface de la peau avait été préalablement posé avec soin sur la tête du sujet. Le bandeau supportant le repère du sujet de Brainsight enserrait le tout. Le sujet avait ses bras posés sur les accoudoirs du fauteuil. Trois périodes se sont succédées : pendant la première et la dernière le sujet était complètement au repos. La seconde séquence était d'une durée de 60 secondes pendant laquelle le sujet touchait l'extrémité de son pouce gauche successivement avec celle de chacun des autres doigts de la même main. Ce sujet ayant déjà effectué une aquisition IRM, son volume anatomique T1 était disponible.
Deux reconstructions tridimensionnelles ont alors pu être réalisées avec les méthodes de Tikhonov et de Tikhonov améliorée. Le masque choisi était celui des couches de la matière grise et blanche. Un GLM a ensuite été lancé avec comme fonctions explicatives le bloc

de “tapping” et une constante. On voit clairement que les fonctions explicatives sont bien le résultat de la convolution entre une fonction en créneau correspondant aux temps d’apparition des stimuli (ici sous forme d’un bloc) et de la fonction de la réponse hémodynamique.
La valeur des coefficients trouvés pour le voxel $20-12-31$ est comparée dans le tableau 3.1. L’évolution temporelle a été tracée à la figure 3.7. Ce voxel a été choisi lors de l’analyse visuelle des résultats des inversions. Ceci n’est évidemment pas une procédure établie mais a été effectué afin de pouvoir fournir une illustration des performances de la boîte à outils.

Tableau 3.1 Coefficients du GLM pour les méthodes d’inversion de Tikhonov et d’inversion contrainte sur les couches de matières blanche et grise

		coefficient tâche “tapping”	
		[HbO]	[HbR]
Méthode : inversion de Tikhonov	Simple	0	0
	Améliorée	-46	6

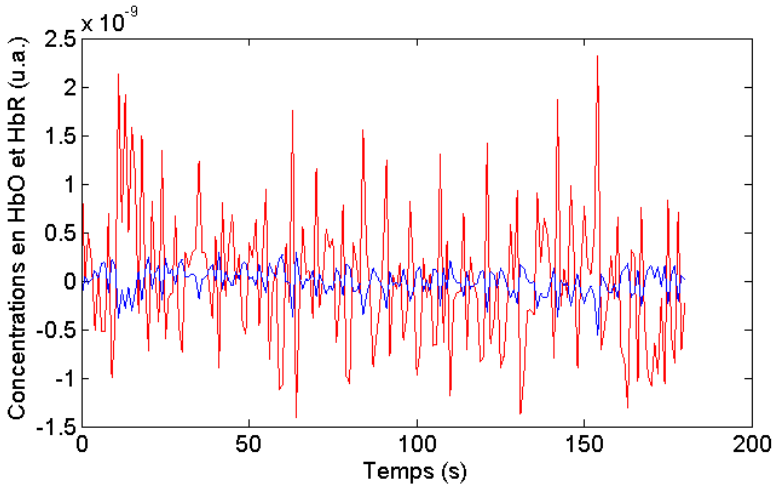
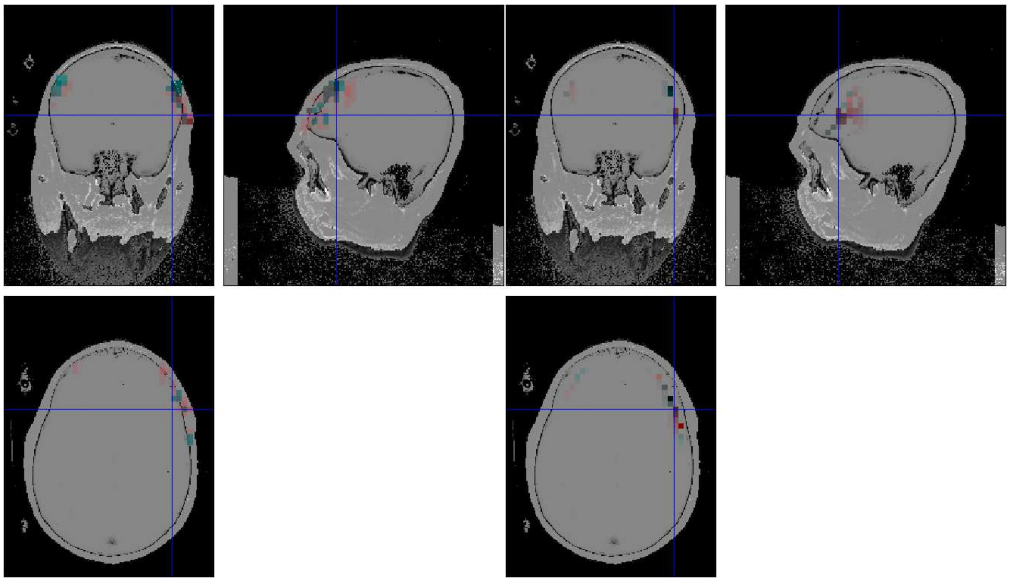


Figure 3.7 Evolution temporelle des concentrations en HbO et en HbR dans le voxel $20-12-31$. En rouge est tracée la concentration en HbO et en bleu celle en HbR. Les concentrations affichées correspondent aux variations normalisées par la médiane tout au long de la session (ce qui revient à enlever la composante continue).

La figure suivante 3.8 a été réalisée en utilisant un code de GLM simplifié. Cette étape a simplement consisté en l’inversion du système exprimant les évolutions temporelles des concentrations en HbO et HbR dans chacun des voxels comme le produit de la matrice de “design” (représentée en figure 3.6) avec les coefficients du GLM (que l’on veut calculer).

Les coefficients présentés dans le tableau 3.1 permettent de dire que la méthode d’inversion de Tikhonov ne donne pas de résultats satisfaisants. L’observation de la figure 3.8 montre qu’en fait, avec cette première méthode les variations sont surtout trouvées près de la surface,



(a) Méthode d'inversion de Tikhonov (b) Méthode d'inversion de Tikhonov améliorée

Figure 3.8 Reconstructions 3D de l'activité cérébrale. Les niveaux de rouge indiquent la valeur du coefficient trouvé par le GLM pour HbO et en bleu ceux pour HbR. Plus les valeurs sont extrêmes, plus la composante représentée par le coefficient joue un rôle important dans le signal. On voit que la méthode améliorée permet de contraindre efficacement les variations dans la matière grise alors que la méthode normale tend à ne trouver des variations que dans la peau, ce qui est absurde (les variations dûes au paradigme sont indétectables dans la peau où les variations systémiques sont largement prépondérantes).

aucune vraie activation n'a été placée dans la matière grise. Au contraire, la méthode de Tikhonov améliorée propose des valeurs beaucoup plus plausibles. On peut noter que les coefficients ont des signes opposés. Ces valeurs restent faibles, ce qui explique que l'on n'est pas capable de discerner le paradigme sur les courbes d'évolution des concentrations en HbO et HbR à la figure 3.8. Il faut aussi préciser que l'analyse des données qui a conduit à ces courbes est une version très simplifiée du code : l'objectif était de fournir une illustration des capacités de NIRS10. Des codes évolués permettant d'utiliser un certain nombre de corrections fines sont disponibles dans les modules de NIRS10.

3.2 Objectif 2 : Détermination des propriétés de la lumière dans les tissus

Nous avons déjà évoqué la multimodalité et la fusion des données anatomiques et fonctionnelles. Cette intégration des données est un vrai défi en elle-même.

3.2.1 La multimodalité

La liste ci-dessous expose l'utilisation des différentes modalités utilisées dans les protocoles expérimentaux afin d'améliorer l'analyse de données de SPIR.

`IRM anatomique` : séquence MPRAGE
image T1, morphologie des couches dans la tête : cet *a priori* spatial est fondamental pour l'analyse des données de SPIR puisqu'il permet de comprendre le comportement des photons et ainsi d'obtenir la correction du chemin optique nécessitée par la propriété de diffusion des tissus biologiques. Cette image anatomique permet aussi grâce à un logiciel de guidage stéréotaxique tel que Brainsight^{TM}d'assurer le recalage multimodal des images comme exposé à la section 3.2.2 page 51.

`IRM fonctionnel` : signal BOLD
Zone d'activité hémodynamique : comme on l'a vu à la méthode de régularisation proposée en page 42, toute information *a priori* permettant de contraindre les variations dans des zones précises est de grand intérêt. La grand résolution spatiale du signal BOLD est donc précieuse dans ce cas. On peut avoir une idée de l'importance d'une telle contrainte dans la section résultats 3.1.5 page 46 : augmentation du coefficient du GLM correspondant à la tâche de tapping dans certains voxels du cortex lorsque l'on introduit une contrainte spatiale.
Le signal BOLD, comme la SPIR ne donne pas de mesure qualitative. C'est la raison pour laquelle, on ne peut pas utiliser la carte fournie directement par l'IRMf mais une carte contrastée entre une condition de la tâche cognitive et l'état de repos par exemple.

`TRS` : **Niveau de base des concentrations en HbO et HbR** si l'on connaît μ_a et μ_s
Coefficients μ_a et μ_s si l'on connaît ou estime les niveaux de base des concentrations en HbO et HbR

`Brainsight`^{TM} : **Positionnement des embouts des fibres optiques reliées aux sources ou aux détecteurs** par rapport aux repères anatomiques (nasion, oreille gauche et droite)

3.2.2 Le recalage multimodal

Espaces et systèmes de coordonnées

Deux espaces sont utilisés lors du traitement des données.

- **Un espace qui est propre** à chaque sujet. Il est appelé **rigide** et correspond à l'espace de l'image anatomique T1 du sujet.
- **Un espace de référence** qui est appelé **"espace normalisé"**. Cet espace correspond à un standard défini par un modèle idéal (ou image *template* donnée par SPM et qui a été obtenue en moyennant les images anatomiques de 152 sujets).

Dans chacun de ces espaces, on peut déterminer des repères (une origine et un système de coordonnées).

- Le **repère de référence** est **MNI** du nom de l'institut de neurologie de Montréal (Evans *et al.*, 1993). Son origine est située à la commissure antérieure et sa base de vecteurs donne l'orientation de l'espace selon le système de coordonnées de l'espace de Talairach et Tournoux (1988). Les dimensions sont données en millimètres.
- D'autres repères sont utilisés et sont appelés **repères relatifs ou originels**. Ils sont définis par les constructeurs en fonction d'aspects pratiques de conception...

Les différents cas

En fonction des données des modules différents doivent être utilisés. Quatre cas peuvent se présenter. Pour chaque sujet :

Tableau 3.2 Les différents cas de recalage multimodal

		Images anatomiques	
		Oui	Non
Enregistrement Brainsight™	Oui	**Cas 1**	**Cas 3**
	Non	**Cas 2**	**Cas 4**

- *Résolution cas 1* : La procédure de base s'applique, cf. figure 3.9. Elle consiste à ramener l'image anatomique T1 et les positions des sources et des détecteurs dans un même espace. SPM permet de calculer la transformation qui permet de passer de l'espace rigide à l'espace normalisé. On utilise les positions des fiducies (ou points anatomiques) pour calculer la transformation permettant de projeter les positions des embouts des fibres des sources et des détecteurs sur la surface de l'image *template*.
- *Résolution cas 2* : Il faut déterminer la position des sources et des détecteurs dans l'espace normalisé. Pour cela, la méthode la plus simple est de réaliser l'enregistrement Brainsight™sur la tête d'un sujet dont on a déjà l'image anatomique. On réalise le recalage multimodal avec les données de ce sujet, dit *sujet*0. On utilise les positions normalisées ainsi calculées directement dans la matrice `NIRS` des sujets dont on n'a pas l'enregistrement Brainsight™. On peut alors utiliser la transformation non linéaire pour ramener les positions des embouts des sources et détecteurs dans l'espace du sujet.
- *Résolution cas 3* : L'image anatomique du sujet est remplacée par la template T1. On est alors ramené au cas 1.

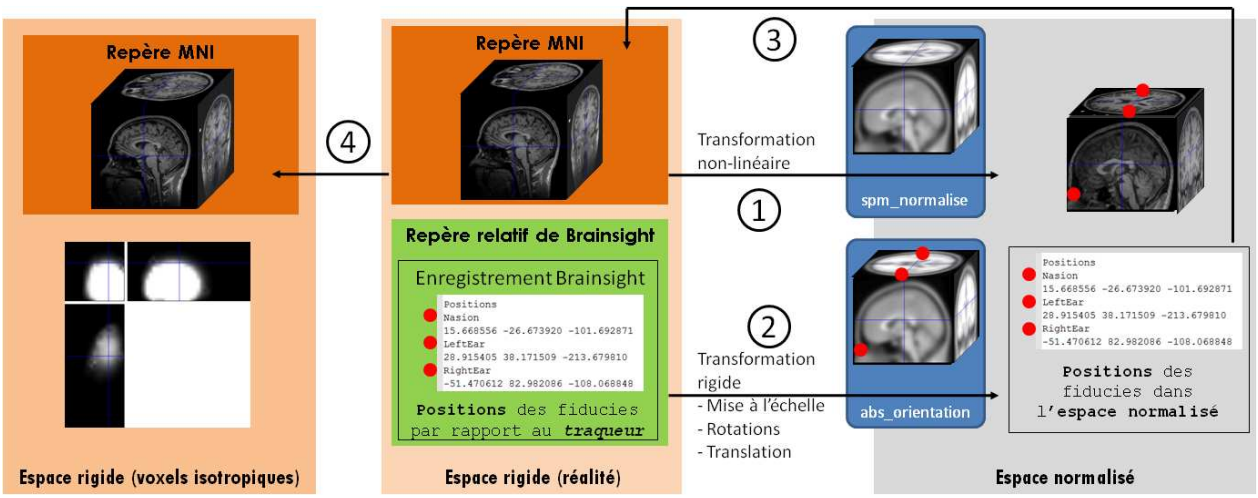


Figure 3.9 Procédure de recalage multimodal. Les chiffres dans les ronds indiquent la séquence des étapes. On commence par calculer la transformation non linéaire permettant de projeter l'image de chaque sujet dans l'espace normalisé (1). On calcule de manière indépendante la transformation rigide qui permet de passer de l'espace de Brainsight^{TM}à celui normalisé (2). En utilisant la première transformation, on peut donc obtenir les positions des sources et détecteurs repérés par Brainsight^{TM}sur l'image du sujet (3). Enfin, après des transformations adaptées, on aboutit aux espaces choisis pour les simulations Monte-Carlo (4).

