



**Titre:** Caractérisation de la microstructure des voies spinales humaines  
Title: par IRM multiparamétrique

**Auteur:** Simon Lévy  
Author:

**Date:** 2016

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Lévy, S. (2016). Caractérisation de la microstructure des voies spinales humaines  
Citation: par IRM multiparamétrique [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de  
Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/2068/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**  
Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/2068/>  
PolyPublie URL:

**Directeurs de  
recherche:** Julien Cohen-Adad, & Pierre Rainville  
Advisors:

**Programme:** Génie biomédical  
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

CARACTÉRISATION DE LA MICROSTRUCTURE DES VOIES SPINALES HUMAINES  
PAR IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

SIMON LÉVY

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL  
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

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

MARS 2016

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

CARACTÉRISATION DE LA MICROSTRUCTURE DES VOIES SPINALES HUMAINES  
PAR IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

présenté par : LÉVY Simon

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. STIKOV Nikola, Ph. D., président

M. COHEN-ADAD Julien, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. RAINVILLE Pierre, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

Mme BRAMBATI Simona Maria, Ph. D., membre

## DÉDICACE

*À Patricia,*

*À Line,*



## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mes deux superviseurs, Julien Cohen-Adad et Pierre Rainville pour tout l'enseignement qu'ils m'ont apporté, pour la confiance qu'ils m'ont accordée pour la réalisation de ces travaux et pour le niveau de compétence, d'esprit critique et d'expertise dans le domaine de l'IRM du système nerveux central auquel ils ont su m'amener.

Je souhaite ensuite remercier Jeni Chen pour l'aide qu'elle m'a apportée tout au long de ma maîtrise. Par la même occasion, je tiens à remercier chaleureusement Ali Khatibi et Kristina Aourousseau pour toute l'aide et la dévotion dont ils ont fait preuve lors de la collecte des données pour mon étude. Enfin, je n'oublie pas de remercier grandement Nascan Gill pour l'aide qu'il m'a apportée lors du recrutement des sujets ainsi que Carollyn Hurst pour toute son implication et toutes les discussions très intéressantes lors des nombreux scans.

Je voudrais ensuite remercier Nikola Stikov également pour l'enseignement qu'il m'a apporté lors de toutes ces discussions très enrichissantes que nous avons eues et le temps qu'il a su m'accorder. C'est un honneur pour moi d'avoir pu le connaître et partager mes interrogations avec lui, je n'en aurai jamais assez profité. Je remercie de même Jennifer Campbell pour son aide et sa grande gentillesse.

Je souhaite également remercier Aviv Mezer pour avoir accepté de partager ses connaissances et pour toute son aide, particulièrement lors de mon travail sur le MTV.

Mes avant-derniers remerciements mais non des moindres seront pour tous mes camarades de recherche. Tout d'abord ceux qui ont été présents tout au long de ma maîtrise, Tanguy Duval, Benjamin De Leener, Gabriel Mangeat, Alexandru Foias et Nibardo Lopez pour toute l'aide et le soutien qu'ils m'ont apportés et toutes les conversations que nous avons eues sur des sujets divers et variés. Puis tous ceux qui sont restés un peu moins longtemps et qui ont tout de même contribué à mon projet de près ou de loin et m'ont apporté une aide précieuse : Sara Dupont, Ryan Topfer, Eddie Magnide, Marc Benhamou, Manh-Tung Vuong, Marvin Brun-Cosme-Bruny, William Perrault, Olivier Comtois, Tanguy Magnan, Augustin Roux et Julien Touati. Enfin, je tiens à remercier particulièrement Blanche Perraud pour toute l'aide qu'elle m'a apportée en ce qui concerne l'histologie de la matière blanche dans la moelle épinière.

Je souhaiterais terminer ces remerciements par ceux que j'adresse à ma famille ainsi qu'à mes proches, Alexandra, Mylène, Félix, Arielle, Étienne, Amélie, Mathieu, Sophie, Louise, Paul-Adrien, pour tout le soutien moral qu'ils m'ont apporté tout au long de ma maîtrise.

Ce projet a été financé par les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC), l'Équipe de Recherche en Réadaptation Sensori-Motrice (ERRSM) des Instituts de Recherche en Santé du Canada [FG1892A1/1], les Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS), le Réseau de Bio-Imagerie du Québec (RBIQ) et le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG).

## RÉSUMÉ

La routine clinique en IRM pour le diagnostic ou le suivi de pathologies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques ou la dégénérescence wallérienne ne se fait actuellement que par une évaluation visuelle basée sur des différences de contraste dans des images anatomiques. Il est donc difficile de déterminer précisément le degré des lésions. L'IRM quantitative (IRMq) se propose de quantifier l'évolution du tissu par des métriques sensibles et spécifiques aux différentes caractéristiques microstructurales. Très développé dans le cerveau, sa faisabilité et ses applications ont été démontrées dans la moelle. Toutefois, l'acquisition de telles métriques prend généralement trop de temps et est souvent trop exigeant en termes de force de gradients magnétiques pour entrer dans un cadre clinique. De plus, plusieurs sources d'erreurs sont susceptibles de baisser les mesures.

Ce mémoire vise à mettre en place un protocole complet (de l'acquisition au traitement des données) permettant l'estimation de métriques IRMq spécifiquement à chaque voie spinale. Les principales métriques issues de ce protocole sont le Ratio de Transfert de Magnétisation (MTR), le temps de relaxation  $T_1$ , le Volume de Tissu Macromoléculaire (MTV), les indices des modèles de diffusion NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) et DTI (Imagerie par Tenseur de Diffusion), le g-ratio (ratio du diamètre axonal sur celui de la fibre incluant la gaine de myéline) et l'aire de section axiale. Le protocole développé est applicable en clinique et prend en compte les différentes sources d'erreurs connues qui peuvent s'introduire dans les mesures durant l'acquisition. De plus, basé sur le recalage d'un atlas des voies spinales sur chaque métrique, le protocole de traitement de données, rapide et quasi-automatique, permet de s'affranchir du biais lié à l'opérateur lors de la délimitation manuelle des régions d'intérêt. Quant à la méthode d'estimation, elle emploie des estimateurs tels que les estimateurs des moindres carrés et du maximum a posteriori permettant d'atténuer l'effet de volume partiel et du bruit ; elle est par ailleurs validée sur un fantôme synthétique. Finalement, le protocole complet est appliqué à une cohorte de 16 jeunes adultes (de 21 à 33 ans) et 14 adultes âgés (de 61 à 73 ans) sains afin d'évaluer sa sensibilité aux différentes microstructures dans la matière blanche de la moelle épinière.

Pour toutes les métriques les estimations montrent des valeurs en accord avec la littérature. Toutes les métriques – excepté les fractions de volume intracellulaire, de volume

occupé par les fibres et de volume occupé par les axones – montrèrent une différence significative entre la colonne dorsale et la voie corticospinale allant dans le sens des observations histologiques. En revanche, seul le MTR montra une diminution significative entre jeunes et âgés, en accord avec les études histologiques selon lesquelles une perte de fibres myélinisées se produit lors du vieillissement. À notre connaissance, c'est la première étude portant sur l'évolution du MTR avec l'âge dans la moelle épinière. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans le cerveau. De plus, le MTR montre une variabilité interindividuelle très faible, contrairement aux indices NODDI qui sont très affectés par le bruit et l'effet de volume partiel tel que rapporté dans les études antérieures. Cependant, afin de déterminer si les variations de ces métriques sont dues à des variations dans les caractéristiques microstructurales de la matière blanche des sujets ou à un manque de précision, une évaluation de la reproductibilité inter-scans du protocole complet ainsi qu'une validation sur fantômes (pour évaluer la spécificité) et échantillons de moelle ex-vivo sont nécessaires.

Le protocole d'acquisition et de traitement de données mis en place ouvre grand la voie à des études précliniques multicentriques avec un grand nombre de sujets (plusieurs centaines), dans la perspective d'évaluer la reproductibilité des métriques entre les centres et un jour de les faire entrer dans la routine clinique en tant que biomarqueurs de l'intégrité du tissu.

## ABSTRACT

The current clinical MRI routine for the diagnosis or the screening of neurodegenerative pathologies such as multiple sclerosis or Wallerian degeneration, consists of a simple visual assessment based on contrast differences in anatomical images. Therefore it is hard to precisely assess the stage of the lesions. Quantitative MRI (qMRI) proposes to quantify the evolution of the tissue using metrics sensitive and specific to the different microstructural characteristics. Widely developed in the brain, its feasibility and applications have been demonstrated in the spinal cord. However, the acquisition of such metrics is too time-consuming and demanding in terms of magnetic gradient strength to apply in a clinical framework. Moreover, several sources of error are likely to bias the measures.

This thesis aims to develop a comprehensive protocol (from the acquisition to the processing of the data) allowing the estimation of qMRI metrics specifically in each spinal pathway. The main metrics resulting from this protocol are the Magnetization Transfer Ratio (MTR), the relaxation time  $T_1$ , the Macromolecular Tissue Volume (MTV), the diffusion indices from NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) and DTI (Diffusion Tensor Imaging) models, the g-ratio (ratio of the inner diameter over the outer diameter of a fiber, including its myelin sheath) and the cross-sectional area. This protocol is applicable in a clinical framework and takes into account the different sources of error that are likely to affect the measures during acquisition. In addition, since it is based on the registration of a white matter atlas to each metric, the fast and almost automatic data processing pipeline allows to get rid of the usual user-related bias induced by the manual drawing of regions of interest. Moreover, the estimation method uses estimators such as the least square and the maximum a posteriori estimators allowing to mitigate the effect of partial volume and of noise; furthermore, a validation of the method is performed on a synthetic phantom. Finally, the whole protocol is applied to a cohort of 16 young (aged 21 to 33) and 14 elderly (aged 61 to 73) healthy adults in order to assess its sensitivity to different microstructures in the spinal cord white matter.

For all metrics the estimations show values in agreement with the literature. All metrics – except the intracellular, the axonal and the fiber volume fractions – showed significant difference between the dorsal column and the corticospinal tract, as suggested by histology. However, only the MTR showed a significant decrease between young and elderly, in agreement with

histological studies reporting a loss of myelinated fibers with aging. To our knowledge, this is the first study about the evolution of MTR with aging in the spinal cord. These results are consistent with those observed in the brain. Moreover, MTR shows a very low inter-subject variability, contrary to the NODDI indices which are affected by noise and partial volume effect, as reported in previous studies. However, to determine whether the variations of these metrics are due to variations in the microstructural characteristics of the subjects' white matter or to a lack of precision, an assessment of the inter-scan reproducibility of the whole protocol is needed, as well as a validation on phantoms (to assess the specificity) and on spinal cord ex-vivo samples.

This acquisition and processing protocol paves the way for preclinical multicenter studies with a large number of subjects (several hundreds), with the purpose of assessing the reproducibility of metrics between centers and someday, bringing them into the clinical routine as biomarkers of the tissue integrity.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
RÉSUMÉ.....	VI
ABSTRACT .....	VIII
TABLE DES MATIÈRES .....	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XIV
LISTE DES FIGURES .....	XVI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XX
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Rationnel .....	1
1.2 Objectifs .....	3
1.2.1 Objectifs généraux.....	3
1.2.2 Objectifs spécifiques .....	4
1.3 Hypothèses scientifiques .....	4
CHAPITRE 2 REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE .....	7
2.1 La moelle épinière .....	7
2.1.1 Anatomie .....	7
2.1.2 La matière grise .....	8
2.1.3 La matière blanche .....	9
2.1.4 Effet de l'âge sur la microstructure de la matière blanche .....	18
2.2 L'IRM quantitative.....	23
2.2.1 Le principe de l'IRM.....	23
2.2.2 L'IRM quantitative.....	28

2.2.3	Quantification des métriques dans les voies spinales.....	32
2.3	IRM multiparamétrique.....	35
2.3.1	Le temps de relaxation longitudinal $T_1$ .....	35
2.3.2	La Densité Protonique (PD) et le Volume de Tissu Macromoléculaire (MTV) .....	38
2.3.3	Le Ratio de Transfert de Magnétisation (MTR).....	42
2.3.4	L'IRM de diffusion .....	47
2.3.5	Le g-ratio .....	55
CHAPITRE 3 ORGANISATION GÉNÉRALE DU DOCUMENT PAR RAPPORT AUX OBJECTIFS DE RECHERCHE ET PUBLICATIONS RÉSULTANTES.....		58
3.1	Conclusions à tirer de la revue de littérature (Chapitre 2) .....	58
3.2	Organisation des chapitres .....	59
3.3	Publications et activités résultants du présent mémoire.....	60
3.3.1	Articles de journaux .....	60
3.3.2	Résumés de conférence .....	62
CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : WHITE MATTER ATLAS OF THE HUMAN SPINAL CORD WITH ESTIMATION OF PARTIAL VOLUME EFFECT .....		64
4.1	Abstract .....	65
4.2	Introduction .....	66
4.3	Material and Methods.....	67
4.3.1	Atlas creation.....	67
4.3.2	Methods for extracting metrics from the atlas .....	71
4.3.3	Validation using synthetic phantom.....	73
4.3.4	Application to real data .....	74
4.4	Results .....	75
4.4.1	White matter atlas.....	75



4.4.2	Metric extraction methods.....	77
4.4.3	Application to real data .....	82
4.5	Discussion .....	84
4.5.1	Creation of the WM atlas .....	85
4.5.2	Quantification of metrics within the atlas .....	85
4.5.3	Comparison with manual extraction .....	87
4.5.4	Application to real data .....	87
4.5.5	Registration of the atlas.....	88
4.5.6	Applications and future work.....	89
4.6	Conclusion.....	89
4.7	Acknowledgements .....	90
4.8	References .....	90
CHAPITRE 5 MÉTHODE GLOBALE ET RÉSULTATS .....		95
5.1	Protocole d'acquisition.....	95
5.1.1	Métriques retenues .....	95
5.1.2	Équipement clinique.....	96
5.1.3	Définition du protocole d'acquisition .....	96
5.2	Protocole de traitement des données .....	100
5.2.1	Calcul des métriques .....	100
5.2.2	Estimation des métriques dans les ROIs .....	106
5.3	Application du protocole complet : sensibilité à l'âge.....	109
CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE .....		117
6.1	Applicabilité du protocole en clinique .....	117
6.1.1	Acquisition .....	117

6.1.2	Traitement des données .....	118
6.2	Performances du protocole : précision et exactitude des résultats .....	119
6.2.1	Comparaison avec la littérature .....	119
6.2.2	La variabilité interindividuelle est-elle due à une microstructure différente ou à une faible précision ? .....	120
6.2.3	Sensibilité à l'âge .....	123
6.3	Directions futures .....	125
CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....		129
RÉFÉRENCES .....		132
ANNEXE A – Effet du sexe sur la microstructure de la matière blanche (revue de la littérature) .....		151

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Fonctions des voies spinales majeures.....	14
Tableau 2.2 : Caractéristiques microstructurales des différentes voies spinales de la matière blanche.. .....	16
Tableau 2.3 : Moyenne $\pm$ écart-type du $T_1$ (ms) mesuré dans la moelle cervicale humaine à 3T .	37
Tableau 2.4 : Moyenne $\pm$ erreur type de la moyenne ( <i>écart – typenb.d'observations</i> ) du MTV (%) dans la matière blanche du cerveau chez des sujets sains. <i>Adapté de : P. Tofts (2005)</i> .....	41
Tableau 2.5 : MTR (%) reporté dans les différentes régions de la moelle cervicale chez des sujets sains : moyenne $\pm$ écart-type ou médiane (distribution). .....	45
Tableau 2.6 : Valeur moyenne +/- écart-type de la FA dans la moelle cervical par niveau vertébral selon Brander et al. (2014).....	49
Tableau 2.7 : Moyenne +/- écart-type des indices DTI chez 9 sujets sains à 3T entre les niveaux vertébraux C2 à C6 reportées par Seth A. Smith et al. (2010).....	50
Tableau 2.8 : Différence Bland-Atman normalisée (différence moyenne) entre scan et rescan à 3T chez 9 sujets sains entre les niveaux vertébraux C2 et C6 reportées par Seth A. Smith et al. (2010) .....	50
Tableau 2.9 : Médiane [longueur de la distribution] des indices NODDI et DTI au niveau cervical selon Grussu et al. (2015).....	54
Tableau 2.10 : Coefficient de variation (%) des indices NODDI et DTI après scan/re-scan selon Grussu et al. (2015). .....	54
Table 4.1: Mean MTR across subjects and vertebral levels for all tracts. The STD represents the variability across subjects.....	83
Table 4.2: Results of the 4-way ANOVA performed on MTR values in 30 tracts, right and left (laterality), 4 levels (C2, C3, C4 and C5) and 5 adult subjects. ....	84
Tableau 5.1 : Protocole d'acquisition mis en place. ....	98
Tableau 5.2 : Démographie de l'échantillon sur lequel le protocole a été appliqué.....	110

Tableau 5.3 : Moyenne $\pm$ écart-type des métriques chez jeunes (J) et âgés (Â) dans la moelle, la WM, la GM, le fasciculus gracilis (FG), le fasciculus cuneatus (FC) et la voie corticospinale latérale (CSL). .....	113
Tableau 5.4 : P-values des tests $t$ de Student réalisés entre jeunes et âgés pour chaque métrique dans chaque ROI (FG=fasciculus gracilis, FC=fasciculus cuneatus, CSL=voie corticospinale latérale).....	114
Tableau 5.5 : Coefficient de corrélation de Pearson $R$ et p-value du test de l'hypothèse de non corrélation ( $H_0$ ) entre la valeur de chaque métrique estimée dans la moelle et la CSA de la moelle (sur l'échantillon total).....	114
Tableau 5.6 : Coefficient de variation (exprimé en %) interindividuel dans chaque groupe pour chaque métrique dans les différentes ROIs. ....	115
Tableau 5.7 : P-value des tests $t$ de Student pairés unilatéraux (avec sens du test en première ligne) entre la colonne dorsale (CD) et la voie corticospinale latérale (CSL) pour chaque métrique ainsi que le coefficient de corrélation et la p-value entre la métrique et la CSA des deux ROIs.....	116

## LISTE DES FIGURES

- Figure 2.1 : Schéma de la moelle épinière, à gauche en coupe coronale (droite-gauche) et à droite, quatre coupes axiales correspondant respectivement aux niveaux cervical, thoracique, lombaire et sacré. *Source : Marieb and Hoehn (2013)*.....8
- Figure 2.2 : Atlas des voies spinales de la matière blanche. Positions approximatives (A) au niveau mi-cervical et (B) au niveau lombaire. *Source : S. Standring (2008)* .....10
- Figure 2.3 : Myélinisation dans le SNC. Les axones sont de longues fibres prolongeant les neurones. Ils sont entourés d'une gaine de myéline par segments sécrétés par les oligodendrocytes. La jonction entre ces segments est appelée nœud de Ranvier. Il existe également certains axones non myélinisés, notamment ceux de petit diamètre ( $< 2 \mu\text{m}$  environ). *Source : Siegel and Sapru (2006)*.....11
- Figure 2.4 : Cytoarchitecture de la moelle épinière aux niveaux spinaux C1, C5 - C6 et T5. Seuls les numéros sur l'atlas schématique des voies spinales (en bas à droite) correspondent aux noms des voies en légende. *Adapté de : Nieuwenhuys, Voogd, and van Huijzen (2008)* .....19
- Figure 2.5 : Phases d'excitation puis de relaxation de la magnétisation résultante. *Inspiré de : tpeirmlvh2013.e-monsite.com/pages/i-principe-fonctionnement-de-l-irm/les-champs-magnetiques.html*.....24
- Figure 2.6 : Configuration d'un appareil IRM classique et principe de fonctionnement des gradients de sélection (suivant la direction  $z$  sur cet exemple). *Source : www.magnet.fsu.edu/education/tutorials/magnetacademy/mri et www.imaio.com* .....25
- Figure 2.7 : Représentation schématique d'une séquence d'écho de gradient. R.F. : champ magnétique tournant radio-fréquence  $B_1$  ;  $G_z$ ,  $G_y$ ,  $G_x$  : gradients de champ magnétique dans les directions  $z$ ,  $y$  et  $x$  respectivement ; FID : « Free Induction Decay », atténuation du signal à cause de la relaxation  $T_2^*$ . *Source : présentation de Julien Cohen-Adad*.....26
- Figure 2.8 : Représentation schématique d'une séquence d'écho de spins. *Source : présentation de Julien Cohen-Adad*.....27
- Figure 2.9 : Origine du contraste observé dans une expérience de MTR. Le spectre de résonance des protons liés aux macromolécules (en vert), plus large que celui des protons libres (en

rouge), permet de pouvoir saturer sélectivement les protons liés avant l'acquisition du signal. Par couplage entre les deux populations, les protons liés transfèrent leur magnétisation aux protons libres, réduisant ainsi leur excitabilité (lignes rouges pointillées) lorsqu'on image ensuite à la fréquence des protons libres. L'image résultante montre donc un signal plus faible que l'image acquise sans pulse de saturation préalable, d'où le contraste observé. *Source : Mossahebi (2013)* .....44

Figure 2.10 : Représentation schématique typique d'une séquence pondérée en diffusion. À noter,  $\Delta$  : intervalle de temps de diffusion,  $\delta$  : durée des gradients encodant la diffusion. *Adapté de la présentation de Julien Cohen-Adad*. .....47

Figure 2.11 : Représentation schématique d'un axone et du g-ratio. *Source : Paus and Toro (2009)* .....55

Figure 4.1 : Overview of the WM atlas creation and registration to the MNI-Poly-AMU template.

**A.** The Gray's Anatomy atlas was manually segmented, then the binary mask was registered to the mid-C4 slice (reference slice) of the up-sampled MNI-Poly-AMU WM template using SyN transformation. **B.** Propagation of the atlas to other slices of the template was done by registering each slice to the reference slice using BSplineSyN transformations. The resulting backward warping fields were then applied to the resulting atlas from step A, yielding one registered high-resolution atlas per slice. The atlas was then down-sampled to the native resolution of the MNI-Poly-AMU template (0.5 mm isotropic) by computing partial volume values. ....68

Figure 4.2 : Comparison of SyN and BSplineSyN warping fields between two adjacent slices (i.e., small deformation). While the SyN transformation produces local deformation without impacting the rest of the image (null vector field represented in gray), the BSplineSyN deformation enables more regularization and hence is more adapted for maintaining the topology of the WM tracts. ....70

Figure 4.3 : High-resolution atlas derived from the Gray's Anatomy atlas. CSF and GM compartments were added for estimating partial volume information during metric extraction using Gaussian mixture models. ....76

Figure 4.4 : WM atlas overlaid on the MNI-Poly-AMU WM template. Left spinal lemniscus tract (red), spinocerebellar tract (pink), lateral corticospinal tract (green), cuneatus (yellow) and

fasciculus gracilis (blue) are shown from C1 (upper-left) to T1 (bottom-right) vertebral levels. Null values have a transparent color-map (i.e., they are not visible).....76

Figure 4.5 : **A:** Box-and-whisker plots showing absolute error as a function of CSF value (noise STD = 10%, tract STD = 10%). For example, a CSF value of 100% means that the CSF and WM have the same value (hence, minimum partial volume effect between the WM and the CSF). **B:** Absolute error as a function of noise STD (tract STD = 10%, CSF value = 50%). Notice the perfect estimation of the *ml* method without noise. **C:** Absolute error as a function of tract STD (noise STD = 10%, CSF value = 50%). CSF value, noise STD and tract STD are expressed as a percentage of the true value in the WM (here, '40'). A 2D slice of the phantom is displayed to qualitatively appreciate the level of realism of each condition. Box cars represent statistics across tracts (metric values are averaged across bootstraps). Middle line: median, box bottom/top edge: 25%/75%, whisker bottom/top line: least/greatest values excluding outliers, outliers: less/more than 3/2 times of lower/upper quartile. Note that a few outliers are not shown (i.e. higher than the y-axis maximum) to improve the clarity of the plot in the lower range (0-10%).....78

Figure 4.6 : Effect of the tract size on the quality of estimation. The abscissa corresponds to the fractional volume occupied by a specific tract within the WM. The fractional volume of a given tract thus represents the number of voxels of this tract (weighted by their partial volume information) divided by the number of voxel in the WM (weighted by their partial volume information), this ratio being expressed as a percentage. The *bin* and *wa* methods are not represented because they produce similar but inferior performance than the *wath* method.....80

Figure 4.7 : Box-and-whisker plots showing the effect of prior parameters to the method *map*. The parameters  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$  were varied between 0% and 30%. When one parameter was varied, the other parameter was fixed to  $\sigma = 10\%$ .....81

Figure 4.8 : Comparison between the atlas-based and the manual ROI methods in the left corticospinal tract (l-cst), right corticospinal tract (r-cst) and dorsal column (dc). The plots represent the mean and STD of the absolute error across bootstraps.....82

Figure 5.1 : Étapes du processus de recalage de l'atlas sur les différentes métriques..... 108

Figure 6.1 : Évolution de la magnétisation longitudinale en fonction de la fréquence off-résonance du pulse de saturation pour les protons libres (« liquid pool ») et les protons liés aux macromolécules (« macromolecular pool ») dans 4% d'agar. L'amplitude du pulse de saturation utilisé est de 0.67 kHz. *Source : R. Henkelman, Stanisz, and Graham (2001) ...122*



## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AVF	Fraction de Volume occupé par les Axones (de l'anglais <i>Axone Volume Fraction</i> )
CD	Champ de déformation
CSA	Aire de section axiale (de l'anglais <i>Cross-Sectional Area</i> )
CSF	Liquide Cérébrospinal (de l'anglais <i>CerebroSpinal Fluid</i> )
DTI	Imagerie par Tenseur de Diffusion (de l'anglais <i>Diffusion Tensor Imaging</i> )
DWI	Images pondérées en diffusion (de l'anglais <i>Diffusion-Weighted Images</i> )
EPI	Imagerie Echo-Planaire (de l'anglais <i>Echo-Planar Imaging</i> )
GM	Matière grise (de l'anglais <i>Gray Matter</i> )
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMq	Imagerie par Résonance Magnétique quantitative
MVF	Fraction de Volume occupé par la Myéline (de l'anglais <i>Myelin Volume Fraction</i> )
RF	Radio-Fréquence
ROI	Région d'intérêt (de l'anglais <i>Regions of Interest</i> )
SCT	Spinal Cord Toolbox
SNC	Système Nerveux Central
SNR	Rapport signal/bruit (de l'anglais <i>Signal-to-Noise Ratio</i> )
WM	Matière blanche (de l'anglais <i>White Matter</i> )

## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

### 1.1 Rationnel

La moelle épinière est une structure importante du système nerveux central. Non seulement l'information circulant entre le cerveau et le système nerveux périphérique (nerfs des membres inférieurs et supérieurs, du tronc, etc.) y transite, mais une certaine partie de cette information y est également traitée (notamment lors des réflexes spinaux). La moelle épinière, protégée dans la colonne vertébrale, est composée de la *matière grise*, faite principalement de neurones, qui est entourée de la *matière blanche*, constituée de longues fibres longitudinales entourées d'une gaine de myéline ayant des propriétés de conduction du signal nerveux particulières. La dégénérescence de ces fibres – de diamètre très petit (de 0.1 à 10  $\mu\text{m}$ ), appelées *axones* – est un des premiers signes de l'apparition de nombreuses maladies neurologiques incurables à ce jour. La plus commune chez les jeunes adultes dans le monde occidental est la sclérose en plaques (Noseworthy et al., 2000), maladie auto-immune s'attaquant à la myéline et aux axones de la matière blanche du système nerveux central (Bjartmar & Trapp, 2001; Evangelou et al., 2000; Lovas et al., 2000). Si ces premiers symptômes sont détectés assez tôt, il existe des traitements permettant de limiter la formation de nouvelles lésions de la matière blanche mais une fois que la maladie a franchi un certain stade, ces traitements n'ont plus que très peu d'effets (Leary & Thompson, 2003; Noseworthy et al., 2000). Le diagnostic nécessite une batterie de tests physiologiques et psychomoteurs mais le diagnostic définitif est posé après un examen par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (Paty et al., 1988). En effet, l'IRM s'est avérée comme l'outil non-invasif et non-ionisant par excellence pour détecter ces lésions *in vivo*. Toutefois, les techniques cliniques actuelles ne permettent de détecter les lésions qu'une fois qu'elles ont atteint un stade trop avancé. De plus, il ne s'agit que d'une appréciation visuelle qui ne permet pas facilement d'évaluer l'évolution du tissu lors du suivi post-traitement, par exemple.

C'est dans ce contexte que s'est développée une nouvelle branche de l'IRM : l'IRM quantitative (IRMq). Si l'IRM classique peut être comparée à un appareil photographique, l'IRMq, elle, s'apparenterait plutôt à un instrument de mesure scientifique tel un thermomètre ou un tensiomètre par exemple. Son but premier est de permettre une mesure quantitative de propriétés particulières du tissu *in vivo* afin de s'en servir en tant qu'indices de suivi ou

*biomarqueurs*. Ainsi, des biomarqueurs du contenu en myéline ou de la densité d'axones permettraient aux cliniciens, d'une part, de diagnostiquer les maladies neurodégénératives plus tôt et de gagner du temps pour leur traitement, et d'autre part, d'avoir un suivi plus précis de leur évolution pendant le traitement. Par ailleurs, la relation entre ces caractéristiques microstructurales de la matière blanche (contenu en myéline, densité d'axones, cohérence dans l'alignement des fibres, etc.) et des caractéristiques psycho-physiques telles que la sensibilité à la température, le temps de réaction ou encore la tolérance à la douleur est très peu connue.

Une technique d'IRMq très populaire est l'IRM de diffusion. En appliquant des pulses radiofréquence et des gradients de champs magnétique d'une certaine manière, il est possible de marquer les molécules d'eau en fonction de leur position et ainsi de quantifier leur diffusion dans une certaine direction. En répétant l'opération dans plusieurs directions de l'espace, il est possible de quantifier la diffusion de l'eau dans les trois dimensions selon un modèle de diffusion gaussienne appelé *tenseur de diffusion* qui a donné son nom à l'Imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI). L'eau étant le composant principal du corps humain, son profil de diffusion au sein du tissu est fortement influencé par sa microstructure. Ainsi, des indices dérivés de ce tenseur ont été proposés afin de caractériser les propriétés du tissu : l'anisotropie fractionnelle (FA), la diffusivité moyenne (MD), axiale (AD) et radiale (RD) en sont les plus populaires. Par exemple, une densité axonale élevée, de par la présence de nombreuses membranes favorisant la diffusion le long de celles-ci et entravant la diffusion dans la direction orthogonale, résultera en une FA élevée et une RD faible. Ayant démontré une capacité importante dans la détection et le diagnostic d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, de la sclérose en plaques ou encore des infections intracrâniennes, ces métriques d'IRMq font progressivement leur entrée en clinique. Néanmoins, leur variation est liée à la contribution de plusieurs propriétés tissulaires sous-jacentes, ce qui leur confère un manque de spécificité. Par exemple, une diminution de la FA peut notamment être due à une perte axonale, une diminution du contenu en myéline ou à des fibres s'entrecroisant.

D'autres techniques et modèles d'IRMq ont donc été développés dans les vingt dernières années dans le but d'être plus spécifiques aux propriétés tissulaires individuelles (e.g. contenu en myéline, densité axonale, cohérence dans l'alignement des fibres), très majoritairement dans le cerveau. Toutefois, malgré leur intérêt évident pour le diagnostic et le suivi de maladies neurologiques, ces techniques sont encore loin d'être adoptées en clinique pour plusieurs raisons.

La première est le temps d'acquisition que ces techniques requièrent (généralement supérieur à 10 minutes), trop long pour la réalité clinique. Des solutions ont été proposées pour réduire le temps d'acquisition mais elles furent développées principalement pour le cerveau et peu évaluées pour une application dans la moelle. La deuxième raison est la méthode d'estimation manuelle des métriques dans les régions d'intérêts qui demande du temps, un temps qui est compté en clinique. De plus, cette méthode est sujette à un biais lié à l'opérateur estimant la mesure ainsi qu'à d'autres sources d'erreurs importantes telles que l'effet de volume partiel. À cela enfin s'ajoutent de nombreuses sources de biais et de discordances entre les études liées au système IRM (fabricant, force de champ, système de réception, séquence de pulses, etc.) et à la physiologie (proximité de la moelle avec les poumons, respiration, mouvements de la moelle et du liquide cébrospinal, etc.) qui nuisent fortement à la reproductibilité de ces métriques selon les centres, propriété fondamentale pour l'application en clinique. Par ailleurs, la combinaison de métriques issues de différents procédés d'IRMq a montré un intérêt additionnel dans l'évaluation de l'anatomie et de la microstructure du tissu par rapport à l'utilisation de ces métriques individuellement (J. Cohen-Adad et al., 2011; Iannucci, Rovaris, Giacomotti, Comi, & Filippi, 2001; Mezer et al., 2013; Paus, 2010; Stikov et al., 2011). Or, peu de groupes dans le monde ont proposé un protocole d'IRMq qui soit applicable en clinique et qui soit complet, c'est-à-dire qui inclut acquisition des données multiparamétriques, prétraitement et estimation dans chaque voie spinale de diverses métriques spécifiques à la microstructure de la matière blanche, avec une prise en compte des multiples biais cités plus haut (e.g., définition manuelle des régions d'intérêt, effet de volume partiel, inhomogénéités de champ).

## **1.2 Objectifs**

### **1.2.1 Objectifs généraux**

L'idée principale de ce mémoire a été de rapprocher l'IRMq de l'application dans la routine clinique pour l'évaluation de l'intégrité de la moelle épinière.

L'objectif premier est donc de proposer un protocole d'IRMq complet, depuis l'acquisition des données jusqu'à leur traitement résultant en une estimation de diverses métriques spécifiques aux propriétés microstructurales de la matière blanche. L'estimation de métrique doit être non

biaisée et ce protocole doit être applicable en clinique. Il s'agit, entre autres, de trouver un compromis entre le temps d'acquisition, l'automatisme du protocole et ses performances.

L'objectif second de ce mémoire est d'appliquer ce protocole à une cohorte de sujets de différents âges et d'évaluer sa sensibilité aux altérations de la microstructure de la moelle épinière en fonction de l'âge des sujets.

### 1.2.2 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. Définir les métriques IRMq pertinentes pour la caractérisation de l'anatomie et de la microstructure des différentes unités anatomiques & fonctionnelles de la moelle épinière ;
2. Mettre en place un protocole d'acquisition de ces métriques dans la moelle épinière humaine, optimal en terme de temps d'acquisition et de qualité d'image
3. Développer un protocole de traitement d'images permettant :
  - L'obtention de carte de ces métriques,
  - L'estimation de la valeur de ces métriques dans les différentes unités anatomiques & fonctionnelles de la moelle,
  - Une réduction (voire une suppression) d'un maximum des sources de biais identifiées,
  - Un traitement des données le plus automatisé possible ;
4. Appliquer ce protocole à une cohorte relativement large de sujets sains de différents âges et évaluer sa sensibilité à l'âge des sujets.

## 1.3 Hypothèses scientifiques

**H1:** *[Liée aux objectifs spécifiques 1, 2 & 3]* Grâce aux techniques d'acquisition rapides développées dans la littérature, il est possible de réunir en un seul protocole clinique l'acquisition de données permettant, après un traitement adapté, l'obtention de métriques spécifiques des propriétés :

- anatomiques de la moelle épinière : aire de section axiale et volume des différentes unités anatomiques (moelle, matière blanche, matière grise, voies spinales),
- microstructurales de la moelle épinière : contenu en myéline, densité de fibres, dispersion/alignement des fibres, g-ratio (ratio du diamètre de l'axone (sans sa gaine de myéline) sur celui de la fibre (incluant la gaine de myéline)).

**Originalité :** Peu de groupes dans le monde ont proposé un protocole d'acquisition d'IRMq dans la moelle épinière permettant l'obtention de multiples métriques anatomiques et microstructurales et respectant les contraintes cliniques. De plus, la combinaison de ces différentes métriques permettra une caractérisation plus précise et plus fiable du tissu que les techniques actuelles.

**Acceptabilité :** H1 sera acceptée si le protocole proposé respecte les contraintes cliniques au niveau de l'acquisition des données : fonctionnement sur un système IRM clinique, temps d'acquisition total inférieur à 35 minutes. De plus, les données acquises devront permettre une prise en compte des divers biais connus dans la production des résultats lors du traitement post-acquisition (cf. objectif spécifique #3). Enfin, les valeurs estimées pour chaque métrique devront être en accord avec les gold-standards rapportés dans la littérature.

**H2 :** L'approche automatique pour la caractérisation anatomique et microstructurale des différentes unités de la moelle épinière est possible et moins biaisée que l'approche manuelle.

**Originalité :** L'approche usuelle (manuelle) est sujette au biais lié à l'opérateur dessinant les régions d'intérêt ainsi qu'à l'effet de volume partiel. De plus, aucune méthode automatique (ou même quasi-automatique) n'a encore jamais été proposée pour estimer les métriques individuellement dans les différentes voies spinales en prenant en compte ces biais, ainsi que ceux dus au mouvement de la moelle. Une telle méthode est en outre requise pour l'applicabilité en clinique.

**Acceptabilité :** H2 sera acceptée si une méthode de traitement au moins quasi-automatique (i.e., la correction manuelle légère est acceptable en cas de déviation évidente des outils automatiques) pour le calcul des métriques et leur estimation est développée. Cette méthode doit prendre en compte tous les biais connus : mouvements de la moelle, effet de volume partiel, inhomogénéités des profils de réception et transmission (le cas échéant). Enfin, la précision et l'exactitude de la méthode d'estimation automatique doit être comparée par rapport à l'approche manuelle ; pour

que H2 soit acceptée, la méthode automatique doit mener à une précision et une exactitude similaires si ce n'est meilleures.

**H3:** *[Liée aux objectifs spécifiques 1 & 4]* Le protocole clinique mis en place est applicable avec des sujets de tout âge (de 20 à 70 ans) et sensible aux différences anatomiques et microstructurales de la moelle épinière avec l'âge.

**Originalité :** À ce jour, aucune étude n'a étudié l'évolution avec l'âge de métriques IRMq autres que les indices DTI et les mesures anatomiques (aire de section axiale, volume) dans la moelle épinière. Pourtant d'autres métriques ont été proposées pour caractériser la microstructure et ont montré des différences avec l'âge dans le cerveau.

**Acceptabilité :** H3 sera acceptée si des personnes de tout âge peuvent suivre le protocole mis en place sans difficulté majeure et si des différences significatives entre jeunes adultes et adultes âgés sont mises en évidence pour les métriques obtenues.

## CHAPITRE 2 REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

### 2.1 La moelle épinière

#### 2.1.1 Anatomie

Le système nerveux est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP). Le SNC est composé du cerveau et de la moelle épinière tandis que le SNP est constitué des nerfs crâniens et spinaux. Le cerveau communique avec le SNP grâce aux nerfs crâniens et la moelle épinière par les nerfs spinaux. Ces nerfs sont constitués de fibres afférentes qui conduisent l'information depuis les récepteurs sensoriels jusqu'au SNC ainsi que de fibres efférentes qui conduisent l'information envoyée par le SNC aux organes périphériques moteurs. La moelle épinière se situe à l'intérieur de la colonne vertébrale et s'étend du coccyx au cerveau où elle est reliée au bulbe rachidien (ou *medulla oblongata*), partie inférieure du tronc cérébral dans la fosse postérieure du crâne (S. Standring). Sa forme est une sorte de long tube vertical dont la coupe axiale peut prendre, suivant les niveaux vertébraux, une forme tantôt circulaire (niveau lombaire ou thoracique) tantôt elliptique (niveau cervical ; cf. Figure 2.1). On distingue 31 segments par lesquels entrent et sortent les paires de nerfs spinaux de manière symétrique droite-gauche : C1 à C8 pour les segments cervicaux, T1 à T12 pour les segments thoraciques, L1 à L5 pour les segments lombaires et S1 à S6 pour les segments sacraux. Lors du développement embryonnaire, chaque vertèbre correspond à un niveau spinal mais dans la mesure où la colonne vertébrale croît plus rapidement que la moelle, à l'âge adulte les niveaux vertébraux ne correspondent plus aux segments spinaux – en général, le niveau spinal se trouve approximativement à la même hauteur que le niveau vertébral rostral (e.g., segment spinal C5 au même niveau que le corps vertébral C4) (Paxinos & Mai, 2004) mais avec une certaine variabilité interindividuelle. En effet, selon l'étude de Cadotte et al. (2015), l'erreur quadratique moyenne entre un segment spinal et l'extrémité supérieure du corps vertébral rostral varie de 0.86 à 6.42 mm sur un échantillon de 20 sujets, avec une moyenne de 3.39 mm ; de plus, en moyenne 44% du segment spinal se trouve au même niveau que le corps vertébral rostral. Enfin, à l'intérieur de la moelle épinière se trouve la *matière grise*, en forme de H ou de papillon, qui est entourée par la *matière blanche*. Enfin, l'espace entre l'os de la colonne vertébrale et la moelle est rempli par du liquide cébrospinal (CSF) principalement composé d'eau.



## 2.1.2 La matière grise

La matière grise est faite d'un mélange complexe de cellules neuronales, de leurs connexions, de cellules gliales (cellules qui assurent l'environnement tissulaire des neurones) et de vaisseaux sanguins. Elle se divise en quatre groupes cellulaires, les cornes dorsales et

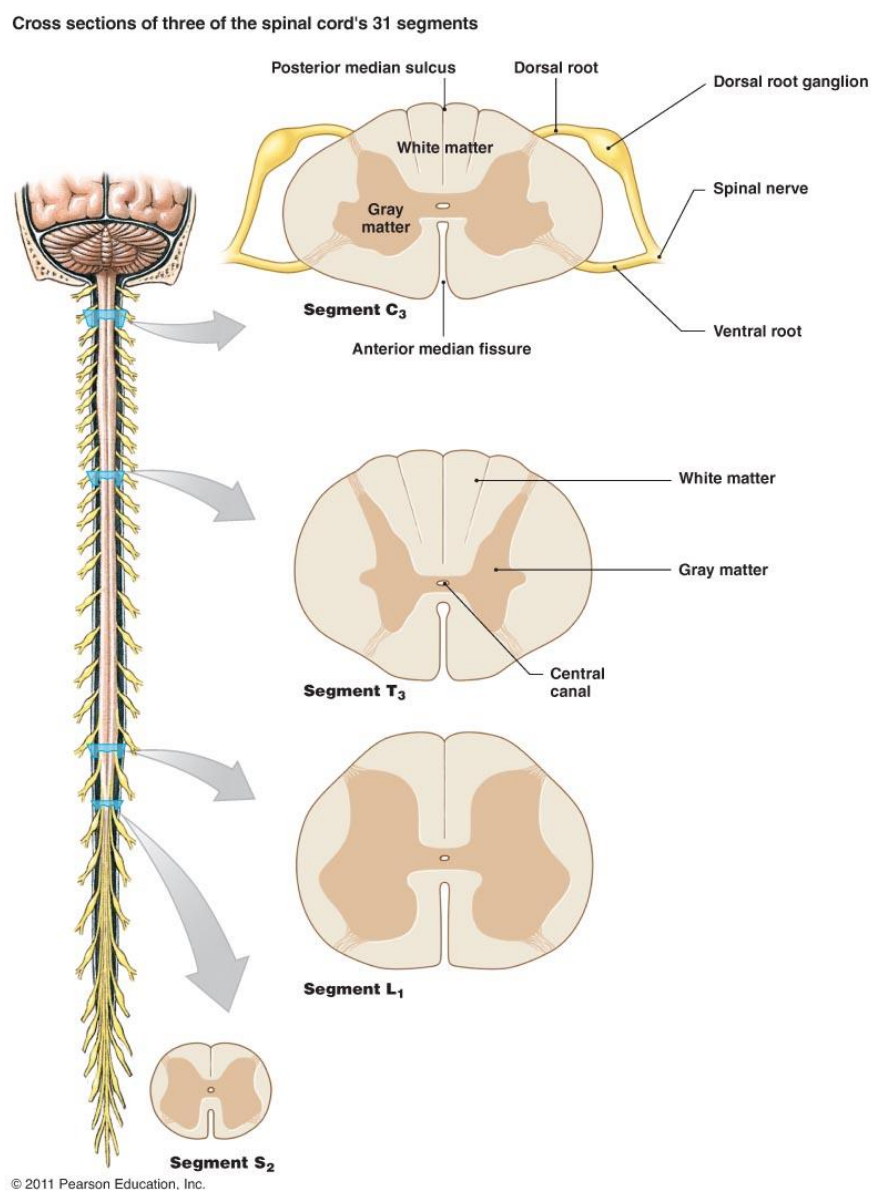


Figure 2.1 : Schéma de la moelle épinière, à gauche en coupe coronale (droite-gauche) et à droite, quatre coupes axiales correspondant respectivement aux niveaux cervical, thoracique, lombaire et sacral. *Source : Marieb and Hoehn (2013)*

ventrales, droites et gauches, liés au centre par les commissures grises dorsales et ventrales qui entourent le canal central rempli de CSF. Les cornes dorsales sont constituées des terminaisons neuronales des fibres afférentes primaires qui entrent dans la moelle par les racines nerveuses dorsales tandis que les cornes ventrales sont composées des neurones efférents dont les fibres sortent de la moelle par les racines ventrales (voir Figure 2.1). Les connexions des neurones afférents et efférents via les interneurons des commissures centrales sont responsables de l'existence de réflexes, dits *réflexes spinaux*, ne nécessitant pas le passage de l'information par le cerveau. Ces réflexes regroupent les réflexes d'extension (contraction d'un muscle suite à son extension involontaire), les réflexes gamma (augmentation de la sensibilité aux réflexes d'extension) et les réflexes de flexion (réaction de retrait suite à une stimulation douloureuse).