– *Résolution cas 4* : L'image anatomique du sujet est remplacée par la template T1. On est alors ramené au cas 2.

Acquisitions

La volonté de standardiser les analyses et l'utilisation systématique de la toolbox a exigé de rajouter des manipulations annexes à l'acquisition de SPIR en éclairage continu. Ainsi le schéma le plus complet d'une acquisition est le suivant :

1. Installation du casque sur la tête du sujet ;
2. Installation du repère Brainsight^{TM}à l'aide du bandeau élastique ou des lunettes ;
3. Execution de la tâche simultanément avec l'enregistrement SPIR en éclairage continu. Des auxiliaires permettent d'enregistrer les trigger indiquant le début de l'enregistrement et le temps d'apparition des différents stimuli. Chaque enregistrement est appelé *session* ;
4. Enregistrement de la position de chacun des embouts des sources et détecteurs à la surface du crâne et du point du système $10-20$ au dessus duquel sera placé la source du système de TRS ;
5. Eventuellement : Enregistrement en TRS avec sujet en état de repos ;
6. Eventuellement : Acquisition IRM avec séquence MPRAGE avec sujet en état de repos :

Dans certaines études, l'acquisition d'une image anatomique n'a pas été prévu dans le protocole. Parfois c'est l'enregistrement Brainsight^{TM}qui n'a pas été réalisé. Des modules spécifiques ont été conçus afin de pouvoir traiter ces données malgré tout (selon les cas étudiés à la section 3.2.2). Pour compenser l'absence de certaines données, on utilise les *templates* définis précédemment. L'effet sera une perte de précision.

3.2.3 Comment déterminer la nature des tissus traversés : la segmentation

La boîte à outils `Newsegment` de SPM est à la base de la segmentation utilisée dans NIRS10. Elle fournit six volumes de même taille et mêmes caractéristiques [13] que le volume choisi en entrée. Chaque voxel est considéré comme une variable aléatoire qui prend des valeurs entières comprises entre 1 pour la matière grise et 6 pour l'air. Chacun des six volumes donne ainsi la probabilité que chaque voxel prenne la valeur correspondant à la couche considérée, voir figure 3.10. La somme des probabilités d'appartenance de chaque voxel à chacune des six couches est donc très logiquement égale à 1.

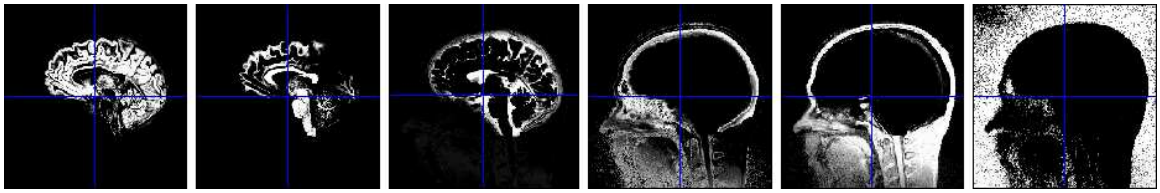


Figure 3.10 Probabilités des voxels d'appartenir à chacune des six couches. De gauche à droite : la matière blanche (nommée $c2$), la matière grise ($c1$), le CSF ($c3$), l'os ($c4$), la peau ($c5$) et l'air intra ou extra crânien ($c6$).

Ces cartes sont souvent bruitées et donc inutilisables directement pour y lancer les simulations de Monte Carlo qui exigent qu'il n'y ait aucun voxel d'air dans le volume de la tête. La principale difficulté se situe à l'interface entre la peau et l'air : cette surface doit être lisse. De plus, il arrive de manière assez courante, que des petits volumes de voxels présentent des fortes probabilités d'appartenir à une certaine couche alors qu'il est clair *à la vue des images* qu'ils n'en font pas partie. C'est cette simple remarque qui a guidé la programmation de l'algorithme de traitement de la couche de peau : tenir compte de l'information spatiale à l'échelle du volume.
Sur la figure 3.10, on voit une première tâche erronnée à la quatrième vignette en partant de la gauche ($c4$) indiquant une probabilité grande pour que des voxels d'air à l'extérieur de la tête soit considérés comme de l'os et une seconde tâche à la cinquième vignette en partant de la gauche ($c5$) donne une forte probabilité pour des voxels situés dans le CSF d'être de la peau.

C'est la raison de l'existence du module `nirs_run_MCsegment` de NIRS10. Outre le lissage de la couche de peau, il crée un volume contenant l'information des six volumes : la valeur de chaque voxel de cette dernière image correspond à la couche à laquelle le voxel appartient. Certaines des manipulations réalisées sur les images, comme le lissage par exemple, modifient

13. Les caractéristiques sont : l'origine des axes, leur orientation, la taille des voxels, le type des données.

la valeurs des probabilités. Après chacune de ces modifications, le code normalise à nouveau les probabilités afin que la somme des probabilités d'appartenance d'un voxel à chacune des couches soit toujours égale à 1, cf. figure 3.11.

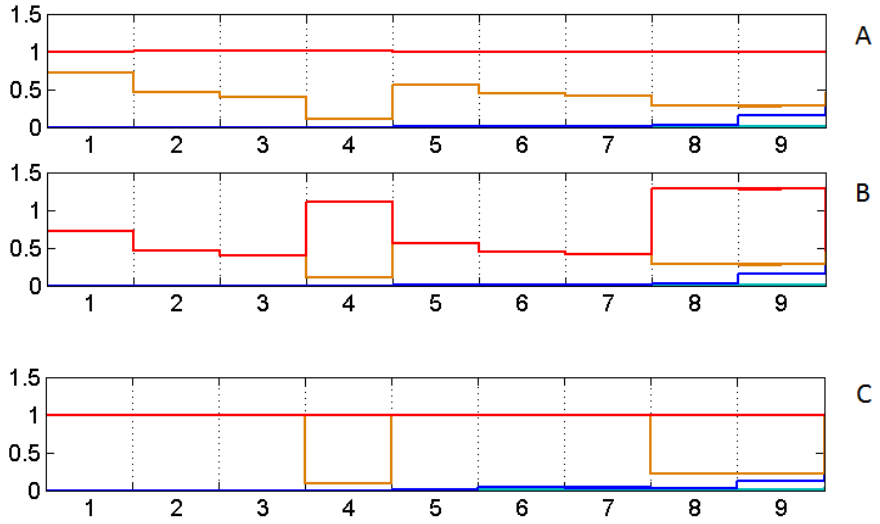


Figure 3.11 Chaque voxel peut être considéré comme une variable aléatoire prenant des valeurs entières comprises entre 0 et 6. Sur l'ensemble des tracés (A-C), sont représentées les probabilités des voxels d'appartenir aux différentes couches (en fait, la valeur de la probabilité est obtenue en mesurant l'écart vertical entre deux tracés de couleurs différentes). Le code de correspondance est : rouge/peau, orange/os, bleu/CSF et vert/matière grise. (A) donne la probabilité associé à chacune des valeurs pour neufs voxels pris au hasard dans un volume. (B) donne les probabilités après traitement sur l'image de peau : on voit que les probabilités d'appartenir à la peau ont été binarisées (les voxels 4, 8 et 9 sont considérés comme appartenant à la peau (leur probabilité d'appartenir à la peau est fixée à 1) alors que les autres appartiennent à la couche d'os (leur probabilité d'appartenir à la peau est fixée à 0)). Après normalisation, on retrouve une somme des probabilités égale à 1 sur l'ensemble des couches (C).

On peut décrire l'algorithme de la manière suivante :

Traitement particulier de la peau pour renforcer la part d'information spatiale à l'échelle du volume dans la valeur des probabilités de chaque voxel d'appartenir à la peau.

1. Les probabilités d'appartenance à la peau de certains des voxels erronnés sont très élevées : entre 0.5 et 0.9. Un filtrage gaussien assez puissant permet de garder les faibles fréquences spatiales. Les zones erronnées prenant souvent la forme de fines couches sont donc fortement affectées alors que les parties épaisses de peau sont conservées. Par ailleurs, la couche de peau est épaissie de sorte qu'elle englobe parfois ces zones erronnées.
2. Afin de réétalonner l'échelle des probabilités, on prend le carré des probabilités, ce qui écrase l'ensemble de probabilités (on rappelle que les probabilités sont inférieures à 1) sauf les plus proches de 1 qui restent quasi-inchangées. Cette image obtenue sert de pondération : elle indique la vraisemblance de la valeur de la probabilité de chaque voxel d'appartenir à la peau (probabilité qu'un voxel appartienne à la peau sachant la géométrie générale des couches).
3. Cette image est multipliée point à point à l'image brute.
4. Cette dernière image est ensuite traitée avec un filtre médian et seuillée à l'aide de la méthode d'Otsu. Un masque binaire de la couche $c5$ est ainsi obtenu.

Une fois la couche de peau traitée, on doit déterminer pour chaque voxel à quelle couche il appartient. Les étapes sont donc les suivantes :

1. Normalisation des probabilités suite au traitement effectué sur la couche $c5$, cf. figure 3.12 et encadré précédent.
2. Calcul du masque de la tête pour discriminer les voxels qui appartiennent à la tête (sommation des couches et bouchage de trous).
3. Discrimination des voxels d'air situés dans la tête (air se trouvant dans les sinus).
4. Tri pour reconstruire une seule image dans laquelle les voxels ont pour valeur la couche à laquelle ils appartiennent :

   - Les voxels appartenant au masque de la tête sont affectés à la couche à laquelle ils ont la plus grande probabilité d'appartenir à condition que cette valeur soit suffisamment grande.

   - Si aucune des probabilités n'est suffisamment grande, les voxels sont affectés en fonction de leur voisinage. Ils appartiennent à la couche la plus représentée dans un petit volume les entourant. Si cette méthode ne permet pas un classement, on augmente la taille du voisinage et on leur attribue la valeur de la couche la plus présente.

Dans ce code, on calcule aussi la covariance d'appartenir à une certaine couche. Ceci sera utilisé ensuite à l'étape de résolution du problème inverse dans le cadre de la méthode ReML et ReML spatio-temporel.

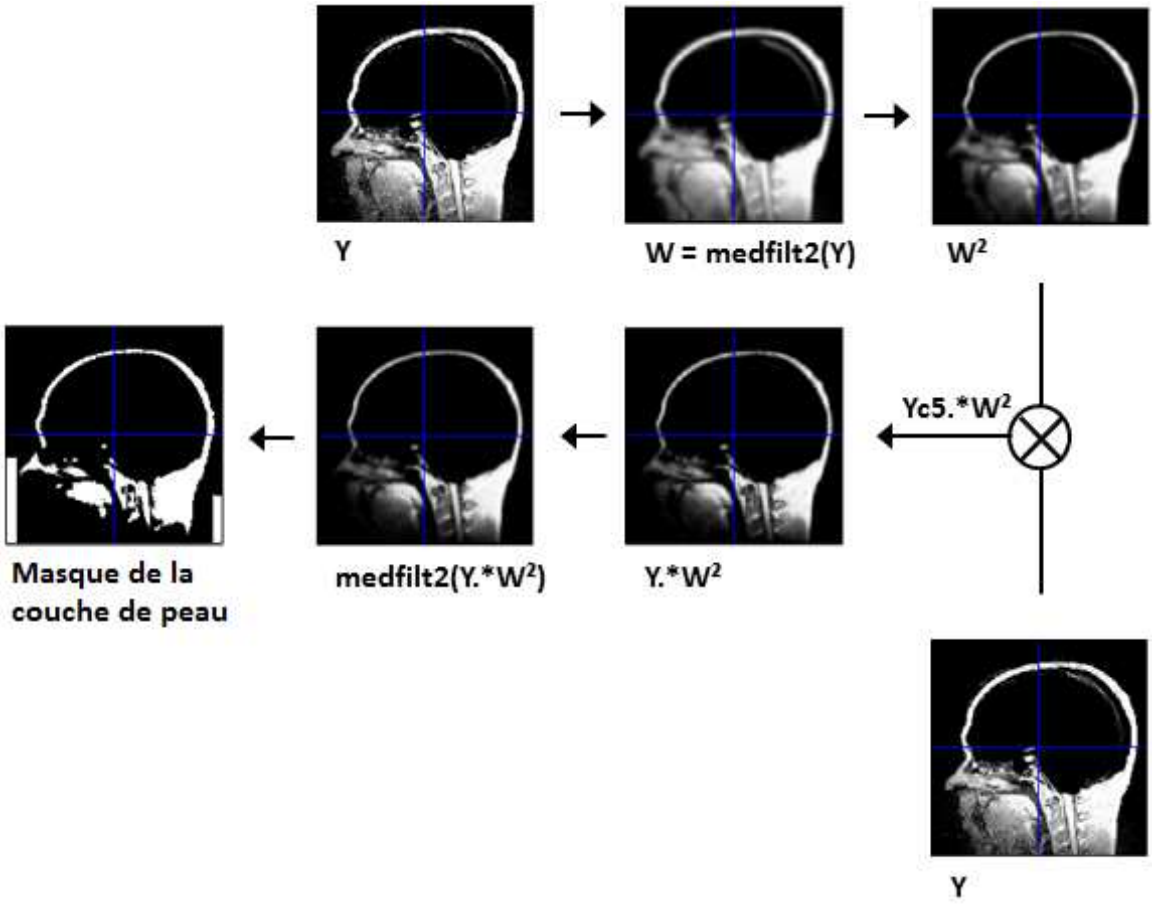


Figure 3.12 Illustration du traitement appliqué à l'image de la peau.

3.3 Objectif 3 : Validation de l'évaluation du facteur de chemin optique différentiel (DPF)

3.3.1 Comment calculer le DPF : la théorie

Tel que vu brièvement dans la section 3.1.2, le DPF, noté D, se définit comme le rapport du chemin suivi par les photons émis par la source s et détectés par le détecteur d et la distance entre ces deux points mesurée à la surface de la tête. On remarque que $D_{s,d}$ dépend de μ_a, $\Delta\mu_a$ et μ_s au travers de $< L >_{s,d}$. Chaque paire source-détecteur devrait ainsi avoir sa propre valeur.

$$D_{s,d} = \frac{< L >_{s,d}}{d(s,d)} \tag{3.66}$$

Revenons sur $< L >_{s,d}$. Définie comme l'espérance de la longueur de chemin optique suivi par l'ensemble des photons émis par la source s et détectés par le détecteur d, cette distance peut aussi être évaluée à partir de l'espérance du temps de vol de ces mêmes photons. C'est d'ailleurs de cette manière que les articles de Sassaroli et Fantini (2004) et de Duncan *et al.* (1996) la définissent. Cela suppose que les variations de la vitesse de la lumière dans les tissus dûes aux variations en μ_a et μ_s sont négligeables.

Le DPF dans le cadre des simulations Monte Carlo

Dans notre cas, nous utilisons les simulations de Monte Carlo pour évaluer la propagation des photons dans la tête. Chacun des algorithmes de MCX ou tMCimg fournissent dans leurs fichiers d'histoire (respectivement "`.mch`" et "`.his`") la longueur parcourue dans chacune des couches des images anatomiques, le nombre d'événements de diffusion et le numéro du détecteur qui a recueilli le photon.
Nous avons adapté la méthode de calcul proposée dans (Hiraoka *et al.*, 1993) qui utilise un algorithme de simulation Monte Carlo, même si le code y est différent de ceux qui sont utilisés dans NIRS10. On se place dans un milieu hétérogène décrit sous forme de couches, elles-mêmes homogènes. La segmentation réalisée sur les images anatomiques d'IRM nous permettent d'obtenir six couches distinctes comme vu à la section 3.2.3.
Dans chacune de ces couches, on peut définir le chemin optique partiel, P_i. Nous nous placerons dans le cas d'une seule paire source-détecteur mais, pour ne pas alourdir les notations, nous ne préciserons pas les indices (s, d) pour P_i, ΔOD, $< L_i >$ et D.

$$P_i = c_i < t_i > = < L_i > \quad \text{avec} \quad \Delta OD = \sum_{i=1}^{6} < L_i > \Delta\mu_{ai} \tag{3.67}$$

Comment traduire ces relations dans le cas des simulations de Monte Carlo où l'on lance un nombre fini de photons ? Dans ce cas on ne peut qu'évaluer $< L >$ avec les chemins optiques parcourus par le nombre finis de photons lancés.

$$P_i = < L_i > = \frac{\sum_{p \in photons} L_i(p) W_p}{\sum_{photons} W_p} \tag{3.68}$$

avec W poids de chacun des photons. Le rapport réalise une moyenne pondérée : les photons qui parcourent des distances très importantes sont moins pris en compte que ceux qui parcourent des distances plus courtes.

$$W_p = W_0 exp\Big(- \sum_{i=1}^{6} \mu_{ai} L_i(p) \Big) \tag{3.69}$$

avec W_0 poids des photons détectés dans le cas d'un milieu non absorbant et qui est égal à 1 s'il n'y a ni réflexion, ni refraction à l'interface entre peau et air.

On a alors

$$D = \frac{\sum_i P_i}{d(s, d)} \tag{3.70}$$

3.3.2 Méthodologie de l'étude

Le DPF est calculé en utilisant les données prises pour les études de Michèle Desjardins et Claudine Gauthier. Pour ces deux études en effet, un total de quarante quatre sujets était disponibles avec une image anatomique et des enregistrements en TRS. L'utilisation d'un template pour la géométrie des sources et des détecteurs a servi à donner toutes les

informations nécessaires à NIRS10. A l'étape du recalage multimodal, c'est donc la méthode de résolution du cas 2 qui a été utilisée.

L'enjeu de cette étude est double. Comme nous l'avons vu dans la revue de littérature, l'article de Duncan *et al.* (1996) fait l'unanimité actuellement. Tel qu'indiqué dans l'introduction à la section 1.5.3, trois hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer la variation du DPF avec l'âge. La première est que la morphologie des couches est prépondérante. Dans ce cas, la valeur des coefficients d'absorption et de diffusion importe peu et on devrait obtenir des différences entre sujets en fonction de leur âge.
L'autre hypothèse soutient que les différences observées dans la valeur des DPF est liée aux concentrations de base en HbO et HbR, cela influe directement sur la valeur des coefficients μ_a et μ_s. Dans cette seconde hypothèse, on tentera de voir comment une modification de ces valeurs, influe sur le DPF pour une morphologie fixée. Enfin, on pourrait penser que la modification des caractéristiques des tissus pourrait avoir un effet sur les coefficients d'absorption et de diffusion des différents tissus (variations des concentrations en HbO et HbR exclues).

Nos résultats sont comparés avec ceux de Paul Olivier Leclerc qui a réalisé un système de TRS. Un *template* de la structure portant les embouts des fibres optiques a été réalisé en utilisant à nouveau la méthode de résolution du cas 2. Une fois cette étape préliminaire réalisée, des simulations ont été lancées afin de comparer les résultats avec l'expérience.

CHAPITRE 4

MODIFICATIONS DU FACTEUR DE DIFFUSION PARTIEL AVEC L'ÂGE EN IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE

Ce chapitre contient l'article soumis au *Journal of Biomedical Optics* et qui peut être considéré comme un des aboutissements de ce projet de maîtrise. En effet, la plus importante partie du travail accompli pendant ces deux années de recherche (et celle qui a nécessité le plus de temps et de soins) est constituée d'un livrable : le code Matlab de NIRS10. Joindre l'ensemble du code aurait été sans intérêt. Seule l'utilisation de la boîte à outils permet d'évaluer les possibilités que celle-ci offre.

4.1 Présentation de l'article

Afin de pouvoir mener des comparaisons en SPIR en éclairage continu entre des populations jeunes et âgées, une correction *a priori* des données s'impose. Dans le but d'obtenir un tel modèle du vieillissement du cerveau, cet article traite principalement des différences observées dans les valeurs du DPF en fonction de l'âge des sujets.
Il a intégré des mesures expérimentales en TRS et des simulations Monte-Carlo précises faisant appel à des images d'IRM anatomique segmentées. Pour la première fois, des valeurs du DPF sont proposées jusqu'à l'âge avancé de 72 ans.
Les résultats semblent montrer que les facteurs les plus influents sont les propriétés des tissus et non pas les différences anatomiques. Les mesures du DPF en TRS corrèlent avec les simulations Monte-Carlo et montrent que dans le cortex préfrontal, l'augmentation de la valeur du DPF est faible avec l'âge.

4.2 Changes in diffusion path length with old age in diffuse optical tomography

Clément Bonnéry[a], Paul-Olivier Leclerc[b], Michèle Desjardins[a], Rick Hoge[b], Louis Bherer[c], Philippe Pouliot[a,d] and F. Lesage[a,d]
[a] Department of electrical engineering, Ecole Polytechnique Montréal, Québec, Canada
[b] CRIUGM and Department of Physiology and Biomedical Engineering, University of Montreal, Québec, Canada
[c] UQAM and CRIUGM, Montréal, Québec, Canada
[d] Research center, Montréal Heart Institute, Montréal, Québec, Canada

Keywords: Diffuse Optical Tomography, Aging, Time-Domain Optical Imaging, MRI

4.3 Abstract

Diffuse optical near infrared imaging is increasingly being used in various neurocognitive contexts where changes in optical signals are interpreted through activation maps. Statistical

population comparison rely on the relative homogeneous distribution of measurements across subjects in order to infer changes in brain function. In the context of diffuse optical imaging, changes in tissue properties and anatomy with age provides additional confounds. Few studies investigated these changes with age. Duncan et al. measured the so-called diffusion path length factor (DPF) in a large population as a function of age but did not explore beyond the age of 51. With increasing interest in studying the geriatric population with optical imaging, we studied changes in tissue properties in young and old subjects with both MRI-guided Monte-Carlo simulations and time-domain diffuse optical imaging. Our results, measured in the frontal cortex, show changes in DPF that are much smaller than previously measured by Duncan et al. in a younger population and that are consistent between simulations and experimental measures.

4.4 Introduction

Diffuse optical imaging has been used to study the temporal and spatial activity in the brain (Gratton et al., 2005). Near infrared spectroscopy takes advantages of light absorption, which can be linearly linked to changes in chromophore concentrations in the tissue of interest since absorption is dominated by water, oxy- and deoxyhemoglobin in the near infrared. In continuous-wave near infrared spectroscopy (CW-NIRS), continuous monochromatic light emitted by sources located at the surface of the scalp, is both scattered and absorbed by cortical tissues and superficial tissue layers so that change in measured intensities can provide information about cerebral hemodynamics from surface measurements. However, due to its inability to separate absorption and scattering and to provide absolute measures of optical parameters, CW-NIRS is unable to provide quantitative values of hemoglobin (Boas et al., 2001). Thus assumptions are required about tissue properties.

As with other hemodynamic techniques, neuronal activation is indirectly monitored through the neurovascular coupling (Villringer and Dirnagl, 1995). Following neuronal activity, possibly due to local information processing, a local hemodynamic response occurs enhancing the supply in oxyhemoglobin and glucose and the removal of carbon dioxide. The hypothesis of linearity between neural and hemodynamic changes, associated with accurate measures of the latter can be used to generate activation maps, akin to the ones developed in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) (Friston et al., 2007). Recent work towards robust statistical parametric mapping for NIRS provided a framework to compare groups and populations based on measured responses (Ye et al., 2009). Further advances using multimodality to provide anatomical a priori information extended early topographical studies to 3D tomographic reconstruction of activity in both space and time (Abdelnour et al., 2010, 2009).

The progress in data analysis and the instruments portability, flexibility and minimal invasiveness led to increased interest in finding clinical scenarios where CW-NIRS could be applied. The elderly population presents easy access to the brain as they have pale or even no hair and benefit from the non-invasiveness of the technique. In the context of cognition and aging neuroscience studies, CW-NIRS has been used to investigate focalisation and lateralisation of brain activity (Schulte et al., 2009; Prakash et al., 2009; Cabeza et al., 2002; Cabeza, 2002).

With aging, changes in the measured hemodynamic response, and associated activation

maps, are related to changes in neuronal processing but also to modifications of physiology with respect to age. There is evidence that cerebral blood flow and cerebral oxygenation decrease (Ances et al., 2009; Bentourkia et al., 2000) and that the capability to respond to strong demand in oxygen declines (Mehagnoul-Schipper et al., 2002). In (Leveque et al., 1984), Leveque et al. conjured up the idea that capillary circulation could collapse in the skin around 60 years inducing the strong changes in light propagation properties in skin observed at the same age. Other changes associated with the process of normal aging are associated with anatomy: bones become more porous (Dequeker, 1975) whereas elasticity properties of the skin decline. Both are thinning even if there is no consensus about the age from which this phenomena affects the skin. Some authors claim it could begin around 45 years (Leveque et al., 1984).

The above changes in the properties of tissues and how they interact with light may affect CW-NIRS observations. Whereas long term/life time evolution of light absorption are of interest as they contain information about hemodynamics, such evolution of the diffusion properties can bias measurements and ensuing statistical analyses comparing young and old populations. The simplest formulation to characterize these changes is the modified Beer Lambert law, Eq. (4.1), where d is the distance separating the source and the detector, I/I_0 describe the intensity changes with respect to baseline, $\Delta\mu_a(\lambda)$ the associated change in absorption (at illumination wavelength λ) and $D(\lambda)$ the differential pathlength factor, i.e. the term correcting the pathlength value so that the Beer-Lambert law can be applied to turbid media such as biological tissues:

$$I/I_0 = \exp(-dD(\lambda)\Delta\mu_a(\lambda)). \tag{4.1}$$

Formally, the coefficient $D(\lambda)$ is defined as a function of $\overline{\langle L\rangle}$, the "mean average path length" of detected photons over the range of absorption coefficient from μ_{a0} to $\mu_{a0} + \Delta\mu_a$ (Sassaroli and Fantini, 2004).

$$D(\lambda) \overset{def}{=} \frac{\overline{\langle L\rangle}}{d} \quad \text{with} \quad \overline{\langle L\rangle} = \frac{1}{\Delta\mu_a}\int_{\mu_{a0}}^{\mu_{a0}+\Delta\mu_a} \langle L\rangle d\mu_a'. \tag{4.2}$$

The relation (4.2) shows that $D(\lambda)$ depends on a large number of parameters: heterogeneity of the tissues, scattering and absorption coefficients which are dependent on the anatomy and the local tissue hemoglobin concentration. Other important factors influencing the DPF are the wavelength and source-detector distance since both will impact where detected photons will travel.

A power law between the DPF and the age of the subjects ranging from 1 day old to 50 years old has been empirically established previously by Duncan et al. (Duncan et al., 1996) using intensity modulated optical spectrophotometer measurements in 283 subjects. In that work, the setup consisted of a single source and detector pair placed on the left side of the forehead just below the hairline (for adults). Even if Duncan et al. specified that DPF estimations showed important variance among subjects belonging to the same age bin, the high repeatability of the measures on the forearm -0.8 %- has won unanimity among the NIRS community. However, by current standards, the oldest subjects acquired in this study remain young. Changes in anatomy and physiology described above with aging are expected to appear later in life and measured data evaluating the DPF in older subjects is lacking.