### 2.1.3 La matière blanche

La matière blanche est constituée des longues fibres, appelées *axones*, qui parcourent la moelle épinière suivant l'axe inférieure-supérieure et qui conduisent l'information provenant de neurones ou de récepteurs à d'autres neurones ou vers des effecteurs tels que les muscles ou les glandes. Ces fibres sont entourées d'une gaine de myéline plus ou moins épaisse, donnant une couleur pâle au tissu (d'où le nom de *matière blanche*) et sécrétée par des cellules gliales appelées *oligodendrocytes*. On y trouve également des vaisseaux sanguins et un peu de LCS. Le diamètre de ces axones peut varier de 1 à 10  $\mu\text{m}$  chez l'homme. Ils sont regroupés de manière topographique en faisceaux ayant principalement la même origine, le même parcours et la même destination formant des *voies spinales* symétriques droite-gauche. Gray's Anatomy (S. Standring, 2008), ouvrage de référence pour l'anatomie humaine, propose un atlas de ces voies spinales (Figure 2.2). On distingue trois types de voies spinales ayant des fonctions spécifiques. Les voies spinales ascendantes sont faites de fibres afférentes primaires qui entrent dans la moelle par les racines dorsales ou de fibres afférentes provenant de neurones de la matière grise de la moelle et conduisant l'information à des niveaux supérieurs. Les voies descendantes sont constituées de fibres provenant majoritairement du cortex ou du tronc cérébral. Enfin, les voies propriospinales sont composées à la fois de fibres ascendantes et descendantes mais provenant de neurones entièrement situés dans la matière grise de la moelle et se rendant également à des neurones de la moelle, assurant ainsi la communication entre les segments. Ces voies spinales sont elles-mêmes regroupées selon trois classes appelées *funicules*: dorsale, ventrale et latérale. Le funicule dorsal

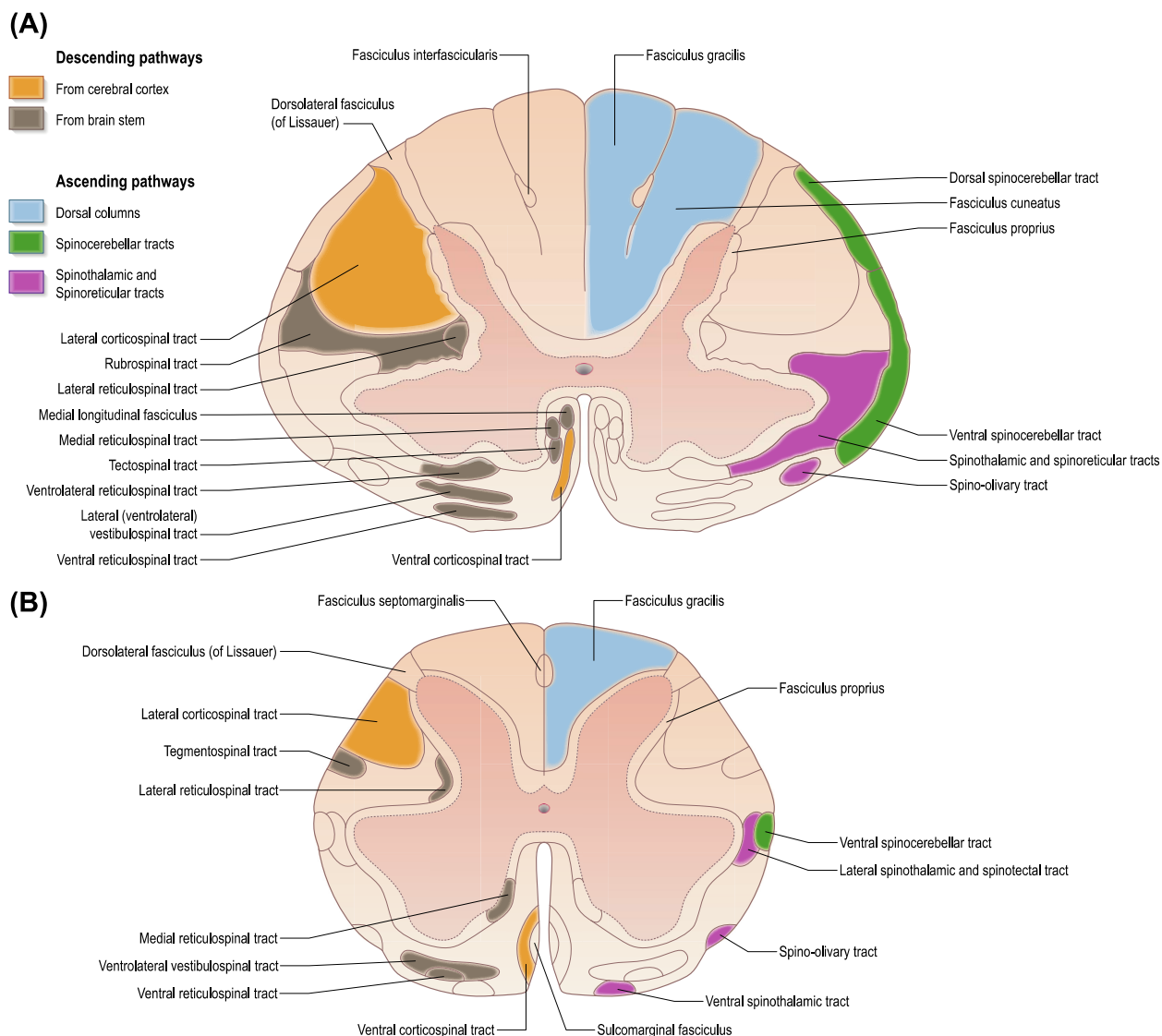


Figure 2.2 : Atlas des voies spinales de la matière blanche. Positions approximatives (A) au niveau mi-cervical et (B) au niveau lombaire. *Source : S. Standring (2008)*

(ou colonne dorsale) contient deux voies spinales ascendantes, le fasciculus gracilis et le fasciculus cuneatus. En général, les zones latérales des funicules correspondent à de longues voies spinales ascendantes et descendantes tandis que les zones adjacentes à la matière grise correspondent à de courtes voies spinales faisant le lien entre les segments. Le Tableau 2.1 liste les fonctions des voies spinales ascendantes et descendantes les plus importantes ainsi que les parties du corps qu'elles concernent et le nombre et la position des décussations qu'elles effectuent avant de projeter (nombre de croisement des fibres avec l'axe antéro-postérieur avant la connexion avec le SNP).

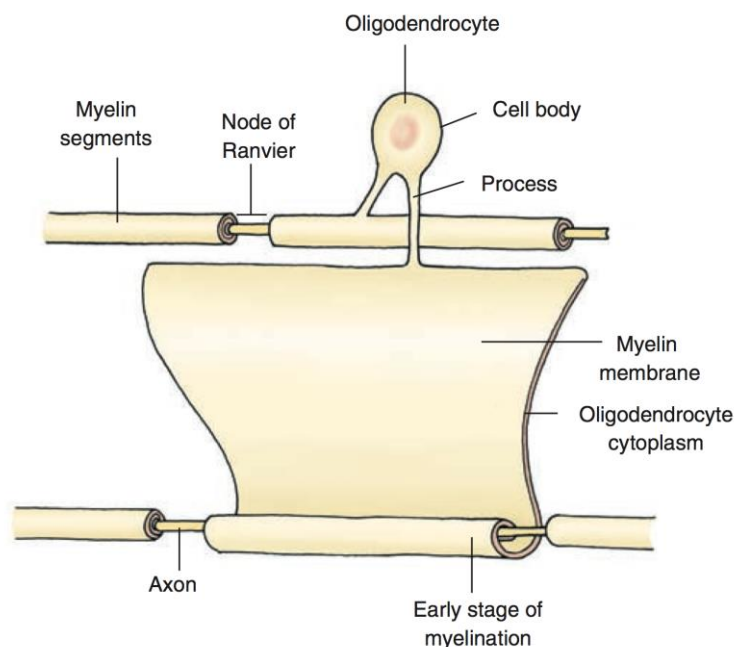


Figure 2.3 : Myélinisation dans le SNC. Les axones sont de longues fibres prolongeant les neurones. Ils sont entourés d'une gaine de myéline par segments sécrétés par les oligodendrocytes. La jonction entre ces segments est appelée nœud de Ranvier. Il existe également certains axones non myélinisés, notamment ceux de petit diamètre ( $< 2 \mu\text{m}$  environ). *Source : Siegel and Sapru (2006)*

(Donaldson & Hoke, 1905). D'un point de vue théorique selon les principes de bioélectricité, il a été montré que le  $g$ -ratio optimal en terme de vitesse de conduction de l'influx nerveux est de 0.62 (Moore, Joyner, Brill, Waxman, & Najar-Joa, 1978) et c'est en effet ce qui est observé dans la nature (Leenen, Meek, Posthuma, & Nieuwenhuys, 1985).

Certaines de ces caractéristiques sont affectées par certaines pathologies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques (Bjartmar & Trapp, 2001; Lovas et al., 2000) ou la dégénérescence wallérienne (Raff, Whitmore, & Finn, 2002), ainsi que par d'autres facteurs tels que l'âge ou le sexe (voir paragraphe 2.1.4). Étant donné que la morphologie de la moelle varie rostro-caudalement, ces caractéristiques varient également selon les niveaux spinaux (Leenen et al., 1985). Il est donc intéressant de connaître ces caractéristiques pour un être humain en santé afin d'être capable de détecter les dégénérescences de ces *biomarqueurs*. Cependant, peu

Du point de vue micro-structurel, ces axones sont généralement entourés d'une gaine de myéline plus ou moins épaisse et peuvent avoir un diamètre variant de 1 à  $10 \mu\text{m}$ . Il existe également une importante proportion d'axones non myélinisés, notamment ceux de petit diamètre ( $< 2 \mu\text{m}$ ). Le calibre de ces axones, leur degré de myélinisation, leur densité ainsi que leur dispersion en terme d'alignement sont des caractéristiques qui varient entre les différentes voies spinales (S. Standring, 2008). On peut définir ici une caractéristique supplémentaire qu'on appelle le  $g$ -ratio ; le  $g$ -ratio est le rapport du diamètre de la fibre sans la gaine de myéline sur le diamètre avec la gaine de myéline

de littérature concernant les caractéristiques microstructurales spécifiques aux voies spinales existe, ce pourquoi une partie de notre laboratoire de recherche travaille sur ce sujet. Le Tableau 2.2 regroupe les caractéristiques microstructurales spécifiquement à chaque voie spinale qui sont ressorties de la littérature. Ces données concernent essentiellement la moelle cervicale. En effet, c'est à ce niveau que se concentre notre étude car, à ce niveau, la grande majorité des fibres nerveuses du SNP ont rejoint la moelle et de plus, les difficultés pour imager sont moindres de par la proximité aux antennes d'IRM, la petitesse du cou par rapport au tronc et la moindre présence d'artefacts liés à la respiration (contrairement à l'imagerie thoracique).

La première chose qui ressort de la littérature est que très peu d'études histologiques des voies spinales ont été menées, notamment au niveau cervical. Une des principales raisons est qu'il est très difficile d'identifier les différentes voies spinales. La méthode traditionnelle est d'injecter des traceurs dans la voie spinale ciblée afin qu'ils s'y propagent en colorant les fibres appartenant à cette voie. Cependant, la distance de pénétration reste relativement courte et le temps de propagation relativement long suivant le traceur utilisé (Sparks, Lue, Martin, & Rogers, 2000). Il est donc difficile d'identifier précisément la voie entièrement tout en préparant le tissu pour l'observation. Par ailleurs, cette méthode ne peut être réalisée qu'en ex-vivo. Cependant, des atlas ont été réalisés à partir de ces expériences ex-vivo, et servent les chercheurs en imagerie pour identifier les régions d'intérêt. Cependant, dans la pratique, les fibres ne sont pas parfaitement regroupées par zones bien délimitées et peuvent se mélanger ou se superposer entre voies. De plus, la forme et la position de chaque voie pouvant varier suivant les individus, toute variabilité anatomique interindividuelle est perdue (Watson, Paxinos, & Kayalioglu, 2009). Enfin, il est difficile d'identifier visuellement avec précision la localisation d'une voie spinale sur des images IRM sans passer par un recalage d'image complexe.

Le deuxième point que l'on constate est que la grande majorité des études se sont intéressées au faisceau pyramidal et en particulier à la voie corticospinale. En effet, comme le montre le Tableau 2.1, cette voie est impliquée dans le contrôle moteur des membres et est endommagée dans plusieurs maladies neuro-dégénérative telles que la sclérose latérale amyotrophique et dans plusieurs maladies cardiovasculaires. De plus, il s'agit d'un faisceau large (grande superficie axiale) et compacte donc facilement identifiable. L'autre faisceau ayant suscité l'intérêt de quelques études est la colonne dorsale et notamment le fasciculus gracilis impliqué dans la

proprioception et la sensibilité au toucher et dont les lésions peuvent avoir des conséquences importantes.

Enfin, il est difficile de tirer des valeurs standard absolues des études recensées car les résultats varient beaucoup. Cependant, une tendance ressort de cette revue de littérature. Il semblerait que le faisceau pyramidal compte une grande majorité d'axones de petits diamètres ( $<1\ \mu\text{m}$ ) entourant toutefois une minorité d'axones de gros diamètres tandis que la colonne dorsale présente une majorité d'axones de gros diamètres. Concernant la myéline, il semblerait que le faisceau pyramidal contienne autant de fibres myélinisées que non myélinisées tandis que la colonne dorsale contient une majorité de fibres myélinisées ; on peut donc supposer une plus faible teneur en myéline du faisceau pyramidal comparé à la colonne dorsale. Il ressort également que les fibres non myélinisées correspondent en général à des axones de petit diamètre tandis que les fibres myélinisées correspondent à des axones de gros diamètre. Ces observations sont cohérentes avec le travail de cytoarchitectonie résumé par dessin de Nieuwenhuys et al. (2008) présenté en Figure 2.4. Selon ce travail, en termes de densité de fibres, il semblerait que le faisceau pyramidal soit plus dense et homogène (dispersion dans l'alignement des fibres plus faible) que la colonne dorsale.

Tableau 2.1 : Fonctions des voies spinales majeures. "?" = Aucun article trouvé à ce sujet (en général, les voies spinales concernée comportent peu de fibres et occupent une faible superficie axiale).

Nom	Fonctions	Partie du corps concernée	Niveau de la(des) décussation(s)	Références
<u>Voies spinales ascendantes</u>				
Fasciculus gracilis	mouvement, coordination, proprioception, touché discriminatif, sensibilité vibratoire	membres inférieurs	- medulla	Siegel and Sapru (2006)
Fasciculus cuneatus	mouvement, coordination, proprioception, touché discriminatif, sensibilité vibratoire	membres supérieurs	- medulla	Siegel and Sapru (2006)
Spinocerebellar dorsal	donne l'information au cervelet sur le statut des muscles (longueur, rapidité de mouvement, tension) - proprioception inconsciente	membres inférieurs, tendons de Golgi	aucune décussation	Siegel and Sapru (2006)
Spinocerebellar ventral	donne l'information au cervelet sur les mouvements et l'ajustement de la posture - proprioception inconsciente	membres inférieurs, tendons de Golgi	- pédoncule cérébelleux supérieur - via commissure ventrale blanche à environ L3	Siegel and Sapru (2006)
Voie lemniscale (faisceau spinothalamique et spinoréticulaire)	douleur (perception de stimuli nocifs, réponse émotionnelle et autonome à une telle stimulation, augmentation de l'attention), sensibilité à la température, sensibilité tactile discriminative, sensibilité vibratoire, sensibilité proprioceptive consciente	membres inférieurs, supérieurs, tronc (organisation somatotopique)	- via commissure ventrale blanche à environ S2, L3, L2, T4, C8	Siegel and Sapru (2006) ; Snell (2010)
Fasciculus longitudinal médial	contrôle la position de la tête en réponse aux stimulations par le labyrinthe de l'appareil vestibulaire	tête, cou	projette ipsilatéralement	Siegel and Sapru (2006)
Spino-olivary tract	conduit l'information provenant d'organes cutanés et proprioceptifs (muscles, tendons) au cervelet	organes cutanés et proprioceptifs	- medulla - projette ipsilatéralement (2ème décussation)	Snell (2010)

<u>Voies spinales descendantes</u>				
Faisceau corticospinal latéral	contrôle des mouvements rapides et volontaires fins des parties distales des extrémités	membres inférieurs et supérieurs (organisation somatotopique)	- medulla	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau corticospinal ventral	contrôle des mouvements fins des parties distales des extrémités	avant-bras, main, muscles intercostaux et muscles du dos (organisation somatotopique)	- à différents segments	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau rubrospinal	stimule les neurones moteurs fléchisseurs et inhibe les neurones moteurs extenseurs	membres inférieurs et supérieurs (organisation somatotopique)	- cerveau moyen	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau tectospinal	aide à diriger les mouvements de la tête en réponse à des stimuli visuels et auditifs	tête	- cerveau moyen	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau vestibulospinal latéral	contrôle des muscles maintenant une posture verticale et en équilibre	dos, intercostaux, tronc, membres	aucune décussation	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau vestibulospinal médial	ajuster la position de la tête en réponse aux changements de posture (exemple : garder la tête stable en marchant)	tête	certaines fibres projettent ipsilatéralement et d'autres contralatéralement	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau reticulospinal latéral	contrôle des mouvements de la tête et du cou	cervicales et muscles axiaux	- projette bilatéralement à tous les niveaux de la moelle	Siegel and Sapru (2006) ; Peterson, Maunz, Pitts, and Mackel (1975) S. Standring (2008)
Faisceau reticulospinal médial	posture, pilotage de la tête, mouvements rudimentaires et stéréotypés des membres	tête, tronc, membres	- projette ipsilatéralement uniquement	Siegel and Sapru (2006) ; Peterson et al. (1975) ; S. Standring (2008)
Faisceau reticulospinal ventral	module l'activité des impulsions douloureuses qui remontent par le système spinothalamique, perception de la douleur	tête, tronc, membre ?	?	Siegel and Sapru (2006)
Faisceau reticulospinal ventrolatéral	fonctions autonomes, contrôle par l'hypothalamus des systèmes sympathiques et parasympathiques	organes viscéraux	?	Siegel and Sapru (2006) ; Snell (2010)



Tableau 2.2 : Caractéristiques microstructurales des différentes voies spinales de la matière blanche. \* : Estimations indirectes approximatives à partir des graphes ou des données moyennes disponibles dans les articles.

Nom	Niveau spinaux	Diamètre axonal sans la gaine de myéline (µm)		Densité d'axones (nb/mm²)		Épaisseur de la gaine de myéline (µm)	G-ratio	Espèce	Référence
		myélinisés	non-myélinisés	myélinisés	non-myélinisés				
Voies spinales descendantes									
Faisceau pyramidal (corticospinal latéral et ventral)	C2	0.89 (moyenne diamètres min et max)	0.215 (moyenne diamètres min et max)	483 300	396 200	0.20	0.65	rat	Leenen et al. (1985)
	Tous à partir du niveau médullaire	Moyenne=0.91, médiane=0.68, distribution= 0.04 – 9.48	Moyenne=0.4, médiane=0.36, distribution= 0.13 – 1.17 (seulement 1% des axones)	157 060* (594 000 sur 3.782 mm²)	~ 1571* (5940 sur 3.782 mm²)	0.21*	0.69*	macaque	Firmin et al. (2014)
	C2	0.7 (moyenne latéral et ventral CST), environ 82.5% des axones				9.45 couches (moyenne latéral et ventral CST) ~ 0.15* µm	~ 0.7*	rat	Brösamle and Schwab (2000)
	C5-C6	Distribution = 0.5 – 3	0.2					rat	Joosten and Gribnau (1988)

Faisceau pyramidal	C3	0.70	0.26	~ 705 357 (79 000 +/- 9000 dans 0.112 mm <sup>2</sup> )	~ 500 000 (56 00 dans 0.112 mm <sup>2</sup> )			rat	Gorgels, De Kort, Van Aanholt, and Nieuwenhuys (1989)
Voie corticospinale	C3-C7	< 1 pour la majorité, quelques-uns entre 2 et 2.5	0.1 – 0.2	~ 978 571				Rongeurs (rats et cochons d'Inde)	Brown (1971)
Voie corticospinale latérale	C6			29 530				humaine	Terao, Sobue, Hashizume, Shimada, and Mitsuma (1994)
<u>Voies spinales ascendantes</u>									
Colonne dorsale (fasciculus gracilis et cuneatus)	C3-C7	5 – 10 pour la majorité, quelques-uns entre 1 et 2		Majorité	Très peu			Rongeurs (rats et cochons d'Inde)	Brown (1971)
Fasciculus gracilis	C3	Moyenne=3.07 1, distribution= 1.0 – 7.0		Moyenne=2 5 267, distribution = 19 647 – 35 773				humaine	Ohnishi, O'Brien, Okazaki, and Dyck (1976)

## 2.1.4 Effet de l'âge sur la microstructure de la matière blanche

### 2.1.4.1 Études histologiques

Tout d'abord, dans le cerveau, des réductions de volume associées à l'âge furent observées (Coffey et al., 1992; Hatazawa, Ito, Yamaura, & Matsuzawa, 1982; Takeda & Matsuzawa, 1985). Tang, Nyengaard, Pakkenberg, and Gundersen (1997) mesurèrent une diminution (non-significative) de l'ordre de 15% du volume de matière blanche entre leur groupe de 5 sujets âgés (de 62 à 90 ans, moyenne : 74.0 +/- 11.0) et leur groupe de 5 sujets jeunes (de 18 à 57 ans, moyenne : 37.8 +/- 14.8). Ils mesurèrent également une diminution (non-significative) de l'ordre de 17% du volume de fibres myélinisées. Cependant, une diminution significative cette fois de la longueur totale des fibres myélinisées (de 27%) ainsi qu'une augmentation significative (12%) du diamètre moyen des fibres myélinisées furent mises en évidence. Selon les auteurs, l'atrophie de la matière blanche chez les sujets âgés est en grande partie due à une perte significative des fibres myélinisées de petit diamètre et très peu des fibres de gros diamètre.

En ce qui concerne la moelle épinière animale, Gorgels et al. (1989) ont étudié le faisceau pyramidal chez 45 rats depuis la naissance jusqu'à 3 mois suivant la naissance. Ils reportèrent tout d'abord que le nombre d'axones augmente rapidement dans les premiers jours suivant la naissance jusqu'à atteindre un maximum au 4<sup>ème</sup> jour puis il décroît jusqu'à la fin du 3<sup>ème</sup> mois. Ils reportèrent également que le processus de myélinisation commence environ 10 jours après la naissance et que le nombre d'axones myélinisés augmente rapidement jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois. Concernant le diamètre, dans les deux premières semaines suivant la naissance, le diamètre des fibres non myélinisées augmente. Par la suite, le nombre d'axones non myélinisés de petit diamètre diminue et des axones myélinisés de gros diamètre apparaissent. Après la 2<sup>ème</sup> semaine et ce jusqu'à la fin du 3<sup>ème</sup> mois, bien que les résultats suggèrent que les axones de petit diamètre deviennent myélinisés, le diamètre moyen des axones myélinisés ne varie pas significativement mais la distribution des diamètres s'élargit. Le processus décrit ici correspond plutôt au processus de maturation postnatal qu'au processus de vieillissement.

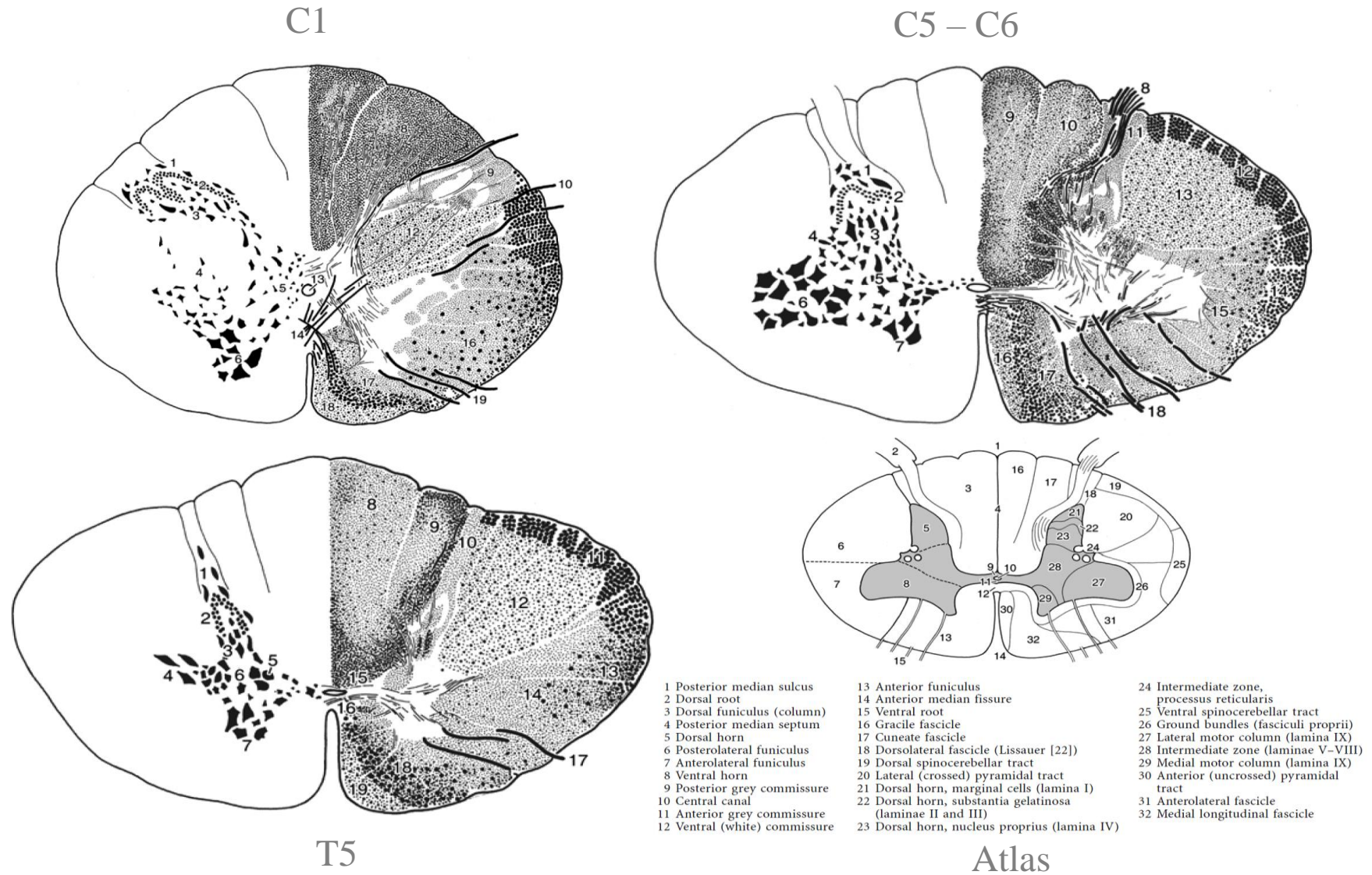


Figure 2.4 : Cytoarchitecture de la moelle épinière aux niveaux spinaux C1, C5 - C6 et T5. Seuls les numéros sur l'atlas schématique des voies spinales (en bas à droite) correspondent aux noms des voies en légende. *Adapté de : Nieuwenhuys, Voogd, and van Huijzen*

Dans l'étude du vieillissement, Ohnishi et al. (1976) ont mis en évidence une corrélation négative de l'âge avec le nombre total de fibres (réduction de l'ordre de 30% entre sujets jeunes et âgés) ainsi qu'avec le nombre de fibres myélinisées de gros diamètre ( $> 3 \mu\text{m}$ ) (réduction de l'ordre de 30%) chez l'humain au niveau C3 du fasciculus gracilis, mais ne trouvèrent pas de corrélation avec le nombre de fibres myélinisées de petit diamètre. Ils ne trouvèrent pas de corrélation au niveau T5. L'échantillon étudié comptait 22 individus de 5 à 84 ans (moyenne :  $45.4 \pm 25.3$ ). Nakanishi et al. (2004) ont étudié l'effet de l'âge sur la voie corticospinale latérale aux niveaux C6 et L4 chez 16 personnes de 41 à 88 ans (moyenne :  $70.9 \pm 3.4$ ) par histologie. Il en est ressorti une corrélation négative ( $r = -0.0776$ ,  $p < 0.02$  au niveau C6) de l'âge avec l'aire occupée par les axones dans cette voie suggérant une réduction de l'ordre de 30% entre sujets jeunes et âgés. Les auteurs suggèrent que ce résultat serait une explication de la diminution de la vitesse de conduction des axones avec l'âge. De même, Terao et al. (1994) ont étudié l'effet de l'âge sur les fibres myélinisées de la voie corticospinale latérale chez 20 sujets humains de 19 à 90 ans (moyenne :  $60.1 \pm 18.4$ ) aux segments spinaux C6, T7 et L4. Selon les auteurs, il est facilement appréciable visuellement que le nombre de fibres myélinisées et particulièrement de petit diamètre ( $< 7.28 \mu\text{m}$ ) diminue avec l'âge au niveau des trois segments. Une diminution significative ( $r = -0.7714$ ,  $p < 0.001$  au niveau C6) de la densité de fibres myélinisées de petit diamètre avec l'âge est mise en évidence (de l'ordre de 45% entre sujets jeunes et âgés). La densité de fibres myélinisées de gros diamètre diminue avec l'âge mais pas de manière significative statistiquement (réduction de l'ordre de 20%).

Enfin, d'un point de vue plus macroscopique, une étude de C. Zhang, Zhou, Shiraishi, and Goto (1996) montre que le ratio de planéité de la moelle (diamètre droite-gauche/diamètre antéro-postérieur) diminue significativement avec l'âge au niveau C6 chez 22 sujets masculins humains âgés de 41 à 97 ans (moyenne :  $70.3 \pm 15.3$ ). Cependant, ils ne trouvèrent aucune corrélation significative entre l'aire de section axiale et l'âge.

Au regard donc des études histologiques, on peut penser qu'à la naissance, le diamètre et le nombre d'axones augmente fortement, puis le processus de myélinisation de ces axones commence avec un certain délai (court). Le nombre d'axones atteindrait un pic un peu avant l'âge adulte puis commencerait doucement à décroître amenant à la phase de vieillissement. Lors de cette phase, une perte axonale est observée quel que soit le diamètre, mais il semblerait que les axones myélinisés de petit diamètre soient plus rapidement affectés par l'âge que ceux de gros

diamètre. Une réduction de l'ordre de 30 à 40% du nombre de fibres myélinisées, essentiellement de petit diamètre, fut observée entre les jeunes adultes et les personnes âgées. Ces observations ont été confirmées par des études sur les nerfs humains comme le nerf laryngé supérieur (Mortelliti, Malmgren, & Gacek, 1990) ou récurrent (Tiago, Pontes, & do Brasil, 2007).

#### **2.1.4.2 Études IRM**

Pour la définition de chaque métrique IRM citée dans ce paragraphe (FA, MD, RD, AD, MTR) et pour plus de détails concernant la caractérisation du tissu qu'apporte chacune d'elle, veuillez vous reporter à la section 2.3.

Dans le cerveau, la grande majorité des études s'accordent à dire qu'en général l'anisotropie fractionnelle (FA) dans la matière blanche du cerveau augmente rapidement durant la période néonatale, l'enfance et l'adolescence ; lors de la transition avec la période adulte, la FA continue d'augmenter mais à un rythme bien plus lent jusqu'à atteindre un plateau vers le milieu de la période adulte, puis la FA commence son déclin jusqu'à la sénescence ; cependant, ces changements ne se font pas à la même vitesse suivant les différentes régions du cerveau (Yap et al., 2013). Les études longitudinales de Barrick, Charlton, Clark, and Markus (2010), Licitjaroen et al. (2012) et Stefan J Teipel et al. (2009) montrent que des changements structuraux de la matière blanche sont détectables grâce aux indices d'imagerie par tenseur de diffusion – FA, diffusivité moyenne (MD) et diffusivité radiale (RD) – sur de courtes périodes (environ 1 à 2 ans). En ce qui concerne le ratio de transfert de magnétisation (MTR), l'étude de Ge et al. (2002) chez 52 sujets âgés de 20 à 86 ans (moyenne : 46.1 +/- 19.2) montre une diminution significative avec l'âge dans la matière blanche et dans le cortex qui commence seulement aux alentours de la quarantaine. En effet, à l'enfance, une augmentation du MTR, probablement liée à la phase de myélinisation du cerveau, est observée par Engelbrecht, Rassek, Preiss, Wald, and Mödder (1998) dans une étude portant sur 70 enfants âgés de 1 semaine à 80 mois.

Dans la moelle épinière, une étude de K. Wang et al. (2014) sur un échantillon de 36 sujets asiatiques âgés de 20 à 77 ans (moyenne : 51.3 ans) mit en évidence une corrélation négative assez importante de l'âge avec la FA dans tous les faisceaux (ventral, latéral, dorsal) ainsi qu'avec la MD dans les faisceaux latéral et dorsal, et une corrélation positive avec la MD dans le faisceau ventral. De même, l'étude de Chan et al. (2015) chez 65 sujets asiatiques âgés de 21 à 61 ans (moyenne : 41.1 ans) montre une diminution significative de la FA avec l'âge dans

toute la moelle (de C2 à C7), dans les colonnes ventrale, dorsale mais pas latérales, une augmentation de la MD dans la colonne dorsale et la matière grise et une diminution de la diffusivité axiale (AD) dans la colonne ventrale. Cependant, les coefficients de corrélation reportés sont quasi-nuls. Une étude supplémentaire, mais à 1.5T cette fois-ci, reportèrent une corrélation significative de la FA avec l'âge, avec un coefficient de corrélation assez important ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ) dans la moelle cervical de 96 sujets de 13 à 70 ans (Agosta et al., 2007). Par ailleurs, aucune étude portant sur l'évolution du MTR en fonction de l'âge dans la moelle épinière n'a été publiée à ce jour.

Enfin, concernant les aires de section axiale (CSA), l'étude de Papinutto et al. (2015) observe une diminution de l'aire de section de la moelle, de la matière blanche et de la matière grise avec l'âge chez 32 sujets sains âgés de 28 à 78 ans (moyenne :  $48.8 \pm 14.3$ ) aux niveaux C2 à C4 et T8 à T10. Cependant, le ratio matière grise/moelle semble ne pas être affecté. Cette étude corrobore celle de Ishikawa, Matsumoto, Fujimura, Chiba, and Toyama (2003) montrant une réduction significative de la CSA après la vingtaine chez 229 sujets japonais sains au niveau cervical ainsi que celle de Kato, Yukawa, Suda, Yamagata, and Ueta (2012) rapportant une réduction continue de la CSA au niveau cervical chez 1211 sujets japonais sains. En revanche, ce résultat n'est pas confirmé par Agosta et al. (2007) qui ne trouvèrent pas de corrélation de la CSA de la moelle cervicale avec l'âge dans un échantillon de 96 sujets sains âgés de 11 à 70 ans (avec approximativement le même effectif pour chaque décennie), la CSA restant à peu près constante avec l'âge.

Au regard de la littérature, globalement dans la matière blanche, durant la période néonatale, l'enfance et l'adolescence, une augmentation de la FA et du MTR est attendue, puis ces indices atteignent un plateau du début au milieu de la période adulte et enfin un déclin. L'évolution avec l'âge de la AD et de la MD dans la WM semble moins évidente : un plateau du début au milieu de la période adulte également suivi d'un déclin seraient attendus pour la AD ; à l'inverse, la MD augmenterait après ce même plateau.

Une revue de la littérature portant sur l'effet du sexe sur les caractéristiques microstructurales de la matière blanche est disponible en Annexe (page 151).

## 2.2 L'IRM quantitative

### 2.2.1 Le principe de l'IRM

#### 2.2.1.1 Principes physiques

Certains atomes possèdent un noyau ayant un nombre impair de nucléons (protons + neutrons) qui, en tournant sur eux-mêmes, leur confèrent un *moment angulaire de spin* ou *spin* non nul  $\vec{S} = \frac{h}{2\pi} \vec{I}$  où  $h$  est la constante de Planck et  $\vec{I}$  est appelé l'opérateur de spin. Toute charge en mouvement générant un champ magnétique, le spin de ces noyaux se comporte comme un dipôle magnétique ayant un moment magnétique  $\vec{\mu} = \gamma \vec{S}$  où  $\gamma$  est le ratio gyromagnétique, une constante bien connue pour chaque atome. En l'absence de champ magnétique, les moments magnétiques des spins sont orientés aléatoirement de sorte que la magnétisation résultante  $\vec{M} = \sum_{spins} \vec{\mu}_i$  est nulle. En présence d'un champ magnétique  $\vec{B}_0 = B_0 \vec{z}$ , le moment magnétique de chaque spin s'aligne dans la direction du champ et tourne à une certaine fréquence (dépendant de la force du champ) autour de cette direction appelée *fréquence de Larmor*  $f = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$  (mouvement similaire à celui d'une toupie autour de son axe);  $\vec{M}$  est alors orientée selon  $\vec{z}$ . L'imagerie par résonance magnétique (IRM) se base sur la fréquence de Larmor des spins de ces noyaux pour imager *in vivo*. L'atome d'hydrogène (ou proton) étant l'atome le plus abondant dans le corps humain puisque qu'il est un composant de la molécule d'eau, l'IRM classique utilise la fréquence de Larmor du proton (127.74 MHz à 3T) et le phénomène de résonance (transfert d'énergie entre deux systèmes ayant la même fréquence) pour imager les tissus *in vivo*.

En appliquant un champ magnétique radiofréquence (RF)  $\vec{B}_1$  tournant à la fréquence de Larmor des protons dans le plan orthogonal à la direction d'alignement des spins (plan  $(O; \vec{x}; \vec{y})$ ), il est possible faire rentrer les spins en résonance et de les faire basculer vers ce plan transversal (Figure 2.5). Une fois que l'application de champ magnétique radiofréquence (RF) est interrompue, les spins reviennent peu à peu à leur état initial, c'est le phénomène de relaxation. La composante longitudinale  $\vec{M}_z$  de la magnétisation résultante (dans la direction  $\vec{z}$ ) revient à son état initial avec un temps caractéristique  $T_1$  tandis que la composante transversale  $\vec{M}_{xy}$  revient à son état initial (i.e.  $\vec{0}$ ) avec un temps caractéristique  $T_2^*$ . Les phénomènes de relaxation



longitudinale et transverse sont deux phénomènes indépendants. La relaxation longitudinale correspond au retour des spins au niveau de basse énergie (parallèle au champ principal  $\vec{B}_0$ ) du fait des interactions des spins avec le réseau tissulaire auquel ils sont liés (dites *spins-réseau*). La relaxation transverse correspond à (i) la relaxation  $T_2$ , liée au déphasage des spins dû à des interactions entre les spins (dites *spins-spins*) qui créent des hétérogénéités de champ local et donc des vitesses de précession de spin de plus en plus hétérogènes, combinée à (ii) la relaxation  $T_2'$ , liée au déphasage causé par des inhomogénéités de champ (comme notamment celles induites par des différences de susceptibilité magnétique entre les tissus ou même des inhomogénéités dues à des imperfections de l'aimant). On peut écrire :  $\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$  où  $\frac{1}{T_2'} = \gamma \Delta B_{in}$  est la contribution du taux de relaxation attribuable aux inhomogénéités de champ ( $\Delta B_{in}$ ) au sein du

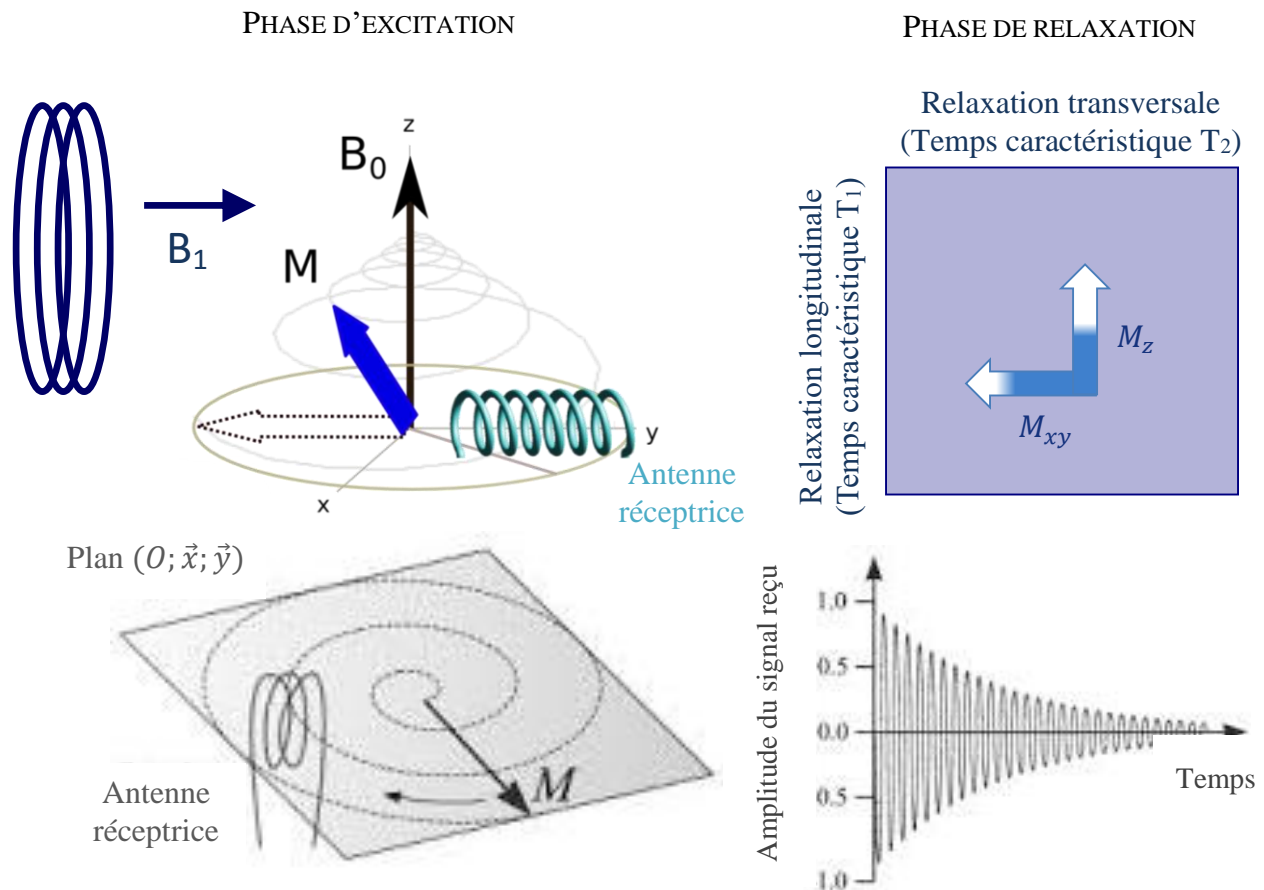


Figure 2.5 : Phases d'excitation puis de relaxation de la magnétisation résultante. Inspiré de : [tpeirmlvh2013.e-monsite.com/pages/i-principe-fonctionnement-de-l-irm/les-champs-magnetiques.html](http://tpeirmlvh2013.e-monsite.com/pages/i-principe-fonctionnement-de-l-irm/les-champs-magnetiques.html)

voxel. À noter que la relaxation  $T_2^*$  inclut la contribution des relaxations  $T_2$  et  $T_2'$ . Comme présenté sur la Figure 2.5, le signal IRM est capté par des antennes réceptrices qui sont constituées de bobines d'induction. En effet, lorsqu'un dipôle magnétique tourne dans le plan transversal à une bobine, un courant électrique est généré dans cette bobine (loi de Lenz-Faraday) donnant lieu à un signal sinusoïdal qui est mesurable. Ces bobines sont placées de manière parallèle à  $\vec{B}_0$  et ne peuvent capter que la variation de la composante transverse  $\vec{M}_{xy}$ . Les antennes peuvent être réceptrices et/ou émettrices. Pour émettre, c'est-à-dire appliquer un pulse de champ RF  $\vec{B}_1$  au sujet, il s'agit exactement du principe inverse : un courant alternatif est appliqué dans la bobine à une certaine fréquence, ce qui (loi de Biot et Savart) génère un champ magnétique transverse  $\vec{B}_1$  à la fréquence désirée.