Assessing the validity of the power law beyond 50 years is required in view of the increasing number of NIRS aging studies.

A separate question is to identify the main causes for the observed changes in the DPF. Several studies have demonstrated the prominence of the cerebrospinal fluid (CSF) layer in modulating the value of the DPF. With Monte Carlo simulations and experiments on phantoms, Okada et al. (Okada et al., 1997) have shown a large influence of CSF on the DPF estimations in both simulations and in measures. The specific impact of the value of scattering coefficient, μ_s, in that layer has also been studied: As long as the inverse of the coefficient is larger than the average thickness of the CSF layer, its value does not have a large influence on the results as was demonstrated with Monte Carlo simulations in (Custo et al., 2006). However, the CSF thickness is variable around the head, as a result the position of sources and detectors is of prime importance just as are source-detector distances (Okada et al., 1997; Custo et al., 2006). Observations show that the DPF increases until source-detector distances reach around 2.5 cm and then nearly stabilizes. In contradistinction, sulci geometry and grey and white matter boundaries are not expected to have much influence on the DPF (Okada et al., 1997). Thus measuring the DPF at multi-distances may be required for accuracy.

With aging, two main factors should modulate the DPF: First, the morphology changes, e.g. brain shrinkage (Giorgio et al., 2010; Salat et al., 2004) will impact measures. Second, changes in skin and skull properties are also expected to modulate the DPF. The high variability of the DPF among subjects of the same age supports the hypothesis that morphology and optode placement has a key role in the DPF. Our primary goal in this work, was to extend Duncan et al.'s findings and study the DPF up to 70 years of age, contributing experimental data to support aging NIRS studies, using two methods: time-domain measures and simulations. Realistic head models using individual anatomical MRIs and Monte-Carlo simulations are used to evaluate the impact of layer geometry on DPF changes. Separately, measures using time resolved spectroscopy acquisitions (TRS) at multi-distances are performed. Separate simulations are also performed to test the influence of layer thickness (other than CSF) and optical coefficients on phantoms. Results confirm a slight increase of the DPF with age, showing that Duncan's result can be extended to older adults. We also show a larger dependence of these estimations on optical coefficients than on geometry.

4.5 Methodology

Forty-three healthy adult right-handed volunteers participated in this study, divided in two age groups: 19 young adults (age 24.4 ± 2.5, 10 females) and 23 older adults (age 67.6 ± 2.9, 17 females). In either age group, there was no significant difference between the ages of the males compared to those of the females (2-sampled t-test, $P > 0.1$). Exclusion criteria included any history of neurological, cardiovascular or respiratory disease, color-blindness, functional analphabetism, smoking, drug or alcohol problem, signs of early dementia as assessed by the Mini-Mental State Examination, and any serious contraindication to MR imaging. This study was approved by the institutional review board of the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (UNF/CRIUGM) and that of École Polytechnique de Montréal. Written consent was obtained from all subjects prior to the study. Subjects underwent two

tests on the same day described in the next sections.

4.5.1 Time domain spectroscopy (TRS)

The TRS system consists of four pulsed lasers operating at 690, 750, 800, and 850 nm and four single-photon counting avalanche detectors (SPADs). Whereas all the four lasers are illuminating the same optical fiber, each of the SPADs are connected to a different fiber that collects the light. As shown on Fig. 4.1, the source and the four detection fibers were fasten to a rubber patch placed on the left side of the forehead of each subject, the source positioned above the Fp1 point of the 10-20 system. Source-detector distances were respectively 10, 15, 25 and 30 mm.

The experiment took place in a dark room to reduce the SPADs noise. The subjects were seated on a comfortable chair and were asked to stay calm during the acquisition. Photons were collected for a period of 5 min to generate sufficient statistics. The fitting procedure used a nonlinear optimization routine (MATLAB function lsqcurvefit) with parameters μ_a, μ_s, and an amplitude factor to get the best fit of the theoretical model for a homogeneous medium to the experimental temporal point spread functions (TPSFs). The 16 TPSFs (four distances times four wavelengths) were fit individually with a homogeneous model with the same three parameters: μ_a, μ_s, and the amplitude factor.

To extract optical parameters (μ_a, μ'_s) for each wavelength, each theoretical TPSF function of the medium was convolved with the experimental instrument response function (IRF) before comparison with the experimental TPSF. Finally, hemoglobin concentrations were recovered by inverting Eq. (4.3) with a least-square fit for the only layer of this homogeneous model. We assumed that all the tissues contained 70% of water.

$$\begin{pmatrix} \mu_a(\lambda_1) \\ \mu_a(\lambda_2) \\ \mu_a(\lambda_3) \\ \mu_a(\lambda_4) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon^{\lambda_1}_{HbO_2} & \epsilon^{\lambda_1}_{HbR} & \epsilon^{\lambda_1}_{H_20} \\ \epsilon^{\lambda_2}_{HbO_2} & \epsilon^{\lambda_2}_{HbR} & \epsilon^{\lambda_2}_{H_20} \\ \epsilon^{\lambda_3}_{HbO_2} & \epsilon^{\lambda_3}_{HbR} & \epsilon^{\lambda_3}_{H_20} \\ \epsilon^{\lambda_4}_{HbO_2} & \epsilon^{\lambda_4}_{HbR} & \epsilon^{\lambda_4}_{H_20} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_{HbO_2} \\ C_{HbR} \\ C_{H_20} \end{pmatrix}. \tag{4.3}$$

The following formula from (Choi et al., 2004) was used to compute the DPF from TRS:

$$D(\lambda) = \frac{1}{2}\Big(3\frac{\mu'_s}{\mu_a}\Big)^2\Big(1 + \frac{1}{d[3\mu'_s\mu_a]^{1/2}}\Big)^{-1}. \tag{4.4}$$

4.5.2 Magnetic resonance imaging

The data was acquired on a Siemens Trio 3T system. The anatomical image was a T1-weighted MPRAGE sequence with isotropic resolution of 1 mm^3 on a 256x256 matrix, TE/TR/FA = 2.98ms/2300ms/9^o. For the young adults (N=19), an iPAT GRAPPA acceleration factor of 2 was used to decrease acquisition time.

4.5.3 Monte Carlo simulations

Simulations on phantoms

A numerical phantom consisting of a planar-parallel volume with 5 plane-parallel layers was designed. A particular set of layers thickness was considered as reference. These values

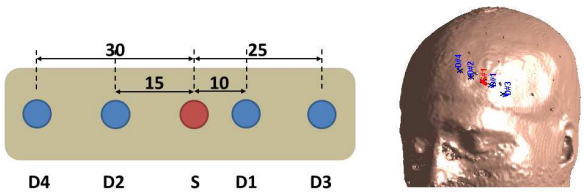


Figure 4.1 Plan of the TRS rubber patch (left side) and its positioning on one of the study's subjects head (right side). Source-detector distances are specified in millimeters.

were: 5 mm for scalp, 5 mm for skull, 2 mm for CSF and 4 mm for grey matter. Those values were chosen as they corresponded to the reference case in (Okada et al., 1997) and were in the ranges of values our measurement technique provided (see section 4.5.3).

This phantom had three purposes: First, it was used to assess the accuracy of the Monte-Carlo based thickness measurements described below. Second, layer thickness in the phantom associated with CSF, skull and scalp were successively changed to evaluate the effect of layer thickness on the DPF: either the thickness of the CSF, the skull or the scalp was changed while other thickness were kept unchanged to generate a total of eleven different thickness configurations. Finally, preliminary tests were run to evaluate the number of photons required in simulations so that the variance in the DPF between different simulations on the same phantom was kept low. Simulations showed that with 10^7 launched photons, the DPF variance was below 1%. In the following simulations, 2 10^7 photons were launched, an average of 3 $10^4 \pm 2$ 10^3 photons were detected.

Simulations on individual subject heads

NIRS10 toolbox and simulations We used the anatomical T1 image to generate the forward light propagation model. The MRI images were first processed by SPM8 (Friston et al., 2007). Segmentations were achieved by the 'NewSegment' toolbox and a home-made SPM-compatible toolbox hereafter referred to as NIRS10 (available upon request). The latter SPM toolbox was developed to process CW-NIRS data in the context of multimodal studies. Five tissues and air were segmented: grey and white matter, CSF, skull, scalp. While air is not a tissue, its low scattering properties were taken into account since simulations were done near the paranasal sinuses. To generate a measurement geometry in simulations, the neuronavigation system Brainsight (Rogue Research Inc., Montréal, Canada) was used to align T1 images from MRI and the patch holding the optical fibers for the TRS measurements in one subject. These positions were then mapped in normalized brain coordinates (using the MNI template), and positions of the source and detectors on each T1 subject images were then obtained after applying the non-linear transformation linking normalized and subject spaces.

The code Monte Carlo eXtreme (MCX) (Fang and Boas, 2009) was chosen to run the simulations. The code computes the partial pathlength followed by each photon in each layer of the head and indicates the detector involved. Moreover, it also provides the number of scattering events that each photon undergoes throughout its path inside the head. The method proposed by Hiraoka et al. (Hiraoka et al., 1993) was then used to compute the DPF

for each of the four source-detector pairs.

Thickness measurements From the history files accounting the pathlengths for each detected photon, an estimate of layers thickness can be obtained. A separate simulation was done where the anisotropy as well as absorption coefficient were set to 0 while the scattering coefficient was decreased to 0.005 in scalp, skull, grey and white matter. The source and the four detectors were considered successively as simulation photon sources. For each simulation, one voxel of white matter situated along the axis of the simulation source was changed into air so that MCX registered photons going through this particular voxel as detected. Only photons which did not undergo any scattering events were considered for this measure. The recorded partial pathlength were then used as a proxy for the respective thickness of the layers of scalp, skull and CSF. While indirect, this measure facilitated uniform evaluation of layer thickness across subjects without subjective human interaction. It was tested in the phantoms above and found to be accurate.

4.6 Results

4.6.1 Effect of layer thickness on Monte Carlo simulations

The five layer phantom is presented in Fig. 4.2A. Monte-Carlo based DPF estimations were done for both 10 mm and 30 mm source-detector distance. Fig. 4.2B show the effect of CSF thickness when varied between 1 and 4 mm with μ_s' =0.1 mm^{-1}. Fig. 4.2C and 4.2D show respectively the impact of the most superficial layers (scalp and skull) on the DPF as their thickness vary from 3 to 6 mm.

Results show an increase in the estimated DPF of the 30 mm distance channel with the thickening of scalp or skull but no significant effect with changes in CSF thickness (mean DPF 6.14 ± 0.02 for 690 nm and 5.24 ± 0.03 for 830 nm over the thickness range from 1 to 5 mm). With a source detector separation of 10 mm, the DPF is seen to be less sensitive to layer thickness. For this distance, the averaged largest difference in the DPF has a mean of 0.045 ± 0.003 for 690 nm and 0.032 ± 0.014 for 830 nm. These results show that with respect to changes in thickness, the longer distance pairs should be more sensitive while the short distance pair should see small changes as the DPF values are dominated by the first layer.

4.6.2 Effect of source or detector positions on Monte Carlo simulations

To assess the impact of optode positioning errors on simulations in realistic geometries, we computed DPF on all subjects by introducing an offset of 1 cm to translate the probe toward the right or the top of the head. Results are gathered in Fig. 4.3 for 690 nm and in Fig. 4.4 for 830 nm. No significant change was found between the different positions at 690 nm as well as at 830 nm despite mean DPF variations up to around 14%.

4.6.3 Estimation of layer thickness with respect to age

Layer thickness estimations from Monte-Carlo following the procedure described in section 4.5.3 were performed in phantom and proved the reliability of such method with simple

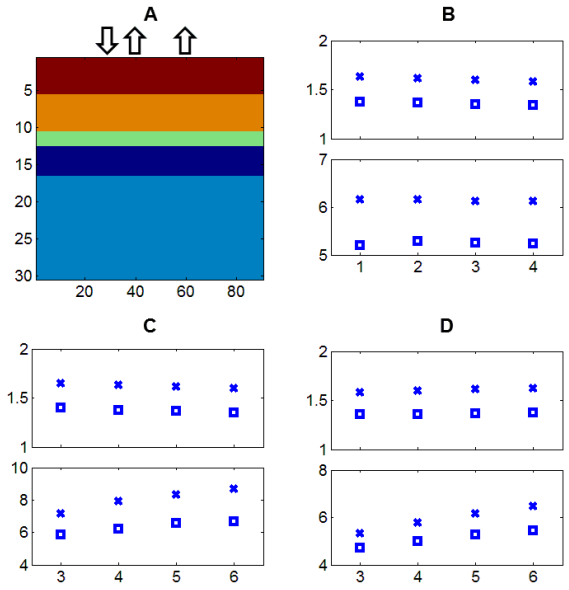


Figure 4.2 (A) One of the phantoms used for simulations, (B) effect of changes in CSF thickness (1-4 mm) on the DPF and (C), (D) effects of skull and scalp thickness respectively (3-6 mm) on the DPF. In (B-D), the top panels show results for the 10 mm source-detector distance, the bottom panel for the 30 mm pair. DPFs were computed for 690 nm (crosses) and 830 nm (squares).