Enfin, de bien plus grosses bobines dites *de gradients* permettent de modifier linéairement le champ magnétique selon une direction donnée, de façon à pouvoir (i) exciter spécifiquement

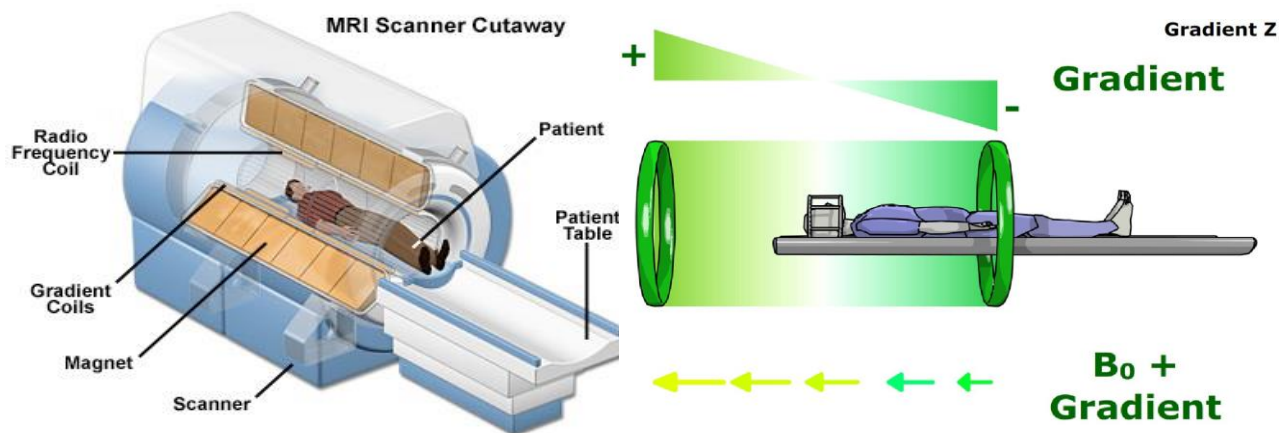


Figure 2.6 : Configuration d'un appareil IRM classique et principe de fonctionnement des gradients de sélection (suivant la direction  $\vec{z}$  sur cet exemple). *Source :*

[www.magnet.fsu.edu/education/tutorials/magnetacademy/mri](http://www.magnet.fsu.edu/education/tutorials/magnetacademy/mri) et [www.imaaios.com](http://www.imaaios.com)

une région particulière du sujet et (ii) encoder spatialement la localisation des spins afin de reconstruire une image (ou un volume dans le cas d'une imagerie 3D). Ces bobines sont au nombre de 3 (selon X, Y et Z) et sont placées dans le tube de l'IRM (voir Figure 2.6).

### 2.2.1.2 Séquences IRM typiques

Chaque séquence IRM s'articule autour de caractéristiques communes : des pulses radiofréquence d'excitation de la magnétisation résultante et des gradients permettant la sélection de slices puis l'encodage spatial du signal lors de sa lecture. De plus, on retrouve dans chaque séquence les paramètres suivants qui peuvent être variés par l'opérateur :

- L'angle de bascule (exprimé en degré) qui caractérise l'excitation de la magnétisation résultante ; l'angle de bascule augmente avec le temps d'application et/ou l'amplitude du pulse d'excitation.
- Le temps d'écho (TE) qui est le temps entre l'excitation et le moment où le signal est enregistré.
- Le temps de répétition (TR) qui est le temps séparant deux excitations successives.

Une séquence élémentaire en IRM est la séquence d'écho de gradients 2D. La Figure 2.7 représente schématiquement l'enchaînement de l'application des pulses de champ magnétique

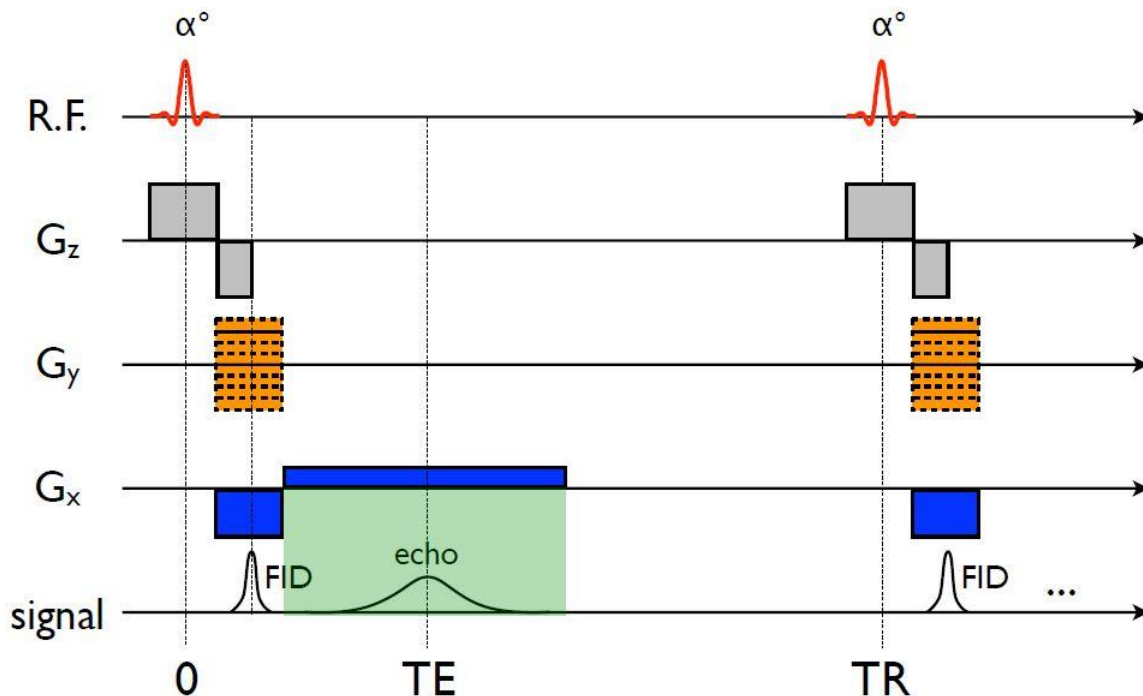


Figure 2.7 : Représentation schématique d'une séquence d'écho de gradient. R.F. : champ magnétique tournant radio-fréquence  $\vec{B}_1$  ;  $G_z$ ,  $G_y$ ,  $G_x$  : gradients de champ magnétique dans les directions  $\vec{z}$ ,  $\vec{y}$  et  $\vec{x}$  respectivement ; FID : « Free Induction Decay », atténuation du signal à cause de la relaxation  $T_2^*$ . Source : présentation de Julien Cohen-Adad.

radio-fréquence et des gradients, ainsi que le signal théoriquement attendu. Elle est composée d'une seule excitation d'un angle  $\alpha$  et comme tout autre séquence en IRM, des gradients de sélection de tranche en  $\vec{z}$  et d'encodage spatial du signal en  $\vec{x}$  (encodage dit *en fréquence*) et  $\vec{y}$  (encodage dit *en phase*).

Une autre séquence populaire est la séquence d'écho de spins (Figure 2.8) Elle est

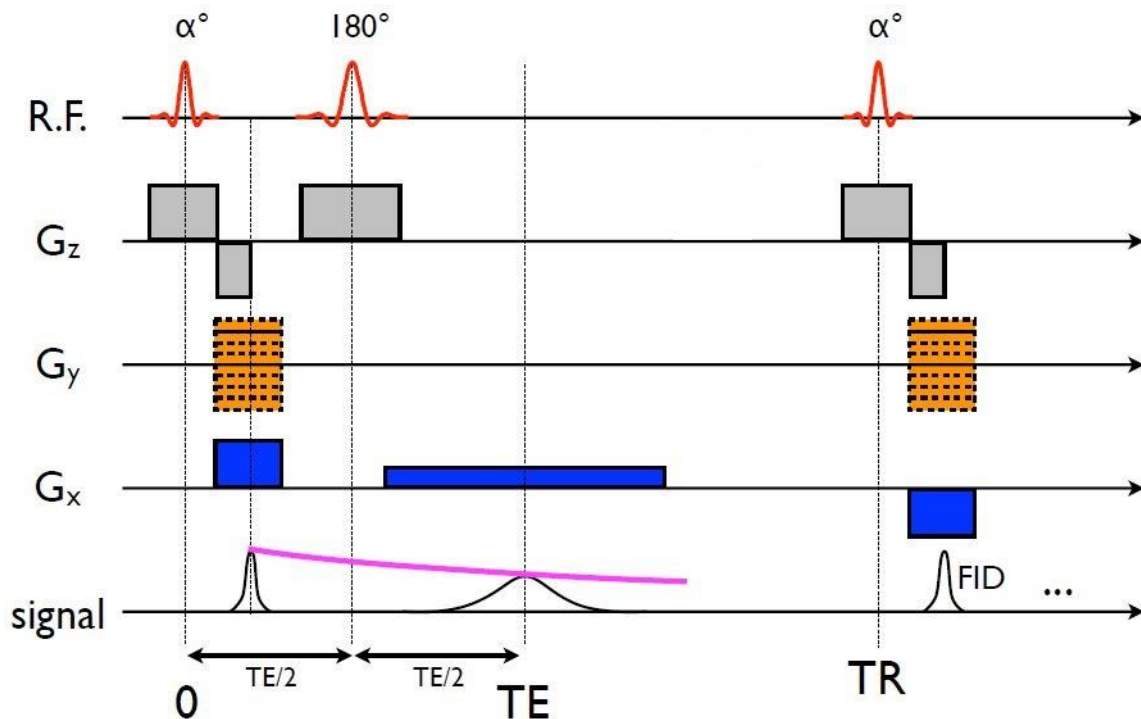


Figure 2.8 : Représentation schématique d'une séquence d'écho de spins. *Source : présentation de Julien Cohen-Adad.*

constituée d'une première excitation d'un angle  $\alpha$  suivie d'une seconde excitation d'un angle de  $180^\circ$  qui transforme une avance de phase en retard de phase, et vice versa, pendant le déphasage des spins à  $TE/2$ , permettant l'écho à  $TE$ . De cette manière, la contribution des inhomogénéités de champ permanentes est éliminée (relaxation  $T_2'$ ), de telle sorte que le signal est pondéré en  $T_2$ . À l'inverse, le signal recueilli lors d'une séquence d'écho de gradients inclut la contribution des inhomogénéités de champ dans le déphasage des spins et est donc pondéré en  $T_2^*$ .

## 2.2.2 L'IRM quantitative

### 2.2.2.1 Principe

Si l'IRM classique peut être comparé à un appareil photographique, l'IRM quantitative (IRMq) peut être elle comparée à un instrument de mesure scientifique tel qu'un thermomètre ou un tensiomètre. En effet, le principe de l'IRM classique est de faire varier les paramètres d'acquisition (TE, TR, angle de bascule, etc.) et de profiter des propriétés des tissus afin de générer un contraste qui va pouvoir donner lieu ensuite à une interprétation et un diagnostic. En revanche, le but de l'IRMq est de mesurer et quantifier les propriétés intrinsèques du tissu telles que la densité protonique, le temps de relaxation longitudinal  $T_1$  ou encore le volume d'une tumeur par exemple. Les propriétés tissulaires sont mesurées via des *métriques* obtenues grâce à des séquences IRM particulières. Les principaux critères à suivre lors du développement de telles métriques sont les suivants :

- L'exactitude des mesures : on souhaite obtenir des mesures raisonnablement proches de la vraie valeur. Par exemple, si l'on souhaite comparer des résultats obtenus à différents sites et/ou avec différents fabricants d'IRM, il est important que les mesures ne soient pas biaisées suivant les modalités d'acquisition.
- La précision des mesures : on souhaite être capable de mesurer de faibles changements dans les propriétés du tissu donc il est nécessaire que le bruit susceptible d'être introduit par l'instrument de mesure soit plus faible que ces changements.
- La reproductibilité des mesures : cette propriété est liée à la précision ; si l'on image deux fois le même tissu, on souhaite obtenir deux mesures les plus proches possible, ce qui signifie que la variance du bruit doit être inférieure à la variance interindividuelle.
- La sensibilité des mesures : on souhaite avoir des mesures sensibles à des changements particuliers dans le tissu. La sensibilité a besoin de la reproductibilité pour être établie mais, dans le sens inverse, une mesure qui serait parfaitement reproductible mais insensible aux changements tissulaires serait sans intérêt.
- La spécificité des mesures : on souhaite une mesure dont la variation est due le plus possible à une variation de la propriété tissulaire que l'on cherche à caractériser et le moins possible influencée par la variation d'autres propriétés tissulaires dont la

contribution est indiscernable. La sensibilité et la spécificité vont de pair et sont souvent représentées par une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*), la difficulté étant de maximiser à la fois la sensibilité et la spécificité.

Pour atteindre ces critères, il est nécessaire de s'affranchir de tout effet sur le signal enregistré provenant d'autres sources que le tissu. Les principales sources d'erreur à éliminer sont les suivantes :

- Les inhomogénéités de champ  $B_1^+$  : suivant les propriétés des antennes émettrices et du fait des différents types de tissu en présence, l'excitation (l'angle de bascule appliqué) n'est pas parfaitement homogène dans le volume imagé. Étant donné que la mesure des propriétés du tissu passe par l'application d'équations du signal dépendant fortement de l'angle de bascule, l'erreur due aux inhomogénéités de l'excitation est non négligeable. Il s'agit d'une importante source d'erreur en IRMq (Haacke, Brown, Thompson, & Venkatesan). La plupart du temps, elle est corrigée par l'acquisition d'une carte de l'angle de bascule effectif ( $B_1^+$  *mapping*) qui est incluse dans le post-traitement des données par la suite. Pour cela plusieurs techniques plus ou moins précises et plus ou moins rapides existent (Lutti, Hutton, Finsterbusch, Helms, & Weiskopf, 2010). Ces inhomogénéités augmentent avec la force du champ principal  $B_0$  (C. M. Collins & Smith, 2001; Ibrahim et al., 2001).
- Les inhomogénéités de champ  $B_0$  : malgré l'existence de *bobines de gradients et de shim* – bobines dédiées à rectifier les variations basse fréquence de champ  $B_0$  à l'intérieur du scanner afin d'avoir un champ principal parfaitement homogène dans tout le volume imagé, certaines variations de champ  $B_0$  peuvent persister. Ces inhomogénéités peuvent accroître la dispersion de la phase et donc se traduire par une perte de signal non représentative du tissu imagé. Ce problème peut être partiellement réglé par l'acquisition d'une carte  $B_0$  utilisée pour corriger ces inhomogénéités lors du traitement des données (e.g., pour la correction des distorsions en EPI).
- Le profil de réception (ou gain) des antennes, ou champ  $\overrightarrow{B_1}$  : l'amplitude du signal IRM dépend de la distance de chaque voxel (pixel en trois dimensions qui constitue les images IRM) aux antennes de réception. Le profil de réception affecte notamment l'estimation de carte de densité protonique. Différentes approches existent pour régler ce problème.

Une première approche utilisée par Mezer et al. (2013) est d'enregistrer les données mesurées individuellement par chaque canal constituant l'antenne (avant que le scanner ne les combine) puis d'utiliser un algorithme de traitement d'images se basant sur le fait que chaque canal mesure la même densité protonique du tissu mais avec des gains différents dont la fréquence spatiale est basse. Une deuxième approche utilisée par Volz, Nöth, and Deichmann (2012) est basée sur le principe de réciprocité supposant que le champ magnétique induit par la circulation d'un courant dans l'antenne (souvent appelé  $B_{I+}$ ) lors de l'excitation est égal au champ magnétique nécessaire pour induire le même courant dans l'antenne ( $B_{I-}$ ) lors de la réception du signal. On peut donc déduire le profil de réception en acquérant d'abord une image en utilisant l'antenne de corps (*body coil*) en émission et en réception puis une autre image en utilisant l'antenne de corps en émission seulement et l'antenne de tête (si l'on souhaite imager le cerveau) en réception. Cependant, la validité du principe de réciprocité est remise en question à haut champ, i.e. à des forces de champ supérieures à 1,5T (Fernández-Seara, Song, & Wehrli, 2001; P. Tofts, 2005).

- L'effet de volume partiel : il est dû au fait que le signal IRM est encodé dans des voxels selon une matrice avec une certaine résolution. Étant donné que la résolution spatiale est de l'ordre du mm, certains voxels représentent un signal provenant de la contribution de différents tissus adjacents. Ainsi, lors de l'estimation de la métrique dans la région d'intérêt, une erreur importante peut être introduite (P. Tofts, 2005). Par exemple, dans une carte de  $T_1$ , un voxel contenant à la fois du CSF et de la matière blanche prendra une valeur entre le  $T_1$  du CSF, de l'ordre de 3,5 – 4,0 secondes, et celui de la matière blanche, de l'ordre de 0,8-0,9 secondes à 3T (Clare & Jezzard, 2001; P. Tofts, 2005), suivant les proportions avec lesquelles chaque tissu est représenté. Cet effet peut être réduit en augmentant la résolution mais au prix d'une perte de rapport signal/bruit (SNR) et/ou d'une augmentation du temps d'acquisition. Il est également possible d'appliquer un pulse RF d'inversion avant la lecture du signal afin d'annuler le signal d'un tissu ayant un  $T_1$  particulier comme il est fait dans certaines séquences (e.g. les séquences FLAIR et STIR annulent respectivement le signal provenant du CSF et du gras dont les  $T_1$  respectifs sont longs et courts). Des techniques de post-traitement des images tenant compte de l'effet de

volume partiel pour l'estimation des métriques existent également (P. S. Tofts, Silver, Barker, & Gass, 2005).

L'objectif final est de pouvoir comparer la valeur des métriques développées entre patients, entre sites et dans le temps lors d'études longitudinales ; il sera alors possible de définir des biomarqueurs permettant de suivre l'évolution de certaines propriétés tissulaires pertinentes lors du dépistage et du suivi de maladies neurodégénératives.

Parmi les paramètres fondamentaux de l'IRMq, on peut distinguer les paramètres indépendants et les paramètres dépendants du champ magnétique. La densité protonique (PD) ou les indices dérivés d'images pondérées en diffusion (anisotropie fractionnelle, diffusivité radiale, etc.) sont des paramètres indépendants du champ magnétique tandis que les temps de relaxation longitudinal  $T_1$ , transversal  $T_2$  et  $T_2^*$  ainsi que le ratio de transfert de magnétisation (MTR) sont des paramètres dépendants du champ magnétique. Ces paramètres qui sont également des métriques seront décrits plus en détail au paragraphe 2.3.

#### **2.2.2.2 L'IRM quantitative dans la moelle épinière**

L'application de l'IRM quantitative (IRMq) dans la moelle épinière est relativement récente comparée à son application dans le cerveau. Une difficulté importante vient des nombreuses sources d'inhomogénéités de champ  $B_0$  au niveau de la moelle (Julien Cohen-Adad & Wheeler-Kingshott, 2014). La disposition longitudinale de la moelle demandant parfois un champ de vue supérieur à 40 cm dans la direction rostro-caudale, ces inhomogénéités peuvent être élevées au sein du volume imagé. De plus, une des plus importantes sources d'inhomogénéités est la proximité de la moelle avec des tissus dont la susceptibilité magnétique est très différente de celle de la moelle, notamment les os – plus précisément les vertèbres – et les cavités remplies d'air. En particulier, l'alternance de vertèbres et de disques vertébraux (faits de cartilage) entraîne des inhomogénéités de champ périodique dans la direction rostro-caudal de fréquence spatiale élevée et donc difficile à corriger avec des antennes de shim standard conçues pour le corps en entier. Aux niveaux cervicaux inférieurs et thoraciques, la proximité avec les poumons n'arrange pas les choses puisque ces derniers représentent une large cavité remplie d'air supplémentaire dont le volume varie (avec la respiration du sujet) ; bien que les inhomogénéités causées par les poumons soient de plus basse fréquence spatiale et donc plus facilement



corrigeables avec des antennes de shim standards, la variation de ces inhomogénéités avec le temps reste à corriger.

Ces inhomogénéités sont critiques pour certaines modalités d'IRMq. En effet, par exemple, en IRM fonctionnelle, on cherche à détecter les inhomogénéités de champ locales provoquées par les variations en désoxyhémoglobine (molécule paramagnétique) qui sont elles-mêmes dues à une augmentation de l'alimentation en sang et de la consommation d'oxygène des tissus lors de l'activation cérébrale. L'existence d'inhomogénéités supplémentaires variant au cours du temps complique donc la détection des zones activées. Plus généralement, ces inhomogénéités peuvent être problématiques pour toute modalité utilisant des séquences echo-planaires, séquence très utilisée en IRMq. En effet, des inhomogénéités dans la direction d'encodage de phase peuvent être responsables de distorsions accrues et de flou sévère dans l'image ; de plus, ces inhomogénéités peuvent impacter sur les déplacements chimiques de l'eau et du gras, résultant en une suppression du gras incomplète et une chute de signal venant des protons de l'eau.

Une autre difficulté vient du mouvement de la moelle épinière avec la respiration ainsi qu'avec les battements du cœur qui provoquent un pulse de pression dans le CSF comprimant la moelle et faisant circuler le CSF le long de la moelle. Si la séquence n'est pas synchronisée sur le cycle cardiaque, il est possible de voir apparaître dans le CSF des artéfacts de flux dus à cette circulation du CSF. Pour corriger les problèmes de mouvements de la moelle entre différentes images consécutives dans le temps (comme en IRM de diffusion ou en IRM fonctionnel), des algorithmes de recalage peuvent être appliqués (J. Cohen-Adad, Lévy, & Avants, 2015).

Enfin, il est important de positionner le sujet de telle sorte que la moelle soit la plus rectiligne possible au niveau de la partie à imager. Cela permet de pouvoir positionner des coupes (axiales) les plus perpendiculaires à la moelle possible et d'imager des fibres du même niveau spinal. Au niveau cervical, cela peut s'avérer difficile avec des sujets âgés ou cyphotiques.

### **2.2.3 Quantification des métriques dans les voies spinales**

Une fois que les données ont été acquises en essayant de limiter tout bruit et tout biais susceptibles d'être une source d'erreur, il faut être capable d'obtenir les cartes de métriques IRM recherchées et d'en extraire leur valeur dans les régions d'intérêts (ROI) qui sont, dans le cadre

de ce projet, les différentes voies spinales. Ceci est fait lors du traitement des données, après l'acquisition.

### 2.2.3.1 Approche usuelle

La grande majorité des études en IRMq de la moelle épinière (J. Cohen-Adad, Descoteaux, et al., 2008; J. Cohen-Adad et al., 2011; Julien Cohen-Adad et al., 2013; Mihaela Onu et al., 2010) suivent l'approche suivante :

- Les ROI, correspondant généralement à des groupements de voies spinales (e.g. régions ventro-latérales, région dorsale), sont dessinées manuellement par l'opérateur pour chaque sujet sur une image où le plus de détails anatomiques sont visibles, parfois il peut s'agir d'une image où seule la forme de la moelle est visible (e.g. moyenne des images pondérées en diffusion).
- La valeur de la métrique dans la ROI en question est calculée en faisant une moyenne des valeurs des voxels dans la ROI.

Cependant, cette approche ne tient pas en compte l'effet de volume partiel (expliqué à la section 2.2.2.1) puisqu'un voxel au bord de la ROI dont le signal comporterait une contribution d'un tissu à l'extérieur de la ROI aurait le même poids dans l'estimation de la métrique qu'un voxel dont le signal ne serait dû qu'à la contribution du tissu d'intérêt. De plus, dans la mesure où les délimitations entre les voies spinales ne sont pas visibles par IRM, la délimitation manuelle est sujette à une subjectivité de l'opérateur quant à la position des voies spinales et donc un biais existe entre différents opérateurs et différentes études.

### 2.2.3.2 Approche basée sur un atlas

L'approche permettant de palier à ces problèmes (effet de volume partiel et biais inter-opérateurs lors de la délimitation des ROI) et qui a fait ses preuves dans l'IRM du cerveau (D. L. Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994) est l'approche basée sur le recalage automatique d'un atlas des ROI sur les images du sujet. Pour cela, il faut disposer d'un *template* anatomique de la moelle épinière sur lequel est recalé un atlas des voies spinales.

Un *template* est une image d'une structure donnée construite à partir de l'image de cette structure chez plusieurs sujets et dédiée à représenter un individu standard ; il a pour vocation de

former un cadre de référence sur lequel sont recalées les images des sujets de l'échantillon étudié. L'intérêt est ensuite de pouvoir créer à partir de cette image anatomique haute définition un atlas des ROI qui sera alors dans le même espace ; puis une fois que le champ de déformation entre l'espace du template et l'espace du sujet étudié sera estimé, il suffira d'appliquer ce même champ de déformation à l'atlas pour obtenir les ROI définies par l'atlas dans l'espace du sujet. Ces champs de déformation sont estimés par des algorithmes de recalage tels que ANTs (Brian B. Avants et al., 2011) ou FSL FLIRT (Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002) de manière automatique en ce sens que l'opérateur n'a seulement qu'à régler certains paramètres et que le résultat est parfaitement reproductible si les paramètres sont identiques. Cependant, une attention particulière doit être portée lors de l'estimation du champ de déformation entre l'espace du template de moelle épinière et l'espace du sujet car il est impératif de conserver l'organisation topologique des voies spinales de l'atlas lorsque ce même champ sera appliqué ensuite à l'atlas ; la structure interne de la moelle doit être relativement bien conservée. Pour plus de détails, voir la section 2.2.3.2 et l'article présenté au Chapitre 4.

Plusieurs groupes ont proposé leur template de moelle épinière humaine (Chen et al., 2013; Eippert, Finsterbusch, Bingel, & Büchel, 2009; Patrick W. Stroman, Figley, & Cahill, 2008; Tozer, Yiannakas, Kearney, & Wheeler-Kingshott, 2012) mais aucun d'entre eux n'a été mis à disposition de la communauté, inconvénient non négligeable pour un objet dédié à servir de cadre de référence pour des analyses de groupe et à permettre aux chercheurs de comparer leurs résultats. En outre, chacune des méthodes proposées présentait un inconvénient majeur supplémentaire : elles étaient (i) soit fortement orientées pour un intérêt de recherche particulier et donc restreignaient leur utilisation à certains type d'études, (ii) soit ne permettaient pas d'estimer un seul champ de déformation bijectif entre l'espace du template et celui du sujet, ce qui est nécessaire si l'on veut pouvoir facilement recalculer un atlas dans l'espace du sujet, (iii) soit nécessitaient de choisir arbitrairement un sujet comme référence de départ pour créer le template (ce qui biaise le template final vers l'anatomie de ce sujet).

Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Lévêque, et al. (2014) est le seul groupe ayant proposé un template qui se veuille utilisable pour toutes les modalités d'imagerie, couvrant une partie importante dans la direction rostro-caudale (C1 à T7), dont le recalage avec n'importe quel sujet peut se faire par une transformation bijective robuste, non biaisé vers une anatomie particulière et disponible gratuitement. De plus, ils y fusionnèrent un atlas probabiliste de la

matière grise et de la matière blanche créé un peu plus tôt (M. Taso, A. Le Troter, M. Sdika, V. S. Fonov, et al., 2014; Manuel Taso et al., 2014), avantage considérable pour la quantification de métrique IRM dans la moelle épinière. Avant cela, aucun atlas IRM de la moelle épinière humaine n'avait été proposé. Ce template-atlas a depuis été utilisé par plusieurs études (Tanguy Duval et al., 2015; Martin, 2015; Weber Li, Chen, Wang, Kahnt, & Parrish, 2016) et est connu sous le nom du template *MNI-Poly-AMU*, acronymes des trois centres de recherche ayant contribué à sa création.

## 2.3 IRM multiparamétrique

### 2.3.1 Le temps de relaxation longitudinal $T_1$

#### 2.3.1.1 Principales méthodes IRM

Comme expliqué au paragraphe 2.2.1.1, le temps de relaxation longitudinal  $T_1$  est le temps que met la composante de la magnétisation résultante dans la direction de  $\vec{B}_0$  à revenir à son état initial après que les protons aient été excités. Ce temps dépend bien évidemment de la force du champ (Koenig & Brown, 1984; P. Tofts, 2005) et de l'environnement des protons imagés (Korb & Bryant, 2002).

Plusieurs méthodes ont été proposées pour obtenir une carte  $T_1$  par IRM, notamment dans le cerveau. Cependant, dans la pratique, les valeurs ne coïncident pas parfaitement. La méthode par *inversion recovery* (Carr & Purcell, 1954) est actuellement considérée comme *gold-standard*. Ainsi, Stikov, Boudreau, et al. (2015) comparèrent les 3 méthodes les plus communes (*inversion recovery* (IR), *Look-Locker* (LL) (Look & Locker, 1970) et *variable flip angle* (VFA) (Fram et al., 1987)) lors de simulations de Bloch, dans un fantôme de matière blanche et dans le cerveau de 10 sujets sains. Dans la littérature, ces 3 méthodes ont donné des valeurs moyennes de  $T_1$  dans la matière blanche du cerveau à 3T de 940, 860 et 992 ms pour IR, LL et VFA respectivement. Il ressortit de cette étude des valeurs de  $T_1$  sensiblement proches *ex vivo* (sur un fantôme), LL sous-estimant et VFA surestimant systématiquement le  $T_1$  par rapport à IR. Le même comportement est observé *in vivo* mais avec un pic d'histogramme bien plus large et une différence entre les 3 méthodes plus grandes (variation de l'ordre de 30%). L'importance de la correction par le « vrai » profil d'excitation (carte du champ  $B_1$ ) est mise en évidence pour la

méthode VFA. Elle améliore légèrement la précision pour LL. Enfin, ces 3 méthodes supposent que la magnétisation transverse résiduelle a complètement disparu à la fin de chaque TR, ce qui est une hypothèse réaliste lorsque le TR est très supérieur au  $T_2$ , comme pour IR et LL. En revanche, la méthode VFA utilise un TR court et donc nécessite l'utilisation de séquence particulière appelée *spoiled gradient echo* faisant appel à du *RF spoiling* afin de se débarrasser de la magnétisation transverse résiduelle. Cependant, le signal est alors très sensible à l'incrément de phase utilisé pour le RF spoiling, ce qui est une source d'inexactitude connue lors de l'estimation du  $T_1$  (Preibisch & Deichmann, 2009). Cette méthode reste avantageuse étant donnée son temps d'acquisition court. De plus, en se basant sur l'équation du signal en régime permanent d'une séquence spoiled gradient echo et de sa solution analytique (Ganter, 2006), Heule, Ganter, and Bieri (2015) ont montré qu'il était possible de se rapprocher des valeurs de IR en supposant une valeur a priori du  $T_2$  dans le tissu (qui ne varie pas énormément) au lieu d'assumer un spoiling idéal.

### **2.3.1.2 Valeurs dans la moelle épinière à 3T**

Seulement deux études ont mesuré proprement le  $T_1$  dans la moelle épinière humaine. Celles-ci ont été regroupées dans le Tableau 2.3 ci-après.

Tableau 2.3 : Moyenne  $\pm$  écart-type du  $T_1$  (ms) mesuré dans la moelle cervicale humaine à 3T.

MB=matière blanche, MG=matière grise, CD=colonne dorsale de la matière blanche,

CL=colonnes latérales de la matière blanche avec CLg, CLd=colonne dorsale gauche, droite.

		Seth A. Smith, Edden, Farrell, Barker, and Van Zijl (2008)		Samson et al. (2013)
Nombre de sujets		6		13
Niveau vertébral		C3		C1-C5
Méthode		IR	<i>Dual-angle</i> (Bottomley & Ouwerkerk, 1994) corrigé par $B_1$	<i>Dual-angle</i> (Helms, Dathe, & Dechent, 2008) corrigé par $B_1$
Moelle				$1848 \pm 143$
MB		$876 \pm 27$	$838 \pm 54$	
MG		$972 \pm 36$	$994 \pm 54$	$1815 \pm 170$
CD		$900 \pm 17$	$853 \pm 68$	$1735 \pm 205$
CL	CLg	$863 \pm 23$	$830 \pm 47$	$1593 \pm 221$
	CLd			$1707 \pm 219$

Les valeurs reportées par Samson et al. (2013) sont largement au-dessus de la moyenne des valeurs mesurées dans la matière blanche (Stikov, Boudreau, et al., 2015). Selon les auteurs, de nombreuses explications sont possibles (technique d'estimation de  $B_1$  inexacte, effets de flux du CSF, inhomogénéités de  $B_0$ , spoiling incomplet...). Cependant, ils remarquent que ces valeurs sont de l'ordre de celles mesurées par Weiskopf et al. (2013) dans le cerveau avec la même méthode ; la méthode utilisée pourrait donc en être la cause.

### 2.3.1.3 Sensibilité et spécificité aux propriétés du tissu nerveux

Plusieurs études se sont penchées sur la relation entre le  $T_1$  d'un tissu et son contenu, particulièrement dans la matière blanche et la matière grise du cerveau. Il en ressort deux sources principales ayant une contribution importante dans le  $T_1$  : le fer et la myéline. Cependant, le fer et la myéline sont souvent mêlés dans le cortex (Fukunaga et al., 2010), ce qui rend difficile de départager la contribution de chacun. Seulement quelques études ont montré une forte corrélation entre  $T_1$  et contenu en myéline, notamment chez des patients atteints de sclérose en plaques (Bot et al., 2004; Mottershead et al.; Schmierer et al., 2004). Toutefois, les techniques d'imagerie

actuelles ne permettant pas de quantifier directement le contenu en myéline, celui-ci est estimé indirectement. En ce qui concerne la relation entre  $T_1$  et fer, elle est controversée. En effet, deux études ont clairement montré une relation dans le cerveau (Ogg & Steen, 1998; Vymazal et al., 1994) mais une autre étude ultérieure des mêmes auteurs n'a mis en évidence aucune corrélation significative (Steen, Reddick, & Ogg, 2000). En tant que compromis, on peut garder en tête l'hypothèse de Rooney et al. (2007) supposant une contribution linéaire de chacun telle que :  $1/T_1 = a_{Fe}c_{Fe} + a_Mc_M + a_{off}$  avec  $a_{Fe}$ ,  $a_M$  les taux de relaxation du fer et des macromolécules,  $c_{Fe}$ ,  $c_M$  les concentrations en fer et en macromolécules et  $a_{off}$  le taux de relaxation d'une solution saline pure. Selon ces auteurs ainsi que Labadie et al. (2014) qui remarquèrent une contribution prépondérante des protons présents dans la myéline, les macromolécules auraient une contribution dominante par rapport à celle du fer. Enfin, selon la dernière étude en date, le contenu en myéline et en fer serait tous deux liés linéairement à  $1/T_1$  mais la myéline serait la source dominante de contraste dans les cartes de  $T_1$ , tandis que le fer serait la source dominante de contraste dans les cartes de  $T_2^*$  (Stüber et al., 2014).

On peut alors en déduire que les variations dans le  $T_1$  sont principalement dues au contenu en macromolécules et donc dans la matière blanche au contenu en myéline, le  $T_1$  étant inversement proportionnel au contenu en macromolécules.

## **2.3.2 La Densité Protonique (PD) et le Volume de Tissu Macromoléculaire (MTV)**

### **2.3.2.1 Principe théorique**

Comme son nom l'indique, la densité protonique (PD) correspond à la densité de protons  $H_1$  présents dans le tissu. Cela consiste en une image IRM où la valeur de chaque voxel correspond à un pourcentage (ou ratio entre 0 et 1) de la densité de protons de l'eau. Le liquide cébrospinal (CSF) étant assimilé à de l'eau, sa valeur est donc de 100% tandis que la matière blanche est autour des 70% (P. Tofts, 2005). Étant donné que seuls les protons ayant un  $T_2$  assez long ( $> 10$  ms) sont visibles par IRM et que ces protons sont pour la plupart des protons libres donc en tant que composants de molécules d'eau, la PD est souvent vue comme représentant le contenu en eau.

C'est dans cette voie de réflexion que le Volume de Tissu Macromoléculaire (MTV) est apparu : les protons invisibles par IRM de par leur  $T_2$  trop court ( $< 1$  ms) étant liés à des macromolécules, il suffit de considérer le complémentaire de la PD pour déterminer la densité de protons liés à des macromolécules. D'où  $MTV = 100\% - PD\%$  (le MTV étant exprimé comme un pourcentage ou comme un ratio entre 0 et 1 également). Ainsi, le CSF a un MTV de 0 tandis que la matière blanche a un MTV autour de 30%.

Le MTV a été introduit par Mezer et al. (2013) pour l'étude de la myéline principalement dans la matière blanche du cerveau. En effet, l'idée est la même que pour le transfert de magnétisation, c'est-à-dire que dans la mesure où la myéline est composée à 70% de lipides (Norton & Autilio, 1966), on peut potentiellement utiliser le MTV comme un indice du contenu en myéline.

Afin d'obtenir des cartes de PD, plusieurs méthodes ont été proposées. Une première méthode est basée sur l'approximation de l'équation du signal en régime permanent pour une séquence utilisant des pulses radio-fréquence de phase alternée (telle que les spoiled gradient-echo) proposée par Fram et al. (1987) :

$$\frac{S(\alpha)}{\sin \alpha} = e^{-TR/T_1} \frac{S(\alpha)}{\tan \alpha} + M_0(1 - e^{-TR/T_1})$$

avec  $\alpha$  l'angle de bascule,  $S(\alpha)$  le signal obtenu avec l'angle  $\alpha$ ,  $M_0 = g.PD$  où  $g$  peut être considéré au gain des antennes réceptrices (profil de réception) et en supposant  $TR \gg T_2^*$  et  $TE/T_2^* \approx 0$  (en choisissant un  $TE$  très court). Ainsi, si l'on trace  $\frac{S(\alpha)}{\sin \alpha}$  en fonction de  $\frac{S(\alpha)}{\tan \alpha}$ , on obtient une droite dont la pente est égale à  $e^{-TR/T_1}$  et l'ordonnée à l'origine est égale à  $M_0(1 - e^{-TR/T_1})$ . L'acquisition de plusieurs images avec les mêmes TR et TE mais à différents angles de bascule permet donc d'estimer le  $T_1$  puis  $M_0$  dans chaque voxel (les images étant bien recalées l'une sur l'autre). Cette méthode est connue sous le nom de *Variable Flip Angle* (VFA) dans la littérature. D'autres méthodes pour quantifier le PD ont été proposées (H Neeb et al., 2008; H. Neeb, Zilles, & Shah, 2006; Warntjes et al., 2007; Whittall et al., 1997) mais la plus utilisée, probablement pour sa rapidité d'acquisition, sa facilité d'analyse post-acquisition et ses résultats en accord avec la littérature, reste la méthode VFA.



Cependant, cette méthode doit être corrigée par le profil d'excitation (désigné par  $B_1^+$ ) car les inhomogénéités du champ  $B_1$  à hauts champs ( $\geq 3T$ ) peuvent être grandes et induire un fort biais si la valeur de  $\alpha$  utilisée n'est pas celle qui est actuellement appliquée. De nombreuses méthodes ont déjà été proposées dans la littérature, la plupart consistant en une acquisition d'une carte du profil d'excitation. Lutti et al. (2010) a comparé 3 des principales méthodes basées sur la magnitude du signal (3D Actual Flip Angle, 3D Echo-Planar Imaging et 2D Stimulated Echo Acquisition Mode), en prenant comme gold-standard la méthode 2D Double Angle saturée (Sled & Pike, 2000) qui a le désavantage de requérir un long temps d'acquisition, particulièrement dans les tissus avec un long  $T_1$  (e.g. le CSF). D'autres méthodes basées sur la phase du signal existent également (Sacolick, Wiesinger, Hancu, & Vogel, 2010). Une fois cela fait, ce n'est toutefois pas terminé car il reste à estimer  $g$  pour déduire la PD de  $M_0$  ; ceci revient à estimer le profil de réception du système récepteur, aussi connu sous le terme de  $B_1^-$ . Pour cela, plusieurs méthodes ont été proposées. Une première est basée sur le théorème de réciprocité supposant que le profil de réception est le même que le profil d'excitation (H Neeb, Ermer, Stocker, & Shah, 2008). Néanmoins, cette hypothèse n'est plus acceptable à hauts champs. Une seconde méthode basée sur des algorithmes de traitement post-acquisition consistant en une réduction des inhomogénéités d'intensité dans l'image a également été proposée (Warntjes, Dahlqvist, & Lundberg, 2007) ; cependant, des erreurs d'estimation de l'ordre de 3% persistaient entre les hémisphères droite gauche dans le cerveau. Une autre méthode, basée sur un algorithme de correction de biais (Ashburner & Friston, 2005) développée à la base pour estimer le profil d'excitation (Weiskopf et al., 2011) fut proposée pour estimer le profil de réception (Volz et al., 2012) ; l'erreur d'estimation fut réduite bien que dans la matière blanche une erreur de 1.5% persista. Enfin, Mezer et al. (2013) proposèrent un algorithme basé sur les données acquises individuellement par chaque canal du système récepteur. Cet algorithme est basé sur l'idée que chaque canal mesure la même PD mais avec un gain différent.

### 2.3.2.2 Valeurs standards

Mezer et al. (2013) reportèrent une valeur moyenne de 0.29 et 0.18 pour le MTV dans la matière blanche et la matière grise respectivement. En se basant sur les valeurs de PD reportées dans la littérature, il a été possible de regrouper les valeurs de MTV qui auraient été mesurées dans les différentes études (voir Tableau 2.4).

Tableau 2.4 : Moyenne  $\pm$  erreur type de la moyenne ( $\text{écart} - \text{type} / \sqrt{nb. d'observations}$ ) du MTV (%) dans la matière blanche du cerveau chez des sujets sains. *Adapté de : P. Tofts (2005)*

Références	Matière blanche	Matière grise
Wehrli et al. (1985)	$23 \pm 5$	$14 \pm 5$
Whittall et al. (1997)	$29 \pm 2$	$17 \pm 2$
Farace, Pontalti, Cristoforetti, Antolini, and Scarpa (1997)	$31 \pm 2$	$18 \pm 3$
Gutteridge, Ramanathan, and Bowtell (2002)	$30 \pm 1$	$22 \pm 1$
Ernst, Kreis, and Ross (1993)	$35 \pm 2$	$22 \pm 2$
Danielsen and Henriksen (1994)	$31,5 \pm 0,7$	
Helms (2000)	$37,1 \pm 0,2$	$26,5 \pm 0,6$
<b>MOYENNE</b>	<b><math>30,9 \pm 1,8</math></b>	<b><math>19,9 \pm 2,3</math></b>

Dans la moelle épinière, peu d'études se sont intéressées à la PD. Une étude assez ancienne a mesuré la PD dans la moelle cervicale post-mortem de 5 hommes. Les valeurs de MTV correspondantes dans le tissu frais furent de 29% dans les colonnes latérales, 29% dans les colonnes dorsales et 20% dans la matière grise (ces valeurs augmentent légèrement lorsque le tissu est fixé). Enfin, une étude très récente de notre groupe a reporté les valeurs de MTV spécifiquement aux voies spinales principales au niveau cervical :  $29 \pm 3\%$  pour le fasciculus gracilis,  $29 \pm 4\%$  pour le fasciculus cuneatus et  $27 \pm 3\%$  pour la voie corticospinale (T. Duval et al., 2015).

### 2.3.2.3 Sensibilité et spécificité aux propriétés du tissu nerveux

Mezer et al. (2013) ont tout d'abord montré la précision et l'exactitude de leur méthode d'estimation dans un fantôme contenant des lipides : les résultats montrèrent une corrélation presque parfaite entre MTV et fraction de lipide, proche de la droite  $y = x$ . De plus, ils varièrent le type de lipides en ajoutant différentes quantités de cholestérol et montrèrent que la corrélation restait vérifiée, suggérant alors que le MTV ne dépend pas du type de lipides. Ils comparèrent également le MTV estimé dans la matière blanche et la matière grise du cerveau chez le même sujet, avec deux antennes différentes (8 canaux et 32 canaux) et avec deux forces de champ

différentes (3T et 1.5T avec 6 mois d'intervalle) : ils reportèrent dans les deux cas une forte corrélation ( $R^2=0.84$  et  $R^2=0.67$  respectivement), montrant alors une certaine reproductibilité. De plus, dans un échantillon de 15 sujets sains, ils reportèrent un écart-type entre faisceaux de différents sujets 30% plus grand que l'écart-type entre les faisceaux d'un même sujet, tandis que pour la FA, l'inverse fut mesuré (45% plus petit). Étant donné la reproductibilité entre instruments montré précédemment, ceci suggère que le MTV est une mesure intéressante pour étudier les différences entre individus. Un point intéressant également est que là où la FA est fortement réduite à cause d'une dispersion dans l'alignement des fibres, le MTV, lui, reste constant, ce qui signifie que le MTV n'est pas affecté par une dispersion des fibres.

Le MTV étant un potentiel biomarqueur du contenu en myéline, il a été évalué chez des patients atteints de sclérose en plaques cycliques (récurrente-rémittente) et comparé à des sujets contrôles dans le faisceau corticospinal. Contrairement à la FA dont les valeurs restaient comprises dans l'intervalle des sujets contrôles, le MTV, lui, montra clairement une réduction chez les patients (parfois seulement sur une portion du faisceau, parfois tout au long du faisceau) alors que pour certains patients, les séquences utilisées pour le diagnostic en clinique (pondérées en T1 ou *fluid-attenuated inversion-recovery* (FLAIR)) ne montrèrent pas d'anomalie. Dans la moelle épinière *ex-vivo* de patients atteints de sclérose en plaques, exactement 10 ans plus tôt, Mottershead et al. avaient également reporté une forte corrélation de la PD avec le contenu en myéline ainsi qu'avec la densité axonale.

Le MTV apparaît donc comme un indicateur précis et exact du contenu en lipides, indépendant de l'alignement des fibres, de la force du champ principal ou du nombre de canaux utilisés.

### **2.3.3 Le Ratio de Transfert de Magnétisation (MTR)**

Le phénomène de transfert de magnétisation fut découvert accidentellement à la fin des années 80 par Wolff and Balaban (1989).

#### **2.3.3.1 Principe théorique**

Jusqu'à ce jour, il est possible de détecter par IRM seulement les protons ayant un  $T_2$  suffisamment long (i.e. plus que quelques ms) car il faut disposer de suffisamment de temps pour que les gradients puissent encoder spatialement l'excitation et l'acquisition avant que les protons

soient revenus à leur état initial. Il existe donc des protons invisibles par IRM. Ceux sont les protons moins mobiles tels que ceux liés aux macromolécules ou à l'intérieur des membranes dans les tissus biologiques. Ces protons ont un  $T_2$  inférieur à 1 ms. Cependant, par l'existence d'un couplage entre ces protons liés aux macromolécules et les protons libres, un transfert de magnétisation est possible entre les deux environnements.

En effet, comme le montre la Figure 2.9, les protons liés aux macromolécules ont un spectre de résonance beaucoup plus large que ceux des protons libres. Il est donc possible d'exciter les protons liés aux macromolécules sans exciter directement les protons libres de manière significative ( $10^6$  fois moins sensibles) ; en appliquant un pulse de champ  $B_1$  à une fréquence différente de la fréquence de Larmor (de quelques kHz), on sature les protons liés. C'est alors que par un phénomène quantique complexe (dont l'origine est peu connue) que la magnétisation va être transférée aux protons libres voisins de ces protons liés. Si on image alors en excitant à la fréquence de Larmor des protons libres, on constatera une atténuation du signal puisque certains protons libres proches des protons liés, étant déjà saturés, n'auront pas subi cette excitation.

Le Ratio de Transfert de Magnétisation (MTR) est une métrique permettant de rendre compte de ce transfert de saturation. On l'obtient en acquérant une image de référence (écho de gradient spolié en général) avec excitation à la fréquence de Larmor des protons libres ( $M_0$ ) puis en acquérant la même image mais précédée par un pulse de saturation off-résonance d'environ 2 kHz ( $\omega_{RF} - \omega_0$ ) que l'on note  $M_S$  ou  $M_1$ . La carte de MTR s'obtient alors par une simple opération par voxel entre les deux images telle que :

$$MTR = \frac{M_0 - M_S}{M_0}$$

Cependant, dans la pratique, le MTR inclut deux effets différents (R. Henkelman et al., 2001) : la « vraie » contribution du transfert de magnétisation entre les deux populations de protons ( $M_{MT}$ ) et l'effet direct du pulse de saturation sur les protons libres ( $M_{dir}$ ) de telle sorte que :

$$MTR = 1 - \left( \frac{M_{dir}}{M_0} + \frac{M_{MT}}{M_0} \right)$$

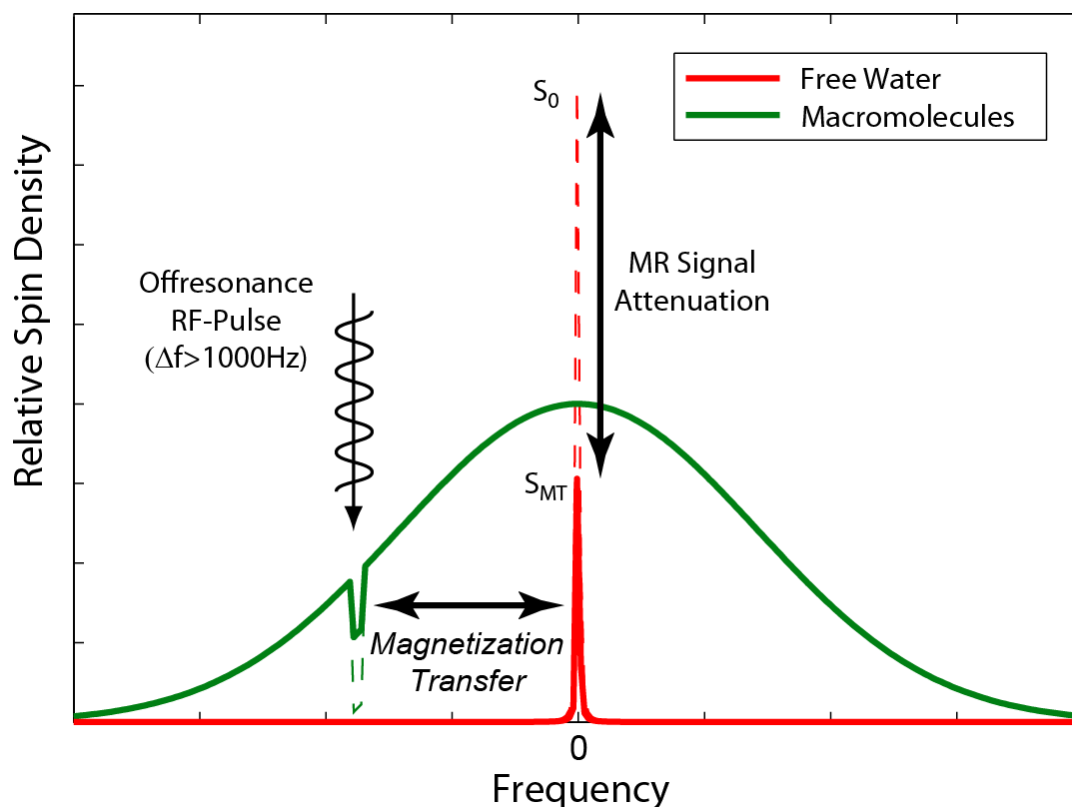


Figure 2.9 : Origine du contraste observé dans une expérience de MTR. Le spectre de résonance des protons liés aux macromolécules (en vert), plus large que celui des protons libres (en rouge), permet de pouvoir saturer sélectivement les protons liés avant l'acquisition du signal. Par couplage entre les deux populations, les protons liés transfèrent leur magnétisation aux protons libres, réduisant ainsi leur excitabilité (lignes rouges pointillées) lorsqu'on image ensuite à la fréquence des protons libres. L'image résultante montre donc un signal plus faible que l'image acquise sans pulse de saturation préalable, d'où le contraste observé. *Source : Mossahebi (2013)*

En fonction de la séquence utilisée, l'effet direct peut donc induire dans le MTR des effets T1 et T2 du fait d'une repousse incomplète de la composante longitudinale de la magnétisation si le TR est trop court. À noter que l'effet direct (saturation d'une légère partie des protons libres) est inévitable et qu'il n'est pas non plus possible de saturer entièrement la population de protons liés. Le MTR inclut également des effets du champ  $B_1^+$  ; certaines méthodes ont été proposées pour corriger de potentielles inhomogénéités de champ  $B_1^+$  impactant l'amplitude du pulse de saturation (Volz, Nöth, Rotarska-Jagiela, & Deichmann, 2010) ou pour supprimer cette sensibilité au champ B1 (Helms, Dathe, Kallenberg, & Dechent, 2008).

De plus, le MTR dépend fortement du système IRM utilisé, des paramètres d'acquisition et notamment de ceux utilisés pour le pulse de saturation. Effectivement, dans une étude sur 6 sites différents (utilisant différents scanners et différentes séquences), Berry et al. (1999) reportèrent des valeurs allant de 9 à 51% dans la matière blanche saine.

### 2.3.3.2 Valeurs standards et reproductibilité dans la moelle

À ce jour, peu d'études ont reporté de valeurs du MTR dans la moelle épinière cervicale sur un échantillon de grande taille. Les résultats des études publiées à ce jour sont résumés dans le Tableau 2.5.

Tableau 2.5 : MTR (%) reporté dans les différentes régions de la moelle cervicale chez des sujets sains : moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane (distribution). N=taille de l'échantillon, MB=matière blanche, MG=matière grise, CD=colonnes dorsales, CLg=colonne latérale gauche, CLd=colonne latérale droite, CL=colonnes latérale.

Référence	N	Niveau vertébraux	Moelle	MB	MG	CD	CLg	CLd
Samson et al. (2013)	13	C1-C5	40,4 $\pm$ 1,53		40,6 $\pm$ 2,6	44,5 $\pm$ 1,9	44,6 $\pm$ 2,2	43.7 $\pm$ 2.5
Yiannakas et al. (2012)	10	C2-C3		51,4 $\pm$ 1,5	49,7 $\pm$ 1,6	50,7 $\pm$ 1,8	51,2 $\pm$ 1,7	
J. Cohen-Adad et al. (2011)	14	C2-T2		~32,1 (28,5- 36,0)				
Julien Cohen-Adad et al. (2013)	21	C2-T2				~33,5 $\pm$ 1,93	~ 32,3 $\pm$ 1,88	

Tout comme noté précédemment pour les études dans la matière blanche du cerveau, on constate donc une grande variabilité des mesures entre les études, illustrant la difficulté de généraliser l'utilisation du MTR dans des études multi-sites et multi-manufacturiers.

Concernant la reproductibilité, Samson et al. (2013) reportèrent un coefficient de variation inter-sujets de 6.8% dans la moelle et de maximum 5.8% dans les ROI. Aucune autre étude n'a reporté la reproductibilité du MTR dans le système nerveux central par test/re-test jusqu'à aujourd'hui.

### **2.3.3.3 Sensibilité et spécificité aux propriétés du tissu nerveux**

Comme expliqué précédemment, la variation de signal entre l'image  $M_0$  et l'image  $M_1$  théoriquement espérée provient du transfert de magnétisation de la population des protons liés aux macromolécules ou à l'intérieur des membranes vers la population des protons libres. Plus on a de protons liés à des macromolécules, plus la variation de signal entre les deux images devrait être grande. On s'attend donc à ce que le MTR corrèle avec la quantité de protons liés à des macromolécules donc, par extension, avec la quantité de macromolécules. Or, la myéline est constituée à 70% de couches de lipides (20% of cholestérols, 20% de galactolipides et 30% de phospholipides), qui sont des macromolécules (Norton & Autilio, 1966). Le MTR serait donc un indice indirect du contenu en myéline. Et en effet, plusieurs études ont montré la forte corrélation entre le contenu en myéline et le MTR par histopathologie chez des sujets atteints de sclérose en plaque (Mottershead et al.; Schmierer, Scaravilli, Altmann, Barker, & Miller, 2004). Une forte corrélation avec le nombre d'axones est également mise en évidence dans ces études. Schmierer et al. (2004) mirent en évidence une différence significative entre le MTR des lésions démyélinisées et des lésions remyélinisées, le contenu en myéline et le nombre d'axones caractérisés par histopathologie étant diminués de 60% dans la lésions démyélinisées par rapport aux lésions myélinisées. Entre les lésions et la matière blanche apparaissant normale (chez les sujets atteints de sclérose en plaques), le contenu en myéline est 150% plus grand et le nombre d'axones 50% plus grand. Cependant, une forte corrélation entre MTR et temps de relaxation T1 est également montrée. Selon Kucharczyk, Macdonald, Stanisz, and Henkelman (1994), les lipides de la matière blanche ayant le plus d'effet sur le transfert de magnétisation sont les galactocérébrosides, marqueurs pour les oligodendrocytes.

### 2.3.4 L'IRM de diffusion

L'imagerie de diffusion tire avantage de la diffusion des molécules d'eau par agitation thermique qui a lieu dans le corps humain ; cette diffusion est modulée par la structure du tissu de telle sorte qu'il est possible de déduire certaines propriétés microstructurales du tissu en quantifiant la diffusion des molécules d'eau dans chaque direction.

Pour mesurer cette diffusion, la séquence d'acquisition la plus souvent utilisée est la séquence d'écho de spins à laquelle sont ajoutés des gradients dit *de diffusion* symétriquement de part et d'autre du pulse de  $180^\circ$  (Figure 2.10). Les gradients de diffusion sont appliqués dans une direction particulière. Ainsi, les spins étant restés à la même position auront subi un déphasage avant le pulse de  $180^\circ$  puis un rephasage de même valeur après, tandis que les spins s'étant déplacés dans la direction des gradients de diffusion auront subi un déphasage et un rephasage d'autant plus différents que leur déplacement pendant le temps  $\Delta$  aura été grand. Par conséquent, le signal enregistré sera d'autant plus faible que les spins au sein du voxel se seront déplacés.

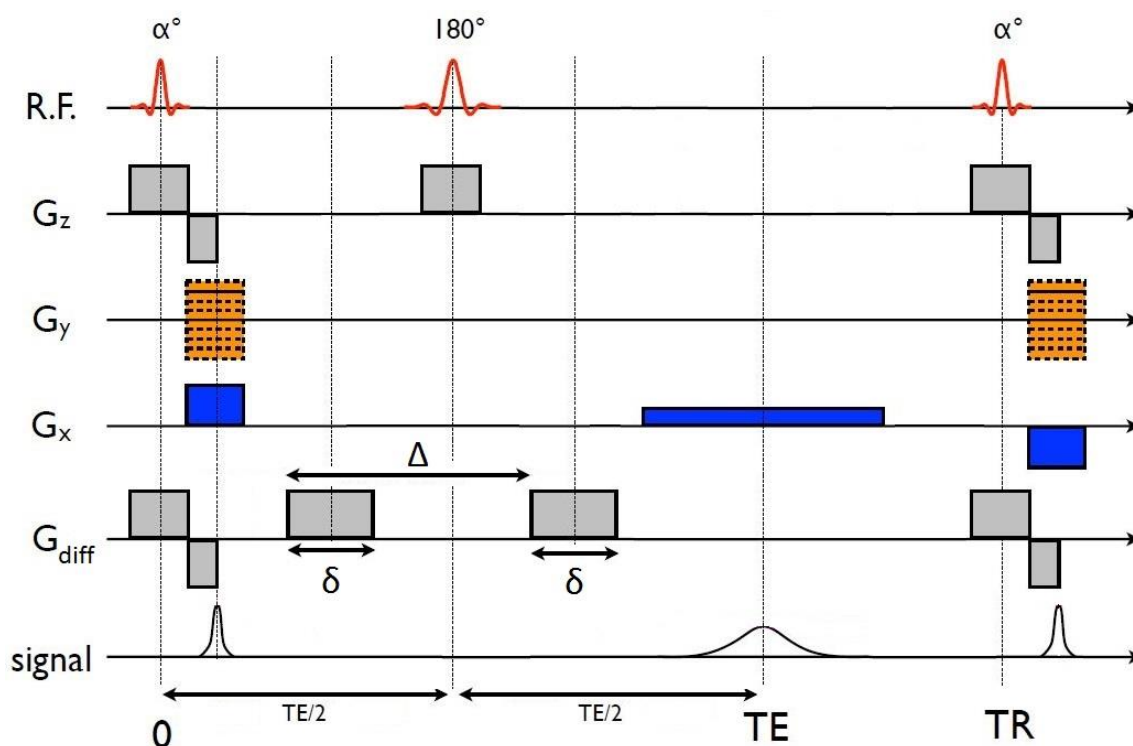


Figure 2.10 : Représentation schématique typique d'une séquence pondérée en diffusion.

À noter,  $\Delta$  : intervalle de temps de diffusion,  $\delta$  : durée des gradients encodant la diffusion. *Adapté de la présentation de Julien Cohen-Adad.*



Plus l'amplitude et la durée  $\delta$  des gradients de diffusion seront grands, plus petits seront les déplacements de protons détectables car le déphasage et donc l'atténuation de signal seront plus accrus pour de petites différences de diffusion entre les spins.

En acquérant plusieurs images, chacune dans une direction différente, ainsi qu'une image de référence (non pondérée en diffusion), il est possible de mesurer la diffusion des protons dans plusieurs directions au sein du tissu et d'en déduire des caractéristiques microstructurales. La pondération en diffusion dépend de l'amplitude et de la durée ( $\delta$ ) des gradients ainsi que de l'intervalle de temps entre l'application des deux gradients. Pour décrire ces gradients, on utilise souvent le vecteur  $\vec{q} = \gamma \cdot \delta \cdot G_{diff} \overrightarrow{r_{diff}}$ , avec  $G_{diff}$  la force du gradient (en mT/m) et  $\overrightarrow{r_{diff}}$  le vecteur unitaire indiquant la direction d'application du gradient. L'intervalle de temps  $\Delta$  entre l'application des deux gradients et pendant lequel la diffusion mesurée se produit est également importante ; on caractérise donc également la pondération en diffusion par la *b-value* ou  $b = \Delta \vec{q}^2$  (généralement donnée en s/mm<sup>2</sup>).

### 2.3.4.1 L'Imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI)

#### 2.3.4.1.1 Principe théorique

Dans les tissus fibreux comme la matière blanche, il est pertinent de modéliser la diffusion des molécules d'eau selon une distribution gaussienne qui peut être anisotrope. Une diffusion gaussienne anisotrope est caractérisée par 6 degrés de liberté et peut être modélisée par un tenseur de diffusion. Le tenseur de diffusion est une matrice 3×3 diagonalisable sous la

forme  $D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$  où  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  sont respectivement les valeurs de la diffusivité dans la

direction principale, secondaire et tertiaire (valeurs propres de la matrice). Les trois directions principales de diffusion sont données par les vecteurs propres de la matrice. Le tenseur de diffusion peut donc être représenté par un ellipsoïde (ellipse en 3D) dont la longueur dans chaque direction correspond à la diffusivité dans cette direction. Ainsi, en acquérant au moins 6 images pondérées en diffusion, chacune dans une direction différente, et une image non pondérée en diffusion (dite  $b=0$ ), il est possible d'en déduire le tenseur de diffusion dans chaque voxel. En général, la b-value utilisée est de l'ordre de 1000 s/mm<sup>2</sup> (Hagmann et al., 2006).

En plus de la diffusivité dans les trois directions principales ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ), il est possible de déduire du tenseur de diffusion des mesures intéressantes pour caractériser les tissus. Tout d'abord, on peut calculer l'Anisotropie Fractionnelle (FA) définie par :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \text{ avec } \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

On peut également s'intéresser à la diffusivité moyenne (MD) donnée par  $MD = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$ .

Enfin, certaines études se sont intéressées à la diffusivité radiale (RD ou  $\lambda_{\perp}$ ) – i.e. la diffusivité dans le plan orthogonal à la direction principale – et la diffusivité axiale (AD ou  $\lambda_{\parallel}$ ) – i.e. la diffusivité dans la direction principale de diffusion :  $RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$  et  $AD = \lambda_1$ .

#### 2.3.4.1.2 Valeurs standard et reproductibilité dans la moelle

Brander et al. (2014) reportèrent les valeurs moyennes et écart-types de la FA chez 40 sujets sains le long de la moelle cervicale (Tableau 2.6) et il en ressortit que la FA diminue presque linéairement dans la direction rostro-caudale de C2 à C7. Bosma and Stroman (2012)

Tableau 2.6 : Valeur moyenne +/- écart-type de la FA dans la moelle cervical par niveau vertébral selon Brander et al. (2014)

C2	C3	C4	C5	C6	C7
0,714 +/- 0,074	0,684 +/- 0,053	0,650 +/- 0,058	0,633 +/- 0,060	0,608 +/- 0,057	0,600 +/- 0,055

comparèrent la FA et la MD chez 9 sujets dans la matière blanche, la matière grise et le CSF dans les régions cervicale, thoracique et lombaire. Ils remarquèrent également une légère diminution de la FA dans la matière blanche le long de toute la moelle dans la direction rostro-caudale tandis que la FA dans la matière grise reste constante. La MD reste également constante dans la matière blanche et la matière grise. Aucune explication claire de la décroissance de la FA dans la direction rostro-caudale n'a été donnée mais il a été suggéré que cette décroissance pouvait être attribuée à une plus grande proportion de matière grise dans les niveaux inférieurs (Bosma & Stroman, 2012) ou bien aux racines nerveuses du plexus brachial (situé à la base du cou) qui entrent et sortent de la moelle aux niveaux cervicaux inférieurs et qui perturberaient la cohérence de l'alignement des fibres (C. A. M. Wheeler-Kingshott et al., 2002).

Certaines études se sont également attelées à caractériser ces métriques dans des régions spinales spécifiques, en définissant les ROIs soit complètement manuellement, soit par tractographie en ne définissant manuellement que les *seeds* (points de départ des fibres) sur certaines tranches. Ainsi Brander et al. (2014) ont quantifié FA, AD, RD,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  au niveau C3 chez 20 hommes et 20 femmes en santé dans les faisceaux latéraux droit et gauche (indépendamment), dans le faisceau postérieur et dans toute la moelle (*Table 2* dans l'article). De même, Mihaela Onu et al. (2010) ont quantifié FA, AD et RD aux niveaux C5-C6 chez 8 sujets sains dans les faisceaux dorsal, ventral et latéral (*Table 1* dans l'article).

Par ailleurs, Seth A. Smith et al. (2010) se sont penchés sur la reproductibilité de telles métriques à 3T dans les colonnes dorsales et latérales de la moelle épinière humaine qui contiennent approximativement les voies spinales sensibles et motrices respectivement. Les valeurs qu'ils reportèrent pour chaque métrique chez 9 sujets sains entre les niveaux vertébraux C2 et C6 sont rassemblées dans le Tableau 2.7. La variabilité inter-scan fut également évaluée en scannant chaque sujet à deux instants différents ; la différence Bland-Altman normalisée ainsi que la différence moyenne entre les deux scans ont été reportées pour chaque métrique dans le Tableau 2.8.

Tableau 2.7 : Moyenne +/- écart-type des indices DTI chez 9 sujets sains à 3T entre les niveaux vertébraux C2 à C6 reportées par Seth A. Smith et al. (2010)

	FA	MD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	AD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	RD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )
<b>Colonnes dorsales</b>	0,68 +/- 0,05	1,12 +/- 0,08	2,14 +/- 0,11	0,61 +/- 0,09
<b>Colonnes latérales (droite et gauche moyennées)</b>	0,68 +/- 0,06	1,15 +/- 0,15	2,13 +/- 0,14	0,67 +/- 0,16

Tableau 2.8 : Différence Bland-Altman normalisée (différence moyenne) entre scan et rescan à 3T chez 9 sujets sains entre les niveaux vertébraux C2 et C6 reportées par Seth A. Smith et al. (2010)

	FA	MD	AD	RD
<b>Colonnes dorsales</b>	1,6% (0,01)	1,3% (0,01)	0,1% (0,01)	3,6% (0,02)
<b>Colonnes latérales (droite et gauche moyennées)</b>	4,6% (-0,03)	0,9% (-0,01)	3,8% (-0,08)	8,4% (0,05)

Il faut noter que les indices DTI dépendent du protocole d'acquisition. En effet, une diminution du SNR peut fortement biaiser la FA vers le haut et dégrader la précision de la AD (Farrell et al., 2007) tandis que les paramètres de design de la séquence (nombre de direction, nombre de moyennages, etc.) ont une influence principalement sur la MD, la AD et la RD (Landman et al., 2007; Ni, Kavcic, Zhu, Ekholm, & Zhong, 2006). En revanche, les indices DTI sont insensibles aux potentielles erreurs dans l'angle de bascule ou à des faibles hétérogénéités (quelques pourcents) de champs  $B_1^+$  (en transmission), contrairement à d'autres métriques telles que le ratio de transfert de magnétisation ou le  $T_1$ . Ceci fait du tenseur de diffusion un bon candidat pour des études multi-sites. En effet, Stefan J. Teipel et al. (2011) reportèrent la grande stabilité de la FA à travers une étude multi-site sur un *fantôme* et un sujet sain scannés sur 16 scanners IRM et 12 sites différents.

#### 2.3.4.1.3 *Sensibilité et spécificité aux propriétés du tissu nerveux*

Du fait de la densité de fibres, l'anisotropie de la diffusion des molécules d'eau dans le tissu nerveux est très supérieure à celle qu'on peut observer dans d'autres tissus comme le myocarde ou le muscle squelettique. Selon Beaulieu (2002) et Beaulieu (2009), dans la matière blanche, l'anisotropie est principalement due aux membranes axonales intactes qui sont les principales barrières de la diffusion perpendiculaire à l'alignement de ces axones. L'anisotropie peut également être augmentée par la myélinisation des axones mais à d'un bien plus faible degré.

La cohérence dans l'alignement des fibres est également une propriété augmentant l'anisotropie. En effet, plus les fibres sont dispersées ou plus il y a de directions diverses de fibres, moins l'anisotropie sera grande.

### 2.3.4.2 **Le modèle NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging)**

#### 2.3.4.2.1 *Principe théorique*

*Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging* (NODDI) est une technique d'imagerie de diffusion très récente. Elle a été présentée pour la première fois par H. Zhang, Schneider, Wheeler-Kingshott, and Alexander (2012). Comme le tenseur de diffusion, il s'agit d'un modèle de diffusion, cependant il est adapté spécifiquement à un tissu fibreux comme la

matière blanche et se veut alors plus spécifique à la densité et la dispersion des fibres que la FA qui inclut une contribution de ces deux facteurs.

NODDI modélise le tissu selon 3 environnements microstructuraux différents ne communiquant pas entre eux : intracellulaire, extracellulaire et le CSF. Le compartiment intracellulaire est modélisé selon un ensemble de cylindres de rayon nul (modélisant les neurites comme des sortes de bâtons) afin de rendre compte de la diffusion extrêmement restreinte des molécules d'eau à l'intérieur des axones dans la direction perpendiculaire à leur membrane ainsi que de la diffusion libre dans la direction parallèle à ces axones. Le compartiment extracellulaire, lui, correspond à l'espace entre ces cylindres où la diffusion n'est pas restreinte mais contrainte par ces derniers ; elle est donc modélisée comme une diffusion gaussienne anisotrope. Cet espace est censé être occupé par différents types de cellules gliales et également, dans la matière grise, par des corps cellulaires (somas). Enfin, dans le compartiment correspondant au CSF, la diffusion est modélisée comme une diffusion gaussienne isotrope.

Ce modèle a donc été traduit par des équations faisant intervenir différents paramètres du tissu (fraction de volume intracellulaire, diffusivité intrinsèque libre, diffusivité extracellulaire perpendiculaire, indice de dispersion, etc.) et les différents paramètres d'acquisition : b-vectors (direction des gradients de diffusion) et b-values. Il faut suivre un protocole d'acquisition particulier pour être capable de recueillir un signal provenant de chacun des 3 compartiments. Basé sur des simulations et des données de diffusion *in vivo* diverses dans le cerveau humain, H. Zhang et al. (2012) proposent donc, en tant que protocole optimisé pour une application clinique, d'acquérir 30 directions différentes à une b-value de 711 s/mm<sup>2</sup> et 60 directions différentes à une b-value de 2855 s/mm<sup>2</sup>, ainsi que 9 images à  $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>. Le groupe d'imagerie de microstructure de l'UCL (University College London, Londres, Royaume-Uni) propose également un ensemble de script Matlab<sup>1</sup> permettant le *fitting* de ces équations aux données acquises. Le fitting de ces équations permet alors de déterminer les paramètres inconnus qui sont la fraction de volume intracellulaire (i.e. fraction de volume occupé par les axones, indice de densité axonale), la fraction de volume isotrope (i.e. de CSF) et l'indice de dispersion des fibres. Ce dernier est un indice entre 0 et 1 (0 correspondant à des fibres parfaitement parallèles entre

---

<sup>1</sup> The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA.

elles) défini à partir du paramètre  $\kappa$  de la distribution de Watson utilisée pour modéliser la distribution de l'orientation des fibres (voir H. Zhang, Hubbard, Parker, and Alexander (2011)).

#### 2.3.4.2.2 Valeurs standards et reproductibilité dans la moelle

À ce jour, un seul groupe s'est attelé à caractériser les indices NODDI dans la moelle épinière : il s'agit encore du groupe d'imagerie de microstructure de l'UCL. Ainsi, Grussu, Schneider, Zhang, Alexander, and Wheeler-Kingshott (2015) rapportèrent les valeurs des fractions de volume isotrope ( $f_{iso}$ ), de volume intracellulaire ( $f_{icvf}$ ) et d'indice de dispersion ( $ODI$ ) chez 5 sujets sains au niveau cervical (niveau vertébral non précisé) dans la matière blanche, la matière grise et la moelle et les comparèrent aux indices DTI obtenus avec un b-value de  $711 \text{ s/mm}^2$  (voir Tableau 2.9).

Ils comparèrent également les deux modèles en ce qui concernent leur reproductibilité en scannant à deux reprises 4 sujets sains et en reportant le coefficient de variation entre scan et re-scan (voir Tableau 2.10) ainsi que le coefficient de corrélation intra-classe. Il ressort donc que  $f_{icvf}$  et  $ODI$  sont aussi reproductibles que la FA, la AD et la MD et plus reproductibles que la RD. En revanche,  $f_{iso}$  présente une très large variabilité test/re-test, ce qui peut être expliqué par le fait que le compartiment isotrope contribue très peu au signal et peut presque être négligé. Si l'on considère les coefficients de corrélation intra-classe (non reportés ici) confrontant l'erreur de mesure (scan/re-scan) aux différences biologiques (interindividuelles), il semblerait que les changements biologiques soient également mieux capturés par  $f_{icvf}$  et  $ODI$ , moins susceptibles aux erreurs de mesure. Cependant, en général, les indices NODDI semblent plus sujets à des erreurs de mesure que les indices DTI ; selon l'auteur, cela peut être expliqué par la non-linéarité du modèle NODDI en fonction du signal qui lui confère une plus grande dépendance au SNR et aux distorsions du signal.

Tableau 2.9 : Médiane [longueur de la distribution] des indices NODDI et DTI au niveau cervical selon Grussu et al. (2015)

	Matière grise	Matière blanche	Moelle entière
$f_{iso}$	0,004 [0,10]	0,12 [0,11]	0,08 [0,13]
$f_{icvf}$	0,49 [0,11]	0,57 [0,09]	0,54 [0,08]
<b>ODI</b>	0,086 [0,08]	0,027 [0,003]	0,030 [0,006]
<b>FA</b>	0,57 [0,18]	0,80 [0,09]	0,74 [0,10]
<b>AD</b> ( $\mu m^2/ms$ )	1,60 [0,35]	2,16 [0,29]	1,91 [0,36]
<b>RD</b> ( $\mu m^2/ms$ )	0,54 [0,23]	0,36 [0,17]	0,41 [0,16]
<b>MD</b> ( $\mu m^2/ms$ )	0,92 [0,18]	0,97 [0,13]	0,95 [0,13]

Tableau 2.10 : Coefficient de variation (%) des indices NODDI et DTI après scan/re-scan selon Grussu et al. (2015) ; la reproductibilité a été codée par couleur pour faciliter la lecture :  
vert=bonne, orange=moyenne, rouge=mauvaise.

	Matière grise	Matière blanche	Moelle entière
$f_{iso}$	140	41	69
$f_{icvf}$	9	6	6
<b>ODI</b>	44	7	7
<b>FA</b>	13	5	6
<b>AD</b> ( $\mu m^2/ms$ )	9	7	8
<b>RD</b> ( $\mu m^2/ms$ )	16	19	17
<b>MD</b> ( $\mu m^2/ms$ )	8	7	7

## 2.3.5 Le g-ratio

### 2.3.5.1 Théorie et observations histologiques

Dans l'approximation d'une fibre (nerveuse ou axonale) cylindrique entourée d'une gaine de myéline, le *g-ratio* correspond au ratio du diamètre interne (sans la gaine de myéline) sur le diamètre externe (incluant la gaine de myéline), comme le montre la Figure 2.11. Il a été étudié pour la première fois par Donaldson and Hoke (1905) au début du XX<sup>e</sup> siècle. Il a été montré que le *g-ratio* est une caractéristique axonale ayant un impact sur la vitesse de conduction de l'influx nerveux. En effet, en modélisant la conduction du signal nerveux dans un axone cylindrique, Rushton (1951) montra théoriquement que le *g-ratio* optimal pour la conduction du courant d'un nœud au suivant est 0.6. Et c'est l'ordre de grandeur du *g-ratio* qui a été observé par histologie dans la nature (voir Tableau 2.2 et (Gasser & Grundfest, 1939; Sanders, 1948)). Il a également été observé que le *g-ratio* augmente avec le diamètre de la fibre (Arnell, 1936; Berthold, Nilsson, & Rydmark, 1983; Chatzopoulou et al., 2008; Gasser & Grundfest, 1939; Gillespie & Stein, 1983; Sanders, 1948; Schmitt & Bear, 1937).

Par ailleurs, du point de vue physiologique, le *g-ratio* a été associé à des différences liées au sexe lors du développement du cerveau pendant l'adolescence. En effet, selon Jennifer S Perrin et al. (2008) et J. S. Perrin et al. (2009), la testostérone provoque dans le cerveau des hommes une augmentation du diamètre des axones qui n'est pas complètement suivie par une augmentation des couches de myéline, menant à une augmentation du *g-ratio* pour les fibres de gros diamètre (Paus & Toro, 2009). Cette plus grande probabilité de *g-ratio* sous-optimal serait liée à une diminution de la vitesse de conduction dans ces fibres de gros diamètre chez les hommes et pourrait contribuer à l'émergence de syndromes de « déconnexion » entre régions cérébrales, supposées à l'origine de déséquilibres mentaux tels que la schizophrénie (Friston & Frith, 1995; Goldberg, Gold, Coppola, & Weinberger, 1997).

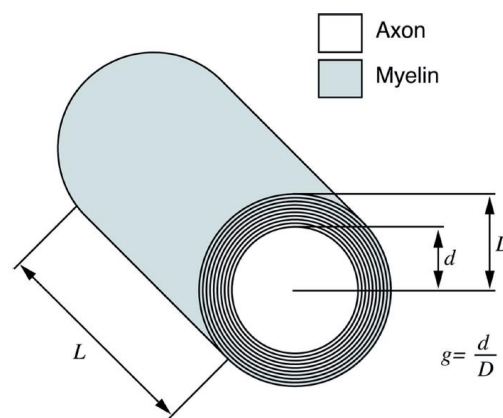


Figure 2.11 : Représentation schématique d'un axone et du *g-ratio*.

Source : Paus and Toro (2009)



### 2.3.5.2 Mesurer le g-ratio par IRM

Stikov et al. (2011) ont montré qu'il était possible d'estimer le g-ratio au sein d'un voxel en combinant une mesure de la *Fraction de Volume occupé par la Myéline (MVF)*, et une mesure de la *Fraction de Volume occupée par les Fibres (FVF)* – le terme « fibre » désignant ici l'ensemble axone et gaine de myéline – ou une mesure de la *Fraction de Volume occupé par les Axones (AVF)*. En effet, un calcul simple permet de montrer la relation :

$$g = \sqrt{1 - \frac{MVF}{FVF}} = \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{MVF}{AVF}}}$$

Toute la difficulté réside ensuite dans la détermination exacte et précise de la MVF et de la FVF. Dans cet article, les auteurs proposent une relation entre la FA (Anisotropie Fractionnelle) et la FVF :

$$FVF = 0.883 FA^2 - 0.082 FA + 0.074$$

Cette relation fut déterminée par simulation (sans modélisation de compartiment de myéline séparée) avec les paramètres de pondération en diffusion suivants :  $\delta = 18 \text{ ms}$ ,  $\Delta = 20 \text{ ms}$ , amplitude maximale des gradients =  $40 \text{ mT/m}$ . La FVF peut également être estimée avec le modèle de diffusion NODDI (voir section 2.3.4.2) et son paramètre dénommé Fraction de Volume Intra-Cellulaire ( $f_{ICVF}$ ) comme il l'a été fait par Stikov, Campbell, et al. (2015).

En ce qui concerne la MVF, elle peut être estimée également à partir de différentes métriques IRMq. Stikov et al. (2011) proposent d'utiliser la relation rapportée par Dula, Gochberg, Valentine, Valentine, and Does (2010) entre la MVF et la fraction des protons liés ou *Bound Pool Fraction (BPF)*, paramètre issu d'un modèle de transfert de magnétisation, représentant la fraction des protons liés aux macromolécules transférant leur saturation aux protons libres (Sled & Pike, 2001). Selon cette relation déterminée empiriquement, on a :  $MVF = 2.5 BPF$ . La MVF peut également être estimée à partir du Volume de Tissu Macromoléculaire (MTV, voir section 2.3.2) comme nous l'avons proposé (T. Duval et al., 2015). Le MTR (voir section 2.3.3) peut également être utilisé pour estimer la MVF. La difficulté est de déterminer la relation entre la métrique sensible au contenu en myéline et le MVF.

La mesure du g-ratio par IRM est très récente (4-5 ans). C'est pourquoi peu d'études reportant des valeurs de g-ratio mesurés par IRM chez l'humain ont été publiées à ce jour. Stikov, Campbell, et al. (2015) ont reporté des valeurs relativement uniformes autour de 0.7 dans le cerveau humain d'un sujet sain. Toutefois l'intérêt majeur de cette étude est la validation de la méthode d'estimation par histologie dans le corps calleux du macaque. En effet, ils comparèrent les mesures d'AVF, de MVF et du g-ratio obtenu par IRM à celles obtenues par histologie (par segmentation automatique des axones et de leur gaine de myéline) et reportèrent des valeurs similaires. Cependant, aucune corrélation significative entre IRM et histologie ne fut mise en évidence. Dans la moelle épinière, notre groupe estima un g-ratio moyen ( $\pm$  écart-type) de 0.74 ( $\pm$  0.06), 0.74 ( $\pm$  0.03), 0.75 ( $\pm$ 0.03) et 0.74 ( $\pm$  0.02) respectivement dans la matière blanche, le fasciculus gracilis, le fasciculus cuneatus et la voie corticospinale au niveau C3 chez 9 sujets sains (Duval et al., 2015).

## **CHAPITRE 3    ORGANISATION GÉNÉRALE DU DOCUMENT PAR RAPPORT AUX OBJECTIFS DE RECHERCHE ET PUBLICATIONS RÉSULTANTES**

Ce court chapitre présente la logique d'enchaînement des chapitres du mémoire, ainsi que les publications et activités ayant résulté du projet de maîtrise.

### **3.1 Conclusions à tirer de la revue de littérature (Chapitre 2)**

Le chapitre précédent a permis dans un premier temps de mettre en avant les principales caractéristiques structurales et microstructurales de la matière blanche spinale qui présentent un intérêt dans l'évaluation de l'intégrité du tissu. Ainsi, la densité axonale, le contenu en myéline, le diamètre des axones et leur alignement sont les principales caractéristiques microstructurales de la matière blanche spinale. Au regard des études histologiques, ces caractéristiques semblent varier entre les voies spinales et en fonction de l'âge. On peut relever également l'aire de section axiale qui semble varier en fonction de l'âge et le volume occupé par la matière blanche qui serait plus gros chez les hommes que chez les femmes.

Cette revue de littérature a permis dans un second temps de mettre en évidence, pour la plupart de ces caractéristiques, au moins une technique d'IRMq se voulant spécifique. Les indices DTI, tels que la FA, ont montré une corrélation avec le contenu en myéline et la densité axonale mais leur manque de spécificité à ces propriétés individuelles, notamment dans des régions où des fibres s'entrecroisent, diminue leur intérêt.

En revanche, le MTR, le MTV et le  $T_1$  ont chacun déjà montré une certaine sensibilité et spécificité au volume de myéline qui ne sont pas impactées dans des régions où des fibres s'entrecroisent. Ils sont cependant tous les trois sensibles à des facteurs autres que les propriétés tissulaires. Le MTR inclut des effets directs du pulse de saturation, des effets dus aux inhomogénéités de champ  $B_1$  ou encore une dépendance de la constante d'échange entre les protons liés et les protons libres. Le MTV est fortement dépendant du profil de réception du système, difficile à estimer rapidement. Et le  $T_1$  est aussi sensible à la quantité de fer dans le tissu. Heureusement, ces biais sont pour la plupart corrigeables, la question est de savoir à quel prix, notamment en termes de temps d'acquisition et de complexité du protocole de traitement

des données post-acquisition. En ce qui concerne la densité axonale, le modèle NODDI et son paramètre  $f_{ICVF}$  semblent être un bon candidat. De même, pour la caractérisation de la cohérence dans l'alignement des fibres, le paramètre  $ODI$  du modèle NODDI paraît adapté. Finalement, si la fraction de volume occupé par la myéline et la fraction de volume occupé par les axones (ou par les fibres) sont estimées correctement, il est possible d'en déduire une estimation du g-ratio, ratio du diamètre de l'axone (sans la gaine de myéline) sur celui de la fibre (incluant la gaine de myéline). Toutes ces techniques d'IRMq sont des techniques d'imagerie rapides, c'est pourquoi elles sont intéressantes pour ce projet.

Par ailleurs, au vue des avancées des méthodes de traitement d'images semi-automatiques dans le cerveau, il semble que l'approche basée sur le recalage d'un template et d'un atlas des différentes régions d'intérêts sur les données individuelles des sujets soit une approche prometteuse en terme d'automaticité et de prise en compte de l'effet de volume partiel. Cependant, le recalage automatique n'est pas une étape triviale. En effet, ce recalage doit se faire en prenant en compte la courbure de la moelle ainsi que la variabilité interindividuelle dans sa structure interne (forme de la matière grise). Heureusement, des outils de recalage avancé tels que ANTS (B. B. Avants, Epstein, Grossman, & Gee, 2008b) existent et sont particulièrement adaptés pour les images IRM. Ces outils seront également utiles pour corriger le mouvement de la moelle entre les différentes images.

## 3.2 Organisation des chapitres

Suivant les objectifs définis au Chapitre 1 (Introduction), le présent mémoire vise à développer un protocole complet, de l'acquisition des données jusqu'à leur traitement et l'estimation des métriques dans les ROIs. Il y a donc deux volets interdépendants. Le premier consiste en la définition du protocole d'acquisition : quelles données ? Avec quels paramètres ? Dans quel ordre ? Etc. Le deuxième volet (majeure partie de ce mémoire) correspond au protocole de traitement des images acquises : comment calculer les cartes de métriques puis estimer ces métriques dans chaque voie spinale ou régions de la moelle (matière blanche, matière grise, moelle entière) en s'affranchissant le plus possible des biais identifiés dans la revue de littérature (Chapitre 2) ?

Le chapitre qui suit (Chapitre 4) correspond à l'article publié à l'issu de ce travail dans le journal scientifique *Neuroimage*. Nous proposons dans cet article le premier atlas IRM des voies spinales et nous présentons une méthode d'estimation de métrique permettant, grâce à cet atlas, de s'affranchir du biais lié à l'opérateur dessinant les ROIs. Ce chapitre s'attèle donc au deuxième volet du protocole développé (traitement d'images). Cependant, il ne le traite pas en entier puisque la méthode proposée dans cet article ne définit pas un protocole de recalage de l'atlas sur les données individuelles du sujet ni du calcul des cartes de métriques (citées dans la section 3.1).

En effet, cette partie est très importante car c'est à cet instant que de nombreux biais sont pris en compte. Cette partie étant intimement liée avec la définition du protocole d'acquisition (puisque'il s'agit d'une démarche d'optimisation *back-and-forth* ou *aller-retour* entre l'acquisition et le traitement des données), elle sera donc présentée dans le **Error! Reference source not found.** Ce chapitre présentera donc tout d'abord les différentes métriques retenues pour caractériser l'anatomie de la moelle et la microstructure de sa matière blanche. Puis il définira le protocole d'acquisition mis en place pour rentrer dans les contraintes cliniques. Il décrira ensuite la méthode de traitement d'images mise en place pour prendre en compte les multiples biais et les potentielles sources d'erreur identifiées. Enfin, les résultats de l'application de ce protocole à une cohorte de 30 sujets sains de différents âges seront exposés.

Une discussion générale sur le protocole complet mis en place (Chapitre 6) puis une conclusion (Chapitre 7) termineront le mémoire.

### 3.3 Publications et activités résultants du présent mémoire

#### 3.3.1 Articles de journaux

1. Lévy, S., Benhamou, M., Naaman, C., Rainville, P., Callot, V., & Cohen-Adad, J. (2015). White matter atlas of the human spinal cord with estimation of partial volume effect. *NeuroImage*, 119, 262-271. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.040>

Cet article, publié dans le journal scientifique à haut facteur d'impact (6.357 pour 2015), *Neuroimage*, est la principale publication résultante de cette maîtrise. Ma contribution concerne

principalement le développement de la méthode d'estimation de métrique et sa validation sur un fantôme synthétique, ainsi que son application à des données réelles.

Cette maîtrise a également donné lieu à la production de trois articles supplémentaires (soumis mais non publiés à ce jour) issus de collaborations avec des groupes de recherche internationaux tels que *UCL Institute of Neurology* (University College London, Royaume-Uni) et *Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences* (Hebrew University of Jerusalem, Israël). Ces articles (points 2, 3 et 4 listés ci-dessous) s'inscrivent parfaitement dans la problématique de ce mémoire en ce sens qu'ils s'attèlent à mettre en place des méthodes pour acquérir et estimer des métriques spécifiques des caractéristiques de la matière blanche spinale, de manière reproductible (entre les centres, les opérateurs, etc.), aussi bien au niveau de l'acquisition que du traitement des données post-acquisition.