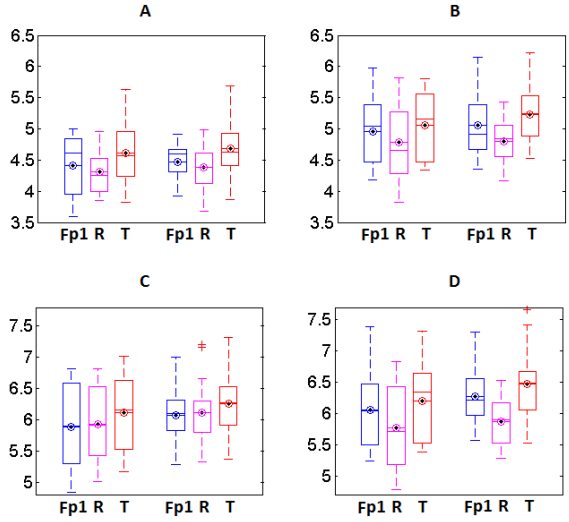


Figure 4.3 DPF at 690 nm for groups of young (left side of each subfigure) or old adult (right side of each subfigure) groups with Fp1 positioning (Fp1), offset to the right (R) or to the top (T) for each source-detector pairs S-D1(A), S-D2(B), S-D3(C), S-D4(D). The boxes extend to the first and third quartiles, central horizontal lines are the medians whereas the eyes represent means.

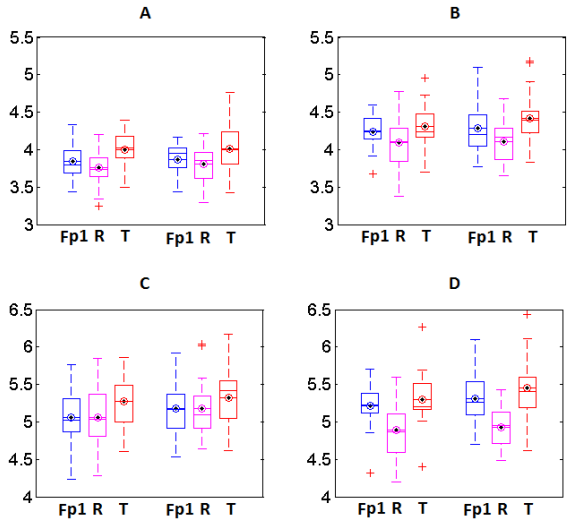


Figure 4.4 DPF at 830 nm for groups of young (left side of each subfigure) or old adults (right side of each subfigure) groups (see Fig. 4.3 for details)

geometry. It was thus used with T1 segmented images. Once the layers thickness were computed, these values were averaged over all the subjects and fiber positions. Fig. 4.5A thus displays the averaged layers thickness of the first three layers (CSF, skull and scalp) over all the fibers positions in young and old adults groups. This biggest range is found for the CSF thickness of old adults group and there is a total of three outliers in the young adults group. This arises from the particular lack of accuracy when CSF is segmented. Two sample t-tests indicate that no significative difference at the 5% significative level can be found inbetween total tissue thickness (between skin and brain surfaces) of young and old adults groups. The comparison of the average values in young and old adults groups shows that on average the brain is situated deeper in the head in the elderly.

4.6.4 DPF change with age

DPF estimates were computed both from measured data and from Monte-Carlo simulations based on individual MRIs. The rationale for this was to evaluate whether Monte-Carlo based estimations scaled with measurements which would form a basis for ongoing work in image reconstruction. A Monte-Carlo simulation is shown in Fig. 4.6, and a similar simulation was done for all subjects and source/detector positions resulting in a total of $N = 4 \times 42 = 168$ simulations per wavelength. Optical parameters used for these simulations are provided in Table I. Fig. 4.7 (690 nm) and Fig. 4.8 (830 nm) show the estimated values of DPF for all source-detector distances (S-D3) for both the TRS measurements and the estimations performed with Monte-Carlo simulations. In the case of the largest source-detector distance (Fig. 4.7 D and Fig. 4.8 D), results found by the heuristic formula developed by Duncan et al. (Duncan et al., 1996) is also overlaid on the data. Since the latter formula was found with a range ending at 50 years, we extrapolated above this age for the older subjects.

DPF evaluated with simulations were underestimated for both wavelengths and age when compared to TRS measurements or Duncan's values. This underestimation remained even

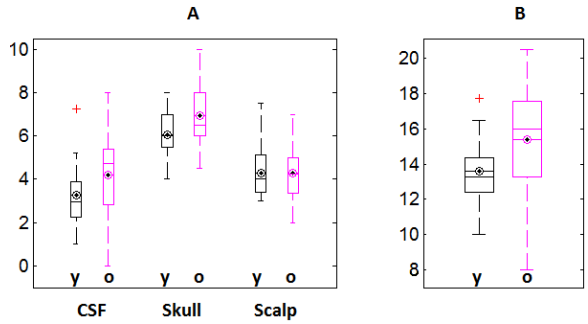


Figure 4.5 Computed thickness of CSF, Skull and Scalp averaged below the source and the four detectors on the TRS patch for young (y) or old adults (o) groups (A). These three thickness have been summed in order to obtain the depth of the brain inside the head (B) for young (y) and old adults (o) groups. The boxes extend to the first and third quartiles, central horizontal lines are the medians whereas the eyes represent means.

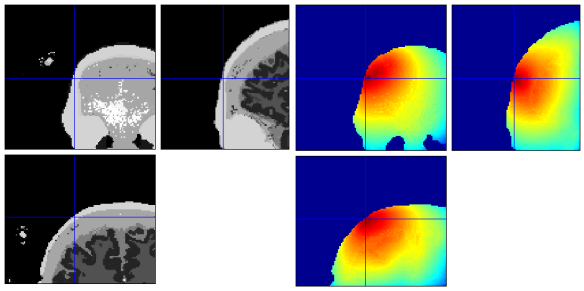


Figure 4.6 Monte-Carlo simulation in processed head. Sensitivity matrix is displayed on the right whereas the corresponding segmented anatomical image is on the left.

Table 4.1 Absorption and diffusion coefficients (mm^{-1}) from litterature used in Monte-Carlo simulations. Anisotropy was fixed to 0.9 in all layers and refraction index to 1.4.

		Scalp	Skull	CSF	GM	WM
690 nm	μ_a	0.0162	0.0103	0.0004	0.0182	0.0182
	μ_s	7.87	9.83	0.10	12.29	12.29
830 nm	μ_a	0.0199	0.0141	0.0026	0.0193	0.0193
	μ_s	6.47	8.43	0.10	10.88	10.88

when correcting for measured baseline values of μ_a and μ'_s. The offset was smaller with 690 nm than with 830 nm. The average over all the young and the old adults show that simulation DPF estimates show only a small increase. TRS measures show a larger increase with age but not in the range proposed by Duncan et al. signalling a potential plateau effect in older adults.

Two sample t-tests were carried out on young and old adults DPF. Results show no significant difference confirming the variability previously observed in Duncan et al. but p values were seen to decrease with the increase in source detector separation. Finally, to

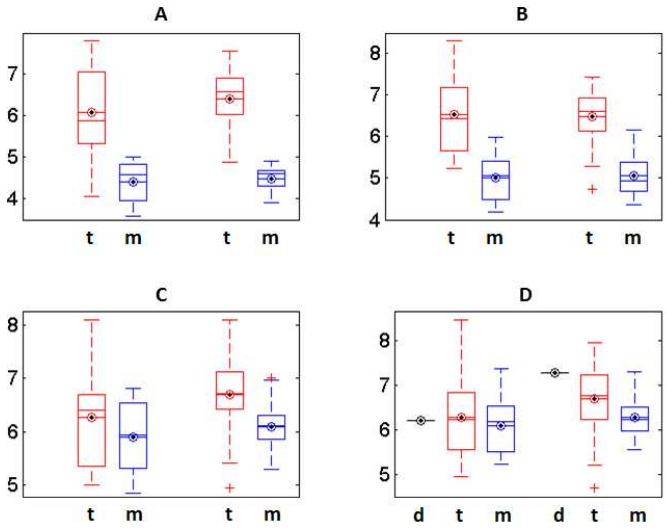


Figure 4.7 DPF at 690 nm measured with TRS (t), Monte Carlo simulations (m) for each source-detector pairs S-D1(A), S-D2(B), S-D3(C), S-D4(D) for young (left side of each subfigure) and old adults (right side of each subfigure) groups. Values proposed by Duncan et al. in (Duncan et al., 1996) with a source-detector distance of 4.5 cm (d) are also displayed with the TRS widest source-detector pair (D). The boxes extend to the first and third quartiles, central horizontal lines are the medians whereas the eyes represent means.

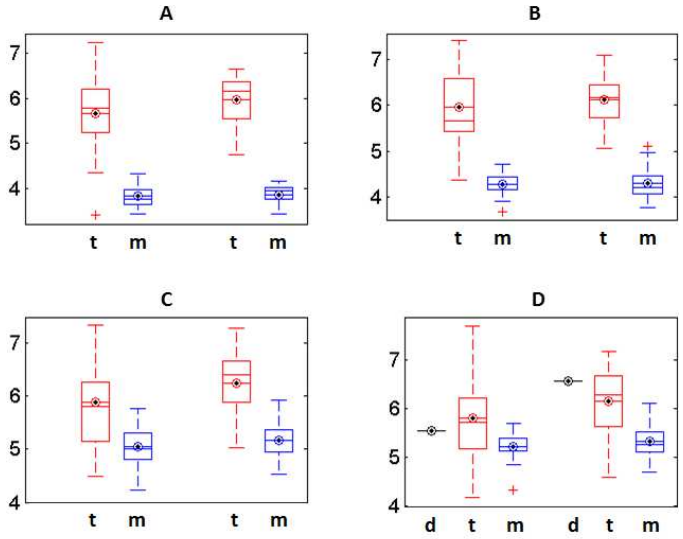


Figure 4.8 DPF at 830 nm measured with TRS (t), Monte Carlo simulations (m) for each source-detector pairs S-D1(A), S-D2(B), S-D3(C), S-D4(D) for young (left side of each subfigure) and old adults (right side of each subfigure) groups.(see Fig. 4.7 for details)

validate the hypothesis that the individual anatomy was the main driver of the observed

variability in the DPF, we computed in each case the value of the DPF as a function of the thickness of the first two layers (skin and skull) which were shown in simulations to affect the DPF. Table 4.2 shows the sum of standard errors (SSE) resulting from a linear regression between the thickness of the first two layers and the DPF. Results show that more than 90% of the variability was not explained by thickness suggesting that optical parameter changes may drive DPF values. Using individual parameters in Monte-Carlo simulations confirms this observation by increasing the residual variability while the simulation using literature optical properties (which only accounts for anatomy changes) showed very high correlation between DPF and first two layers thickness.

4.7 Discussion

This work measured DPFs in young and older adults using time-domain optical imaging and provided for the first time values of the DPF for a population over 51 years of age. Despite documented evidence on anatomical changes of the brain and modifications in physiology and tissues optical properties, data did not show significant deviations from the empirical law derived by Duncan et al. We observed a lower increase in the DPF than what was expected from the empirical law but high variability in our data did not allow to disprove it. This work thus confirms that extrapolating the empirical law in older populations is possible and would be expected to yield correct results.

Simulations showed that the main geometrical determinants of the DPF were mainly the first two layers of tissue: skin and skull. Clear changes were observed in Monte-Carlo estimations of the DPF with the thickness of those layers in long source-detector pairs. In short source detector pairs, very small variations were observed. In experimental measures, short pairs did show a small change with age suggesting a low dependence on layers thickness. However, in all pairs, experimental measures displayed a large intra-group variability (young vs old) which could not be explained by changes in anatomy. Indeed, when performing Monte-Carlo simulations with literature values of optical properties, the variability of the DPF across our anatomical scans was much lower than measured with TRS suggesting that anatomy alone is not sufficient to explain the large variability in the data. We performed separate simulations to test whether using scaled individual optical parameters would explain the variance observed in the data. It was observed that part of the increased variance was explained by the optical parameters. This suggests that changes in optical properties is the main determinant of the variability observed in values of the DPF. Vascularization, pigmentation and other factors are potentially larger causes of DPF changes than the anatomy.

The high variability of the DPF and the fact that it is left unexplained by an accurate depiction of the anatomy raises questions about the accuracy of tomography techniques in NIRS. Our Monte-Carlo simulations which are expected to be accurate did not explain the changes observed in the data and also systematically provided much lower values of DPF. Using Monte-Carlo based reconstructions and literature values of optical properties, even with a correct anatomy, is shown here to lead to systematic bias in the estimation of a simple measure, the DPF. How this bias will translate in studies of brain activation remains to be evaluated. Combining MRI and Optical imaging may yield some answers to these systematic biases.

A limitation of this study is the fact that optical parameters were computed using a

Table 4.2 Sum of squares due to error of linear regression of the DPF with respect to thickness of both skin and skull for 30 mm pair

	690 nm	830 nm
TRS	15.56	12.62
Monte-Carlo: measured optical properties	3.92	2.79
Monte-Carlo: literature optical properties	1.04	0.78

homogeneous model when estimated from TRS data. We previously used a two layer model to estimate parameters from the combined skin-skull-CSF first layer and a second brain layer (Gagnon et al., 2008). Since our simulations showed that the first two layers (skin and skull) were the most important and that the two layer model would be unable to distinguish optical properties for these layers, we found the more stable homogeneous fits to be a better choice. It also allowed a direct comparison with the work of Duncan et al.

4.8 Conclusion

In this work we extended the range of a previously measured empirical law for the diffusion pathlength factor and studied the main determinants of the variability of DPF in a population of young and old subjects. The results underline the difficulty to explain measured data in the absence of measures for each tissue layer optical properties, even with accurate light propagation models. It suggests a cautious approach to image reconstruction techniques associated with NIRS brain imaging.

Acknowledgements

This work was supported in part by the Minister of Economic Developpment, Innovation and Exportation (MDEIE), by the Emerging Team Grant Program of the Canadian Institutes of Health Research, by the Discovery Grant Program of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, by the Canadian Foundation for Innovation and by the Imaginc group at Ecole Polytechnique Montreal.