2. Samson, R.S., Lévy, S., Schneider, T., Smith, A.K., Smith, S.A., Cohen-Adad, J., & Wheeler-Kingshott, C.A. (2016). ZOOM or non-ZOOM? Assessing Spinal Cord Diffusion Tensor Imaging protocols for multi-centre studies. *PLOS ONE*.

Dans cet article (soumis le 11 janvier 2016 au journal *PLOS ONE*), nous avons comparé la reproductibilité entre trois centres de recherches différents (Londres, Vanderbilt, Montréal) de deux techniques d'acquisition d'images pondérées en diffusion (champ de vue réduit et non réduit) dans la caractérisation des indices DTI. Ma contribution dans cet article a été principalement le traitement des données réalisé avec les outils que nous avons développés et regroupés au sein de la *Spinal Cord Toolbox* (J. Cohen-Adad, B De Leener, et al., 2014) – voir le point suivant pour plus de détails.

3. De Leener, B., Lévy, S., Fonov, S.V., Stikov, N., Collins, L.D., Callot, V., & Cohen-Adad, J. (2016). SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*.

Dans cet article (soumis le 29 janvier 2016 au journal *Frontiers in Neuroinformatics*), nous présentons les outils tout particulièrement adaptés pour le traitement d'images IRM de la moelle épinière que nous avons développés ces trois dernières années au laboratoire NeuroPoly (Institut de Génie Biomédical, École Polytechnique de Montréal, Canada). Ces outils ont été regroupés dans une boîte à outils appelée *Spinal Cord Toolbox* (J Cohen-Adad et al., 2014) que nous avons mis gratuitement à disposition en ligne (<http://sourceforge.net/projects/spinalcordtoolbox>) et que

nous continuons d'améliorer. Des ateliers de prises en mains ont également été mis en place un peu partout dans le monde (*Spine Hack*, Milan, 16 mai 2014 ; *SCT Hands-on Workshop*, Toronto, 15 juin 2015 ; SCT course, Singapore 2016) pour familiariser les cliniciens et neurochirurgiens avec ces outils, et ce avec succès au vu de l'intérêt grandissant que ces outils suscitent tout autour du globe. Cet article explique donc plus en détails les méthodes sur lesquelles reposent les outils mis en place ainsi que les paramètres à optimiser et les stratégies à adopter pour obtenir des résultats optimaux avec différents types d'image. Ma principale contribution à ce travail a été le développement et le perfectionnement d'une partie des outils de la *Spinal Cord Toolbox* et notamment de `sct_extract_metric` dont la méthode est présentée en détails dans l'article constituant le Chapitre 4 (Lévy et al., 2015).

4. Duval, T., Lévy, S., Stikov, N., Mezer, A., Witzel, T., Keil, B., Smith, V., Wald, L.L., Klawiter, E., & Cohen-Adad, J. (2016). In vivo mapping of myelin g-ratio in the human spinal cord. *NeuroImage*.

Enfin, ce dernier article (soumis le 12 février 2016 à *NeuroImage*) propose de cartographier le g-ratio (cf. section 2.3.5) dans les différentes voies spinales par IRM en combinant des mesures de la fraction de volume de myéline (MVF) estimées par le MTV (cf. section 2.3.2) et des mesures de la fraction de volume d'axones (AVF) estimées par la méthode AxCaliber (Assaf, Blumenfeld-Katzir, Yovel, & Basser, 2008) et le modèle CHARMED (Assaf & Basser, 2005; Assaf, Freidlin, Rohde, & Basser, 2004) chez 9 sujets sains. Ma contribution à cet article concerne l'implémentation et le perfectionnement de la méthode de calcul du MTV et du  $T_1$  dans la moelle épinière à partir de son implémentation dans le cerveau par Mezer et al. (2013), ainsi que son application aux données acquises chez les 9 sujets.

### 3.3.2 Résumés de conférence

1. Duval, T., Lévy, S., Stikov, N., Mezer, A., Witzel, T., Keil, B. . . . Cohen-Adad, J. (2015). *In vivo mapping of myelin g-ratio in the human spinal cord*. Paper presented at the ISMRM 23rd Annual Meeting, Toronto, Canada.

Ce résumé – dont l'article présenté au point 4 de la section précédente (3.3.1) est le prolongement – fut reçu pour un *power pitch* au 23<sup>ème</sup> meeting annuel ISMRM, rendez-vous mondial pour la recherche en IRM.

2. Cohen-Adad, J., Lévy, S., & Avants, B. (2015). *Slice-by-slice regularized registration for spinal cord MRI: SliceReg*. Paper presented at the ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition, Toronto, Canada.

Ce poster électronique (sur un projet différent) a été présenté à cette même conférence. Celui-ci propose une méthode de recalage tranche par tranche, particulièrement adaptée aux images IRM de la moelle épinière, souvent axiales.

3. Cohen-Adad, J., De Leener, B., Benhamou, M., Cadotte, D., Fleet, D., Cadotte, A., Fehlings, M.G., Pelletier Paquette, J.F., Thong, W., Taso, M., Collins, D.L., Callot, V., Fonov, V. (2014). *Spinal Cord Toolbox: an open-source framework for processing spinal cord MRI data*. Proceedings of the 20th Annual Meeting of OHBM, Hamburg, Germany 2014:3633.

Ce poster traditionnel, présentant la Spinal Cord Toolbox et ses différents outils de traitement d'images IRM de la moelle, a été présenté au 20<sup>ème</sup> meeting annuel OHBM à Hambourg par notre équipe de recherche.

4. Lévy, S., Benhamou, M., Rainville, P., Cohen-Adad, J. (2014). *Combining diffusion and magnetization transfer MRI to study pain pathways in the human brain and spinal cord*.

Cet autre poster traditionnel sur la méthode d'estimation de métrique dans les différentes voies spinales basée sur un atlas de la moelle épinière a été présenté à plusieurs conférences locales : 6<sup>ème</sup> journée scientifique du Réseau de Bio-Imagerie du Québec (2014), CRIUGM, Montréal, Canada ; 13<sup>ème</sup> journée de la recherche (2014), École Polytechnique de Montréal, Montréal, Canada ; McGill Pain Day (2015), McGill University, Montréal, Canada.

5. Lévy, S., Khatibi, A., Stikov, N., Rainville, P., Cohen-Adad, J. (2016). *Myelin imaging at 3T in the human spinal cord: sensitivity to aging*. Paper presented at the 8<sup>th</sup> Scientific Day of the Quebec Bio-Imaging Network, Montreal, Canada.

Enfin, ce dernier poster traditionnel compare MTR, T<sub>1</sub> et MTV (cf. section 2.3) pour la quantification du contenu en myéline dans un cadre clinique ainsi que leur sensibilité respective aux différences microstructurales de la matière blanche spinale entre jeunes adultes et adultes âgés.



## **CHAPITRE 4    ARTICLE 1 : WHITE MATTER ATLAS OF THE HUMAN SPINAL CORD WITH ESTIMATION OF PARTIAL VOLUME EFFECT**

Cet article présente, dans un premier temps, la méthode d'élaboration du premier atlas IRM des voies spinales de la moelle épinière. Dans un deuxième temps, plusieurs méthodes sont proposées afin d'estimer les métriques dans les régions d'intérêt définies par l'atlas, avec des degrés de complexité différents et prenant en compte plus ou moins bien l'effet de volume partiel et le bruit. Dans un troisième temps, une validation de ces différentes méthodes d'estimation est mise en place afin d'évaluer l'erreur de chacune en fonction de différentes conditions (bruit, variabilité entre les voies spinales, contraste avec le CSF, taille des régions d'intérêt). Enfin, à titre de preuve de concept, la méthode complète (recalage automatique de l'atlas sur la métrique et estimation de la métrique dans les voies spinales) est appliquée chez 5 sujets sains.

### **Authors**

Simon Lévy<sup>1,2</sup>, Marc Benhamou<sup>1</sup>, Charles Naaman<sup>1</sup>, Pierre Rainville<sup>2,3</sup>, Virginie Callot<sup>4,5</sup>, Julien Cohen-Adad<sup>1,2</sup>

### **Affiliations**

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal, Montreal, QC, Canada

<sup>2</sup> Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup> Department of Stomatology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

<sup>4</sup> Aix-Marseille Université (AMU), CNRS, CRMBM UMR 7339, 13385, Marseille, France

<sup>5</sup> APHM, Hôpital de la Timone, CEMEREM, 13005, Marseille, France

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.040>

## 4.1 Abstract

Template-based analysis has proven to be an efficient, objective and reproducible way of extracting relevant information from multi-parametric MRI data. Using common atlases, it is possible to quantify MRI metrics within specific regions without the need for manual segmentation. This method is therefore free from user-bias and amenable to group studies. While template-based analysis is common procedure for the brain, there is currently no atlas of the white matter (WM) spinal pathways. The goals of this study were: (i) to create an atlas of the white matter tracts compatible with the MNI-Poly-AMU template and (ii) to propose methods to quantify metrics within the atlas that account for partial volume effect.

The WM atlas was generated by: (i) digitalizing an existing WM atlas from a well-known source (Gray's Anatomy), (ii) registering this atlas to the MNI-Poly-AMU template at the corresponding slice (C4 vertebral level), (iii) propagating the atlas throughout all slices of the template (C1 to T6) using regularized diffeomorphic transformations and (iv) computing partial volume values for each voxel and each tract. Several approaches were implemented and validated to quantify metrics within the atlas, including weighted-average and Gaussian mixture models. Proof-of-concept application was done in five subjects for quantifying magnetization transfer ratio (MTR) in each tract of the atlas.

The resulting WM atlas showed consistent topological organization and smooth transitions along the rostro-caudal axis. The median MTR across tracts was 26.2. Significant differences were detected across tracts, vertebral levels and subjects, but not across laterality (right-left). Among the different tested approaches to extract metrics, the maximum a posteriori showed highest performance with respect to noise, inter-tract variability, tract size and partial volume effect.

This new WM atlas of the human spinal cord overcomes the biases associated with manual delineation and partial volume effect. Combined with multi-parametric data, the atlas can be applied to study demyelination and degeneration in diseases such as multiple sclerosis and will facilitate the conduction of longitudinal and multi-center studies.

**Keywords:** MRI, spinal cord, atlas, template, white matter

## 4.2 Introduction

The spinal cord (SC) white matter (WM) is organized into bundles of myelinated axons. Each of these bundles, or pathways, conveys ascending or descending signals that are essential to ensure adequate communication between the central and the peripheral nervous systems. For example the corticospinal tracts send motor signals to the peripheral system and the cuneatus and fasciculus gracilis (dorsal column) convey sensory input to the somatosensory cortex for our perception of touch. Damage to spinal axon bundles can have dramatic impact on the quality of life as it can lead to motor (paralysis) and sensory deficits and, in some cases, neuropathic pain (Dijkers, Bryce, & Zanca, 2009). Axon damage can have various causes, such as SC injury, autoimmune and neurodegenerative diseases (e.g., multiple sclerosis), cancers and vascular diseases. Because each spinal pathway has a very specific role within the central nervous system, the prognosis of functional recovery will strongly depend on the type of pathways that have been damaged, the extent of damage, and the functional integrity of spared pathways.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord has tremendous potential for providing non-invasive biomarkers of white matter pathology. In particular, diffusion-weighted imaging and magnetization transfer were shown to be sensitive to demyelination and degeneration (C. A. Wheeler-Kingshott et al., 2014). Apart from the challenges related to data acquisition in the SC (P W Stroman et al., 2014), it remains difficult to quantify MRI metrics within specific WM tracts, given the small cross-sectional size of the SC (around 1cm diameter in the axial plane at the cervical level) and the absence of visible anatomical landmarks that separate individual tracts. Currently, the standard procedure is to manually draw binary regions of interest (ROI) on each axial slice. These ROI are specific to a given tract (e.g., left fasciculus cuneatus) or to an ensemble of tracts (e.g., dorsal column). Once all ROIs are drawn, metrics can be extracted by averaging them across the ROI. Although widely used (Ciccarelli et al., 2007; J. Cohen-Adad, Benali, Hoge, & Rossignol, 2008; Gullapalli, Krejza, & Schwartz, 2006; Klawiter et al., 2011; Lindberg, Feydy, & Maier, 2010; Narayana, Grill, Chacko, & Vang, 2004; M. Onu et al., 2010; Qian et al., 2011; Seth A Smith et al., 2010; J. Xu et al., 2013), this approach has major limitations: (i) the identification of the tract location is biased by the user experience and knowledge of the anatomy, (ii) the manual delineation of ROIs is long and tedious, especially for large populations and (iii) ROIs consist of binary masks and hence do not account for partial volume effect, e.g., between the SC and the cerebrospinal fluid (CSF) where metrics can have

very different values. By analogy to brain neuroimaging methods, the combination of a generic template and atlas can provide unbiased quantification of metrics (Desikan et al., 2006; Yendiki et al., 2011). A similar framework would be a step forward for processing SC data, although it has never been addressed so far, notably due to the absence of a common frame of reference (template).

Building upon the recent development of a standard SC template that includes a probabilistic map of white and gray matter (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014), this study aims at: (i) creating an atlas of the WM tracts compatible with the MNI-Poly-AMU template and (ii) proposing methods to quantify metrics within the atlas that account for partial volume effect.

The paper is organized as follows. The material and methods section describes the creation of the WM atlas and its integration into the MNI-Poly-AMU template. Then, different approaches are compared and validated for extracting metrics within specific WM tracts using a synthetic phantom and bootstrapping approach. A proof-of-concept application is presented to quantify magnetization transfer ratio in each individual WM tracts in five healthy subjects. The results section presents the atlas and the performance of each extraction method with respect to accuracy and reproducibility as a function of noise, tract variability, tract size and partial volume effect with CSF. The discussion addresses limitations, applications and future works.

## **4.3 Material and Methods**

### **4.3.1 Atlas creation**

The overall procedure for creating the MRI atlas of WM tracts consisted in (i) identifying and extracting anatomical information from an existing atlas (Gray's Anatomy), (ii) registering this atlas to the MNI-Poly-AMU WM template at the corresponding slice (C4 vertebral level), (iii) propagating the atlas throughout all slices of the template (C1 to T6) and (iv) computing partial volume values for each tract at each voxel. Figure 4.1 illustrates the procedure. The detailed steps are described hereafter.

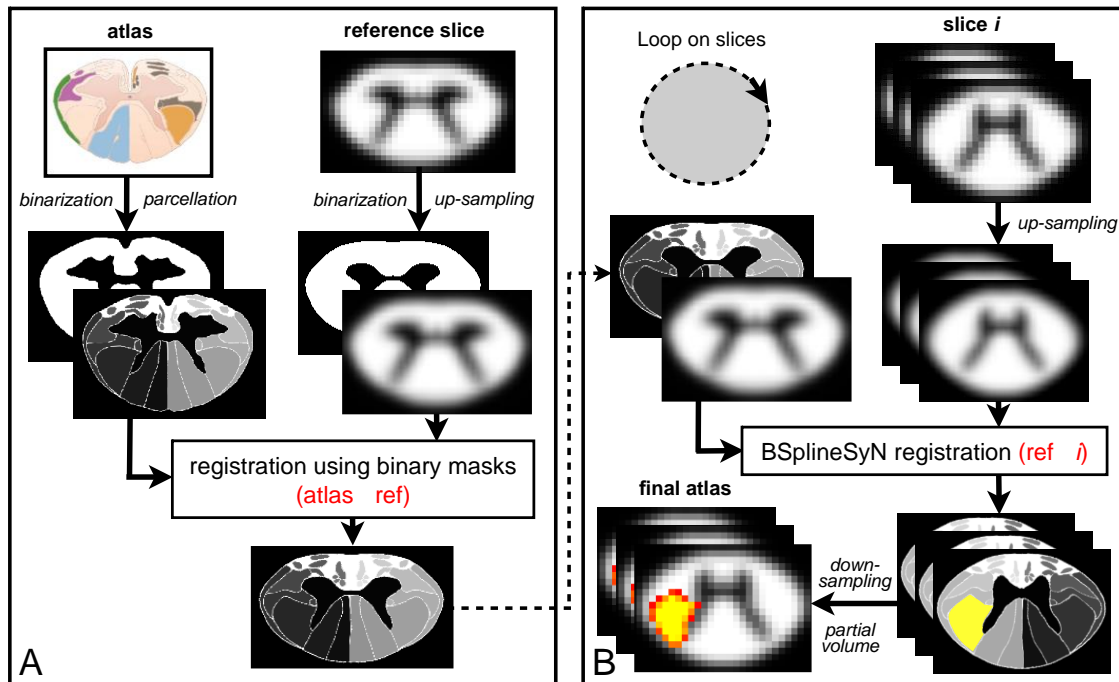


Figure 4.1 : Overview of the WM atlas creation and registration to the MNI-Poly-AMU template.

**A.** The Gray's Anatomy atlas was manually segmented, then the binary mask was registered to the mid-C4 slice (reference slice) of the up-sampled MNI-Poly-AMU WM template using SyN transformation. **B.** Propagation of the atlas to other slices of the template was done by registering each slice to the reference slice using BSplineSyN transformations. The resulting backward warping fields were then applied to the resulting atlas from step A, yielding one registered high-resolution atlas per slice. The atlas was then down-sampled to the native resolution of the MNI-Poly-AMU template (0.5 mm isotropic) by computing partial volume values.

#### 4.3.1.1 Extraction of Gray's Anatomy atlas

The atlas was built from the Gray's Anatomy (S Standring, 2008), which illustrates the position of the following 15 different WM tracts of both left and right sides at the mid-cervical level in human: fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus, lateral corticospinal tract, spinocerebellar tract, rubrospinal tract, lateral reticulospinal tract, spinal lemniscus (spinothalamic and spinoreticular tracts), spino-olivary tract, ventrolateral reticulospinal tract, lateral vestibulospinal tract, ventral reticulospinal tract, ventral corticospinal tract, tectospinal tract, medial reticulospinal tract and medial longitudinal fasciculus. Each tract was digitalized and assigned a gray-level value per tract. This single gray-level image of the WM was then split into 30 different

binary images, each representing one tract. A binary mask representing the WM was also created for the purpose of registration to the MNI-Poly-AMU template.

#### **4.3.1.2 Initial registration to the MNI-Poly-AMU template**

The MNI-Poly-AMU template is a straight and symmetric T<sub>2</sub>-weighted template of the spinal cord that covers C1 to T6 vertebral levels (504 slices along z direction) and has a resolution of 0.5×0.5×0.5 mm<sup>3</sup> (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014). The MNI-Poly-AMU T<sub>2</sub>w template includes a probabilistic template of the WM (M. Taso, A. Le Troter, M. Sdika, J. P. Ranjeva, et al., 2014), which was used here to register the atlas to. The WM template was linearly interpolated to a resolution of 0.08×0.08×0.5 mm<sup>3</sup>. Note that this interpolation was an intermediate step for registering the Gray's Anatomy WM atlas to the MNI-Poly-AMU WM template with high accuracy and precision. Once the two atlases were registered, the WM atlas was down-sampled back to a resolution of 0.5×0.5×0.5 mm<sup>3</sup>. Following interpolation, the high-resolution WM template was binarized using a threshold of 0.5, in order to delineate the 50% confidence boundary of the WM template. A slice corresponding to the mid-C4 level was extracted and used as reference for registering the binary mask of the atlas (here, referred to as the 'reference slice'). The registration was performed in two steps using ANTs (B. B. Avants, Epstein, Grossman, & Gee, 2008a). First, a 2D affine transformation was estimated (gradient step = 1, number of steps = 2, iterations = [100,10], smoothing = [1,0] mm, shrink factor = [2,1], metric = mean squares). Then, a non-rigid deformation was calculated (method = SyN, gradient step = 0.1, update field variance = 3, iterations = [100,10], smoothing = [0,0] mm, shrink factor = [4,1], metric = mean squares). The resulting transformation (atlas→ref) was constrained to be right-left symmetric by averaging each displacement field by its symmetrical counterpart. Each label was then warped into the interpolated template space, resulting in a binary labeling of all tracts.

#### **4.3.1.3 Propagation of the atlas along the cord**

The atlas registered to the reference slice was warped to a sub-sample of slices covering C1 to T6 vertebral levels (27 slices out of 504). A sub-sampling was performed because the WM template was constructed by interpolating 2D slices across the whole template (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014) and hence no accuracy would have been gained by registering all 504 slices together. To ensure robust registration of the reference slice to any slice

$i$ , instead of computing a direct transformation ( $\text{ref} \rightarrow i$ ), each slice was registered to its neighbor and then the warping fields were concatenated ( $\text{ref} \rightarrow \dots \rightarrow i+2 \rightarrow i+1 \rightarrow i$ ). The slice-by-slice registration was based on the B-spline standard symmetric normalization (BSplineSyN) algorithm (Tustison & Avants, 2013). This algorithm was chosen in order to maintain consistency of the internal structure of the atlas, given that the SyN transformation, although robust and accurate, provides a deformation field that is poorly regularized and that may not warp the internal structure of the object (i.e., only edges are distorted). This point is illustrated in Figure 4.2.

The concatenated warping fields were then concatenated to the transformation that brought the atlas to the reference slice ( $\text{atlas} \rightarrow \text{ref}$ ), resulting in one global transformation per slice ( $\text{atlas} \rightarrow i$ ). These concatenated warping fields were used to warp each of the 30 binary atlases to each of the 27 sub-slice of the template. Then, each binary atlas was 3D interpolated to obtain a continuous labeling along the C1-T6 levels.

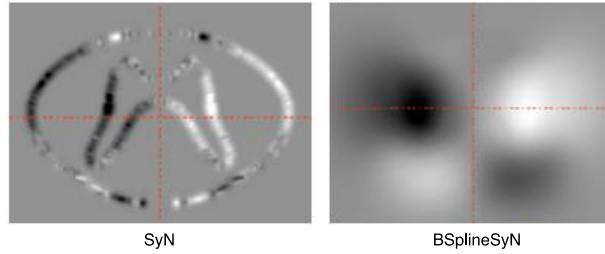


Figure 4.2 : Comparison of SyN and BSplineSyN warping fields between two adjacent slices (i.e., small deformation). While the SyN transformation produces local deformation without impacting the rest of the image (null vector field represented in gray), the BSplineSyN deformation enables more regularization and hence is more adapted for maintaining the topology of the WM tracts.

#### 4.3.1.4 Partial volume values computation

Each binary label was in-plane down-sampled back to the native resolution of the template (0.5 mm isotropic) by computing the fraction occupied by each voxel in the template space. For example, if half of a voxel in the native template resolution was containing a given label, then the value for this label was set to 0.5 at this pixel. Each voxel therefore ranged from 0 (0% overlap with a label) to 1 (100% overlap with a label). The sum of all labels yields the probabilistic WM

of the MNI-Poly-AMU template, i.e., it includes volume fraction information with the gray matter and CSF, which will be used for extracting metrics as described below.

### 4.3.2 Methods for extracting metrics from the atlas

Once the atlas is constructed, the next step is to be able to extract metrics from specific tracts and at specific locations along the spinal cord axis. Here the term ‘metric’ refers to any meaningful multi-parametric index such as fractional anisotropy from diffusion tensor imaging data, magnetization transfer ratio, functional MRI results, etc. One difficulty is notably to account for partial volume effect, which can bias the extracted values. The following approaches are proposed and evaluated.

#### 4.3.2.1 Binary average (bin)

This approach is the current state-of-the-art and consists in averaging the metric from all voxels that are included in a binary mask. Usually the mask is created manually but here it is obtained by applying a 0.5 threshold to the atlas.

#### 4.3.2.2 Weighted average (wa)

In contrast to the *bin* method, this method weights the metric by the partial volume of each tract, thereby providing a more accurate representation of the metric value within the entire tract (i.e., more weight is given to voxels in the middle versus at the periphery of the tract). For a given tract  $t$  and a voxel  $i$ , let’s call  $x_{t,i}$  the value of the atlas containing partial volume information,  $y_i$  the value of the metric data and  $n$  the total number of voxels. The weighted average metric  $\beta_t$  in tract  $t$  is calculated as follow:

$$\beta_t = \frac{\sum_{i=1}^n x_{t,i} y_i}{\sum_{i=1}^n x_{t,i}} \quad (1)$$

The biased weighted sample standard deviation is calculated as follow:

$$\sigma_t = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_{t,i} (y_i - \beta_t)^2}{\sum_{i=1}^n x_{t,i}}} \quad (2)$$

#### 4.3.2.3 Weighted average with thresholding (wath)

One disadvantage of the weighted average method is that although voxels with small values (i.e., small partial volume) contribute marginally to the estimation of the metric, their contributions remain non-negligible. In some cases this could be problematic. For instance, the



spinocerebellar tract is a thin tract (<1 mm) located at the very edge of the cord and therefore has substantial partial volume with the CSF. Hence, if a metric has a very different value in the SC than that in the CSF, the weighted average methods will result in a strong bias towards the mean value in the CSF. To mitigate this effect, we propose to threshold the atlas (e.g. at 0.5) and then apply weighted average calculation for metric extraction. This method can be seen as a combination between the *bin* and the *wa* methods.

#### 4.3.2.4 Maximum likelihood (ml)

The issue with all previous methods is that even though partial volume effect can be mitigated, it cannot be eradicated. This is especially true given the poor spatial resolution of typical scans (1 mm in-plane in axial orientation) relative to the cross-sectional size of the human spinal tracts (ranging from sub-millimeter to ~4 millimeters). To overcome this issue, the theory of Gaussian mixture model can be employed (Kent & Mardia, 1988). Briefly, the signal in each voxel is assumed to be a linear combination of signals from adjacent regions (e.g., spinocerebellar, corticospinal and CSF) and weighted by the partial volume information of each region. The simplest form of estimation is the maximum likelihood. Let's call  $n$  the total number of voxels in the template,  $y$  the metric data rearranged in vector form ( $n \times 1$ ),  $X$  the atlas containing partial volume values ( $n \times 30$ ) and  $\beta$  the 'true' metric within each tract ( $30 \times 1$ ). The goal of the maximum likelihood estimation is to find  $\beta$  in order to minimize the following equation:

$$\|y - X \cdot \beta\|^2 \quad (3)$$

Which can be done using the least-square method:

$$\beta = (X^t \cdot X)^{-1} \cdot X^t \cdot y \quad (4)$$

Here we assume that the metric is homogeneous within each tract and that the noise is independently and identically distributed. Note that to be optimal, this approach requires having a partial volume mask of the CSF and of the gray matter (GM) and to include them into the matrix  $X$ . The GM mask was already available from the atlas and the CSF mask was created by dilating the SC mask by 5 mm and then subtracting the SC mask from it, in order to get a relatively thin ring around the cord completely in the CSF and to avoid contamination of other structures.

#### 4.3.2.5 Maximum a posteriori (map)

A limitation of the *ml* method is its poor robustness to noise, hence values estimated within small tracts can be aberrant. To mitigate this poor robustness, constraints can be added to "force"

the estimated  $\beta$  to be close to a prior  $\beta_0$ . This can be done using the maximum a posteriori approach. The equation now reads:

$$\beta = \beta_0 + (X^t \cdot X + \frac{\sigma_n^2}{\sigma_t^2})^{-1} \cdot X^t \cdot (y - X \cdot \beta_0) \quad (5)$$

with  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$  being respectively the standard deviation (STD) of the assumed Gaussian noise and the STD of metric values across tracts. A limitation of this approach however is that  $\beta_0$  needs to be provided. Given that in most cases  $\beta_0$  is not known (because this is the quantity to be evaluated), a pragmatic approach is to estimate  $\beta_0$  robustly and as accurately as possible. This can be done by considering that tracts within the WM have similar values (i.e.,  $\sigma_t$  is small) therefore the WM can be considered as a single class with a global mean. In order to robustly and accurately estimate  $\beta_0$  in the WM, maximum likelihood estimation was employed, by considering the following three classes that represent adjacent regions: WM, GM and CSF. Following this estimation of  $\beta_0$ , the *map* method can be run after setting  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$  parameters a priori. The sensitivity of these latter parameters was evaluated in simulations, as described below.

### 4.3.3 Validation using synthetic phantom

A synthetic phantom with known values within each tract was created from the generated atlas. The phantom consisted of 5 slices centered at levels C3, C6, T2, T4 and T6 and the resolution was 0.5 mm isotropic. Each tract was assigned a value within a given standard deviation (STD). The following STDs were tested: 0%, 5%, 10% and 20% of the mean WM value. The mean WM value was arbitrarily set to ‘40’ (inspired by typical MTR value in the WM), although this value did not impact the validation because the tested STDs were set as percentage. A fixed value of ‘35’ was set in the gray matter, and different values were tested for the CSF (in % of the mean WM value): 5%, 10%, 50% and 100%. After assigning a value for each tract, for the GM and for the CSF, all labels were summed to yield a single 3D volume. Gaussian noise was then added. The following noise STDs were tested (in % of the mean WM value): 0%, 5%, 10% and 20%, which respectively corresponds to an SNR of  $\infty$ , 20, 10 and 5.

The absolute error between the true value and the estimated metric was calculated for the following methods: *bin*, *wa*, *wath*, *ml*, and *map*. In order to remove the bias associated with the choice of the value for a given tract, the experiment was repeated 200 times (each time with a new randomly-generated phantom according to the bootstrapping method). The mean and STD of absolute errors across bootstraps were calculated.

To assess the influence of the tract size on the quality of metric extraction, the absolute error was plotted as a function of fractional volume. The fractional volume of each tract was calculated from the synthetic phantom and was normalized by the WM volume. For this experiment, noise STD, tracts STD and CSF values were respectively set to 10%, 10% and 5%.

To assess the sensitivity of the prior parameters for the *map* method, the parameters  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$  (see Equation 5) were varied between 0% and 30%. For this experiment, noise STD, tracts STD and CSF values were respectively set to 10%, 10% and 5%.

To compare the atlas-based with the manual methods, ROIs were manually created by four different experts. The delineation was done on the T<sub>2</sub>-weighted MNI-Poly-AMU template warped to the space of the synthetic phantom. The following ROIs were created: (i) left corticospinal tract, (ii) right corticospinal tract and (iii) dorsal column (composed of the left and right gracilis and cuneatus). To assess the accuracy of the manual ROIs and the inter-rater variability, Dice coefficients were calculated as follows: for each tract, the Dice coefficient between the user's ROI and the binarized atlas was calculated. Then, Dice coefficients were averaged across tracts to report a single comparative value per user. To assess inter-rater variability, the following Dice coefficients were calculated:  $\text{Dice}(r_i, r_j)$ , with  $r_i = \text{rater } i$ ,  $i = [1, 2, 3, 4]$ ,  $j = [1, 2, 3, 4]$  and  $i \neq j$ . To assess intra-rater variability each rater was asked to manually draw the same ROI a second time on a different day, then the following Dice coefficients were calculated:  $\text{Dice}(r_i, r_i)$ , with  $r_i = \text{rater } i$ ,  $i = [1, 2, 3]$ . Inter- and intra-rater coefficients were averaged for each tract.

#### 4.3.4 Application to real data

To show a proof-of-concept application of the WM atlas and metric extraction methods, five healthy right-handed subjects were recruited (3 females, 2 males, 23.0 +/- 1.1 y.o.) and scanned on a 3T MRI system (TIM Trio, Siemens Healthcare) using the 12ch head and the 4ch neck coil. Anatomic T<sub>2</sub>-weighted images were acquired using a slab-selective fast spin echo (TR=1500ms, TE=119ms, flip angle=120°, bandwidth = 723 Hz/voxel, 1x1x1mm<sup>3</sup>), followed by 2D T<sub>1</sub>-weighted gradient echo images with slab-selective excitation with and without magnetization transfer saturation pulse (TR=350ms, TE=4.83ms, matrix=192x192, 0.84x0.84x5mm<sup>3</sup>, Gaussian envelop, duration=9984μs, frequency offset = 1200 Hz), four slices covering C2 to C5 levels (each slice centered at the mid-vertebral body). After computing the magnetization transfer ratio (MTR), the MNI-Poly-AMU template and WM atlas were registered with the MT data using the

*Spinal Cord Toolbox* (J. Cohen-Adad, B De Leener, et al., 2014). The registration procedure consisted in (i) registering the MNI-Poly-AMU  $T_2$  template with the  $T_2$ -weighted anatomic then (ii) registering the  $T_2$ -weighted anatomic with the  $T_1$ -weighted gradient echo data (using mutual information metric since the contrasts differed). The outputs of these two-step registrations resulted in affine transformations and warping fields, which were concatenated to produce a single forward and a single backward warping field, which allows registering the template to the metrics and the metrics to the template (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014). The list of commands to perform all the pre-processing steps can be found here<sup>2</sup>. MTR values were extracted in all tracts using the *map* method. A four-way ANOVA tested the effect of tract, laterality, vertebral level and subject on the MTR values.

## 4.4 Results

### 4.4.1 White matter atlas

Figure 4.3 shows the high-resolution atlas derived from the Gray's Anatomy atlas. Notice the shape of the gray matter that was slightly modified to facilitate the BSplineSyN registration to the MNI-Poly-AMU atlas. Notice also that the ventral tracts were expanded in order to completely fill out the WM, which is a requirement when using Gaussian mixture approaches for metric extraction (*ml* and *map*). The latter also required CSF and gray matter regions for estimating partial volume information.

---

<sup>2</sup> [https://github.com/neuropoly/spinalcordtoolbox/blob/master/batch\\_processing.sh](https://github.com/neuropoly/spinalcordtoolbox/blob/master/batch_processing.sh)

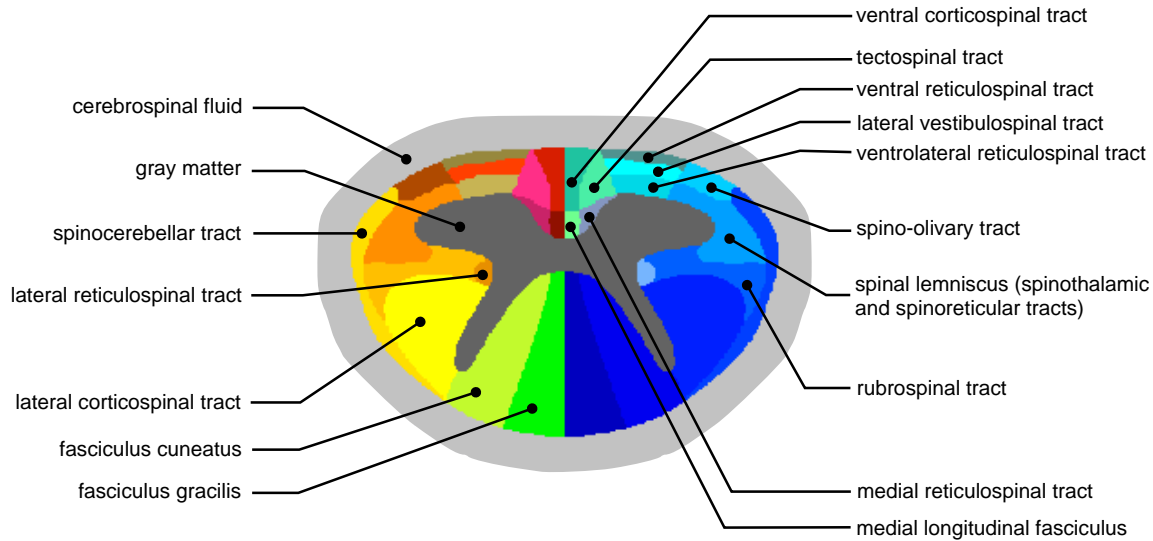


Figure 4.3 : High-resolution atlas derived from the Gray's Anatomy atlas. CSF and GM compartments were added for estimating partial volume information during metric extraction using Gaussian mixture models.

Figure 4.4 shows the result of five tracts overlaid on the MNI-Poly-AMU WM template (0.5 mm resolution) at C1 to T1 levels (on this figure, each slice is centered at the mid-vertebral body). The periphery of each tract shows reduced value ( $<1$ ), consistent with the presence of partial volume effect. Going through all 504 slices, the topology of the tracts appeared to be consistent between C1 to T6 levels, with smooth transitions from slice to slice.

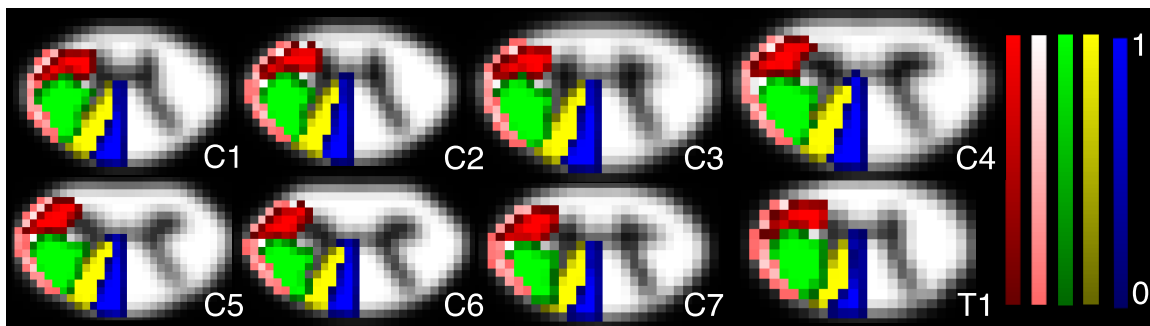


Figure 4.4 : WM atlas overlaid on the MNI-Poly-AMU WM template. Left spinal lemniscus tract (red), spinocerebellar tract (pink), lateral corticospinal tract (green), cuneatus (yellow) and fasciculus gracilis (blue) are shown from C1 (upper-left) to T1 (bottom-right) vertebral levels.

Null values have a transparent color-map (i.e., they are not visible).

#### 4.4.2 Metric extraction methods

Figure 4.5A shows results of various methods for extracting metrics as a function of CSF value, where noise and tract STD were both fixed at 10%. As expected, the *bin*, *wa* and *wath* methods perform worst as the CSF value gets further away from the WM value due to partial volume effect. In contrast, the maximum likelihood (*ml*) and maximum a posteriori (*map*) methods yield similar results independently from the CSF value, with the best performance for the *map* method. Notice the numerous outliers on the box-and-whisker plots (up to 15% error) for all methods except for the *map*. With a CSF value of 50%, the mean squared error ( $\pm$  STD) averaged across bootstraps for *bin*, *wa*, *wath*, *ml* and *map* was respectively 30.65 ( $\pm$  9.84), 38.99 ( $\pm$  6.02), 28.84 ( $\pm$  9.69), 26.03 ( $\pm$  12.28) and 9.57 ( $\pm$  2.86). Figure 4.5B shows results as a function of SNR, where tract STD and CSF value were fixed at 10% and 50%, respectively. Overall, the accuracy and precision decreases with noise amplitude. The standard method (*bin*) performs better than *wa*, except at the highest level of noise (20%). The weighted average with threshold (*wath*) performs slightly better than *bin*. The *ml* and *map* methods outperform other methods at all noise levels, except at 20% where *ml* performs worse than all methods. At 0% however, *ml* gives perfect estimation, which is mathematically expected from equation (4). Figure 4.5C shows results as a function of tract STD, where noise STD and CSF values were fixed at 10% and 50%, respectively. Notice the larger errors and presence of outliers for the *map* method at  $\text{STD}_{\text{tracts}} = 20\%$ . Overall, the accuracy and precision decreases with tract STD. As with the noise experiment, *ml* and *map* outperform other methods.

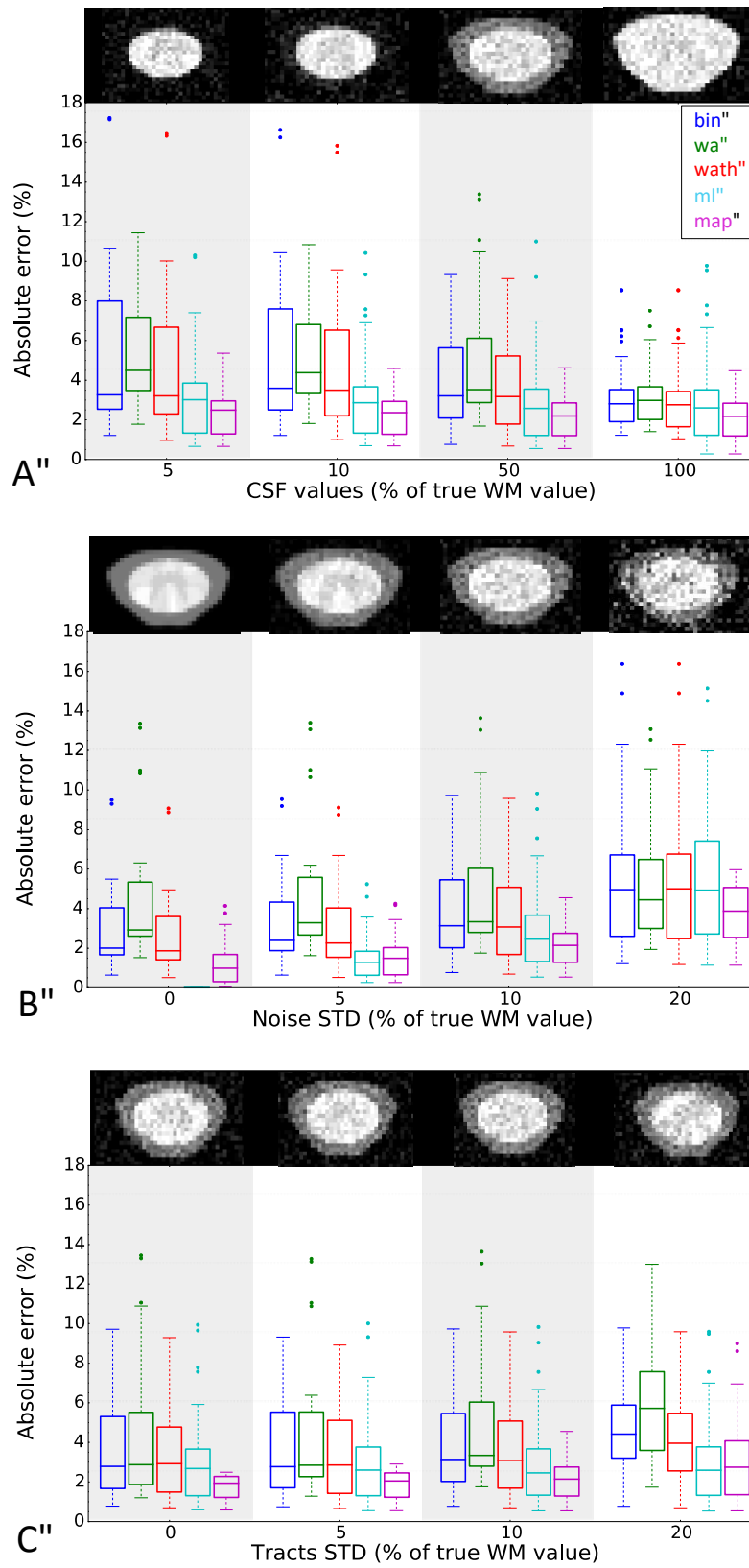


Figure 4.5 : **A:** Box-and-whisker plots showing absolute error as a function of CSF value (noise STD = 10%, tract STD = 10%). For example, a CSF value of 100% means that the CSF and WM

have the same value (hence, minimum partial volume effect between the WM and the CSF). **B:**

Absolute error as a function of noise STD (tract STD = 10%, CSF value = 50%). Notice the perfect estimation of the *ml* method without noise. **C:** Absolute error as a function of tract STD (noise STD = 10%, CSF value = 50%). CSF value, noise STD and tract STD are expressed as a percentage of the true value in the WM (here, '40'). A 2D slice of the phantom is displayed to qualitatively appreciate the level of realism of each condition. Box cars represent statistics across tracts (metric values are averaged across bootstraps). Middle line: median, box bottom/top edge: 25%/75%, whisker bottom/top line: least/greatest values excluding outliers, outliers: less/more than 3/2 times of lower/upper quartile. Note that a few outliers are not shown (i.e. higher than the y-axis maximum) to improve the clarity of the plot in the lower range (0-10%).

Figure 4.6 shows how the tract size impacts on the quality of metric extraction. Here, the term “metric” refers to the arbitrary value set in the simulated phantom of WM tracts (noise STD = 10%, tract STD = 10%, CSF value = 5%). As expected, the bigger the tract the smaller the error. The somewhat non-monotonic shape of the *wath* method is due to the fact that some tracts are located at the periphery of the cord (e.g., spinocerebellar) or adjacent to the gray matter (e.g., ventral reticulospinal tract) and are therefore more affected by partial volume effect. The *ml* and *map* methods are more immune to this bias. For fractional volume (see definition in the legend of Figure 4.6) superior or equal to 2.39%, which concerns 97.6% of all tracts, the mean absolute error with the *ml* and *map* methods is lower than 4%. The superiority of *map* and *ml* over *wath* is obvious for errors due to partial volume effect. The superiority of *map* over *ml* is apparent for smaller tracts but these methods perform comparably for the major tracts, with errors converging towards 1%.