Bibliographie

Abdelnour, F., Genovese, C., Huppert, T., Nov. 2010. Hierarchical bayesian regularization of reconstructions for diffuse optical tomography using multiple priors. Biomedical Optics Express 1 (4), 1084–1103.
URL http://www.opticsinfobase.org/boe/abstract.cfm?URI=boe-1-4-1084

Abdelnour, F., Schmidt, B., Huppert, T. J., Oct. 2009. Topographic localization of brain activation in diffuse optical imaging using spherical wavelets. Physics in Medicine and Biology 54 (20), 6383–6413.
URL http://iopscience.iop.org/0031-9155/54/20/023

Ances, B. M., Liang, C. L., Leontiev, O., Perthen, J. E., Fleisher, A. S., Lansing, A. E., Buxton, R. B., Apr. 2009. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. Human brain mapping 30 (4), 1120–1132, PMID : 18465743 PMCID : 2810490.

Bentourkia, M., Bol, A., Ivanoiu, A., Labar, D., Sibomana, M., Coppens, A., Michel, C., Cosnard, G., De Volder, A. G., Dec. 2000. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain : effect of aging. Journal of the Neurological Sciences 181 (1-2), 19–28.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T06-41SCF7S-3/2/8343b525e150d053d555dc8f9b98bdad

Boas, D. A., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J. J., Mandeville, J. B., Jan. 2001. The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. NeuroImage 13 (1), 76–90, PMID : 11133311.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133311

Cabeza, R., 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults : The HAROLD model. Psychology and Aging 17 (1), 85–100.
URL http://psycnet.apa.org/?&fa=main.doiLanding&uid=2002-02028-007

Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., McIntosh, A. R., Nov. 2002. Aging gracefully : Compensatory brain activity in High-Performing older adults. NeuroImage 17 (3), 1394–1402.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902912802

Choi, J., Wolf, M., Toronov, V., Wolf, U., Polzonetti, C., Hueber, D., Safonova, L. P., Gupta, R., Michalos, A., Mantulin, W., Gratton, E., Feb. 2004. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain : near-infrared spectroscopy approach. Journal of Biomedical Optics 9 (1), 221–229, PMID : 14715077.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715077

Custo, A., Wells III, W. M., Barnett, A. H., Hillman, E. M. C., Boas, D. A., Jul. 2006. Effective scattering coefficient of the cerebral spinal fluid in adult head models for diffuse optical imaging. Applied Optics 45 (19), 4747–4755.
URL http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-45-19-4747

Dequeker, J., Feb. 1975. Bone and ageing. Annals of the Rheumatic Diseases 34 (1), 100–115, PMID : 164839 PMCID : 1006353.

Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., Delpy, D. T., May 1996. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. Pediatric Research 39 (5), 889–894, PMID : 8726247.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8726247

Fang, Q., Boas, D. A., Oct. 2009. Monte carlo simulation of photon migration in 3D turbid media accelerated by graphics processing units. Optics Express 17 (22), 20178–20190.
URL http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-17-22-20178

Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S. J., Nichols, T. E., Penny, W. D., 2007. Statistical Parametric Mapping - The Analysis of Functional Brain Images. Elsevier Ltd.

Gagnon, L., Gauthier, C., Hoge, R. D., Lesage, F., Selb, J., Boas, D. A., 2008. Double-layer estimation of intra- and extracerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system. Journal of biomedical optics 13 (5), 054019, PMID : 19021399 PMCID : 2718835.

Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N., Johansen-Berg, H., Jul. 2010. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. NeuroImage 51 (3), 943–951.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WNP-4YJ6GFV-5/2/ea7d07b229e5b7c00eb9ebe23bf38ad0

Gratton, E., Toronov, V., Wolf, U., Wolf, M., Webb, A., Jan. 2005. Measurement of brain activity by near-infrared light. Journal of Biomedical Optics 10 (1), 011008–011008–13.
URL http://spiedigitallibrary.org/jbo/resource/1/jbopfo/v10/i1/p011008_s1?isAuthorized=no

Hiraoka, M., Firbank, M., Essenpreis, M., Cope, M., Arridge, S. R., Zee, P. v. d., Delpy, D. T., Dec. 1993. A monte carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. Physics in Medicine and Biology 38 (12), 1859–1876.
URL http://iopscience.iop.org/0031-9155/38/12/011

Leveque, J. L., Corcuff, P., Rigal, J. d., Agache, P., Jun. 1984. In vivo studies of the evolution of physical properties of the human skin with age. International Journal of Dermatology 23 (5), 322–329.
URL http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4362.1984.tb04061.x/abstract

Mehagnoul-Schipper, D. J., van der Kallen, B. F., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., van Erning, L. J., Thijssen, H. O., Oeseburg, B., Hoefnagels, W. H., Jansen, R. W., May 2002. Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. Human Brain Mapping 16 (1), 14–23.
URL http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.10026/full

Okada, E., Firbank, M., Schweiger, M., Arridge, S. R., Cope, M., Delpy, D. T., Jan. 1997. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. Applied Optics 36 (1), 21–31.
URL http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-36-1-21

Prakash, R. S., Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Kim, J. S., Voss, M. W., Kramer, A. F., Dec. 2009. Age-related differences in the involvement of the prefrontal cortex in attentional control. Brain and cognition 71 (3), 328–335, PMID : 19699019 PMCID : 2783271.

Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., Fischl, B., 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. Cerebral Cortex 14 (7), 721 –730.
URL http://cercor.oxfordjournals.org/content/14/7/721.abstract

Sassaroli, A., Fantini, S., Jul. 2004. Comment on the modified Beer-Lambert law for scattering media. Physics in Medicine and Biology 49 (14), N255–257, PMID : 15357206.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15357206

Schulte, T., Müller-Oehring, E. M., Chanraud, S., Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Dec. 2009. Age-related reorganization of functional networks for successful conflict resolution : A combined functional and structural MRI study. Neurobiology of AgingPMID : 20022675.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022675

Villringer, A., Dirnagl, U., 1995. Coupling of brain activity and cerebral blood flow : basis of functional neuroimaging. Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews 7 (3), 240–276, PMID : 8519605.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8519605

Ye, J. C., Tak, S., Jang, K. E., Jung, J., Jang, J., Jan. 2009. NIRS-SPM : statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. NeuroImage 44 (2), 428–447, PMID : 18848897.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848897

CHAPITRE 5

DISCUSSION GÉNÉRALE

5.1 Objectif 1 : Développement d'un environnement d'analyse multimodale

5.1.1 Opérationnalité de boîte à outils de traitement des données de spectroscopie proche infrarouge (NIRS10)

NIRS10 est actuellement utilisée pour l'analyse des données de certaines études au LIOM, au LESCA et dans des collaborations avec le laboratoire d'imagerie neurovasculaire (LINeV) ou le laboratoire de Maryse Lassonde au CHU Sainte-Justine.
Comme le montrent ces études, NIRS10 permet de travailler avec un grand nombre de sujets. Actuellement, les analyses qui ont donné des résultats ont mis en jeu entre un et quatre-vingt dix sujets pour l'étude la plus vaste (étude de Claudine Gauthier du LINeV).

Les reconstructions topographiques sont fonctionnelles, même si certains points restent à améliorer. Les reconstructions tomographiques sont en partie opérationnelles. Les méthodes d'inversion et de ReML spatial ont été codées.

On a remarqué qu'en fin du processus d'analyse des données, on avait parfois des réponses inversées. C'est-à-dire que dans des zones où l'on s'attend à avoir une augmentation de la concentration en HbO et une diminution de celle en HbR, on observe des t-statistiques positives pour les variations de concentration de HbR et négatives pour HbO. Ceci pourrait être expliqué par l'influence des différents compartiments sanguins dans le signal. Comme évoqué dans la revue de littérature dans la section 2.2.1, Leveque *et al.* (1984) indique que la vascularisation de la peau chute à partir de 60 ans. Cela pourrait être rapproché de l'article (Yamamoto et Kato, 2002) qui soutient qu'en fonction du poid affecté à chacun des compartiments on peut obtenir des réponses de signal BOLD inversées. Nous n'avons pas eu le temps de creuser dans cette direction mais cela reste un point qui pourrait faire l'objet de recherches futures.

L'objectif initial était de parvenir à l'étape de création d'un site internet où les laboratoires utilisant la SPIR en éclairage continu pourraient télécharger le code. Plusieurs relectures du code seront nécessaire avant toute mise à disposition. Une personne chargée de répondre aux problèmes des utilisateurs semble aussi s'imposer. Cela pourrait être le principal facteur poussant à ne pas réaliser la distribution du code.

5.1.2 Reconstructions spatio-temporelles

Les premières méthodes de reconstructions spatiales ont été implémentées avec succès. Plusieurs études ont bénéficié de ce travail pour l'analyse de leurs résultats. Malheureusement

je n'ai pas eu le temps de parvenir à coder les algorithmes pour les reconstructions spatio-temporelles.

L'enjeu essentiel de ces reconstructions se situe dans la réduction de la taille des matrices mises en jeux. Afin de bien saisir sa portée décrivons le problème direct des reconstructions tomographiques spatio-temporelles. L'objectif est ici beaucoup plus ambitieux que celui proposé dans la partie 3 de méthodologie puisque le modèle hiérarchique spatio-temporel suivant intègre le GLM.

$$\begin{cases} \boldsymbol{\Delta OD} & = & K\boldsymbol{\Delta\mu_a}|_{MG} + \nu \\ \boldsymbol{\Delta\mu_a}|_{GM}^{T} & = & D\boldsymbol{\beta_{GLM}}|_{GM} + \epsilon_{GLM} \\ \boldsymbol{\beta_{GLM}}|_{GM} & = & \boldsymbol{\beta_0}|_{GLM} + \epsilon_{\text{paradigme}} \end{cases}$$

avec T le nombre de points temporels, NC le nombre de canaux (attention, on a un canal par paire source-détecteur et par longueur d'onde) et Nvx le nombre de voxels de l'image et Nfe le nombre de fonctions explicatives dans le GLM.

$\boldsymbol{\Delta OD}$	$\in \mathcal{M}_{NC,T}$	Données reccueillies pendant une session
$\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|_{GM}$	$\in \mathcal{M}_{Nvx\|_{GM},T}$	Variations du coefficient d'absorption dans la matière grise : seules les variations du signal expliquées par l'effet du paradigme dans le cortex sont considérées. Les variations du coefficient d'absorption dans le reste du chemin suivi par la lumière dans la tête sont dues à la physiologie systémique et ne sont donc pas expliquées par le GLM.
$\boldsymbol{\beta_{GLM}}\|_{GM}$	$\in \mathcal{M}_{Nfe,Nvx\|_{GM}}$	Coefficients du GLM dans chacun des voxels de la matière grise : un par fonction explicative et par session.
D	$\in \mathcal{M}_{T,Nfe}$	Matrice de design (issue du GLM)
K	$\in \mathcal{M}_{NC,Nvx}$	Matrice de sensitivité
$\epsilon_{\text{paradigme}}$	$\in \mathcal{M}_{Nvx\|_{GM},1}$	Effet du pradigme.
$\boldsymbol{\beta_0}\|_{GLM}$	$\in \mathcal{M}_{Nfe,1}$	En pratique nul, puisque cela correspond à l'hypothèse nulle selon laquelle il n'y a pas de variations dans le voxel tout au long de la session.
ν	$\in \mathcal{M}_{NC,T}$	Cette matrice peut être décomposée sous la forme suivante : $\nu = K\boldsymbol{\Delta\mu_a}\|_{\text{peau,os,CSF}} + \epsilon_{\text{noise}}$. Elle contient la perturbation du signal lors de la traversée des couches superficielles par la lumière (peau, os et CSF aussi bien lors de l'entrée de la lumière dans la tête ou bien lors de sa sortie) et un bruit de mesure dans les canaux. **C'est cette décomposition qu'il reste à trouver !** (voir aussi l'équation (5.1))

Dans une étude typique, l'acquisition d'une session dure environ dix minutes. Le signal étant échantillonné à 25 Hz, T est de l'ordre de 1.5 10^4 échantillons. On compte aussi une cinquantaine de canaux (toutes longueurs d'ondes confondues). Les matrices K et D comptent donc environ 10^6 éléments. Si l'on se rappelle que l'objectif est de pouvoir distribuer de

manière large la boîte à outil NIRS10, on se rend compte que des matrices de cette taille ne peuvent être manipulées que par des machines munies de mémoires vives dépassant 20 GB.

La solution envisagée est de diminuer la taille des matrices en utilisant des changements de bases adaptés.

Décompositions et changements d'espaces

Comme on l'a dit dans la section 3.1.3 page 35, la matrice de sensitivité peut être vue comme une matrice de passage entre l'espace des paires source-détecteur et celui des voxels. La section 1.2.1 page 1 permet de dire que l'on s'intéresse à ce qui se passe dans la matière grise : c'est donc sur un sous-ensemble des voxels que l'on veut travailler. Cela ne revient pas à contraindre strictement les variations des paramètres dans les voxels de la matière grise. Le signal est en effet modifié à chaque voxel sur son chemin, il faut donc plutôt parvenir à isoler dans le signal ce qui s'est passé dans la matière grise (et qui a été modifié dans les couches plus superficielles de la tête) et poursuivre l'analyse avec cette partie du signal $\boldsymbol{\Delta OD}$.