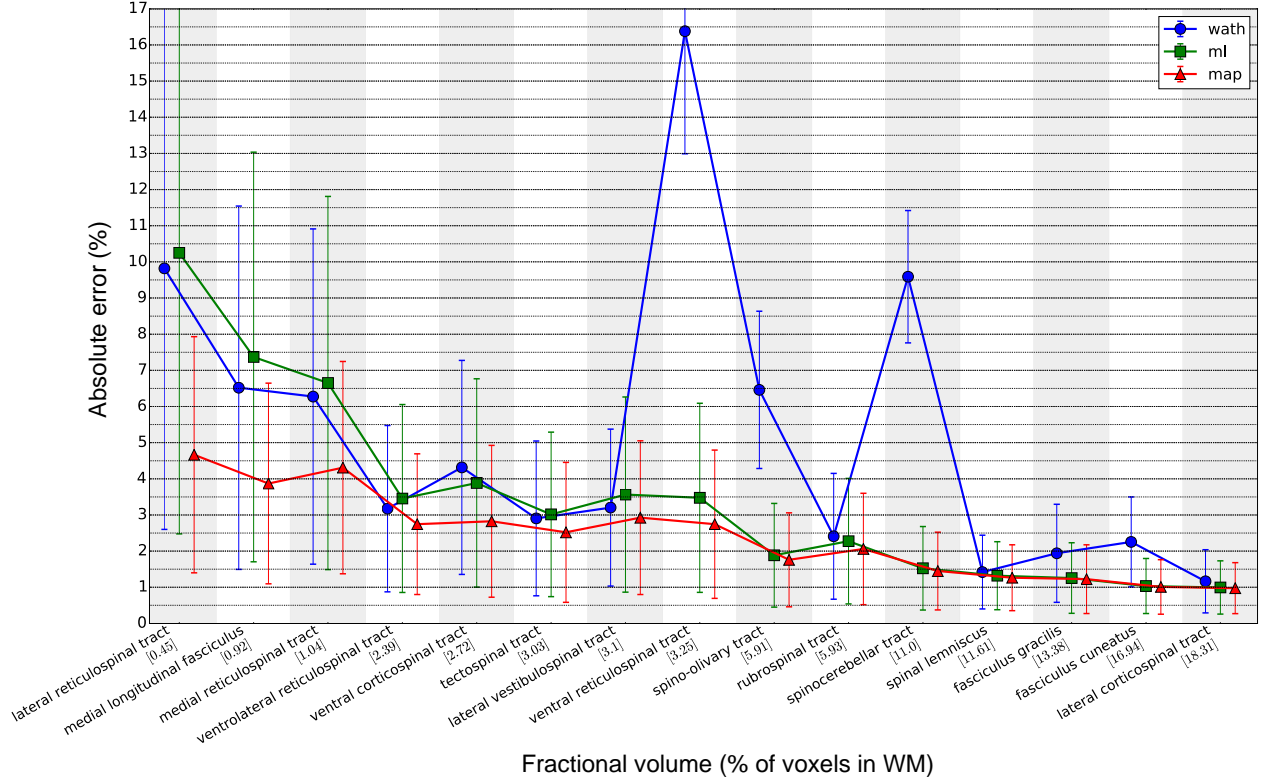


Figure 4.6 : Effect of the tract size on the quality of estimation. The abscissa corresponds to the fractional volume occupied by a specific tract within the WM. The fractional volume of a given tract thus represents the number of voxels of this tract (weighted by their partial volume information) divided by the number of voxel in the WM (weighted by their partial volume information), this ratio being expressed as a percentage. The *bin* and *wa* methods are not represented because they produce similar but inferior performance than the *wath* method.

Figure 4.7 shows the sensitivity of the parameters  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$  on the *map* method (see Equation 5). Overall, the median and min/max of the absolute error is fairly stable across  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$ , suggesting low sensitivity to these parameters. Similar stability is observed for synthetic phantoms with noise and tract STD between 0% and 20% (not shown here).

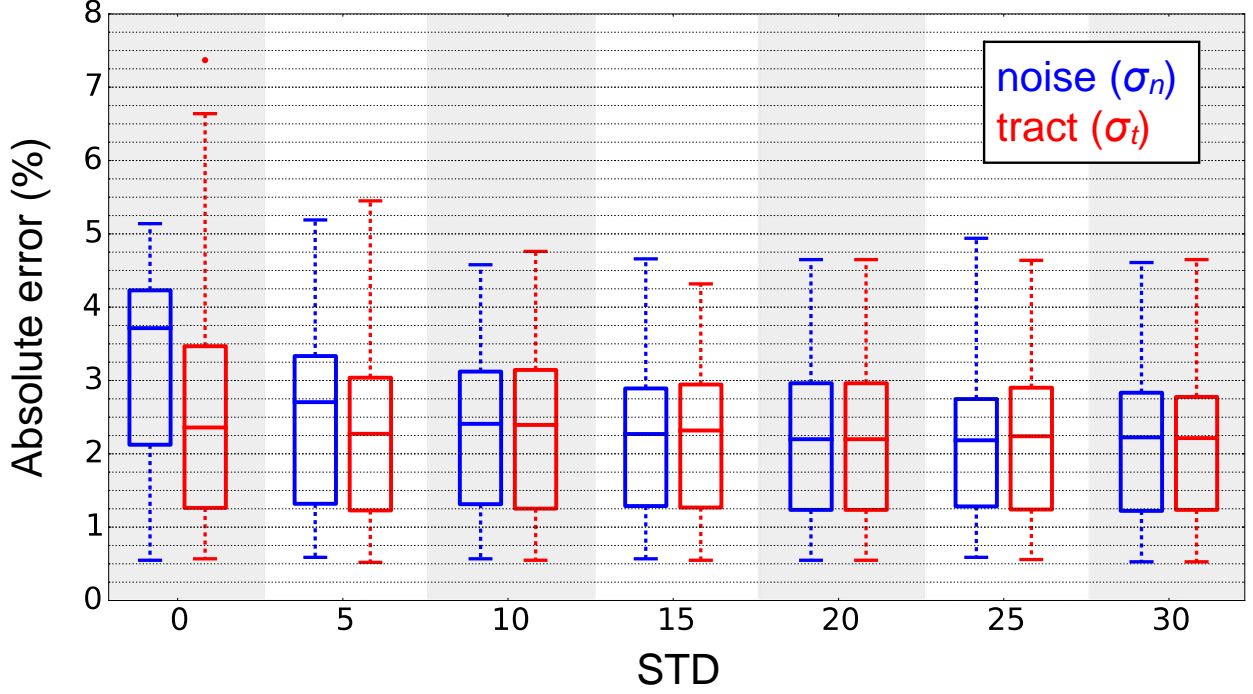


Figure 4.7 : Box-and-whisker plots showing the effect of prior parameters to the method *map*. The parameters  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$  were varied between 0% and 30%. When one parameter was varied, the other parameter was fixed to  $\sigma = 10\%$ .

Figure 4.8 shows the accuracy of metric extraction for the template-based versus for the manual-based approach in three different regions: left and right CST and dorsal column (includes right and left gracilis and cuneatus). For the template-based approach the *bin* method was selected in order to get a fair comparison with the manual approach (which is based on a binary mask). Results show higher accuracy and precision for the template-based approach for the left and right CST, and similar performance for the dorsal column. The Dice coefficients between the atlas and the user's ROI were respectively 0.56, 0.50, 0.68 and 0.41 for rater #1, rater #2, rater #3 and rater #4 (averaged across tracts). The average inter-rater Dice coefficients were respectively 0.50, 0.43 and 0.69 for the left CST, the right CST and the dorsal column. The average intra-rater Dice coefficients were respectively 0.53, 0.54 and 0.54 for the left CST, the right CST and the dorsal column.

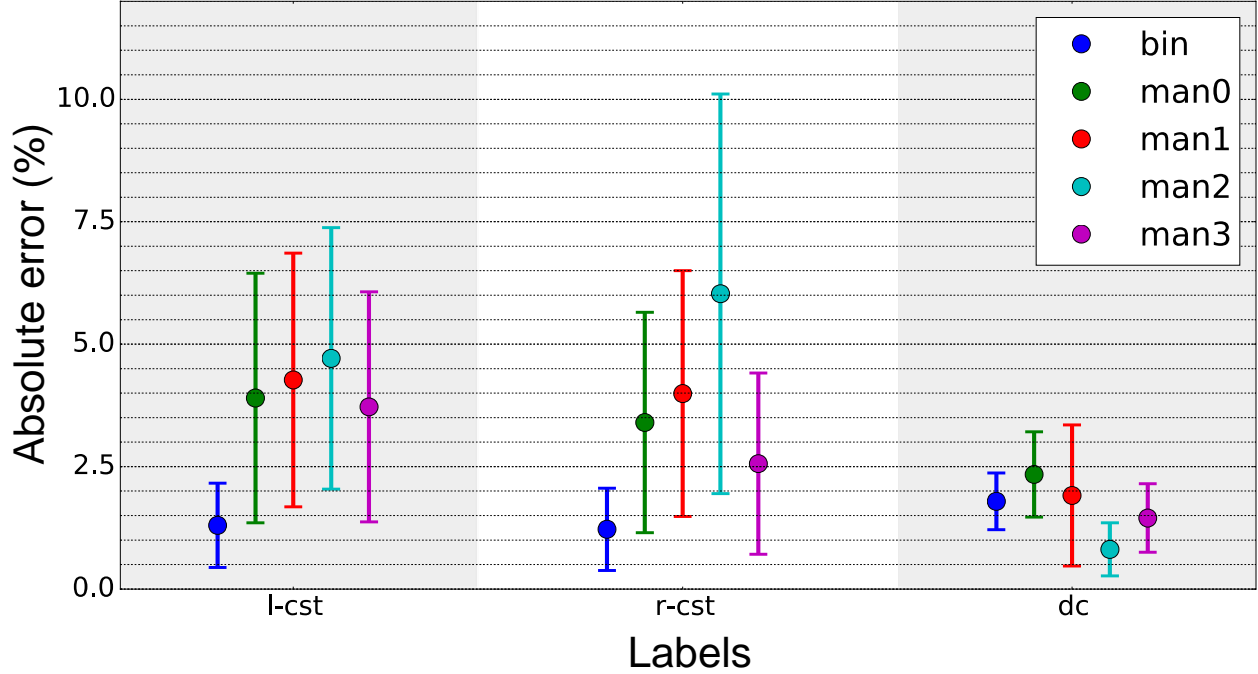


Figure 4.8 : Comparison between the atlas-based and the manual ROI methods in the left corticospinal tract (l-cst), right corticospinal tract (r-cst) and dorsal column (dc). The plots represent the mean and STD of the absolute error across bootstraps.

#### 4.4.3 Application to real data

Table 4.1 lists the mean and STD of the extracted MTR values across 5 healthy subjects for each tract, averaged along vertebral levels C2 to C5. The median MTR across tracts was 26.2 (1st quartile: 22.9 – 3rd quartile: 27.2).

Table 4.2 shows the results of the 4-way ANOVA. Significant effects were found for tracts, vertebral levels and subjects ( $p < 5 \times 10^{-18}$ ). The effect of laterality was not significant ( $p = 0.33$ ). To report the effect size in the context of small sample size,  $\omega^2$  was computed for each factor and for interactions between these factors according to the formula in (Olejnik & Algina, 2000). Similarly to  $\eta^2$ ,  $\omega^2$  estimates the proportion of variance in the population that is explained by the effect (here: laterality, tract, vertebral level and subject). Effect sizes were very small for all non-significant main effects and interactions ( $\omega^2 < 0.01$ ), suggesting that the absence of significant effect is not explained simply by a lack of power.

Table 4.1: Mean MTR across subjects and vertebral levels for all tracts. The STD represents the variability across subjects.

Tract name	Side	Mean	STD
Fasciculus gracilis	Left	31.01	2.36
	Right	30.31	1.93
Fasciculus cuneatus	Left	29.91	2.30
	Right	29.70	2.55
Lateral corticospinal tract	Left	30.94	2.75
	Right	30.51	2.08
Ventral spinocerebellar	Left	19.37	2.69
	Right	19.10	2.54
Rubrospinal tract	Left	27.59	2.99
	Right	27.22	1.79
Lateral reticulospinal tract	Left	26.62	1.39
	Right	26.81	1.29
Spinal lemniscus (spinothalamic and spinoreticular tracts)	Left	25.68	3.61
	Right	26.76	3.12
Spino-olivary tract	Left	21.15	1.32
	Right	21.28	2.07
Ventrolateral reticulospinal tract	Left	24.88	2.48
	Right	25.75	1.92
Lateral vestibulospinal tract	Left	22.86	1.64
	Right	23.11	2.29
Ventral reticulospinal tract	Left	21.95	1.99
	Right	22.55	2.80
Ventral corticospinal tract	Left	22.91	2.01
	Right	23.57	2.36
Tectospinal tract	Left	23.97	2.37
	Right	24.65	2.55
Medial reticulospinal tract	Left	27.00	1.22
	Right	27.07	1.35
Medial longitudinal fasciculus	Left	27.04	1.14
	Right	27.15	1.16

Table 4.2: Results of the 4-way ANOVA performed on MTR values in 30 tracts, right and left (laterality), 4 levels (C2, C3, C4 and C5) and 5 adult subjects.

Source of variation	F-score	d.f.	P-value	$\omega^2$
Tracts	95.58	14	$<< 0.01$	0.46
Laterality	0.96	1	0.33	$<< 0.01$
Levels	30.72	3	$<< 0.01$	0.03
Subjects	67.38	4	$<< 0.01$	0.09
Tracts $\times$ Laterality	0.55	14	0.9	$< 0.01$
Tracts $\times$ Levels	3.37	42	$<< 0.01$	0.03
Tracts $\times$ Subjects	4.66	56	$<< 0.01$	0.07
Laterality $\times$ Levels	0.55	3	0.65	$<< 0.01$
Laterality $\times$ Subjects	2.19	4	0.07	$< 0.01$
Levels $\times$ Subjects	26.7	12	$<< 0.01$	0.11

## 4.5 Discussion

This paper presented the creation of a new atlas of WM tracts in the human SC and a method to quantify MRI metrics within each tract. The atlas is aligned with the MNI-Poly-AMU T2-weighted template (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014) and thus provides an integrated framework for reliable registration and quantification of multi-parametric MRI data. In comparison with manual ROI-based approaches, this new atlas takes into account partial volume effect, hence providing a more accurate way to quantify metrics using Gaussian mixture models. In this section we discuss the advantages and limitations of the atlas creation and extraction methods and we propose future avenues for improvement and potential applications.

### 4.5.1 Creation of the WM atlas

The WM atlas was based on the Gray's Anatomy textbook (S Standring, 2008), which was built from dissections and then was revised along editions with the latest discoveries on human anatomy coming from any field of study. This atlas has become a universal landmark in anatomy and is possibly the most complete anatomical atlas (Hirsch, 2009). One limitation of this atlas is that inter-subject variability is not represented. Previous *ex vivo* (Kameyama, Hashizume, & Sobue, 1996) and *in vivo* (Fradet, Arnoux, Ranjeva, Petit, & Callot, 2014) studies have indeed shown that the shape of the SC internal structure varies across individuals. Future studies could address this limitation by gathering probabilistic information about the shape of the internal structures of the SC and use them to make a probabilistic atlas of WM tracts.

Another aspect is that the Gray's Anatomy only provides a single cervical level (C4 vertebral) for illustrating the organization of the WM in the cervical region. Here, this single slice was used to generate the entire WM atlas from C1 to T6 levels, assuming conservation of the WM topology. This approximation is however consistent with the current anatomical knowledge of the SC internal organization. In the rostro-caudal direction, once they decussate in the medulla, spinal pathways keep the same somato-topographical organization in the axial plane from C1 to C8 (Pritchard & Alloway, 1999). Moreover, along the cervical level, the proportion of each tract with respect to the WM remains relatively constant (S Standring, 2008). To ensure a smooth deformation of the tracts along the rostro-caudal axis we used the BSplineSyN transform, which maintains topological properties and therefore provide biologically plausible solutions to deformation and morphological estimation problems (Tustison & Avants, 2013).

### 4.5.2 Quantification of metrics within the atlas

The main motivation for creating the WM atlas was to provide a spatial reference for quantifying multi-parametric MRI data within SC pathways (e.g, fractional anisotropy in the left corticospinal tract). The current state-of-the-art is to manually draw an ROI in “what appears to be” the tract of interest, over several slices, based on the knowledge of spinal cord anatomy (Ciccarelli et al., 2007; J. Cohen-Adad, Benali, et al., 2008; Gullapalli et al., 2006; Klawiter et al., 2011; Lindberg et al., 2010; Narayana et al., 2004; M. Onu et al., 2010; Qian et al., 2011; Seth A Smith et al., 2010; J. Xu et al., 2013). This approach has major flaws: (i) the identification of the tract location is biased by the user experience and knowledge of the anatomy, (ii) the

manual delineation of ROIs is long and tedious, especially if several slices, tracts and subjects are involved and (iii) ROIs consist of binary masks and hence do not account for partial volume effect. The proposed approach solves all these issues. Firstly, the atlas is aligned with the MNI-Poly-AMU T2-weighted template. Therefore, after non-rigid registration of any multi-parametric data to the template, which is done semi-automatically (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014), the resulting warping field is applied to the WM atlas so that the latter is aligned with the subject's SC in the native space. Secondly, each voxel of the WM atlas represents the fractional volume of a specific tract, normalized by the probability to be in the WM (M. Taso, A. Le Troter, M. Sdika, J. P. Ranjeva, et al., 2014). Hence, partial volume effect can be accounted for during metric extraction as detailed hereafter.

Here we implemented and tested various methods for metrics extraction. We distinguish (i) methods that do not take partial volume effect into account (*bin*), (ii) methods that take partial volume effect into account by calculating a weighted-average (*wa*, *wath*) and (iii) methods that try to estimate the true value within tracts using Gaussian mixture modeling (*ml*, *map*). Results showed that *wa* yielded lower accuracy than *bin* due to the larger sensitivity to partial volume effect, e.g., inclusion of voxels outside the SC. The added threshold (*wath*) somewhat mitigated the partial volume effect by removing voxels with small contributions, while keeping the benefits of the weighted average approach as evidenced by a slightly lower absolute error of the median compared to *bin*. The *ml* approach showed a drastic improvement on the accuracy. As expected, without noise ( $\text{SNR}=\infty$ ) the metrics are perfectly estimated (absolute error = 0% for all tracts). However, this method is sensitive to noise, especially within small tracts as evidenced by the large amount of outliers at  $\text{STD} \geq 10\%$  (which corresponds to  $\text{SNR} \leq 10$ ). The *map* method overcomes this issue by “forcing” tract values to be close to the mean WM value. Even at noise  $\text{STD}=20\%$  (which corresponds to  $\text{SNR}=5$ ), the largest error is  $<6\%$ . A limitation of the *map* method however is that a large inter-tract variability will result in larger estimation error, as shown in Figure 4.5C. However, even at the largest inter-tract variability ( $\text{STD}=20\%$ ), the *map* method performs best. Also, it should be stressed out that in normal subjects the inter-tract variation for most MRI metrics should be less than 5%, according to studies comparing fractional anisotropy and MT values between the sensory and motor tracts (J. Cohen-Adad et al., 2013; Seth A Smith et al., 2010). However in pathological case where variation in specific tracts could be expected, the bias introduced by the *map* method should be further investigated. For example, a

study in ALS patients showed that fractional anisotropy was reduced by about 15% in the CST whereas it was only reduced by 7% in the dorsal column (J. Cohen-Adad et al., 2013).

The *map* method requires two input parameters:  $\beta_0$  and the ratio between  $\sigma_n$  and  $\sigma_t$ . In this study we introduced a pragmatic way for estimating  $\beta_0$  that is data-driven and that consists in (i) robust maximum likelihood estimation of  $\beta_0$  (see Equation 5) within each of the three following classes: WM, GM and CSF followed by (ii) maximum a posteriori estimation using the three estimated  $\beta_0$  from the previous step. For the second parameter (the ratio  $\sigma_n/\sigma_t$ ), results suggest that it only minimally impacts the estimated  $\beta$  (see Figure 4.7), therefore it can be fixed for all studies (e.g. ratio of 1).

For the simulations the level of GM was not varied (it was fixed to 87.5% of the WM value). Depending on the imaging sequence (e.g., T2\*-weighted, T1-weighted, diffusion MRI) the contrast between the GM and the WM can be more or less important, yielding more or less partial volume effect with traditional extraction methods. As with the CSF, we expect the *map* method will appropriately account for partial volume effect caused by the GM.

### 4.5.3 Comparison with manual extraction

Results of atlas-based versus manual ROI comparison showed higher accuracy and precision for the template-based approach for the left and right CST, and similar performance for the dorsal column. This result is not surprising because the dorsal column is larger than the left and right CST and is therefore less prone to delineation errors due to the larger overlap with the “gold standard” ROI. Also, as confirmed by the inter-rater Dice coefficients, the dorsal column is usually better identified by users than the CST, probably because it has a clear anatomical definition (between the dorsal horns) whereas the CST has less anatomical landmarks for guiding the user. Moreover, the larger area of the dorsal column is statistically less affected by partial volume. We expect that metrics estimations with the manual ROI method on smaller tracts would yield very large bias, as suggested by Figure 4.6, whereas the *map* and *ml* methods would give the best performance.

### 4.5.4 Application to real data

The proof-of-concept application of the atlas-based method for quantifying MTR in the cervical SC of five healthy subjects yielded reproducible measures across laterality, but



significantly varied across tracts, vertebral levels and subjects. Overall, these differences could be explained by the relatively low number of voxels combined with a somewhat low level of SNR and a potentially slight mis-registration of the atlas with the MTR data. For example, at a given vertebral level, the number of voxels above 0.5 fractional volume in the left gracilis is about 6-8 (depending on the subject) and 2-3 in the spino-olivary tract. These low numbers are notably due to the fact that only one slice was acquired per vertebral level. The full benefit of the proposed WM atlas can really be exploited if several hundreds of voxels are used for computing metrics within specific tracts, which is achieved when several slices and a combination of tracts are used. For example, measuring MTR in the dorsal column (combination of four tracts) across several vertebral levels would result in more accurate and reproducible results. Also, we would like to stress out that 5 subjects is too small for generalizing MTR values in the human spinal tracts. The primary purpose of this article was *not* to derive MTR values in WM tracts, but instead to introduce a new atlas of WM tracts, as well as methods to quantify multi-parametric MRI data inside this atlas. Hence, this small study should be seen as a proof-of-concept application of the atlas and methods using typical MRI experiment, warranting careful interpretation given the relatively small number of subjects.

MTR was about 30% in the dorsal column and in the corticospinal tract, which is consistent with previous studies (Charil et al., 2006; J Cohen-Adad et al., 2011; El Mendili et al., 2014; Oh et al., 2013) but lower than in other studies, where MTR was reported to be ~45% (Filippi et al., 1995; Hickman, Hadjiprocopis, Coulon, Miller, & Barker, 2004; S. A. Smith et al., 2005). These discrepancies across studies could be accounted for by differences in SNR,  $T_1$ ,  $B_1$  profile, sequence parameters and  $B_0$  strength/homogeneity, which affect MTR calculation. Test-retest reproducibility should be performed in future studies.

#### **4.5.5 Registration of the atlas**

Atlas-based analysis assumes perfect registration between the atlas and the data. We have recently introduced a framework to register multi-parametric data to the MNI-Poly-AMU T2-weighted template (Fonov, Le Troter, Taso, De Leener, Leveque, et al., 2014). Since the WM atlas is merged within the MNI-Poly-AMU template, the same registration method can be used. However, several factors can hamper the quality of registration, including noisy data, distortion artifacts (e.g. in EPI-based data), lack of contrast between the SC and the CSF and the presence

of pathology such as MS lesions or intervertebral disc protrusion. Careful visual inspection of registration is thus encouraged before extracting metrics.

Another source of poor registration is the inadequacy of the atlas itself. For example, if a population suffers from highly atrophied GM, then a simple warping of the whole atlas (which would scale both the WM and the GM in the same way) would result in an overestimation of the GM area. To overcome this issue, registration of the template to the data should include the GM. However, the low contrast between the GM and the WM can result in poor robustness when using pure image-based registration methods. Alternatively, GM registration can be preceded by segmentation of the GM, which would provide more robustness for subsequent warping of the atlas. While GM segmentation can be done manually (Sigmund et al., 2012; Yiannakas et al., 2012), automatic methods were recently introduced (Asman, Bryan, Smith, Reich, & Landman, 2014; B De Leener, Roux, Taso, Callot, & Cohen-Adad, 2015; Taso, Le Troter, et al., 2015). Evaluation of registration strategies goes beyond the scope of this article, but should be investigated in future studies.

#### **4.5.6 Applications and future work**

The existence of a common space for quantifying MRI data overcome user bias and facilitate the elaboration of multi-site studies. A proof-of-concept study already showed the benefits of the atlas in a multi-center DTI study (J. Cohen-Adad, R S Samson, et al., 2014), as well as in a multimodal MRI study across SC levels and the life span (Taso, Girard, et al., 2015).

The framework for generating the WM atlas can be further applied to create an atlas of the spinal GM, i.e., parcellation of layers I to VII in the dorsal horn. This would be of particular interest for fMRI studies as it would provide objective and reliable localization of BOLD responses in the GM.

## **4.6 Conclusion**

This paper presented the creation of a new atlas of WM tracts in the human SC and a method to quantify MRI metrics using partial volume information. The atlas is integrated within the MNI-Poly-AMU template for reliable registration and quantification of multi-parametric MRI data. This new atlas overcomes the bias associated with manual delineation and will facilitate the conduction of multi-center studies. It can notably be used to quantify WM demyelination and

degeneration in diseases such as multiple sclerosis. The WM atlas and script for metric extraction ('sct\_extract\_metric') are freely available in the *Spinal Cord Toolbox*<sup>3</sup>.

## 4.7 Acknowledgements

The authors thank Benjamin De Leener, Tanguy Duval, Yves Goussard and Allan Martin for useful discussions. This study was funded by the Canadian Institute of Health Research [301703], the Sensorimotor rehabilitation Research Team [229269], the Fonds de Recherche du Québec Santé [28826], the Fonds de Recherche du Québec Nature et Technologies [2015-PR-182754], the Quebec Bio-Imaging Network [5886], and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada [435897-2013].

## 4.8 References

- Asman, A.J., Bryan, F.W., Smith, S.A., Reich, D.S., Landman, B.A., 2014. Groupwise multi-atlas segmentation of the spinal cord's internal structure. *Med Image Anal* 18, 460-471.
- Avants, B.B., Epstein, C.L., Grossman, M., Gee, J.C., 2008. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal* 12, 26-41.
- Charil, A., Caputo, D., Cavarretta, R., Sormani, M.P., Ferrante, P., Filippi, M., 2006. Cervical cord magnetization transfer ratio and clinical changes over 18 months in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a preliminary study. *Mult Scler* 12, 662-665.
- Ciccarelli, O., Wheeler-Kingshott, C.A., McLean, M.A., Cercignani, M., Wimpey, K., Miller, D.H., Thompson, A.J., 2007. Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. *Brain* 130, 2220-2231.
- Cohen-Adad, J., Benali, H., Hoge, R.D., Rossignol, S., 2008. In vivo DTI of the healthy and injured cat spinal cord at high spatial and angular resolution. *Neuroimage* 40, 685-697.
- Cohen-Adad, J., De Leener, B., Benhamou, M., Cadotte, D., Fleet, D., Cadotte, A., Fehlings, M.G., Pelletier Paquette, J.P., Thong, W., Taso, M., Collins, D.L., Callot, V., Fonov, V., 2014a. Spinal Cord Toolbox: an open-source framework for processing spinal cord MRI data. *Proceedings of the 20th Annual Meeting of OHBM, Hamburg, Germany*, 3633.

---

<sup>3</sup> <http://sourceforge.net/projects/spinalcordtoolbox/>

Cohen-Adad, J., El Mendili, M.-M., Lehericy, S., Pradat, P.-F., Blanche, S., Rossignol, S., Benali, H., 2011. Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. *Neuroimage* 55, 1024-1033.

Cohen-Adad, J., El Mendili, M.M., Morizot-Koutlidis, R., Lehericy, S., Meininger, V., Blanche, S., Rossignol, S., Benali, H., Pradat, P.F., 2013. Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 14, 30-38.

Cohen-Adad, J., Samson, R.S., Schneider, T., Smith, A.K., Benhamou, M., Leveque, G., Smith, S.A., Wheeler-Kingshott, C.A.M., 2014b. Multisite DTI of the spinal cord with integrated template and white matter atlas processing pipeline. *Proceedings of the 22th Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy*, 1727.

De Leener, B., Roux, A., Taso, M., Callot, V., Cohen-Adad, J., 2015. Spinal cord gray and white matter segmentation using atlas deformation. *Proceedings of the 23th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada* 4424.

Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968-980.

Dijkers, M., Bryce, T., Zanca, J., 2009. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Res Dev* 46, 13-29.

El Mendili, M.M., Cohen-Adad, J., Pelegrini-Issac, M., Rossignol, S., Morizot-Koutlidis, R., Marchand-Pauvert, V., Iglesias, C., Sangari, S., Katz, R., Lehericy, S., Benali, H., Pradat, P.F., 2014. Multi-parametric spinal cord MRI as potential progression marker in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE* 9, e95516.

Filippi, M., Campi, A., Dousset, V., Baratti, C., Martinelli, V., Canal, N., Scotti, G., Comi, G., 1995. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 45, 478-482.

Fonov, V.S., Le Troter, A., Taso, M., De Leener, B., Leveque, G., Benhamou, M., Sdika, M., Benali, H., Pradat, P.F., Collins, D.L., Callot, V., Cohen-Adad, J., 2014. Framework for integrated MRI average of the spinal cord white and gray matter: The MNI-Poly-AMU template. *Neuroimage* 102P2, 817-827.

Fradet, L., Arnoux, P.J., Ranjeva, J.P., Petit, Y., Callot, V., 2014. Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)* 39, E262-269.

Gullapalli, J., Krejza, J., Schwartz, E.D., 2006. In vivo DTI evaluation of white matter tracts in rat spinal cord. *J Magn Reson Imaging* 24, 231-234.

- Hickman, S.J., Hadjiprocopis, A., Coulon, O., Miller, D.H., Barker, G.J., 2004. Cervical spinal cord MTR histogram analysis in multiple sclerosis using a 3D acquisition and a B-spline active surface segmentation technique. *Magn Reson Imaging* 22, 891-895.
- Hirsch, B., 2009. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. *JAMA* 301, 1825-1831.
- Kameyama, T., Hashizume, Y., Sobue, G., 1996. Morphologic features of the normal human cadaveric spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)* 21, 1285-1290.
- Kent, J.T., Mardia, K.V., 1988. Spatial Classification Using Fuzzy Membership Models. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 10, 659-671.
- Klawiter, E.C., Schmidt, R.E., Trinkaus, K., Liang, H.F., Budde, M.D., Naismith, R.T., Song, S.K., Cross, A.H., Benzinger, T.L., 2011. Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords. *Neuroimage* 55, 1454-1460.
- Lindberg, P.G., Feydy, A., Maier, M.A., 2010. White matter organization in cervical spinal cord relates differently to age and control of grip force in healthy subjects. *J Neurosci* 30, 4102-4109.
- Narayana, P., Grill, R., Chacko, T., Vang, R., 2004. Endogenous recovery of injured spinal cord: longitudinal in vivo magnetic resonance imaging. *J. Neurosci. Res.* 78, 749-759.
- Oh, J., Saidha, S., Chen, M., Smith, S.A., Prince, J., Jones, C., Diener-West, M., van Zijl, P.C., Reich, D.S., Calabresi, P.A., 2013. Spinal cord quantitative MRI discriminates between disability levels in multiple sclerosis. *Neurology* 80, 540-547.
- Olejnik, S., Algina, J., 2000. Measures of Effect Size for Comparative Studies: Applications, Interpretations, and Limitations. *Contemp Educ Psychol* 25, 241-286.
- Onu, M., Gervai, P., Cohen-Adad, J., Lawrence, J., Kornelsen, J., Tomanek, B., Sbotto-Frankenstein, U.N., 2010. Human cervical spinal cord funiculi: investigation with magnetic resonance diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 31, 829-837.
- Pritchard, T.C., Alloway, K.D., 1999. Spinal Cord and Peripheral Nerves. Medical neuroscience. Hayes Barton Press.
- Qian, W., Chan, Q., Mak, H., Zhang, Z., Anthony, M.-P., Yau, K.K.-W., Khong, P.-L., Chan, K.H., Kim, M., 2011. Quantitative assessment of the cervical spinal cord damage in neuromyelitis optica using diffusion tensor imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 33, 1312-1320.
- Sigmund, E.E., Suero, G.A., Hu, C., McGorty, K., Sodickson, D.K., Wiggins, G.C., Helpert, J.A., 2012. High-resolution human cervical spinal cord imaging at 7 T. *NMR Biomed* 25, 891-899.
- Smith, S.A., Golay, X., Fatemi, A., Jones, C.K., Raymond, G.V., Moser, H.W., van Zijl, P.C., 2005. Magnetization transfer weighted imaging in the upper cervical spinal cord using

cerebrospinal fluid as intersubject normalization reference (MTCSF imaging). *Magn Reson Med* 54, 201-206.

Smith, S.A., Jones, C.K., Gifford, A., Belegu, V., Chodkowski, B., Farrell, J.A.D., Landman, B.A., Reich, D.S., Calabresi, P.A., McDonald, J.W., Van Zijl, P.C.M., 2010. Reproducibility of tract-specific magnetization transfer and diffusion tensor imaging in the cervical spinal cord at 3 tesla. *NMR Biomed* 23, 207-217.

Standring, S., 2008. Spinal cord: internal organization. *Gray's Anatomy*, 40th Edition, 257-274.

Stroman, P.W., Wheeler-Kingshott, C., Bacon, M., Schwab, J.M., Bosma, R., Brooks, J., Cadotte, D., Carlstedt, T., Ciccarelli, O., Cohen-Adad, J., Curt, A., Evangelou, N., Fehlings, M.G., Filippi, M., Kelley, B.J., Kollias, S., Mackay, A., Porro, C.A., Smith, S., Strittmatter, S.M., Summers, P., Tracey, I., 2014. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Methods. *Neuroimage* 84, 1070-1081.

Taso, M., Girard, O., Duhamel, G., Le Troter, A., Feiweier, T., Guye, M., Ranjeva, J.P., Callot, V., 2015a. Regional and age-related variations of the healthy spinal cord structure assessed by multimodal MRI. *Proceedings of the 23th Annual Meeting of ISMRM*, Toronto, Canada 681.

Taso, M., Le Troter, A., Sdika, M., Cohen-Adad, J., Arnoux, P.J., Guye, M., Ranjeva, J.P., Callot, V., 2015b. A reliable spatially normalized template of the human spinal cord - Applications to automated white matter/gray matter segmentation and Tensor-Based Morphometry (TBM) mapping of gray matter alterations occurring with age. *Neuroimage* (in press).

Taso, M., Le Troter, A., Sdika, M., Ranjeva, J.P., Guye, M., Bernard, M., Callot, V., 2014. Construction of an in vivo human spinal cord atlas based on high-resolution MR images at cervical and thoracic levels: preliminary results. *MAGMA, Magn Reson Mater Phy* 27, 257-267.

Tustison, N.J., Avants, B.B., 2013. Explicit B-spline regularization in diffeomorphic image registration. *Front Neuroinform* 7, 39.

Wheeler-Kingshott, C.A., Stroman, P.W., Schwab, J.M., Bacon, M., Bosma, R., Brooks, J., Cadotte, D.W., Carlstedt, T., Ciccarelli, O., Cohen-Adad, J., Curt, A., Evangelou, N., Fehlings, M.G., Filippi, M., Kelley, B.J., Kollias, S., Mackay, A., Porro, C.A., Smith, S., Strittmatter, S.M., Summers, P., Thompson, A.J., Tracey, I., 2014. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: applications. *Neuroimage* 84, 1082-1093.

Xu, J., Shimony, J.S., Klawiter, E.C., Snyder, A.Z., Trinkaus, K., Naismith, R.T., Benzinger, T.L., Cross, A.H., Song, S.K., 2013. Improved in vivo diffusion tensor imaging of human cervical spinal cord. *Neuroimage* 67, 64-76.

Yendiki, A., Panneck, P., Srinivasan, P., Stevens, A., Zollei, L., Augustinack, J., Wang, R., Salat, D., Ehrlich, S., Behrens, T., Jbabdi, S., Gollub, R., Fischl, B., 2011. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform* 5, 23.

Yiannakas, M.C., Kearney, H., Samson, R.S., Chard, D.T., Ciccarelli, O., Miller, D.H., Wheeler-Kingshott, C.A.M., 2012. Feasibility of grey matter and white matter segmentation of the upper cervical cord in vivo: A pilot study with application to magnetisation transfer measurements. *Neuroimage* 63, 1054-1059.

## CHAPITRE 5 MÉTHODE GLOBALE ET RÉSULTATS

### 5.1 Protocole d'acquisition

#### 5.1.1 Métriques retenues

Au vu de la revue de la littérature (Chapitre 2) et des techniques d'acquisition d'IRMq rapides ayant été développées, les caractéristiques microstructurales de la matière blanche que l'on peut espérer quantifier dans un cadre clinique sont :

- le contenu en myéline,
- la densité axonale,
- la dispersion dans l'alignement des fibres,
- le g-ratio.

Pour caractériser le contenu en myéline, le MTR, le  $T_1$  et le MTV sont des métriques qu'il est possible d'acquérir rapidement. Le MTR nécessite deux images (cf. section 2.3.3) tandis que le  $T_1$  et le MTV (et la PD) peuvent être obtenus avec deux images seulement d'angles de bascule différents par la méthode *Variable Flip Angle*. Certes une correction par le profil de transmission est nécessaire mais celui-ci peut être estimé rapidement ( $\sim 1$  min) par la méthode du *Double Angle* qui requière l'acquisition seulement de deux images à faible résolution avec un angle de bascule  $\alpha$  et  $2\alpha$ .

La densité axonale et la dispersion dans l'alignement des fibres peuvent être estimées par la technique NODDI (cf. section 2.3.4.2) où ils sont inclus comme paramètres<sup>1</sup>. De plus, selon H. Zhang et al. (2012), le protocole optimal pour cette technique ne requiert que l'acquisition de deux *shells* (ensembles d'images pondérées en diffusion de même b-value mais de directions différentes choisies de sorte à échantillonner tout l'espace en 3D ou le demi-espace) de b-value différentes (711 et 2855 s/mm<sup>2</sup>) et 9 images b=0. De plus, ces données permettent également

---

<sup>1</sup> Il faut noter que la densité axonale est ici estimée par une fraction de volume occupé par les axones (paramètre  $f_{icvf}$  ou  $v_{ic}$  dans le modèle) et non pas par un nombre d'axones par unité de surface.



d'estimer les indices DTI, modèle moins spécifique d'une organisation tissulaire fibreuse (comme la matière blanche) que NODDI.

Enfin, selon Stikov et al. (2015), le g-ratio peut être estimé à partir d'une mesure du contenu en myéline (la fraction de volume occupé par la myéline, MVF) et d'une mesure de la fraction de volume occupé par les axones (AVF). Le g-ratio découle donc directement de l'estimation de ces deux mesures.

### 5.1.2 Équipement clinique

L'équipement clinique avec lequel nous avons pu travailler est le suivant :

- Scanner IRM Siemens 3 Teslas Magnetom TRIO doté de la technologie *Total Imaging Matrix* (TIM), permettant d'imager presque la totalité du corps (1.40 m). Les caractéristiques de cet appareil sont les suivantes :
  - Diamètre du tunnel : 0.6 m
  - Longueur du tunnel : 1.42 m
  - Amplitude maximale des gradients : 40 mT/m
  - Slew rate maximal : 200 T/m/s.
- Antenne de tête avec 12 canaux récepteurs
- Antenne de cou avec 4 canaux récepteurs
- PulseOximeter compatible IRM permettant de synchroniser l'acquisition avec le rythme cardiaque.

### 5.1.3 Définition du protocole d'acquisition

Les données acquises doivent donc permettre, à l'issue de leur traitement, d'obtenir des cartes de MTR,  $T_1$ , MTV, profil  $B_1$ , indices NODDI et indices DTI. De plus, la courbure de la moelle doit être prise en compte lors du processus de recalage du template et de l'atlas de la moelle. Une image anatomique haute définition est donc nécessaire. Enfin, il nous faut également prendre en compte la variabilité interindividuelle dans la structure interne de la moelle (i.e., la

forme de la matière grise) lors du processus de recalage : une image anatomique haute résolution ayant un fort contraste entre matière blanche et matière grise est donc essentielle.

Suite à plusieurs expérimentations et optimisations en boucle fermée (ou « aller-retour ») avec la mise en place du protocole de traitement des données, nous sommes parvenus à la définition du protocole présenté dans le Tableau 5.1 ci-dessous. La durée totale de ce protocole est de 35 minutes environ. Pour évaluer la durée totale d'un potentiel examen utilisant ce protocole, il faut ajouter environ 5-10 minutes pour l'installation et la sortie du patient dans le scanner. Pour être complet, on peut également ajouter le temps requis pour le formulaire de dépistage ainsi que le temps pour que le patient se change, de l'ordre de 20 minutes.

En ce qui concerne l'installation du sujet dans le scanner, il est important de s'assurer que le sujet est confortable car dans le cas contraire, il sera plus enclin à bouger pendant l'acquisition et à compromettre la qualité des images. De plus, il est préférable que le cou (et donc la moelle) soit le plus droit possible. Pour cela, plusieurs méthodes ont été testées (utilisation d'un collet, fabrication d'une fixation au niveau du nez) mais les meilleurs résultats ont été obtenus en bloquant les degrés de liberté de la tête grâce à des coussins remplis d'air placés au niveau de l'espace vide entre le patient et les antennes de tête et de cou.

Tableau 5.1 : Protocole d'acquisition mis en place. FA=angle de bascule (*Flip Angle*) ; NAV=nombre de moyennages (*Number of Averages*) ; BW=largeur de la bande passante (*bandwidth*) ; FOV=champ de vue (*Field Of View*) ; iPAT=Technique d'Imagerie Parallèle (*Parallel Imaging Technique*). \*Le temps d'acquisition dépendant du rythme cardiaque du sujet, plus celui-ci sera élevé, plus ce temps sera court. \*\* Les TR et TE sont exprimés en millisecondes.

Utilité		Type de séquence	Paramètres**	Durée (mm:ss)
Rapide visualisation de l'anatomie pour placer le champ de vue des acquisitions subséquentes		Localizer (gradient-echo 2D)	TR=8,6 ; TE=4 ; FA=20° ; NAV=2 ; BW=320Hz/voxel ; matrice=512×512 ; FOV=500×500mm ; 3 coupes sagittale ; 3 coupes coronales	00:23
Image anatomique haute résolution avec fort contraste entre moelle et CSF, afin de prendre en compte la courbure de la moelle lors du recalage de l'atlas		Sagittale turbo-spin-echo 3D SPACE (Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolutions (Lichy et al., 2005))	TR=1500 ; TE=119 ; FA=120° ; NAV=2 ; BW=723Hz/voxel ; matrice=384×384×52 ; résolution=1×1×1mm ; FOV=384×384mm	5:51
MTR	$MT_{on}$	Axiales spoiled gradient-echo 3D FLASH (Fast Low-Angle SHot)	TR=35 ; TE=5,92 ; FA=10° ; NAV=2 ; BW=260Hz/voxel ; matrice=192×192×22 ; résolution=0,9×0,9×5mm ; gap=1mm ; FOV=174×174×110mm ; iPAT: GRAPPA, facteur d'accélération encodage de phase 2 ; direction d'encodage de phase=droite-gauche ; pulse RF gaussien de durée 9984µs et décalé en fréquence de 1,2kHz avant chaque pulse d'excitation	2:51
	$MT_{off}$		Paramètres identiques à $MT_{on}$ mais sans pulse de saturation RF préalable	2:51
T <sub>1</sub> , PD et MTV	Angle de bascule de 4°	Axiales spoiled gradient-echo 3D FLASH (Fast Low-Angle SHot)	TR=35 ; TE=5.92 ; FA=4° ; NAV=2 ; BW=260Hz/voxel ; matrice=192×192×22 ; résolution=0,9×0,9×5mm ; gap=1mm ; FOV=174×174×110mm ; iPAT=GRAPPA, 2 ; direction d'encodage de phase=droite-gauche	2:51

	Angle de bascule de 20°		TR=35 ; TE=5.92 ; FA=20° ; NAV=2 ; BW=260Hz/voxel ; matrice=192×192×22 ; résolution=0,9×0,9×5mm ; gap=1mm ; FOV=174×174×110mm ; iPAT=GRAPPA, 2 ; direction d’encodage de phase=droite-gauche	2:51
Profil B <sub>1</sub>	Spin-echo EPI (Imagerie Echo-Planaire) segmentée 2D		TR=3000 ; TE=19 ; FA=60° ; NAV=1 ; BW=1905Hz/voxel ; matrice=64×64×17 ; résolution=3,0×3,0×5,5mm ; FOV=192×192mm	00:21
			TR=3000 ; TE=19 ; FA=120° ; NAV=1 ; BW=1905Hz/voxel ; matrice=64×64×17 ; résolution=3,0×3,0×5,5mm ; FOV=192×192mm	00:21
Image anatomique avec fort contraste entre matière grise et matière blanche, afin de prendre en compte la forme de la matière grise lors du recalage de l’atlas	Axiale gradient-echo 2D MEDIC (Multiple-Echo Data Image Combination (Schmid et al., 2005))		TR=539 ; TE=5,41, 12,56, 19,16 ; FA=35° ; NAV=3 ; BW=200, 260, 260 Hz/voxel ; matrice=320×320×15 ; résolution=0,5×0,5×5mm ; gap=2,5mm ; FOV=160×160mm; iPAT=GRAPPA, 2	04:39
Rapide visualisation de l’anatomie pour vérifier que le sujet n’a pas bougé avant de placer le champ de vue et les coupes axiales pour les acquisitions subséquentes	Localizer (gradient-echo 2D)		TR=8,6 ; TE=4 ; FA=20° ; NAV=2 ; BW=320Hz/voxel ; matrice=512×512 ; FOV=500×500mm ; 1 coupe sagittale, 1 coupe coronale	00:08
Indices NODDI et DTI	Images pondérées en diffusion avec spin-echo EPI single-shot 2D ( <i>2D RF excitation with reduced FOV</i> (Finsterbusch, 2009)) synchronisées avec le rythme cardiaque		TR=150; TE=97 ; FA=90° ; NAV=1 ; matrice=48×192×4 ; résolution=0,9×0,9×5mm ; gap=ajusté par sujet ; FOV=87×349mm ; b = 2000 s/mm <sup>2</sup> ; 30 directions ; 62 images dont 2 b=0	~ 5:00*
			TR=150; TE=97 ; FA=90° ; NAV=1 ; matrice=48×192×4 ; résolution=0,9×0,9×5mm ; gap=ajusté par sujet ; FOV=87×349mm ; b = 700 s/mm <sup>2</sup> ; 62 images dont 2 b=0	~ 5:00*
DURÉE TOTALE				~33:00

## 5.2 Protocole de traitement des données

Le protocole de traitement des données comprend deux parties : dans la première, les cartes de chaque métrique sont calculées à partir des images acquises avec différents paramètres ; dans la seconde, le template et l’atlas sont recalés sur chacun de ces métriques afin de pouvoir par la suite estimer la valeur de ces métriques dans les ROI définies par l’atlas.