L'article de Abdelnour *et al.* (2010) propose d'utiliser une décomposition en ondelettes. On peut ainsi identifier dans le signal la localisation temporelle et spatiale. En ne considérant ensuite que les premiers niveaux de cette décomposition, on réduit la taille de l'espace tout en minimisant la perte d'information.
Le cas développé dans l'article est simple : un modèle à deux couches qui sont des parallélépipèdes rectangles superposés. Il est donc simple d'écrire la matrice de passage entre l'espace des voxels et l'espace des ondelettes : $\beta = W^T \beta_W + \epsilon_W$. Le terme ϵ_W quantifie l'erreur entre le modèle réduit et le modèle complet.
Cependant, cette méthode n'est pas applicable directement dans le cas d'images réelles segmentées puisque pour pouvoir appliquer la décomposition en ondelettes, de la même manière que pour une transformée de Fourier, il faut avoir un échantillonnage des valeurs. Nous n'en avons aucun puisque les points de mesure ne sont pas clairement identifiés (la matière grise n'est pas contigüe et possède une géométrie complexe).

Au contraire de Abdelnour *et al.* qui a projeté les différentes couches de la tête sur des sphères et qui peut donc utiliser les ondelettes, nous voulons éviter cette déformation. Il faut dès lors se contenter de méthodes comme des décomposition en valeurs singulières (DVS) ou des décompositions en composantes principales.

Il reste encore à trouver une décomposition P séparant la partie du signal découlant de modifications dans la matière grise du reste du signal considéré comme une nuisance de l'observation telle que donnée à l'équation (5.1).

$$A_{MG} = PA + \epsilon_P \tag{5.1}$$

Note importante 1 *: la notation générique A a été choisie car plusieurs hypothèses sont envisageables. On pourrait utiliser soit $\boldsymbol{\Delta OD}$, soit $\boldsymbol{\Delta \mu_a}$.*

Note importante 2 *: On pourrait raffiner encore plus cette décomposition en isolant non plus la matière grise mais les zones de matières grises définies par le signal BOLD lors de chacune des conditions du paradigme.*

Pour la résolution, la méthode envisagée est celle du ReML. Le développement est donc similaire à celui de la section 3.1.3.

5.2 Objectif 2 : Détermination des propriétés de la lumière dans les tissus

Il est difficile de quantifier la qualité d'une segmentation par un indice scalaire, cependant l'observation et la comparaison entre les images brutes et les images segmentées montrent une excellente correspondance. C'est seulement aux niveaux des interfaces entre deux couches successives qu'apparaissent parfois des voxels isolés d'une autre couche (par exemple des voxels de CSF situés entre la couche de peau et d'os). Le caractère très ponctuel de ces erreurs les rend difficiles à corriger : ce type de bruit appellerait pour certains sujets un filtrage médian plus sélectif que celui utilisé courramment. Ce genre de réglages individualisés est délicat à mettre en œuvre et pourrait induire des biais puisque tous les sujets ne seraient pas traités de la même manière.
Par ailleurs, un raffinement inédit a été apporté à la segmentation. En effet, NIRS10 propose non seulement de séparer les cinq tissus composants la tête mais elle permet aussi d'isoler les cavités osseuses remplies d'air que sont les sinus.

Plus de 99% des images segmentées sont directement exploitables en sortie de module, le gain de temps par rapport à ce qui était fait par le passé est considérable. Les étapes de configuration des simulations Monte-Carlo regroupent ensuite toutes les transformations à apporter à l'image afin de la placer dans le référentiel nécessité par les codes tMCimg et MCX. Ces procédures ont été testées à de très nombreuses reprises (plusieurs dizaines voire centaines de simulations sont lancées chaque semaine depuis l'été 2011) et ont prouvé leur validité.

Le recalage multimodal donne aussi de bons résultats puisque sur les études dont j'ai analysé les données, environ 1% des coregistrations ont échoué. L'erreur entre les positions des trois points anatomiques enregistrées par Brainsight^{TM}et les positions estimées dans l'image anatomique de chaque sujet (qui sont sensées être superposables) permet de mieux évaluer la qualité du recalage.
Si le code laisse la possibilité d'utiliser des *template* pour remplacer les données absentes, il est clair que cet artifice est une source de biais potentiel dont il faut tenir compte.

L'étude menée autour du DPF nous a amené à l'idée que les coefficient de diffusion et d'absorption utilisés dans les simulations et les reconstructions n'ont pas des valeurs suffisamment proches de la réalité. Ceci est d'autant plus gênant qu'ils sont à la base des reconstructions tridimensionnelles. Une étude approfondie de ces coefficients semble nécessaire afin de pouvoir éviter tout biais dans les études futures qui utiliseront la SPIR en éclairage continu.

5.3 Objectif 3 : Validation de l'évaluation du facteur de chemin optique différentiel (DPF)

Comme on peut le lire dans l'article (cf. page 59), les DPF estimées grâce aux simulations

Monte-Carlo sont semblables aux valeurs mesurées expérimentalement par TRS mais sont sous-évalués systématiquement par rapport à la valeur proposée par Duncan *et al.* (1996). A cause de l'importante variabilité des valeurs, ces mêmes résultats n'ont cependant pas permis d'infirmer les lois empiriques proposées par Duncan *et al.*.
Cette étude a par ailleurs donné l'occasion d'estimer pour la première fois la valeur du DPF chez des sujets âgés de 51 à 72 ans. Les valeurs estimées et mesurées par TRS semblent indiquer une stabilisation de la valeur du DPF chez les personnes âgées au delà de 51 ans.

Les différentes séries de simulations que nous avons lancées ont de plus permis de montrer que les couches les plus superficielles, à savoir l'os et surtout la peau, jouent un rôle majeur dans la détermination du DPF. Ceci corrobore la littérature et notamment l'article de Okada *et al.* (1997). L'étude de la figure 5 B de l'article permet aussi de dire qu'en moyenne le cerveau est situé plus en profondeur dans le groupe de sujets âgés. Le beaucoup plus grand étalement des valeurs mesurées chez les aînés semble principalement provenir de la grande variabilité observée dans la mesure des épaisseurs du CSF et de l'os (figure 5 A). La difficulté à segmenter ces deux couches avec précision pourrait venir d'une plus grande hétérogénéité des propriétés de ces mêmes couches.
Cependant, les seules différences anatomiques ne peuvent expliquer la grande variabilité constatée dans les mesures expérimentales du DPF réalisées en TRS ou spectroscopie dans le domaine fréquentiel (modalité utilisée par Duncan *et al.* (1996)). En effet les DPF estimés par les simulations ont des valeurs très semblables. Ceci semblerait indiquer que les coefficients d'absorption et de diffusion sont les principaux paramètres influençant la valeur du DPF. Leur détermination est critique pour la tomographie en optique diffuse : une erreur de DPF induit des estimations erronnées des variations des concentrations en HbO et HbR si l'on utilise la loi de Beer-Lambert modifiée et empêche d'estimer avec précision les fonctions de Green dans le cas des reconstructions tridimensionnelles. C'est donc les reconstructions en imagerie optique qui pourraient être remises en cause tant que l'on n'a pas réussi à déterminer la valeur des coefficients μ_a et μ_s pour chaque participant aux expériences.

Certaines limites dans l'évaluation du DPF méritent d'être mentionnées.
La première d'entre elles concerne la précision des images segmentées utilisées. Les volumes étant échantillonnés tous les millimètres, les détails anatomiques de plus petites tailles sont perdus. Ainsi, il est clair que la segmentation introduit un biais au niveau des mesures d'épaisseurs et nivelle les DPF estimés. L'utilisation de segmentations plus fines serait d'une grande aide.
La seconde, et non des moindres, concerne le code de simulation employé. Plusieurs améliorations pourraient être nécessaires. Tout d'abord, la prise en compte de l'ouverture numérique des fibres serait une bonne chose afin de pouvoir se rapprocher au plus près de la réalité. Cela pourrait privilégier certaines directions pour la détection et en conséquence modifier la valeur du DPF. Ensuite, il serait bon que le code compte la distance exacte suivie par le photon (Fang et Boas, 2009). Des échanges de courriers avec Qianqian Fang sont en cours afin de lui faire part de cette limite du code.

CHAPITRE 6

CONCLUSION

Synthèse des travaux et améliorations futures

Les bases solides d'un outil de travail performant et fiable ont été jetées. Ayant toujours eu le soucis de rendre l'outil le plus pratique et le plus robuste possible, j'ai toujours pris soin d'envisager le maximum de cas possibles afin de pouvoir répondre aux attentes des futurs usagers. Il est évident que certaines de ces exigences m'ont échappé, le soin que j'ai porté à la qualité du code devrait permettre de corriger ces oublis. Par ailleurs, cette rigueur a grandement ralenti ma progression, m'obligeant à plusieurs reprises à refondre entièrement plusieurs modules. Même pendant l'écriture de ce mémoire, alors que je me suis trouvé face à la nécessité d'ordonner les idées, de décrire logiquement les étapes ou les algorithmes, j'ai parfois réécrit certains modules afin de renforcer leur cohérence.

La version actuelle de NIRS10 reste encore une version en cours de développement. La chaîne de traitement allant jusqu'aux modules de reconstructions et à l'évaluation du DPF est fonctionnelle. De petites erreurs peuvent encore être présentes dans l'ensemble des modules. Ceux-ci ne devraient donc jamais être lancés sans s'assurer de temps à autre de la cohérence des résultats présentés. Certains codes pourraient être retravaillés et/ou simplifiés. En effet, souvent, les codes ont été réalisés sur de longues périodes et complétés par différents ajouts ponctuels. La structure interne de quelques uns d'entre eux est donc particulièrement alambiquée.
L'ossature générale a été bâtie afin d'être la plus simple possible. L'introduction de nouvelles méthodes ou de nouveaux modules devrait n'exiger que peu de changements dans les codes actuels.

Les protocoles de changement de référentiel sont établis et robustes, cela devrait permettre aux futurs étudiants d'économiser les quelques semaines que j'ai consacrées à comprendre les changements d'espaces et les simulations Monte-Carlo et à coder les réorientations et le recalage multimodal. La reconnaissance pour ce complexe labeur vient de l'auteur de MCX, Qianqian Fang, qui nous a remercié d'avoir déniché un bogue important dans le code et de l'inconscience des utilisateurs qui se contenteront de cliquer sur un unique bouton afin de configurer et de lancer les simulations Monte-Carlo.

Les premiers pas vers le développement d'un modèle du vieillissement ont été accomplis. Principale composante de ce modèle, le DPF été étudié. Des valeurs sont proposées désormais jusqu'à l'âge de 72 ans.
Cependant un certain nombre de questions posées tout au long de ce mémoire restent à ce moment sans réponses. Ces problématiques d'intérêt méritent d'être abordées dans des projets qui leur sont dévoués. La véritable valeur de ce projet de maîtrise apparaît ainsi :

un outil permettant aisément d'analyser les données acquises lors d'études en neurosciences cognitives et du vieillissement est maintenant disponible. Celui-ci devrait par ailleurs faciliter la comparaison des résultats des diverses études et le transfert de connaissances à l'intérieur du LESCA et du LIOM.

J'espère ainsi avoir fourni un bon outil aux doctorants qui l'utilisent. C'est maintenant à eux qu'incombe la tâche de maintenir ce qui existe et de créer de nouveaux modules afin de continuer à remplir la boîte à outils. La tâche n'est pas simple, car deux ans de travail ont mené à un code complexe permettant des analyses raffinées mais faisant appel, pour la même raison, à une grande quantité de variables.

RÉFÉRENCES

ABDELNOUR, F., GENOVESE, C. et HUPPERT, T. (2010). Hierarchical bayesian regularization of reconstructions for diffuse optical tomography using multiple priors. *Biomedical Optics Express*, 1, 1084–1103.

ABDELNOUR, F., SCHMIDT, B. et HUPPERT, T. J. (2009). Topographic localization of brain activation in diffuse optical imaging using spherical wavelets. *Physics in Medicine and Biology*, 54, 6383–6413.

ANCES, B. M., LIANG, C. L., LEONTIEV, O., PERTHEN, J. E., FLEISHER, A. S., LANSING, A. E. et BUXTON, R. B. (2009). Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. *Human brain mapping*, 30, 1120–1132. PMID : 18465743 PMCID : 2810490.

ANDO, S., KOKUBU, M., YAMADA, Y. et KIMURA, M. (2011). Does cerebral oxygenation affect cognitive function during exercise ? *European Journal of Applied Physiology*. PMID : 21249389.

ARRIDGE, S. R. (1999). Optical tomography in medical imaging. *Inverse Problems*, 15, R41–R93.

ARTHURS, O. J., WILLIAMS, E. J., CARPENTER, T. A., PICKARD, J. D. et BONIFACE, S. J. (2000). Linear coupling between functional magnetic resonance imaging and evoked potential amplitude in human somatosensory cortex. *Neuroscience*, 101, 803–806. PMID : 11113329.

BENTOURKIA, M., BOL, A., IVANOIU, A., LABAR, D., SIBOMANA, M., COPPENS, A., MICHEL, C., COSNARD, G. et DE VOLDER, A. G. (2000). Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain : effect of aging. *Journal of the Neurological Sciences*, 181, 19–28.

BHERER, L., BELLEVILLE, S. et HUDON, C. (2004). Le dÃ©clin des fonctions exÃ©cutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la dÃ©mence frontotemporale. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2, 181–189.

BOAS, D., CULVER, J., STOTT, J. et DUNN, A. (2002). Three dimensional monte carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Optics Express*, 10, 159–170.

BOAS, D. A., DALE, A. M. et FRANCESCHINI, M. A. (2004). Diffuse optical imaging of brain activation : approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S275–288. PMID : 15501097.

BOAS, D. A., GAUDETTE, T., STRANGMAN, G., CHENG, X., MAROTA, J. J. et MANDEVILLE, J. B. (2001). The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *NeuroImage*, 13, 76–90. PMID : 11133311.

BRODY, H. (1955). Organization of the cerebral cortex. III. a study of aging in the human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 102, 511–556.

BUXTON, R. B., ULUDAG, K., DUBOWITZ, D. J. et LIU, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23, Supplement 1, S220–S233.

CABEZA, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults : The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17, 85–100.