### 5.2.1 Calcul des métriques

Pour chaque métrique, les images sont rognées de façon à ne conserver que la moelle et le CSF. Ceci permettra par la suite une segmentation automatique de la moelle (Benjamin De Leener et al., 2014) et un recalage automatique entre les différentes images plus robustes et plus rapides. Cette segmentation de la moelle est faite pour chaque métrique et utilisée en étape préliminaire des recalages subséquents afin d’améliorer la qualité et la robustesse de ces recalage. Toutes ces actions sont effectuées avec les outils de la Spinal Cord Toolbox (J Cohen-Adad et al., 2014). Les images sont rognées en utilisant `sct_crop_image`. La segmentation est effectuée grâce à l’outil *PropSeg* (Benjamin De Leener et al., 2014) de manière automatique; toutefois, cet outil étant à la base conçu pour des images anatomiques avec un fort contraste entre la moelle et le CSF (e.g., image anatomique pondérée en  $T_2$ ) et non sur des métriques, un dessin de la ligne centrale de la moelle (pouvant se faire de manière automatique grâce à `sct_get_centerline`) et/ou une correction manuelle (dépendamment de la qualité des images) sont souvent nécessaires au préalable pour obtenir une segmentation correcte. Les recalages sont effectués avec le script `sct_register_multimodal` qui se base notamment sur le logiciel ANTS (B. B. Avants et al., 2008b) pour effectuer les recalages non-rigides.

#### 5.2.1.1 MTR

Bien que les images acquises comptent 22 coupes axiales, seules les 14 coupes centrales sont conservées car les 4 coupes à chaque extrémité sont corrompues du fait de la forme du pulse d’excitation qui n’est pas parfaitement carrée. Le MTR est obtenu après un recalage coupe par coupe (J. Cohen-Adad et al., 2015) de l’image  $MT_{on}$  sur l’image  $MT_{off}$  (images rognées) puis par un calcul (par voxel) entre les deux images issues du recalage selon :

$$MTR = \frac{MT_{off} - MT_{on>off}}{MT_{off}}$$

Le MTR obtenu est donc un ratio entre 0 et 1.

### 5.2.1.2 T<sub>1</sub> et MTV

Tout d'abord, une estimation du profil de transmission ( $B_1^+$ ) est nécessaire pour pouvoir corriger l'estimation des cartes de  $T_1$  et de MTV par la suite. Celui-ci est estimé à partir de deux images à basse résolution d'angles de bascule 60 et 120°,  $S_{60^\circ}$  et  $S_{120^\circ}$  (voir Tableau 5.1) par le calcul (voxel par voxel) suivant (méthode dite du *Double Angle*) :

$$PT = \frac{\arccos\left(S_{120^\circ}/2.S_{60^\circ}\right)}{60^\circ}$$

Le profil de transmission  $PT$  se présente sous forme de facteur d'échelle multiplicatif par voxel que l'on utilise pour corriger l'angle de bascule. Il a donc des valeurs en général comprises entre 0.7 et 1.3 selon la qualité du champ  $B_1^+$  réel.

On peut donc ensuite procéder à l'estimation des cartes  $T_1$  et MTV à partir des deux images FLASH avec des angles de bascule de 4 et 20° (voir Tableau 5.1). De même que pour le MTR, les 4 coupes (sur 22) à chaque extrémité dans la direction rostro-caudale sont éliminées car corrompues du fait de la forme du pulse d'excitation qui n'est pas parfaitement carrée. Le calcul consiste à résoudre analytiquement l'équation régissant le régime permanent de la magnétisation lors d'une séquence FLASH comme proposé par Ganter (2006) qui permet de s'affranchir du biais lié à une destruction de la magnétisation transverse résiduelle (« spoiling ») incomplète. Pour cela, il est nécessaire de connaître l'incrément de phase (linéaire) des pulses RF utilisé pour ce spoiling ainsi que le  $T_2$  du tissu (pour éliminer le biais dû à la composante transversale résiduelle de la magnétisation). Cette solution analytique est donnée par :

$$S_{FLASH}(TR, \alpha, T_1, T_2, \varphi) = M_0 \cdot \left| -i \frac{1 - E_1}{D} \cdot \sin \alpha \cdot (1 - \Lambda^*) \right|$$

$$\text{avec } E_1 = e^{-TR/T_1} \text{ et } D = 1 - E_1 \cos \alpha - \frac{1}{2} (1 - \cos \alpha) \cdot (1 + E_1) (\Lambda + \Lambda^*) + (E_1 - \cos \alpha) |\Lambda|^2$$

$\Lambda$  est définie par une fraction continue (voir Ganter (2006)) et dépend du  $TR$ , de l'angle de bascule  $\alpha$ , de l'incrément de phase  $\varphi$ , du  $T_1$  et du  $T_2$ .  $\alpha$  désigne l'angle de bascule corrigé par le

profil de transmission estimé précédemment, i.e.  $\alpha = PT \cdot \alpha_{nominal}$ . Dans la mesure où les  $T_2$  de la matière blanche et de la matière grise sont très similaires –  $73 \pm 6$  ms pour la WM et  $76 \pm 3$  ms pour la GM (Seth A. Smith et al., 2008) – une valeur de 73 ms a pu être utilisée pour toute la moelle sans introduire de biais. Pour le CSF, une valeur de 2500 ms a été choisie (Seth A. Smith et al., 2008). Enfin, l'incrément de phase utilisé était de  $50^\circ$ . Ainsi, pour chaque voxel, en considérant le ratio entre les deux images  $\frac{S_{4^\circ}}{S_{20^\circ}}$ , il est possible d'estimer le  $T_1$  de la manière suivante (Heule et al., 2015) :

$$T_1 = \min_{T_1 \in [0,10]ms} \left\{ \left| \frac{S_{4^\circ}}{S_{20^\circ}} - \frac{S_{FLASH}(4^\circ, T_1)}{S_{FLASH}(20^\circ, T_1)} \right| \right\}$$

Une fois que le  $T_1$  a été estimé, il est possible de déduire la PD qui se cache dans la constante multiplicative  $M_0 = g \cdot PD \cdot e^{-TE/T_2^*}$ , où  $g$  est le gain du système de réception du signal, (ce qui correspond au profil de réception). De même que pour le  $T_2$ , on peut utiliser un estimé de la valeur du  $T_2^*$  dans le tissu en prenant 50 ms pour la moelle et 120 ms pour le CSF (Péran et al., 2007; Wansapura, Holland, Dunn, & Ball, 1999). Cependant, le TE utilisé étant extrêmement court (5,92 ms), le facteur  $e^{-TE/T_2^*}$  peut être également négligé.  $M_0$  est calculée en faisant la moyenne des deux  $M_0$  obtenues à partir de chaque image ( $S_{4^\circ}$  et  $S_{20^\circ}$ ) et du  $T_1$  estimé précédemment.

Il est donc ensuite nécessaire d'estimer le profil de réception pour en déduire la PD (puis le MTV par la suite). Pour cela, nous avons utilisé une méthode proposée par Aviv Mezer (Hebrew University of Jerusalem, Israël) dans le cerveau que nous avons adaptée pour la moelle. Cette méthode consiste en différentes étapes :

- 1- Segmentation du tissu à l'intérieur de la moelle selon deux classes (matière blanche et matière grise) basée sur les valeurs de  $T_1$  (*k-clustering*) ;
- 2- Partition de l'image en « boîtes » 3D qui recouvrent leurs voisines de 50% ;
- 3- Sélection des boîtes incluant suffisamment de voxels dans la moelle et suffisamment de voxels du tissu en question (selon la segmentation faite à l'étape 1) ;
- 4- Dans chaque boîte :

- a. Estimation de la PD à partir de la relation empirique  $\frac{1}{PD} = A + \frac{B}{T_1}$  (Gelman, Ewing, Gorell, Spickler, & Solomon, 2001; Panos P. Fatouros & Anthony Marmarou, 1999) en prenant pour  $A$  et  $B$  des valeurs issues de la littérature (0,916 et 436 respectivement)
  - b. Estimation du profil de réception à partir de  $M_0$  et de la PD estimée précédemment :  $g = \frac{M_0}{PD}$  ;
  - c. Approximation du profil de réception (« lissage » ou « smoothing ») par un polynôme 3D de degré 3
  - d. Calcul des nouvelles valeurs pour  $A$  et  $B$  avec le profil de réception lissé puis réitération des étapes a, b et c (6 itérations).
- 5- Assemblage des profils de réception estimés dans chaque boîte :
- a. Calcul d'un facteur d'échelle entre les différentes boîtes dans les régions où elles se recouvrent ;
  - b. Résolution du système multilinéaire d'équations de minimisation :
 
$$\min_{f_{i,j}} \{|g_i - g_j \cdot f_{i,j}|\} \text{ pour tout } i, j \in [1, 2, \dots, n] \text{ et } i \neq j$$
  - c. Assemblage des profils de réception en utilisant le facteur d'échelle calculé précédemment.
- 6- Fitting d'un polynôme 3D de degré 3 au profil de réception global obtenu (à l'intérieur de la moelle) pour l'obtenir dans toute l'image.

Une fois le profil de réception  $g$  estimé, on peut déduire la PD :  $PD = \frac{M_0}{g} \cdot e^{TE/T_2^*}$ . Une dernière étape importante est nécessaire : la normalisation de la PD par le CSF (considéré comme de l'eau pure). Pour cela, une méthode efficace est tout d'abord de délimiter manuellement le CSF sur l'image FLASH de base avec un angle de bascule de 20° (meilleur contraste moelle/CSF) en excluant ce qui peut ressembler à des nerfs spinaux ou à des artefacts de flux comme des ondelettes (le CSF circule rapidement par pulses liés aux battements du cœur dans l'axe rostro-caudal). Ensuite, il reste à calculer l'histogramme des valeurs de PD dans le CSF et normaliser la PD par la valeur comptant le plus de voxels (pic de l'histogramme) :



$$PD_{norm} = \frac{PD}{PD(CSF)}$$

Et finalement, le MTV s'obtient par le calcul voxel-par-voxel :  $MTV = 1 - PD$ .

Toutes ces étapes ont été implémentées sous Matlab<sup>1</sup>.

### 5.2.1.3 Indices DTI et NODDI

Les indices DTI sont estimés à partir des images pondérées en diffusion avec une b-value de 700 s/mm<sup>2</sup> comme il est généralement conseillé (Hagmann et al., 2006) tandis que les indices NODDI sont estimés à partir des images acquises avec des b-values de 700 et 2000 s/mm<sup>2</sup> (qui sont ensuite concaténées dans le temps), de manière similaire au protocole conseillé par H. Zhang et al. (2012).

Lorsque nécessaire<sup>2</sup>, le mouvement de la moelle entre les différents volumes dans le temps est tout d'abord corrigé automatiquement avec l'outil `sct_dmri_moco` de la *Spinal Cord Toolbox* (SCT) (J Cohen-Adad et al., 2014) qui utilise la méthode proposée par Junqian Xu et al. (2013). Ensuite, les indices DTI peuvent être calculés avec l'outil `sct_dmri_compute_dti` (SCT) qui utilise le module Python *Dipy* (Garyfallidis et al., 2014). Le calcul des indices NODDI est effectué à l'aide de la boîte à outils Matlab mise à disposition par le Groupe d'Imagerie de la Microstructure (MIG) de University College London (UCL, Royaume-Uni). Cependant, celle-ci a été modifiée, une première fois pour corriger une légère erreur dans l'implémentation du modèle, et une seconde fois pour permettre une meilleure prise en compte du bruit. Pour cela, la délimitation manuelle de ROI désignant les parties de l'image ne comprenant pas de tissu (arrière-plan) et donc seulement du bruit fut introduite afin d'estimer l'écart-type du bruit en supposant une distribution Ricienne au cours du temps.

---

<sup>1</sup> The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA.

<sup>2</sup> Étant donné la b-value élevée (2000 s/mm<sup>2</sup>), certaines images (lorsque la direction d'encodage en diffusion est parallèle à la moelle) ne présentent quasiment pas de signal ; par conséquent, dans certains cas où le mouvement de la moelle au cours du temps est faible, la correction de mouvement automatique peut empirer les choses.

#### 5.2.1.4 MVF, AVF, FVF et g-ratio

La Fraction de Volume occupé par la Myéline (MVF), nécessaire ensuite pour calculer le g-ratio, est estimé à partir du MTV (calculé précédemment). Le MTV n'est pas la seule métrique sensible à la teneur en myéline du tissu mais sa méthode d'estimation en fait une mesure plus directe de la MVF que le MTR ou le T1 qui nécessitent au moins un facteur d'échelle voire une procédure de normalisation (ROI où la MVF est égal à 1), qui n'est pas triviale dans la moelle.

La Fraction de Volume occupé par les Axones (AVF) et la Fraction de Volume occupé par les Fibres (FVF) sont calculées en utilisant les indices NODDI ( $f_{icvf}$  et  $f_{iso}$ ), de manière similaire à la méthode proposée dans Stikov et al. (2015). En effet, le signal provenant des protons piégés dans les couches de myéline est largement négligeable puisque le  $T_2$  de ces protons est très court ( $\sim 10$  ms (Whittall et al., 1997)) tandis que le temps d'écho utilisé est de 97 ms (nécessaire pour être sensible à la diffusion des protons) ; toutefois, le volume occupé par la myéline n'est lui pas négligeable. Les fractions de volume intra-neurite ( $f_{icvf}$ ) et de volume de diffusion isotrope ( $f_{iso}$ ) sont donc en fait des fractions du volume de tissu autre que la myéline. La Fraction de Volume occupé par les Axones (sans la gaine de myéline) est donc donnée par :

$$AVF = (1 - MVF)(1 - f_{iso})f_{icvf} \text{ avec } MVF = MTV$$

On en déduit :

$$g_{ratio} = \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{MVF}{AVF}}} = \sqrt{1 - \frac{MVF}{FVF}} \text{ avec } FVF = MVF + AVF$$

Ce calcul est fait voxel-par-voxel.

#### 5.2.1.5 Aire de section axiale (CSA)

Il peut également être intéressant de calculer la CSA de certaines unités anatomiques de la moelle comme la matière blanche, la matière grise, les colonnes dorsales ou même la moelle entière.

Pour la CSA de la moelle entière, nous utilisons l'image anatomique pondérée en  $T_2$  avec un fort contraste entre moelle et CSF (cf. Tableau 5.1). Grâce à l'outil *PropSeg* de la SCT (et après avoir rogné l'image de sorte à ne garder que les niveaux vertébraux qui nous intéressent), il

est possible d’obtenir de manière automatique et extrêmement robuste, une segmentation de la moelle. Ensuite, grâce au script `sct_process_segmentation`, on peut calculer la CSA de la moelle entre les niveaux désirés.

Pour les autres ROIs, nous utilisons l’image pondérée en  $T_2^*$  ayant un fort contraste entre matière grise et matière blanche (cf. Tableau 5.1). Ainsi, il est possible, grâce au script `sct_segment_graymatter` de la SCT, d’obtenir une segmentation de la matière grise et de la matière blanche avec lesquelles il est ensuite possible de calculer la CSA (à l’aide de `sct_process_segmentation`).

Enfin, pour les autres ROIs de l’atlas telles que la colonne dorsale ou la voie corticospinale, nous utilisons aussi l’image pondérée en  $T_2^*$  sur laquelle nous recalons l’atlas en prenant en compte la segmentation de la matière grise (voir le processus de recalage de l’atlas à la section suivante, section 5.2.2). Nous calculons ensuite la CSA sur les ROIs recalées.

### 5.2.2 Estimation des métriques dans les ROIs

L’estimation des métriques dans les différentes ROIs (voies spinales, matière grise, matière blanche) nécessitent leur délimitation dans l’espace de ces métriques. Comme noté déjà à plusieurs reprises, la pratique généralement utilisée est une délimitation manuelle. Cependant, d’une part, cette méthode prend énormément de temps, ce qui la rend difficilement acceptable pour des échantillons de grande taille, et d’autre part, cette méthode est dépendante de l’opérateur et de son appréciation lors de la délimitation des ROIs. La méthode qui a été choisie est donc la méthode présentée dans l’article au Chapitre 4, c’est-à-dire le recalage d’un template de la moelle et de son atlas des voies spinales sur les métriques étudiées. Cette méthode utilise seulement les outils développés au sein de la *Spinal Cord Toolbox* (SCT). Elle est totalement automatique et relativement robuste, dépendamment de la qualité des images.

Cette méthode inclut plusieurs étapes pour plus de précision et de robustesse. Elle consiste en l’estimation de différents champs de déformation (CD) entre différents espaces image puis en une concaténation de ces CD afin d’obtenir au final un CD de l’espace du template et de l’atlas à l’espace de la métrique. Ces différentes étapes sont illustrées sur la Figure 5.1 et décrites ci-dessous.

- 1- Le CD entre l'espace du template et celui de l'image anatomique haute résolution pondérée en  $T_2$  ( $CD_{atlas \rightarrow T_2}$ ) est estimé à l'aide de `sct_register_to_template`, en utilisant en tant qu'étape préliminaire la segmentation de la moelle des deux images. Le template et l'atlas peuvent donc ensuite être recalés sur l'image pondérée en  $T_2$  avec le CD estimé. Cette étape permet de prendre en compte la courbure et l'orientation de la moelle.
- 2- Le CD entre l'image  $T_2^1$  et l'image anatomique pondérée en  $T_2^*$  ( $CD_{T_2 \rightarrow T_2^*}$ ) est estimé à l'aide de `sct_register_multimodal` en utilisant la segmentation de la matière blanche dans l'espace de l'image  $T_2$  (obtenue précédemment en y recalant le template) et la segmentation de la matière grise de l'image  $T_2^*$  (obtenue à l'aide de `sct_segment_graymatter`). En concaténant  $CD_{atlas \rightarrow T_2}$  et  $CD_{T_2 \rightarrow T_2^*}$ , on peut alors recaler le template et l'atlas sur l'image  $T_2^*$ . Cette étape permet de prendre en compte la forme de la matière grise qui peut varier selon les sujets.
- 3- Cette étape consiste à estimer le CD entre l'image  $T_2^*$  et l'espace de chaque métrique étudiée. Les métriques étudiées se divisent en trois espaces différents : l'espace du MTR, l'espace du  $T_1$ , du MTV et de la PD (calculés à partir des mêmes images) et l'espace des images pondérées en diffusion (DWI, à partir desquelles les indices DTI et NODDI sont calculés).
  - a.  $CD_{T_2^* \rightarrow MTR}$  est estimé à l'aide de `sct_register_multimodal` en recalant l'image  $T_2$  du template sur le MTR et en utilisant, à guise d'étape préliminaire, la segmentation de la moelle des deux images.
  - b.  $CD_{T_2^* \rightarrow MTV}$  est estimé à l'aide de `sct_register_multimodal` en recalant l'image  $T_2$  du template sur l'image FLASH avec un angle de bascule de  $20^\circ$  (car c'est celle qui présente le plus de signal et le meilleur contraste entre moelle et CSF) et en utilisant, à guise d'étape préliminaire, la segmentation de la moelle des deux images.

---

<sup>1</sup> Pour alléger la lecture, on utilise ici de manière équivalente « image pondérée en  $T_2$  » et « image  $T_2$  » (et de même pour  $T_2^*$ ).

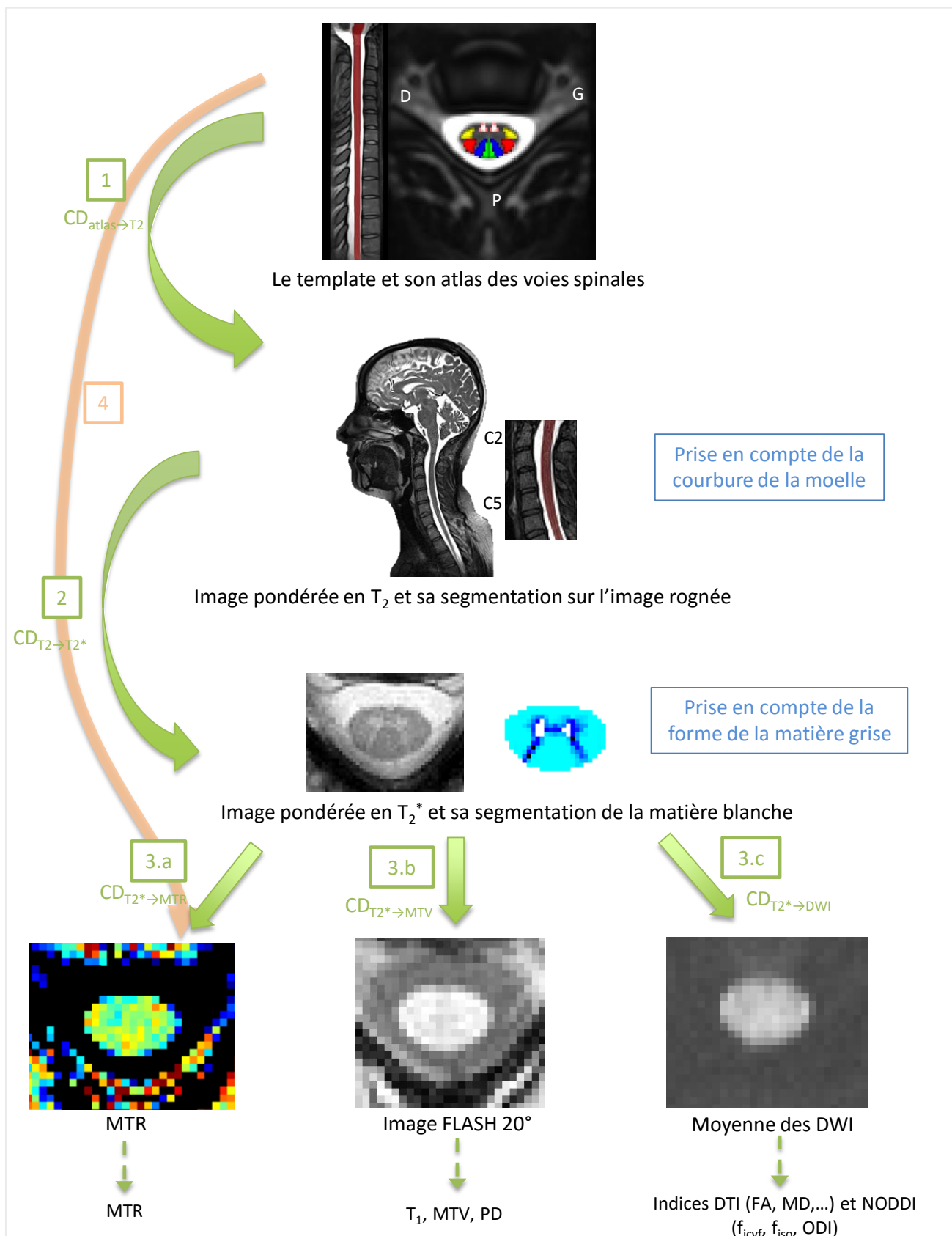


Figure 5.1 : Étapes du processus de recalage de l'atlas sur les différentes métriques.

- c.  $CD_{T2^* \rightarrow DWI}$  est estimé à l'aide de `sct_register_multimodal` en recalant la segmentation de la moelle du template (dans l'espace de l'image  $T_2^*$ ) sur la moyenne des images pondérées en diffusion où nous avons seulement du signal de la moelle. Ici aucune étape préliminaire n'est utilisée.
- 4- Cette étape consiste, pour chaque espace de métrique, à concaténer les CD estimés durant les 3 étapes précédentes ( $CD_{atlas \rightarrow T2}$ ,  $CD_{T2 \rightarrow T2^*}$  et  $CD_{T2^* \rightarrow métrique}$ ) afin d'obtenir un seul CD allant de l'espace de l'atlas à l'espace de la métrique ( $CD_{atlas \rightarrow métrique}$ ). En appliquant ce CD final, on obtient donc le template et les ROIs définies par l'atlas recalés sur la métrique (et ce pour chacune des métriques).

Une fois que l'atlas est recalé sur chacune des métriques, il nous suffit donc d'utiliser `sct_extract_metric` qui permet d'estimer la valeur de chaque métrique dans chaque voie spinale (selon la méthode publiée dans l'article au Chapitre 4) en utilisant l'estimateur du *Maximum A Posteriori*. La métrique est également estimée dans toute la WM, la GM et la moelle, cette fois-ci en utilisant l'estimateur des moindres carrés (estimateur du *Maximum de Vraisemblance* en supposant que l'incertitude sur les mesures dans chaque ROI, i.e. le bruit, n'est pas corrélée) – car aucun a priori sur la valeur de la métrique n'est disponible pour ces ROIs.

Enfin, pour l'application de ce protocole à un échantillon de grande taille, des scripts (codés en Python) ont été développés pour permettre d'appliquer le protocole de traitement de données à plusieurs sujets automatiquement, puis de réunir les résultats de l'estimation de toutes les métriques dans toutes les ROIs de l'atlas dans un seul fichier Excel à des fins d'analyses statistiques. Ces scripts documentés accompagnés d'une aide pour leur utilisation ont été mis à disposition de la communauté gratuitement à l'URL suivante : [https://www.dropbox.com/sh/py9m9g7dbxw05kc/AACtkFyNzIQB4nP0Y9jqN\\_Gxa?dl=0](https://www.dropbox.com/sh/py9m9g7dbxw05kc/AACtkFyNzIQB4nP0Y9jqN_Gxa?dl=0).

### 5.3 Application du protocole complet : sensibilité à l'âge

Le protocole complet (acquisition et traitement de données) décrit précédemment (sections 5.1 et 5.2) fut appliqué à une cohorte de 30 sujets sains adultes, répartis en deux groupes : jeunes adultes et adultes âgés. Le but était de voir si un tel protocole clinique permettrait de distinguer la différence de microstructure rapportée par histologie dans le cerveau et la moelle et par IRM dans le cerveau entre les jeunes adultes et les adultes âgés. La démographie de l'échantillon est

résumée dans le Tableau 5.2. Un consentement écrit pour participer à l'étude fut signé par chacun des participants.

Tableau 5.2 : Démographie de l'échantillon sur lequel le protocole a été appliqué.

	Jeunes	Âgés
<b>Nombre</b>	16	14
<b>Âge moyen <math>\pm</math> écart-type [intervalle]</b>	25,3 $\pm$ 4,1 [21 – 33]	67,4 $\pm$ 4,0 [61 – 73]
<b>Nombre de femmes et d'hommes</b>	8 femmes, 8 hommes	6 femmes, 8 hommes

Pour chaque sujet, chacune des métriques microstructurales fut estimée dans les différentes ROIs définies par l'atlas et les CSA de la moelle, de la WM, de la GM, des colonnes dorsales droite et gauche, des voies corticospinales droite et gauche et des voies lemniscales droite et gauche furent calculées. Cependant, seuls les résultats dans la moelle, la WM, la GM, le fasciculus gracilis, le fasciculus cuneatus et la voie corticospinale latérale (moyenne entre droite et gauche pour les métriques microstructurales et somme pour la CSA) sont présentées ci-dessous. Par ailleurs, ces résultats ont été moyennés entre C2 et C5.

Au vu de la revue de littérature effectuée au Chapitre 2, on s'attend à observer des différences entre jeunes adultes et adultes âgés pour les différentes métriques. Selon les études histologiques dans la matière blanche, les adultes âgés présenteraient une densité axonale plus faible que les jeunes adultes, particulièrement en ce qui concerne les axones de petit diamètre ( $< 3\mu\text{m}$  environ) myélinisés et non myélinisés. Étant donné la spécificité des différentes métriques mises en évidence lors de la revue de littérature, on s'attendrait donc aux différences suivantes :

- MTR (jeunes)  $>$  MTR (âgés)
- $T_1$  (jeunes)  $<$   $T_1$  (âgés)
- MTV (jeunes)  $>$  MTV (âgés)
- PD (jeunes)  $<$  PD (âgés)
- g-ratio (jeunes)  $<$  g-ratio (âgés)
- Fraction de volume intra-neurite (jeunes)  $>$  Fraction de volume intra-neurite (âgés)
- Fraction de volume isotrope (jeunes)  $<$  Fraction de volume isotrope (âgés)

- Aucune information concernant l'évolution de la dispersion des fibres avec l'âge n'est ressortie de la littérature
- FVF (jeunes) > FVF (âgés)
- AVF (jeunes) > AVF (âgés)
- FA (jeunes) > FA (âgés)
- l'évolution avec l'âge des indices DTI autres que la FA reste controversée dans la littérature
- CSA (jeunes) > CSA (âgés).

Ainsi, le Tableau 5.3 présente la moyenne ( $\pm$  écart-type) dans ces ROIs pour les deux groupes (jeunes et âgés) pour chacune des métriques, afin d'observer si des tendances ressortent. Dans le but de mettre en évidence des différences significatives (cette fois) entre les deux groupes, un test  $t$  de Student – unilatéral lorsqu'une relation d'ordre a pu être précédemment inférée de la littérature pour la métrique en question, bilatéral dans l'autre cas – a été effectué dans chaque ROI entre jeunes et âgés pour chaque métrique. Les p-values correspondantes ont été regroupées dans le Tableau 5.4 et les différences significatives (avec un seuil de 0,05) en accord avec les attentes ont été surlignées en vert tandis que celles en désaccord ont été surlignées en rouge. Ensuite, le coefficient de corrélation de Pearson  $R$  ainsi que la p-value correspondante au test de non corrélation ( $H_0$ ) entre la CSA de la moelle et chaque métrique dans la moelle fut calculé afin de contrôler si un effet de volume partiel avait été introduit dans l'estimation des métriques ; ces résultats sont regroupés dans le Tableau 5.5. Enfin, pour comparer la variabilité interindividuelle des différentes métriques dans chaque groupe, les coefficients de variation inter-sujets ( $CV = \text{écart-type} / \text{moyenne}$ ) pour chaque métrique dans chaque ROI ont été calculés et regroupés dans le Tableau 5.6. Le coefficient de variation donne une appréciation relative de la dispersion des mesures autour de la moyenne.

Par ailleurs, dans le but d'investiguer si la différence de microstructure suggérée par les études histologiques (Tableau 2.2, section 2.1.3) entre la colonne dorsale et la voie corticospinale peut être mise en évidence par notre protocole, un test  $t$  de Student pairé unilatéral a été réalisé pour chaque métrique entre les deux ROIs, en prenant en compte tous les sujets. Les p-values ont été regroupées dans le Tableau 5.7. Le coefficient de corrélation de Pearson  $R$  entre la CSA et



chaque métrique dans la colonne dorsale et la voie corticospinale latérale ainsi que la p-value correspondante ont également été ajoutés à ce tableau afin de contrôler si les différences significatives trouvées entre les deux voies spinales n'étaient pas dues à un effet de volume partiel.

Tableau 5.3 : Moyenne  $\pm$  écart-type des métriques chez jeunes (J) et âgés (Â) dans la moelle, la WM, la GM, le fasciculus gracilis (FG), le fasciculus cuneatus (FC) et la voie corticospinale latérale (CSL). Pour faciliter la comparaison entre jeunes et âgés, pour chaque ROI et chaque métrique, la valeur la plus grande entre les deux groupes a été surlignée en rouge (la plus petite étant surlignée en bleue). Les différences significatives ( $p < 0,05$ ) entre les 2 groupes sont encadrées en rouge et surlignées en gras (voir Tableau 5.4).

	Moelle		WM		GM		FG		FC		CSL	
	J	Â	J	Â	J	Â	J	Â	J	Â	J	Â
MTR	<b>0,462 <math>\pm</math> 0,01</b>	<b>0,451 <math>\pm</math> 0,017</b>	<b>0,465 <math>\pm</math> 0,012</b>	<b>0,451 <math>\pm</math> 0,018</b>	0,451 $\pm$ 0,01	0,449 $\pm$ 0,018	<b>0,472 <math>\pm</math> 0,014</b>	<b>0,46 <math>\pm</math> 0,017</b>	<b>0,463 <math>\pm</math> 0,013</b>	<b>0,453 <math>\pm</math> 0,017</b>	<b>0,464 <math>\pm</math> 0,016</b>	<b>0,447 <math>\pm</math> 0,021</b>
MTV	0,362 $\pm$ 0,027	0,363 $\pm$ 0,027	0,374 $\pm$ 0,029	0,372 $\pm$ 0,029	0,324 $\pm$ 0,022	0,332 $\pm$ 0,022	0,37 $\pm$ 0,029	0,357 $\pm$ 0,032	0,382 $\pm$ 0,03	0,37 $\pm$ 0,028	0,356 $\pm$ 0,031	0,364 $\pm$ 0,029
T1 (s)	1,053 $\pm$ 0,116	1,07 $\pm$ 0,123	0,976 $\pm$ 0,126	1,013 $\pm$ 0,139	1,276 $\pm$ 0,075	1,239 $\pm$ 0,078	1,032 $\pm$ 0,138	1,118 $\pm$ 0,137	1,007 $\pm$ 0,127	1,071 $\pm$ 0,13	1,139 $\pm$ 0,106	1,132 $\pm$ 0,107
$f_{icvf}$	<b>0,774 <math>\pm</math> 0,122</b>	<b>0,704 <math>\pm</math> 0,055</b>	<b>0,785 <math>\pm</math> 0,124</b>	<b>0,717 <math>\pm</math> 0,055</b>	<b>0,737 <math>\pm</math> 0,128</b>	<b>0,662 <math>\pm</math> 0,064</b>	0,792 $\pm$ 0,158	0,717 $\pm$ 0,083	0,791 $\pm$ 0,115	0,751 $\pm$ 0,058	0,776 $\pm$ 0,137	0,727 $\pm$ 0,077
$f_{iso}$	0,177 $\pm$ 0,023	0,175 $\pm$ 0,072	0,209 $\pm$ 0,029	0,207 $\pm$ 0,07	0,087 $\pm$ 0,033	0,087 $\pm$ 0,082	0,213 $\pm$ 0,059	0,232 $\pm$ 0,078	0,185 $\pm$ 0,052	0,218 $\pm$ 0,061	<b>0,182 <math>\pm</math> 0,046</b>	<b>0,217 <math>\pm</math> 0,059</b>
ODI	0,119 $\pm$ 0,061	0,086 $\pm$ 0,016	0,096 $\pm$ 0,064	0,06 $\pm$ 0,018	0,193 $\pm$ 0,056	0,169 $\pm$ 0,03	0,084 $\pm$ 0,064	0,051 $\pm$ 0,025	0,069 $\pm$ 0,059	0,05 $\pm$ 0,026	<b>0,097 <math>\pm</math> 0,064</b>	<b>0,059 <math>\pm</math> 0,022</b>
FVF	0,763 $\pm$ 0,073	0,724 $\pm$ 0,047	0,757 $\pm$ 0,078	0,72 $\pm$ 0,046	<b>0,777 <math>\pm</math> 0,071</b>	<b>0,731 <math>\pm</math> 0,057</b>	<b>0,759 <math>\pm</math> 0,097</b>	<b>0,696 <math>\pm</math> 0,056</b>	<b>0,774 <math>\pm</math> 0,086</b>	<b>0,727 <math>\pm</math> 0,046</b>	0,757 $\pm$ 0,087	0,711 $\pm$ 0,055
AVF	<b>0,402 <math>\pm</math> 0,074</b>	<b>0,363 <math>\pm</math> 0,033</b>	0,384 $\pm$ 0,076	0,349 $\pm$ 0,03	<b>0,455 <math>\pm</math> 0,077</b>	<b>0,401 <math>\pm</math> 0,044</b>	<b>0,385 <math>\pm</math> 0,094</b>	<b>0,337 <math>\pm</math> 0,039</b>	0,392 $\pm$ 0,084	0,359 $\pm$ 0,034	<b>0,402 <math>\pm</math> 0,091</b>	<b>0,347 <math>\pm</math> 0,036</b>
g-ratio	0,72 $\pm$ 0,04	0,7 $\pm$ 0,02	0,7 $\pm$ 0,05	0,69 $\pm$ 0,02	Le g-ratio n'est pas défini dans la GM.		0,7 $\pm$ 0,06	0,69 $\pm$ 0,03	0,7 $\pm$ 0,06	0,7 $\pm$ 0,03	0,72 $\pm$ 0,05	0,7 $\pm$ 0,02
FA	0,701 $\pm$ 0,045	0,71 $\pm$ 0,041	0,72 $\pm$ 0,056	0,737 $\pm$ 0,045	0,632 $\pm$ 0,059	0,61 $\pm$ 0,071	0,716 $\pm$ 0,069	0,708 $\pm$ 0,054	0,763 $\pm$ 0,067	0,745 $\pm$ 0,057	0,707 $\pm$ 0,073	0,7 $\pm$ 0,062
MD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	0,839 $\pm$ 0,099	0,851 $\pm$ 0,15	0,874 $\pm$ 0,134	0,87 $\pm$ 0,154	0,736 $\pm$ 0,061	0,794 $\pm$ 0,162	0,939 $\pm$ 0,181	0,989 $\pm$ 0,174	0,895 $\pm$ 0,2	0,939 $\pm$ 0,146	0,926 $\pm$ 0,154	0,999 $\pm$ 0,123
RD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	0,415 $\pm$ 0,096	0,41 $\pm$ 0,128	0,411 $\pm$ 0,133	0,388 $\pm$ 0,14	0,436 $\pm$ 0,065	0,487 $\pm$ 0,128	0,455 $\pm$ 0,185	0,493 $\pm$ 0,168	0,386 $\pm$ 0,192	0,427 $\pm$ 0,148	0,483 $\pm$ 0,154	0,535 $\pm$ 0,127
AD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	1,686 $\pm$ 0,167	1,731 $\pm$ 0,207	1,798 $\pm$ 0,204	1,833 $\pm$ 0,198	1,335 $\pm$ 0,122	1,41 $\pm$ 0,264	1,908 $\pm$ 0,24	1,983 $\pm$ 0,219	1,914 $\pm$ 0,277	1,962 $\pm$ 0,188	1,812 $\pm$ 0,23	1,927 $\pm$ 0,172
CSA ( $\text{mm}^2$ )	74,4 $\pm$ 8	77,5 $\pm$ 5,6	64,2 $\pm$ 7,6	64,5 $\pm$ 5,3	14,6 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 0,9	Colonne dorsale (FG + FC)				10 $\pm$ 1,5	10,2 $\pm$ 1,2
							18,1 $\pm$ 1,9		18,3 $\pm$ 2,5			

Tableau 5.4 : P-values des tests  $t$  de Student réalisés entre jeunes et âgés pour chaque métrique dans chaque ROI (FG=fasciculus gracilis, FC=fasciculus cuneatus, CSL=voie corticospinale latérale). Les différences significatives ( $p < 0,05$ ) ont été surlignées en vert.

	Moelle	WM	GM	FG	FC	CSL
MTR	0,026	0,012	0,356	0,014	0,024	0,004
MTV	0,539	0,432	0,828	0,122	0,124	0,757
T1 (s)	0,353	0,235	0,899	0,054	0,092	0,574
$f_{icvf}$	0,035	0,041	0,031	0,061	0,125	0,127
$f_{iso}$	0,535	0,539	0,493	0,223	0,056	0,035
ODI	0,063	0,06	0,165	0,086	0,283	0,05
FVF	0,054	0,07	0,037	0,022	0,04	0,052
AVF	0,041	0,063	0,016	0,047	0,093	0,023
g-ratio	0,827	0,682	0,986	0,616	0,423	0,939
FA	0,699	0,801	0,189	0,357	0,205	0,396
MD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	0,811	0,943	0,206	0,454	0,512	0,156
RD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	0,907	0,659	0,193	0,569	0,516	0,307
AD ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	0,532	0,656	0,333	0,388	0,593	0,132
CSA ( $\text{mm}^2$ )	0,877	0,539	0,646	Colonne dorsale (FG + FC)		0,621
				0,595		

Tableau 5.5 : Coefficient de corrélation de Pearson  $R$  et p-value du test de l'hypothèse de non corrélation ( $H_0$ ) entre la valeur de chaque métrique estimée dans la moelle et la CSA de la moelle (sur l'échantillon total). Les corrélations significatives ( $p < 0,05$ ) ont été surlignées en vert.

	MTR	MTV	T1 (s)	$f_{icvf}$	$f_{iso}$	ODI	FVF	AVF	g-ratio	FA	MD	RD	AD
<b><math>R</math></b>	-0,1692	0,1678	0,0443	-0,5062	-0,1528	-0,4854	-0,3424	-0,4507	-0,3676	0,1542	0,0160	-0,0909	0,1397
<b>p-value</b>	0,3714	0,3753	0,8160	0,0043	0,4201	0,0065	0,0640	0,0124	0,0457	0,4159	0,9329	0,6328	0,4616

Tableau 5.6 : Coefficient de variation (exprimé en %) interindividuel dans chaque groupe pour chaque métrique dans les différentes ROIs. Code de couleur : bleu < 4% (faible), 4% ≤ orange ≤ 25% (moyen), rouge > 25% (élevé).

	Moelle		WM		GM		FG		FC		CSL	
	J	Â	J	Â	J	Â	J	Â	J	Â	J	Â
MTR	2,2	3,8	2,6	4	2,2	4	3	3,7	2,8	3,8	3,4	4,7
MTV	7,5	7,4	7,8	7,8	6,8	6,6	7,8	9	7,9	7,6	8,7	8
T1 (s)	11	11,5	12,9	13,7	5,9	6,3	13,4	12,3	12,6	12,1	9,3	9,5
f <sub>icvf</sub>	15,8	7,8	15,8	7,7	17,4	9,7	19,9	11,6	14,5	7,7	17,7	10,6
f <sub>iso</sub>	13	41,1	13,9	33,8	37,9	94,3	27,7	33,6	28,1	28	25,3	27,2
ODI	51,3	18,6	66,7	30	29	17,8	76,2	49	85,5	52	66	37,3
FVF	9,6	6,5	10,3	6,4	9,1	7,8	12,8	8	11,1	6,3	11,5	7,7
AVF	18,4	9,1	19,8	8,6	16,9	11	24,4	11,6	21,4	9,5	22,6	10,4
g-ratio	5,6	2,9	7,1	2,9	3,9	2,7	8,6	4,3	8,6	4,3	6,9	2,9
FA	6,4	5,8	7,8	6,1	9,3	11,6	9,6	7,6	8,8	7,7	10,3	8,9
MD (µm²/ms)	11,8	17,6	15,3	17,7	8,3	20,4	19,3	17,6	22,3	15,5	16,6	12,3
RD (µm²/ms)	23,1	31,2	32,4	36,1	14,9	26,3	40,7	34,1	49,7	34,7	31,9	23,7
AD (µm²/ms)	9,9	12	11,3	10,8	9,1	18,7	12,6	11	14,5	9,6	12,7	8,9
CSA (mm²)	10,8	7,2	11,8	8,2	7,5	6,1	Colonne dorsale (FG + FC)				15	11,8
							10,5		13,7			

Tableau 5.7 : P-value des tests  $t$  de Student pairés unilatéraux (avec sens du test en première ligne) entre la colonne dorsale (CD) et la voie corticospinale latérale (CSL) pour chaque métrique ainsi que le coefficient de corrélation et la p-value entre la métrique et la CSA des deux ROIs. Les différences significatives entre les deux ROIs (2<sup>ème</sup> ligne) ainsi que les corrélations significatives (4<sup>ème</sup> ligne) avec un seuil de 0,05 ont été surlignées en vert.