CABEZA, R., ANDERSON, N. D., LOCANTORE, J. K. et MCINTOSH, A. R. (2002). Aging gracefully : Compensatory brain activity in High-Performing older adults. *NeuroImage*, 17, 1394–1402.

CHOI, J., WOLF, M., TORONOV, V., WOLF, U., POLZONETTI, C., HUEBER, D., SAFONOVA, L. P., GUPTA, R., MICHALOS, A., MANTULIN, W. et GRATTON, E. (2004). Noninvasive determination of the optical properties of adult brain : near-infrared spectroscopy approach. *Journal of Biomedical Optics*, 9, 221–229. PMID : 14715077.

COLCOMBE, S. et KRAMER, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults : a meta-analytic study. *Psychological Science : A Journal of the American Psychological Society / APS*, 14, 125–130. PMID : 12661673.

CUSTO, A., WELLS III, W. M., BARNETT, A. H., HILLMAN, E. M. C. et BOAS, D. A. (2006). Effective scattering coefficient of the cerebral spinal fluid in adult head models for diffuse optical imaging. *Applied Optics*, 45, 4747–4755.

DE RIGAL, J., ESCOFFIER, C., QUERLEUX, B., FAIVRE, B., AGACHE, P. et LEVEQUE, J. (1989). Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. *J Investig Dermatol*, 93, 621–625.

DELPY, D. T., COPE, M., ZEE, P. V. D., ARRIDGE, S., WRAY, S. et WYATT, J. (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in Medicine and Biology*, 33, 1433–1442.

DEQUEKER, J. (1975). Bone and ageing. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 34, 100–115. PMID : 164839 PMCID : 1006353.

DUNCAN, A., MEEK, J. H., CLEMENCE, M., ELWELL, C. E., FALLON, P., TYSZCZUK, L., COPE, M. et DELPY, D. T. (1996). Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatric Research*, 39, 889–894. PMID : 8726247.

EVANS, A., COLLINS, D., MILLS, S., BROWN, E., KELLY, R. et PETERS, T. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record.* 1813–1817 vol.3.

FANG, Q. et BOAS, D. A. (2009). Monte carlo simulation of photon migration in 3D turbid media accelerated by graphics processing units. *Optics Express*, 17, 20178–20190.

FRISTON, K. J., ASHBURNER, J., KIEBEL, S. J., NICHOLS, T. E. et PENNY, W. D. (2007). *Statistical Parametric Mapping - The Analysis of Functional Brain Images*. Elsevier Ltd.

GAGNON, L., GAUTHIER, C., HOGE, R. D., LESAGE, F., SELB, J. et BOAS, D. A. (2008). Double-layer estimation of intra- and extracerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system. *Journal of biomedical optics*, 13, 054019. PMID : 19021399 PMCID : 2718835.

GIORGIO, A., SANTELLI, L., TOMASSINI, V., BOSNELL, R., SMITH, S., DE STEFANO, N. et JOHANSEN-BERG, H. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage*, 51, 943–951.

GOLDSTEIN, S. et REIVICH, M. (1991). Cerebral blood flow and metabolism in aging and dementia. *Clinical Neuropharmacology*, 14 Suppl 1, S34–44. PMID : 1913708.

GRATTON, E., TORONOV, V., WOLF, U., WOLF, M. et WEBB, A. (2005). Measurement of brain activity by near-infrared light. *Journal of Biomedical Optics*, 10, 011008–011008–13.

GUVEN, M., YAZICI, B., INTES, X. et CHANCE, B. (2005). Diffuse optical tomography with a priori anatomical information. *Physics in Medicine and Biology*, 50, 2837–2858.

HEBDEN, J. C., ARRIDGE, S. R. et DELPY, D. T. (1997). Optical imaging in medicine : I. experimental techniques. *Physics in Medicine and Biology*, 42, 825–840.

HENRY-FEUGEAS, M. C., ONEN, F. et CLAEYS, E. S. (2008). Classifying late-onset dementia with MRI : is arteriosclerotic brain degeneration the most common cause of alzheimer's syndrome ? *Clinical Interventions in Aging*, 3, 187–199. PMID : 18488889.

HILLMAN, C. H., WEISS, E. P., HAGBERG, J. M. et HATFIELD, B. D. (2002). The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology*, 39, 303–312. PMID : 12212649.

HIRAOKA, M., FIRBANK, M., ESSENPREIS, M., COPE, M., ARRIDGE, S. R., ZEE, P. V. D. et DELPY, D. T. (1993). A monte carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 38, 1859–1876.

HUPPERT, T. J., DIAMOND, S. G., FRANCESCHINI, M. A. et BOAS, D. A. (2009). HomER : a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*, 48, D280–D298.

HYDER, F., KIDA, I., BEHAR, K. L., KENNAN, R. P., MACIEJEWSKI, P. K. et ROTHMAN, D. L. (2001). Quantitative functional imaging of the brain : towards mapping neuronal activity by BOLD fMRI. *NMR in Biomedicine*, 14, 413–431.

ISHIMARU, A. (1999). *Wave Propagation and Scattering in Random Media*. John Wiley and Sons.

KAK, A. C. et SLANEY, M. (1988). *Principles of computerized tomographic imaging*.

KOH, P. H., GLASER, D. E., FLANDIN, G., KIEBEL, S., BUTTERWORTH, B., MAKI, A., DELPY, D. T. et ELWELL, C. E. (2007). Functional optical signal analysis : a software tool for near-infrared spectroscopy data processing incorporating statistical parametric mapping. *Journal of Biomedical Optics*, 12, 064010. PMID : 18163826.

KRAMER, A. F., HAHN, S., COHEN, N. J., BANICH, M. T., MCAULEY, E., HARRISON, C. R., CHASON, J., VAKIL, E., BARDELL, L., BOILEAU, R. A. et COLCOMBE, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400, 418–419.

LEVEQUE, J. L., CORCUFF, P., RIGAL, J. D. et AGACHE, P. (1984). In vivo studies of the evolution of physical properties of the human skin with age. *International Journal of Dermatology*, 23, 322–329.

LI, A., ZHANG, Q., CULVER, J. P., MILLER, E. L. et BOAS, D. A. (2004). Reconstructing chromosphere concentration images directly by continuous-wave diffuse optical tomography. *Optics Letters*, 29, 256–258. PMID : 14759043.

LONG, J. M., MOUTON, P. R., JUCKER, M. et INGRAM, D. K. (1999). What counts in brain aging ? Design-Based stereological analysis of cell number. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 54, B407 –B417.

LUX, I. et KOBLINGER, L. (1991). *Monte Carlo particle transport methods : neutron and photon calculations*. CRC Press.

MEHAGNOUL-SCHIPPER, D. J., VAN DER KALLEN, B. F., COLIER, W. N., VAN DER SLUIJS, M. C., VAN ERNING, L. J., THIJSSEN, H. O., OESEBURG, B., HOEFNAGELS, W. H. et JANSEN, R. W. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Human Brain Mapping*, 16, 14–23.

OKADA, E., FIRBANK, M., SCHWEIGER, M., ARRIDGE, S. R., COPE, M. et DELPY, D. T. (1997). Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Applied Optics*, 36, 21–31.

PATTERSON, M. S., CHANCE, B. et WILSON, B. C. (1989). Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties. *Applied Optics*, 28, 2331–2336.

PRAKASH, R. S., ERICKSON, K. I., COLCOMBE, S. J., KIM, J. S., VOSS, M. W. et KRAMER, A. F. (2009). Age-related differences in the involvement of the prefrontal cortex in attentional control. *Brain and cognition*, 71, 328–335. PMID : 19699019 PMCID : 2783271.

PRINCE (2008). *Medical Imaging Signals and Systems*. Pearson Education.

QUERBES, O., AUBRY, F., PARIENTE, J., LOTTERIE, J., DEMONET, J., DURET, V., PUEL, M., BERRY, I., FORT, J., CELSIS, P. et INITIATIVE, T. A. D. N. (2009). Early diagnosis of alzheimer's disease using cortical thickness : impact of cognitive reserve. *Brain*, 132, 2036 –2047.

RIDDLE, D. R., SONNTAG, W. E. et LICHTENWALNER, R. J. (2003). Microvascular plasticity in aging. *Ageing Research Reviews*, 2, 149–168. PMID : 12605958.

SALAT, D. H., BUCKNER, R. L., SNYDER, A. Z., GREVE, D. N., DESIKAN, R. S., BUSA, E., MORRIS, J. C., DALE, A. M. et FISCHL, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14, 721 –730.

SASSAROLI, A. et FANTINI, S. (2004). Comment on the modified Beer-Lambert law for scattering media. *Physics in Medicine and Biology*, 49, N255–257. PMID : 15357206.

SCHULTE, T., MULLER-OEHRING, E. M., CHANRAUD, S., ROSENBLOOM, M. J., PFEFFERBAUM, A. et SULLIVAN, E. V. (2009). Age-related reorganization of functional networks for successful conflict resolution : A combined functional and structural MRI study. *Neurobiology of Aging*. PMID : 20022675.

SIEGEL, A. M., CULVER, J. P., MANDEVILLE, J. B. et BOAS, D. A. (2003). Temporal comparison of functional brain imaging with diffuse optical tomography and fMRI during rat forepaw stimulation. *Physics in Medicine and Biology*, 48, 1391–1403.

STRANGMAN, G., CULVER, J. P., THOMPSON, J. H. et BOAS, D. A. (2002). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *NeuroImage*, 17, 719–731. PMID : 12377147.

STRANGMAN, G., FRANCESCHINI, M. A. et BOAS, D. A. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *NeuroImage*, 18, 865–879. PMID : 12725763.

TALAIRACH, J. et TOURNOUX, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.

TARANTOLA, A. (2005). *Inverse problem theory and methods for model parameter estimation*. Society for Industrial and Applied Mathematics.

TORONOV, V., WEBB, A., CHOI, J. H., WOLF, M., MICHALOS, A., GRATTON, E. et HUEBER, D. (2001). Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Medical Physics*, 28, 521–527. PMID : 11339749.

VAN DER ZEE, P., COPE, M., ARRIDGE, S. R., ESSENPREIS, M., POTTER, L. A., EDWARDS, A. D., WYATT, J. S., MCCORMICK, D. C., ROTH, S. C. et REYNOLDS, E. O. (1992). Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 316, 143–153. PMID : 1288074.

VILLRINGER, A. et DIRNAGL, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow : basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 7, 240–276. PMID : 8519605.

WANG, L. V. et WU, H.-I. (2007). *Biomedical Optics : Principles and Imaging*. Wiley-Interscience, première édition.

WIDMAIER, E., RAFF, H. et STRANG, K. (2008). *Vander's Human Physiology : The Mechanisms of body function, 11e edition*. McGraw-Hill Science/Engineering/Math ; 11 edition (Oct 24 2007).

YAMAMOTO, T. et KATO, T. (2002). Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries : a new theoretical explanation. *Physics in Medicine and Biology*, 47, 1121–1141. PMID : 11996059.

YE, J. C., TAK, S., JANG, K. E., JUNG, J. et JANG, J. (2009). NIRS-SPM : statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 44, 428–447. PMID : 18848897.

BATCH DE L'ANALYSE "STANDARD"

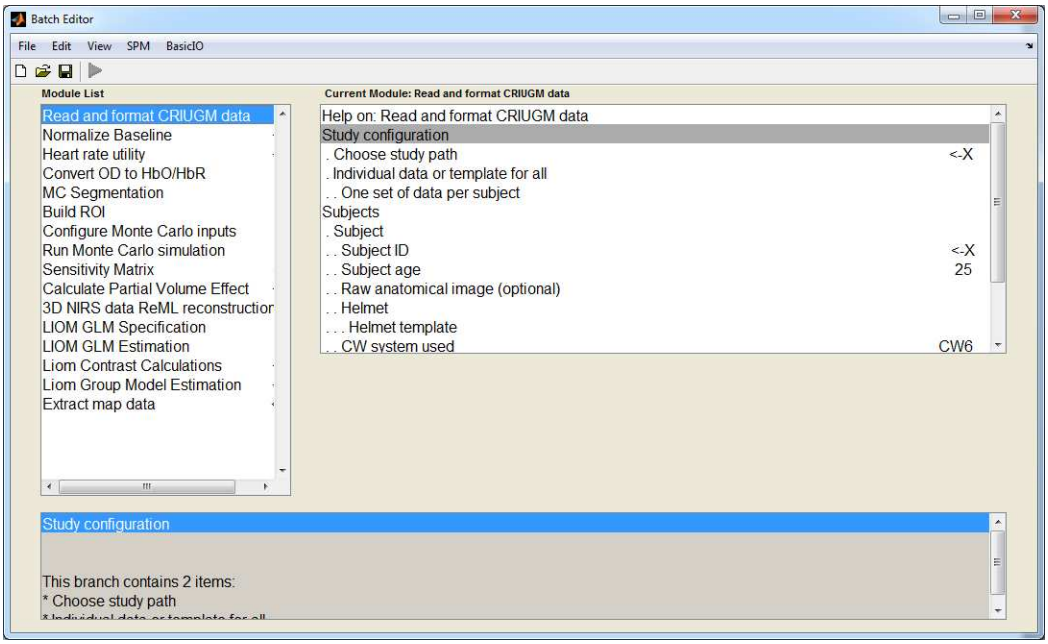


Figure .1 Capture d'écran d'une analyse standard. Cette image est une vue de la boîte à outils. La fenêtre présentée est celle de la "batch" où l'on configure les analyses. Cette étape consiste à choisir les modules qui seront exécutés et à règler les options et les paramètres pour chacun des modules. Les noms des modules sont visibles dans la fenêtre de gauche. L'ensemble de ces éléments s'enchaînent automatiquement l'un après l'autre. Dans la fenêtre de droite, on voit les différentes options et paramètres que l'on peut régler pour le premier module. De telles possibilités sont offertes pour chacun des modules.