	<b>MTR</b>	<b>MTV</b>	<b>T1 (s)</b>	$f_{icvf}$	$f_{iso}$	<b>ODI</b>	<b>FVF</b>	<b>AVF</b>	<b>g-ratio</b>	<b>FA</b>	<b>MD</b>	<b>RD</b>	<b>AD</b>
<b>Sens</b>	CD>CSL	CD>CSL	CD<CSL	CD<CSL	CD>CSL	CD<CSL	CD>CSL	CD<CSL	CD<CSL	CD>CSL	CD<CSL	CD<CSL	CD>CSL
<b>p (test t)</b>	0,0070	0,0024	1,3e-05	0,9393	0,0105	1,0e-06	0,1444	0,0559	0,0016	1,8e-04	0,0491	1,7e-05	1,2e-05
<b>R (corr)</b>	0,1254	0,18290	-0,3151	-0,0889	0,1253	-0,2291	-0,0739	-0,1682	-0,2667	0,1969	-0,0181	-0,1737	0,2068
<b>p (corr)</b>	0,3397	0,162	0,0142	0,4994	0,3401	0,0782	0,5748	0,1988	0,0394	0,1317	0,8910	0,1845	0,1128

## CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE

Nous avons donc mis en place un protocole complet (de l'acquisition des données jusqu'à leur traitement et l'extraction des résultats) pour l'estimation de métriques sensibles aux caractéristiques microstructurales du tissu dans les différentes voies spinales de la moelle épinière humaine.

### 6.1 Applicabilité du protocole en clinique

#### 6.1.1 Acquisition

Ce protocole a été développé dans un cadre clinique. Du point de vue de l'acquisition, l'équipement utilisé correspond type d'équipement disponible dans les centres cliniques (scanner IRM 3T Siemens avec les antennes de cou et de tête standard Siemens et oxymètre standard pour mesurer le rythme cardiaque). Seule la séquence 2D RF (Finsterbusch, 2009) n'est pas disponible sur les scanners cliniques (C2P Siemens). De plus, le temps d'acquisition ( $\sim 35$  minutes) est proche d'un temps acceptable pour un examen clinique, sans compter que le protocole inclut une certaine redondance étant donné qu'il permet l'acquisition de trois métriques distinctes (MTR, MTV et  $T_1$ ) dédiées à la caractérisation de la même propriété (contenu en myéline). Ultimement, l'acquisition d'une seule métrique suffisamment sensible et spécifique à cette propriété est suffisante, ce qui permet de croire qu'il est possible d'atteindre un temps acceptable en clinique ( $< 30$  minutes).

Par ailleurs, ce protocole a été appliqué à une population saine d'âge très varié (de 21 à 73 ans) et de différents gabarits sans difficulté majeure empêchant le bon déroulement du protocole. Les principaux problèmes qui sont ressortis sont, tout d'abord, les cas de cyphose (généralement chez des sujets âgés) qui empêchent le positionnement de la moelle (cervicale) sans trop grande courbure. Le second problème arrive avec les sujets ayant de hautes épaules (ou un cou très court) : la direction d'encodage de phase sur les images FLASH 3D étant de droite à gauche afin d'éviter les artefacts liés aux mouvements lors de la déglutition dans la direction antéro-postérieure, des artefacts de repliement (dus aux épaules arrivant au niveau du champ de vue mais n'étant pas totalement incluses dans la direction droite-gauche) peuvent parfois venir corrompre les coupes aux extrémités. Un sur-échantillonnage en phase dans la direction droite

gauche pourrait résoudre le problème mais allongerait un peu (d'environ 1 min) le temps d'acquisition.

En revanche, une contrainte qui pourrait poser problème avec des patients est la sensibilité du protocole d'acquisition au mouvement. En effet, avant chaque acquisition, il a bien été expliqué au sujet la nécessité de rester le plus immobile possible en évitant le mouvement lors de la déglutition. Un système permettant de fixer la tête et le cou du patient en bloquant ses degrés de liberté (tel qu'un coussin gonflable entre la tête du patient et les antennes par exemple) pourrait être une solution à ce problème. Une autre solution serait de développer des techniques d'imagerie moins sensibles au mouvement telles que la technologie PROPELLER (Pipe, 1999).

### 6.1.2 Traitement des données

Le protocole de traitement de données développé est le premier protocole s'affranchissant intégralement du biais lié à l'opérateur lors de la délimitation des ROIs pour l'estimation de métriques dans la moelle épinière. Par le fait même, il offre un gain de temps considérable qui peut s'avérer essentiel notamment pour des études sur de grandes populations ou pour l'application en clinique où le temps des cliniciens est compté. La réduction du biais induit par le dessin manuel des ROIs a été validée et quantifiée dans l'article présenté au Chapitre 4 (paragraphe 4.5.3. Comparison with manual extraction).

En ce qui concerne l'automatisme du protocole, la partie recalage de l'atlas sur les différentes métriques est assurée de manière complètement automatique par les scripts développés et notamment grâce aux outils implémentés au sein de la *Spinal Cord Toolbox* (J Cohen-Adad et al., 2014). Cette partie est suffisamment robuste puisque pour les 30 sujets traités, tous ont montré de bons résultats. Cependant, une vérification visuelle du bon recalage de l'atlas sur les métriques semble tout de même nécessaire (à titre préventif). En ce qui concerne la partie prétraitement des données (rognage des images, segmentation de la moelle et du CSF, correction de mouvement), indispensable pour le recalage de l'atlas, l'automatisme est remise en cause car les outils automatiques ne sont pas robustes sur certains types d'image, notamment pour la segmentation de la moelle dans l'espace des métriques. De plus, la segmentation du CSF, nécessaire pour la normalisation du MTV, est faite manuellement. Il est possible d'effectuer cette segmentation en se basant sur le  $T_1$  ( $4,5 \text{ s} < T_1 \text{ (CSF)} < 5,5 \text{ s}$ ). Toutefois, le dessin manuel permet d'éviter les nerfs spinaux et les voxels bruités, permettant une estimation plus précise. Par ailleurs, la correction de

mouvement entre les images pondérées en diffusion n'est pas optimale avec les images présentant peu de SNR, notamment avec une b-value élevée et une direction des gradients de diffusion parallèle à la moelle. Une vérification visuelle et parfois un ajustement manuel des paramètres de correction (avec `sct_dmri_moco`) est nécessaire. De plus, les distorsions liées aux courants de Foucault ne sont pas corrigées alors qu'elles pourraient l'être si les gradients d'encodage de diffusion étaient utilisés dans les deux sens pour chaque direction. Toutefois, cela doublerait le temps d'acquisition, ce qui n'est pas forcément acceptable.

Enfin, en ce qui concerne le temps d'exécution de la partie automatique du traitement de données, certes il est un peu long pour pouvoir être implémenté tel quel en clinique mais son code peut sûrement être optimisé (en utilisant des langages informatiques plus rapides tels que le C ou C++) ou il peut très bien être envisagé comme une analyse post-examen dont les résultats seraient donnés un ou deux jours plus tard. Quoiqu'il en soit, le protocole de traitement d'images mis en place ici est une première pour l'étude des voies spinales ; par le temps qu'il fait gagner, il ouvre la porte à des études précliniques multicentriques sur des échantillons de grande taille.

## 6.2 Performances du protocole : précision et exactitude des résultats

### 6.2.1 Comparaison avec la littérature

Toutes les métriques estimées présentent des valeurs en accord avec la littérature (cf. section 2.3), notamment dans la moelle et la matière blanche.

Les valeurs de  $T_1$  obtenues dans la matière blanche sont plus proches des valeurs obtenues dans les études antérieures par *Inversion Recovery* (considéré comme le gold-standard pour la cartographie  $T_1$ ) que dans les études utilisant la méthode *Variable Flip Angle* sans prise en compte d'une destruction incomplète de la magnétisation transverse résiduelle. Effectivement, la méthode utilisée prend en compte une destruction incomplète de la composante transversale résiduelle par les gradients spoilers en utilisant l'équation de l'évolution de la magnétisation en régime permanent lors d'une séquence FLASH ainsi qu'un a priori sur la valeur du  $T_2$ . Ceci avait été suspecté comme une source potentiel de biais par Stikov et al. (2015).

Enfin, le g-ratio estimé par IRM est en accord avec les études histologiques rapportant un g-ratio autour de 0,7. De plus, il ne semble pas varier beaucoup entre les différentes voies spinales,



ce qui est cohérent avec les études antérieures (Stikov, Campbell, et al., 2015). Toutefois, il nous faut rester prudent quant à l'affirmation de l'exactitude de ces résultats étant donné que le calcul du g-ratio inclut plusieurs hypothèses ; par exemple, la MVF (Fraction de Volume occupé par la Myéline) a été supposée égale au MTV (sans facteur multiplicatif) bien que l'on sache que la myéline n'est pas uniquement composée de macromolécules (Laule et al., 2007).

### **6.2.2 La variabilité interindividuelle est-elle due à une microstructure différente ou à une faible précision ?**

La variabilité entre individus dans les caractéristiques microstructurales de la matière blanche est très peu connue et difficile à évaluer. À partir des études histologiques rassemblées dans le Tableau 2.2 (section 2.1.3) concernant la colonne dorsale et la voie corticospinale, nous pouvons essayer d'évaluer si la variabilité des métriques témoigne plus de caractéristiques microstructurales différentes que d'une faible reproductibilité. Ainsi, au vu des résultats de ce tableau, nous avons émis l'hypothèse que la voie corticospinale présenterait en général un contenu en myéline et une dispersion des fibres plus faibles que la colonne dorsale mais une densité axonale plus élevée. Au vu des résultats IRM, en ce qui concerne la myéline, les différences significatives trouvées pour le MTR, le MTV, le  $T_1$  et le g-ratio semblent aller dans ce sens, à l'exception que pour le  $T_1$  et le g-ratio cette différence serait probablement due à un effet de volume partiel étant donné la corrélation significative de ces deux métriques avec la CSA. En ce qui concerne la dispersion des fibres, la différence significative trouvée pour l'indice ODI va également dans le sens des hypothèses. Enfin, pour la densité axonale, aucun indice supposé y être sensible n'a montré de différence significative entre les deux voies. Les indices DTI montrent une différence significative mais comme expliqué plus tôt dans l'ouvrage, ces indices manquent de spécificité quant aux caractéristiques microstructurales du tissu (densité axonale, contenu en myéline, dispersion des fibres, etc.) rendant délicate l'interprétation de ces résultats. Il semble donc que les variations du MTR et du MTV soient reliées à une différence dans la microstructure et non à une faible précision. Les indices NODDI et le  $T_1$ , quant à eux, semblent plus impactés par le bruit et l'effet de volume partiel. Toutefois, il n'est pas évident que les différences microstructurales entre individus ou entre voies spinales soient détectables par ces métriques ni par IRM. Cette question nécessite de plus amples investigations en utilisant des fantômes et des échantillons ex-vivo.

Ces résultats sont confirmés par les coefficients de variations interindividuels élevés des indices NODDI par rapport à ceux du MTR et du MTV. Toutefois, on pouvait s’y attendre étant donné la faible reproductibilité scan-rescan des indices NODDI – notamment de  $f_{iso}$  et ODI – rapportée par Grussu et al. (2015). Les coefficients de variation montrent la même tendance que dans cette étude :  $f_{icvf}$  présente le coefficient de variation le plus faible des trois indices et  $f_{iso}$  le plus élevé. La faible précision de ces indices comparés aux indices DTI qui sont estimés à partir des mêmes données peut être expliquée par une plus grande sensibilité au bruit ; en effet, la non-linéarité du modèle NODDI par rapport au signal serait, selon Grussu et al. (2015), la cause de cette sensibilité plus accrue au bruit et aux distorsions. Il faut noter que le bruit est modélisé selon une distribution Ricienne. Cependant, après étude de la distribution du bruit dans les images pondérées en diffusion acquises, il semblerait que cela se rapproche plus d’une distribution  $\chi$  non centrée. Modéliser le bruit suivant cette distribution pourrait sûrement réduire la sensibilité du modèle à celui-ci (Aja-Fernández, Tristán-Vega, & Hoge, 2011). Par ailleurs, étant donné la corrélation significative trouvée entre la CSA et chaque indice NODDI, cette faible reproductibilité peut également s’expliquer par les effets de volume partiel et notamment la contamination du CSF dans certains voxels qui biaise le fitting du modèle.

La plus faible variabilité interindividuelle quelle que soit la ROI est pour le MTR. Ceci suggère fortement une grande reproductibilité mais également une faible sensibilité et une faible spécificité. En effet, comme noté à la section 2.3.3.3, le MTR inclut à la fois un effet direct de saturation des protons libres ( $M_{dir}$ ) lors de l’application du pulse RF off-résonance et un effet de transfert de magnétisation ( $M_{MT}$ ). Toutefois, selon Stanis (2015), la plupart des fabricants d’IRM clinique conçoivent le pulse de saturation de manière à optimiser le contraste dans l’image et non l’effet dû au transfert de magnétisation ; le MTR n’inclut alors souvent plus que très peu de contribution du transfert de magnétisation et reflète majoritairement l’effet de saturation direct qui est lié au ratio  $T_1/T_2$  des protons libres. Et effectivement, si l’on observe l’évolution de la magnétisation longitudinale et la contribution des deux effets en fonction de la fréquence off-résonance du pulse (Figure 6.1), on constate qu’avec un pulse à 1,2 kHz l’effet du transfert de magnétisation est quasiment inexistant et le MTR est principalement dû à un effet direct de saturation des protons libres lors de l’application du pulse off-résonance. Il est donc très probable que cette grande reproductibilité entre les sujets que nous observons soit due à un manque de spécificité et de sensibilité du MTR acquis à la microstructure.

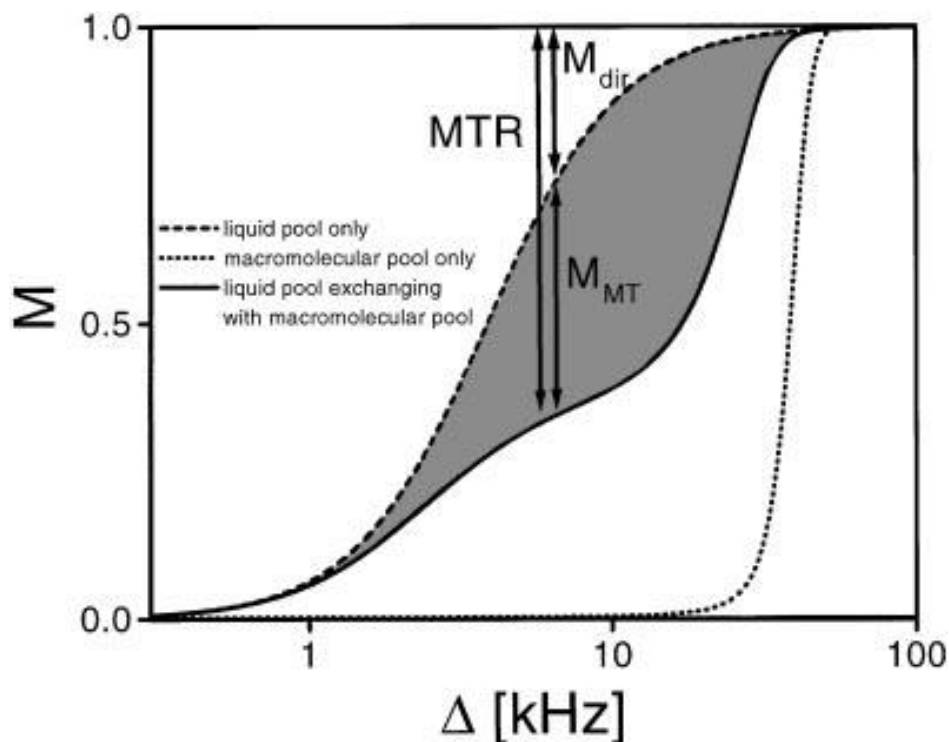


Figure 6.1 : Évolution de la magnétisation longitudinale en fonction de la fréquence off-résonance du pulse de saturation pour les protons libres (« liquid pool ») et les protons liés aux macromolécules (« macromolecular pool ») dans 4% d'agar. L'amplitude du pulse de saturation utilisé est de 0.67 kHz. *Source : R. Henkelman, Stanisz, and Graham (2001)*

Enfin, le MTV présente une variabilité interindividuelle de l'ordre de celle de la FA. Étant donné la différence significative trouvée entre la colonne dorsale et la voie corticospinale, on peut suspecter que le MTV soit, du moins autant, sinon plus spécifique du contenu en myéline que le MTR et que cette variabilité interindividuelle soit due à une variabilité dans la microstructure. Cependant, des sources d'erreurs sont à considérer dans l'estimation du MTV. Tout d'abord, la méthode (purement analytique) utilisée pour estimer le profil de réception ( $B_1^-$ ) n'a pas été validée dans la moelle. Il se peut qu'un biais soit introduit à cette étape, notamment lors de la normalisation de la PD par le CSF car le  $B_1^-$  est estimé uniquement en se basant sur les valeurs dans la moelle et la normalisation est faite après. De plus, la méthode du *Double Angle* utilisée pour estimer le profil de transmission ( $B_1^+$ ) utilise des images acquises avec un profil d'excitation 2D alors que le MTV est estimé à partir d'images FLASH avec un profil d'excitation 3D. Il se peut que de légères erreurs soient introduites au niveau des coupes extrêmes dans la direction inférieur-supérieur, et que cela introduise un biais lors de l'estimation du  $B_1^-$  par la suite.

Néanmoins, cette méthode a été comparée à d'autres méthodes d'estimation de  $B_1^+$ , notamment à la méthode *Actual Flip Angle* qui utilise un profil d'excitation 3D, et les résultats dans la moelle étaient très similaires. Étant donné le long  $T_1$  du CSF, il se peut cependant que l'estimation du  $B_1^+$  dans le CSF ne soit pas précise, entraînant par la suite un biais lors de la normalisation de la PD par le CSF. Mais encore une fois, des validations plus rigoureuses sur des fantômes et des échantillons ex-vivo avec histologie sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives.

Pour terminer, on constate de manière générale que plus la ROI est petite, plus la variabilité interindividuelle augmente. Ceci était attendu étant donné l'augmentation de l'erreur d'estimation de la méthode d'extraction de métrique lorsque la ROI diminue (en termes de volume fractionnel) montrée par validation sur fantôme synthétique (Chapitre 4, Figure 4.6). Il faut rajouter à cela la légère variabilité interindividuelle due au recalage de ces ROIs qui n'est pas tout à fait parfait. L'effet de volume partiel n'est donc pas totalement éradiqué par la méthode. Il est toutefois clairement atténué, ce qui n'est pas fait dans la majorité des études.

### 6.2.3 Sensibilité à l'âge

Selon les études histologiques rapportées au Chapitre 2 (section 2.1.4.1), une perte de fibres myélinisées, notamment de petits diamètres, se produirait lors du vieillissement dans la matière blanche du cerveau, engendrant une atrophie du volume de matière blanche. Dans la moelle, une perte de fibres et une atrophie de matière blanche similaires ont été observées mais non reliées entre elles. Cette perte de fibres fut estimée à 30% maximum ; toute la question est de savoir si elle est détectable par IRM.

Parmi toutes les métriques estimées, seul le MTR a montré une différence significative entre jeunes adultes et adultes âgés sans évidence par ailleurs d'effet de volume partiel (i.e. sans corrélation significative avec la CSA). Étant donné la faible variabilité interindividuelle du MTR suggérant une bonne reproductibilité, ce résultat paraît être la conséquence de la détection d'une différence entre jeunes et âgés dans le contenu en myéline, en accord avec les observations histologiques puisqu'une perte de fibres avec le vieillissement serait également liée à une perte de myéline. Ce résultat est également en accord avec la diminution de MTR observée lors du vieillissement (après la quarantaine) dans la matière blanche du cerveau et le cortex par Ge et al. (2002). C'est la première fois que l'évolution du MTR dans la moelle avec le vieillissement est étudiée et qu'une telle différence entre jeunes et âgés est mise en évidence. Toutefois, si l'on

observe plus attentivement les coefficients de variation interindividuels, on constate qu'ils sont plus élevés chez les adultes âgés. Ceci semble lié au bruit plus accru observé dans les images acquises chez les personnes âgées, sûrement dû à leur inconfort à rester immobile pendant la durée de l'acquisition. On ne peut alors pas exclure l'hypothèse selon laquelle la différence significative trouvée entre jeunes et âgés soit due à une différence de qualité des données.

En ce qui concerne les indices DTI, aucune différence significative entre jeunes et âgés n'a été trouvée. Au vu de la revue de littérature comportant plusieurs études rapportant une diminution (coefficient de corrélation d'environ -0,7) significative de la FA avec le vieillissement, ce résultat est surprenant. On peut noter toutefois que les deux études rapportant une diminution significative de la FA avec le vieillissement à 3T se basent sur une population asiatique dont la morphologie est relativement différente de celle de la population occidentale sur laquelle se base notre étude. La première (K. Wang et al., 2014), montrant une corrélation importante, a utilisé une b-value de  $1000 \text{ s/mm}^2$  et 15 directions sur un scanner GE, et la seconde (Chan et al., 2015), rapportant une corrélation quasi-nulle, a utilisé un b-value de  $600 \text{ s/mm}^2$  et 15 directions avec un champ de vue réduit sur un scanner Philips. Dans le cadre de l'article soumis récemment comparant les techniques de champ de vue réduit et non réduit pour l'estimation des indices DTI selon différentes marques de scanner et différents sites (cf. section 3.3. Publications et activités résultants du présent mémoire), le SNR de notre méthode a été comparé à celui d'autres groupes de recherche utilisant d'autres marques de scanner clinique. Il en est ressorti un SNR dans la moelle plus faible pour notre méthode utilisant un scanner Siemens que pour les autres méthodes (6.94 contre 7.71 avec Philips à Londres et 10.9 avec Philips à Vanderbilt). Pour cette comparaison, il est important de tenir compte du fait que les systèmes Philips avaient un gradient maximal de 60 mT/m contre 40 mT/m pour Siemens, permettant alors un TE plus faible (et donc plus de SNR). La FA étant affectée par la SNR (Farrell et al., 2007), il se peut que le faible SNR soit une explication de l'absence de différence significative de FA entre jeunes et âgés, d'autant plus que cette différence paraît assez faible dans les études citées précédemment.

La CSA ne montre pas non plus de différence significative entre jeunes et âgés contrairement à la majorité des études antérieures (Ishikawa et al., 2003; Kato et al., 2012; Papinutto et al., 2015). Nous ne sommes toutefois pas les premiers à ne pas reporter de différence significative puisque Agosta et al. (2007) ne trouvèrent aucune corrélation entre âge et CSA sur un échantillon (distribué relativement uniformément selon l'âge) de 96 sujets sains âgés de 11 à 70 ans. La CSA

de la moelle a été calculée à partir de la segmentation effectuée par *PropSeg* (B. De Leener, Cohen-Adad, & Kadoury, 2015; Benjamin De Leener et al., 2014) sur l'image anatomique haute résolution pondérée en  $T_2$ . Cependant, cet outil a montré une différence significative entre la CSA estimée à partir d'images avec différents contrastes (pondérées en  $T_1$  ou en  $T_2$ ). De plus, la reproductibilité de la technique n'a pas été évaluée. Il en est de même pour le calcul de la CSA des autres ROIs. Il se peut donc que ces mesures de CSA soient bruitées, empêchant la mise en évidence d'une différence entre les deux groupes.

Enfin, la fraction de volume intracellulaire ( $f_{icvf}$ ) est certes affectée par des effets de volume partiel étant donné sa corrélation significative avec la CSA, néanmoins, elle présente une différence significative notable entre jeunes et âgés, particulièrement dans la matière blanche, et elle suggère une perte de fibres lors du vieillissement dans la WM, les fasciculus gracilis et cuneatus et la voie corticospinale, allant dans le sens des observations histologiques. Cette différence significative se retrouve dans la fraction de volume occupé par les axones (AVF) qui inclut une contribution du MTV (métrique n'ayant pas montré de différence significative entre jeunes et âgés). Étant donnée la faible reproductibilité de l'indice ODI, il est délicat de tirer une conclusion de la différence significative qu'il présente dans la voie corticospinale.

En résumé, le protocole développé a su montrer timidement une sensibilité à la différence de microstructure de la matière blanche entre jeunes adultes et adultes âgés. Le MTR et la  $f_{icvf}$  mettent en évidence une sensibilité à l'âge des sujets. En revanche, les autres métriques ne montrent pas de différence significative et notamment le g-ratio, calculé à partir de  $f_{icvf}$  et du MTV pour estimer la MVF ; probablement qu'une estimation de la MVF par le MTR lors du calcul du g-ratio permettrait de mettre en évidence la différence entre jeunes et âgés.

### 6.3 Directions futures

Le protocole de traitement de données développé est déjà une grande avancée dans le domaine de la quantification automatique de métriques. Beaucoup d'efforts ont déjà été fournis pour l'optimiser, notamment lors de sa validation sur un fantôme synthétique. Seule peut-être la qualité du recalage de l'atlas sur chaque métrique, pour se rapprocher de la perfection et diminuer l'effet de volume partiel, serait une amélioration significative.

En ce qui concerne le côté acquisition, dans la perspective de s'affranchir de tout biais et de tout bruit pouvant affecter les mesures, plusieurs points en revanche sont susceptibles d'améliorer significativement les performances du protocole. Tout d'abord, si on observe le mouvement de la moelle en temps réel grâce, par exemple, aux séquences IRM dynamiques (ou *ciné*), qui permettent d'acquérir de manière très rapide de nombreuses images à différents instants du cycle cardiaque puis de les recombinaer dans un format vidéo, on constate que la respiration et les battements du cœur provoquent un mouvement relativement important de la moelle ainsi que des pulses de CSF que nous ne prenons pas en compte lors de l'acquisition des images FLASH 3D (utilisées pour calculer le MTR, le  $T_1$  et le MTV). En effet, l'acquisition 3D complique énormément la synchronisation avec le rythme cardiaque. Il est donc très probable que les mesures de MTR,  $T_1$  et MTV soient bruitées par les mouvements de la moelle (translations et compressions majoritairement) et par les pulses de CSF engendrant des artéfacts de flux, critiques lors de la normalisation de la PD par le CSF. La synchronisation de ces acquisitions sur le rythme cardiaque diminuerait sûrement le bruit dans les mesures. Par ailleurs, nous avons également noté que le fitting du modèle NODDI était très affecté par les effets de volume partiel. Une solution pourrait être d'augmenter le SNR, par exemple en utilisant des antennes permettant un SNR plus élevé dans la moelle (comme il est fait dans notre laboratoire de recherche dédié à cela), et ainsi de pouvoir réduire la taille des voxels. Comme noté précédemment, une meilleure modélisation du bruit améliorerait également la précision et l'exactitude du fitting.

D'autre part, il est absolument nécessaire d'évaluer la reproductibilité scan-rescan du protocole. Cela signifie répéter à au moins deux instants (rapprochés) distincts le protocole complet avec le même sujet (sortir le sujet du scanner), puis quantifier la différence entre les mesures des deux scans. Ceci doit être fait pour différents sujets de différents âges, gabarits et sexe. En comparant la variabilité inter-scans à la variabilité inter-sujets des mesures, il sera alors possible de déterminer définitivement pour chaque métrique si la variabilité interindividuelle est majoritairement due à du bruit ou à une microstructure du tissu différente. De plus, le protocole doit être validé en l'appliquant, dans un premier temps, à des fantômes imitant la microstructure de la matière blanche (fibres de diamètre de l'ordre du micron entourée d'une gaine de myéline) afin d'investiguer à quel point les métriques obtenues y sont sensibles et de pouvoir calibrer les mesures pour améliorer leur exactitude. Cependant, la fabrication de tels fantômes est loin d'être triviale et c'est pourquoi elle fait actuellement l'objet du travail de notre groupe de recherche.

Dans un second temps, le protocole doit être appliqué à des échantillons de moelle animale et humaine (si possible) ex-vivo puis validé par histologie pour rendre compte de l'exactitude et de la précision des mesures. Toutefois, la mesure histologique du degré de myélinisation du tissu, de la densité de fibres et de leur dispersion est également délicate. En effet, cela nécessite la segmentation des axones et de leur gaine de myéline sur les images histologiques mais étant donné qu'un voxel en IRM contient plusieurs millions d'axones, cela doit être fait de manière automatique. C'est également l'objet du travail de notre groupe de recherche (Tanguy Duval et al., 2015; Stikov, Campbell, et al., 2015).

Enfin, d'autres métriques développées récemment présentent des techniques d'acquisition rapides susceptibles d'entrer dans un temps clinique et pourraient proposer une caractérisation de la microstructure de la matière blanche intéressante. Par exemple, le Transfert de Magnétisation quantitatif, ou *qMT*, résulte en la quantification des différents paramètres contribuant au transfert de magnétisation : la fraction *F* de protons liés à des macromolécules échangeant leur saturation avec les protons libres, le taux d'échange *k* entre les protons libres et liés et les temps de relaxation transverses et longitudinaux de chaque population (R. M. Henkelman et al., 1993; Sled & Pike, 2001). Le MTR incluant ces différentes contributions dont les contrastes peuvent s'annihiler entre eux et masquer la sensibilité à la myéline, les paramètres *qMT* sont supposés être plus spécifiques au contenu en myéline (Schmierer et al., 2007). De plus, A. K. Smith, Dortch, Dethrage, and Smith (2014) ont montré qu'il était possible d'estimer ces paramètres dans la moelle cervicale avec un temps d'acquisition pouvant descendre jusqu'à 7 minutes. Dans le même esprit, le Transfert de Magnétisation inhomogène (*ihMT*) est une métrique récemment développée ayant montré une spécificité à la myéline plus élevée que le MTR et un temps d'acquisition d'environ 8 minutes dans le cerveau à 3T sur un scanner clinique (Varma, Duhamel, de Bazelaire, & Alsop, 2015). En ce qui concerne l'imagerie de diffusion, le tenseur de diffusion kurtosis est un modèle de diffusion récemment développé visant à quantifier la diffusion non-gaussienne des molécules d'eau au sein du tissu (J. Jensen & Helpert, 2003; J. H. Jensen, Helpert, Ramani, Lu, & Kaczynski, 2005). Cette technique est très proche de l'imagerie dans l'espace *q* (Cohen & Assaf, 2002) mais elle requière un temps d'acquisition bien plus court et est moins exigeante en termes de force de gradients magnétiques. Le tenseur de diffusion kurtosis peut donc être estimé à partir des mêmes types de données que celles acquises pour le modèle NODDI (deux shells de *b*-value 700 et 2000 s/mm<sup>2</sup>) sur un scanner clinique. L'Imagerie



de Diffusion Kurtosis (DKI) a montré une plus grande sensibilité aux propriétés microstructurales du tissu nerveux que la DTI (Bar-Shir, Duncan, & Cohen, 2009; Cheung et al., 2009; Hui, Cheung, Qi, & Wu, 2008), particulièrement dans les régions où la diffusion est isotrope (e.g., entrecroisement de fibres), fournissant des informations spécifiques à la direction de diffusion. DKI est donc un modèle qui pourrait apporter des informations supplémentaires utiles pour la caractérisation de la microstructure de la matière blanche.

## CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Ce mémoire propose donc un protocole dédié à l'estimation de métriques IRM quantitatives ou semi-quantitatives dans les voies spinales humaines au niveau cervical à 3T. Ce protocole inclut à la fois un protocole d'acquisition et un protocole de traitement de données qui lui est directement lié, résultant en une estimation, dans chaque voie spinale, de différentes métriques sensibles à la microstructure du tissu nerveux. En particulier, les métriques obtenues ont montré (dans des études antérieures) une sensibilité à des caractéristiques particulières de cette microstructure. Ainsi, le MTR, le  $T_1$  et le MTV sont sensibles au contenu en myéline. Les indices issus du modèle de diffusion NODDI sont supposés, quant à eux, caractériser les volumes occupés par les axones ( $f_{icvf}$ ) et par le CSF ( $f_{iso}$ ) au sein de la matière blanche, ainsi que la dispersion des fibres ( $ODI$ ). En combinant les mesures de contenu en myéline (MVF) à celles de volumes axonal (AVF), il est possible d'estimer le g-ratio, indice spécifique de la myélinisation des fibres. Ces métriques ont également montré une plus grande spécificité que les populaires indices issus du modèle DTI (également mesurés par ce protocole), supposant une diffusion uniquement Gaussienne et manquant de spécificité aux caractéristiques microstructurales distinctes, notamment dans les régions où les fibres s'entrecroisent. Ce protocole permet, en outre, la mesure de l'aire de section axiale de la moelle, de la WM, de la GM et des différentes voies spinales.

L'intérêt majeur offert par ce protocole est son applicabilité en clinique et pour de larges études précliniques multicentriques incluant un grand nombre de sujets. En effet, il respecte les contraintes cliniques (scanner et équipement clinique, temps d'acquisition inférieur à 35 minutes) et permet une estimation des métriques rapide et quasi-automatique. Contrairement à la pratique usuelle, les ROIs ne sont plus dessinées manuellement par un opérateur mais recalées automatiquement sur les métriques depuis un atlas des voies spinales. En plus du temps gagné lors du traitement des données, cette méthode permet de s'affranchir du biais lié à l'opérateur. De plus, la méthode d'estimation utilise des estimateurs tels que l'estimateur des *moindres carrés* ou du *maximum a posteriori*, plus robuste et précis que la moyennes simple des voxels dans la ROI (habituellement utilisée) et permettant, à l'aide des volumes fractionnels définis dans l'atlas, d'atténuer l'effet de volume partiel. Comme l'a montré la validation sur un fantôme synthétique, l'effet du bruit est également réduit. Enfin, ce protocole prend en compte la grande majorité des

sources connues de biais et bruits susceptibles de s'introduire dans la quantification des métriques, notamment lors de l'acquisition (profil de transmission  $B_1^+$ , profil de réception  $B_1^-$ , mouvement de la moelle, courbure de la moelle, variabilité dans la forme de la GM, etc.).

Finalement, étant donné les différences de microstructure du tissu nerveux rapportées par histologie dans la littérature entre la colonne dorsale et la voie corticospinale ainsi qu'entre jeunes et âgés, le protocole développé a été appliqué à une cohorte de 30 sujets sains afin d'évaluer sa sensibilité à la microstructure. L'échantillon étudié se divisait en deux groupes : 16 jeunes adultes (de 21 à 33 ans) et 14 adultes âgés (de 61 à 73 ans). Toutes les métriques ont montré des valeurs en accord avec la littérature. En ce qui concerne la caractérisation du contenu en myéline, le MTR, le MTV et le T1 ont mis en évidence une différence significative (avec un seuil de 0.05) entre la colonne dorsale et la voie corticospinale allant dans le sens des observations histologiques. En revanche, entre jeunes et âgés, seul le MTR a montré une différence significative corroborant les études histologiques et les études en IRM dans le cerveau. À notre connaissance, c'est la première étude portant sur l'effet de l'âge sur le MTR dans la moelle épinière. En ce qui concerne la caractérisation du volume axonal,  $f_{icvf}$  n'a pas montré de différence significative entre colonne dorsale et voie corticospinale mais a montré une diminution significative entre jeunes et âgés dans la moelle et la WM, tel qu'observé par histologie. Toutefois, contrairement au MTR et au MTV, le calcul des indices NODDI est affecté par le bruit et par l'effet de volume partiel, rendant ces métriques peu reproductibles, comme les études antérieures et leur grande variabilité interindividuelle le montrent. Le bruit inclus dans ces métriques se répercute dans l'estimation du g-ratio empêchant une différenciation entre le g-ratio des deux groupes. Par ailleurs, contrairement aux études antérieures, aucun indice DTI n'a montré de différence significative entre jeunes et âgés. Un faible SNR est suspecté en être la cause. Enfin, la faible variabilité interindividuelle du MTR suggère une bonne reproductibilité de la métrique ; ses résultats allant dans le sens des observations histologiques, le MTR semble un bon candidat pour caractériser le contenu en myéline. Cependant, sa sensibilité au design de la séquence de pulses, aux inhomogénéités  $B_1$  et  $B_0$ , au  $T_1$  du tissu et à d'autres facteurs non spécifique du transfert de magnétisation (e.g., effet de saturation direct) font de lui une métrique peu reproductible entre les centres.

Le protocole semble donc sensible à la microstructure même si seul le MTR est sensible à l'âge car il n'est pas prouvé que les différences microstructurales de la matière blanche observées

entre jeunes et âgés par histologie soient détectables par IRM. On ne peut pas exclure non plus que la variabilité interindividuelle plus élevée du MTV et du  $T_1$  reflètent une plus grande spécificité de ces métriques à la différence de microstructure entre les sujets. Ces questions pourront être résolues par une évaluation rigoureuse de la reproductibilité inter-scans du protocole complet ainsi que par sa validation sur des fantômes (pour déterminer plus précisément la spécificité) puis sur des échantillons de moelle ex-vivo avec leur histologie.

Les principaux points sujets à amélioration que l'on peut noter sont tout d'abord la modélisation de la distribution du bruit dans le calcul du modèle NODDI. En effet, le bruit dans les images pondérées en diffusion est modélisé selon une distribution Ricienne, tandis qu'il s'apparente plutôt à une distribution  $\chi$  non centrée. De plus, augmenter le SNR en utilisant des antennes mieux adaptées à l'acquisition du signal dans la moelle que les antennes de cou standards permettrait de diminuer la taille des voxels et donc l'effet de volume partiel qui affecte particulièrement les indices NODDI. Par ailleurs, la validation de la méthode d'estimation du profil de réception pour le calcul du MTV est nécessaire. La méthode de normalisation par le CSF ne nous semble pas non plus optimale étant donné les artefacts de flux présents dans le CSF corrompant le signal. D'une manière générale, synchroniser l'acquisition des images FLASH 3D avec le rythme cardiaque permettrait probablement de limiter le bruit dans les mesures de MTR, MTV et  $T_1$ . Pour terminer, en ce qui concerne la méthode d'estimation des métriques, améliorer la qualité du recalage automatique des ROIs de l'atlas sur les métriques pour atteindre systématiquement la perfection permettrait de diminuer les effets de volume partiel qui persistent dans l'estimation. Cependant, ces points ne sont bien évidemment pas triviaux à résoudre.

Quoiqu'il en soit, la réalisation de ce projet ouvre grand la voie à des études précliniques multicentriques incluant un grand nombre de sujets, dans la perspective de faire entrer dans la routine clinique de nouvelles métriques d'IRM quantitative. Montrer la reproductibilité de ces métriques entre les centres permettrait de mettre en place des biomarqueurs spécifiques aux caractéristiques microstructurales de la matière blanche et de suivre plus précisément, par exemple, l'évolution de lésions au cours du traitement de maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaque.

## RÉFÉRENCES

- Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S., & Zaidel, E. (1992). Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain research*, 598(1), 154-161. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90179-D](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(92)90179-D)
- Agosta, F., Laganà, M., Valsasina, P., Sala, S., Dall'Occchio, L., Sormani, M. P., . . . Filippi, M. (2007). Evidence for cervical cord tissue disorganisation with aging by diffusion tensor MRI. *NeuroImage*, 36(3), 728-735. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.048>
- Aja-Fernández, S., Tristán-Vega, A., & Hoge, W. S. (2011). Statistical noise analysis in GRAPPA using a parametrized noncentral Chi approximation model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(4), 1195-1206. doi:10.1002/mrm.22701
- Arnell, N. (1936). UNTERSUCHUNG ÜBER DIE DICKE DES ACHSENZYLINDERS UND DER MARKSCHEIDE IN NICHT FIXIERTEN SPINALNER VEN DES MENSCHEN UND DES HUNDES SOWIE ÜBER DEN EINFLUSS VON FORMALINFIXIERUNG, PARAFFINEINBETTUNG UND AG-IMPRÄGNIE-RUNG AUF DIESELBE. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 11(1), 5-47. doi:10.1111/j.1600-0447.1936.tb09244.x
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839-851. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Asman, A. J., Bryan, F. W., Smith, S. A., Reich, D. S., & Landman, B. A. (2014). Groupwise multi-atlas segmentation of the spinal cord's internal structure. *Med Image Anal*, 18(3), 460-471. doi:10.1016/j.media.2014.01.003
- Assaf, Y., & Basser, P. J. (2005). Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *NeuroImage*, 27(1), 48-58. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.042>
- Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y., & Basser, P. J. (2008). Axciliber: A method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(6), 1347-1354. doi:10.1002/mrm.21577
- Assaf, Y., Freidlin, R. Z., Rohde, G. K., & Basser, P. J. (2004). New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(5), 965-978. doi:10.1002/mrm.20274
- Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., & Gee, J. C. (2008a). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*, 12(1), 26-41. doi:10.1016/j.media.2007.06.004
- Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., & Gee, J. C. (2008b). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1), 26-41. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image

- registration. *NeuroImage*, 54(3), 2033-2044.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- Bar-Shir, A., Duncan, I. D., & Cohen, Y. (2009). QSI and DTI of excised brains of the myelin-deficient rat. *NeuroImage*, 48(1), 109-116.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.019>
- Barrick, T. R., Charlton, R. A., Clark, C. A., & Markus, H. S. (2010). White matter structural decline in normal ageing: A prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 51(2), 565-577.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.033>
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 435-455. doi:10.1002/nbm.782
- Beaulieu, C. (2009). The biological basis of diffusion anisotropy. *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*, 106-123.
- Berry, I., Barker, G. J., Barkhof, F., Campi, A., Dousset, V., Franconi, J.-M., . . . Tofts, P. S. (1999). A multicenter measurement of magnetization transfer ratio in normal white matter. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 9(3), 441-446. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199903)9:3<441::AID-JMRI12>3.0.CO;2-R
- Berthold, C. H., Nilsson, I., & Rydmark, M. (1983). Axon diameter and myelin sheath thickness in nerve fibres of the ventral spinal root of the seventh lumbar nerve of the adult and developing cat. *Journal of Anatomy*, 136(Pt 3), 483-508. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1171896/>
- Bjartmar, C., & Trapp, B. D. (2001). Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Current Opinion in Neurology*, 14(3), 271-278. Retrieved from [http://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2001/06000/Axonal\\_and\\_neuronal\\_degeneration\\_in\\_multiple.3.aspx](http://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2001/06000/Axonal_and_neuronal_degeneration_in_multiple.3.aspx)
- Bosma, R. L., & Stroman, P. W. (2012). Characterization of DTI Indices in the Cervical, Thoracic, and Lumbar Spinal Cord in Healthy Humans. *Radiology Research and Practice*, 2012, 7. doi:10.1155/2012/143705
- Bot, J. C. J., Blezer, E. L. A., Kamphorst, W., Nijeholt, G. J. L. à., Ader, H. J., Castelijns, J. A., . . . Barkhof, F. (2004). The Spinal Cord in Multiple Sclerosis: Relationship of High-Spatial-Resolution Quantitative MR Imaging Findings to Histopathologic Results. *Radiology*, 233(2), 531-540. doi:doi:10.1148/radiol.2332031572
- Bottomley, P. A., & Ouwerkerk, R. (1994). The Dual-Angle Method for Fast, Sensitive T1 Measurement in Vivo with Low-Angle Adiabatic Pulses. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 104(2), 159-167. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/jmrb.1994.1070>
- Brander, A., Koskinen, E., Luoto, T. M., Hakulinen, U., Helminen, M., Savilahti, S., . . . Öhman, J. (2014). Diffusion tensor imaging of the cervical spinal cord in healthy adult population: normative values and measurement reproducibility at 3T MRI. *Acta Radiologica*, 55(4), 478-485. doi:10.1177/0284185113499752

- Brösamle, C., & Schwab, M. (2000). Ipsilateral, ventral corticospinal tract of the adult rat: Ultrastructure, myelination and synaptic connections. *Journal of Neurocytology*, 29(7), 499-507. doi:10.1023/A:1007297712821
- Brown, L., Jr. (1971). Projections and termination of the corticospinal tract in rodents. *Experimental brain research*, 13(4), 432-450. doi:10.1007/BF00234340
- Cadotte, D. W., Cadotte, A., Cohen-Adad, J., Fleet, D., Livne, M., Wilson, J. R., . . . Fehlings, M. G. (2015). Characterizing the Location of Spinal and Vertebral Levels in the Human Cervical Spinal Cord. *American Journal of Neuroradiology*, 36(4), 803-810. doi:10.3174/ajnr.A4192
- Carr, H. Y., & Purcell, E. M. (1954). Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review*, 94(3), 630-638. Retrieved from <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.94.630>
- Cerghet, M., Skoff, R. P., Bessert, D., Zhang, Z., Mullins, C., & Ghandour, M. S. (2006). Proliferation and death of oligodendrocytes and myelin proteins are differentially regulated in male and female rodents. *The Journal of neuroscience*, 26(5), 1439-1447.
- Chan, T.-Y., Li, X., Mak, K.-C., Cheung, J.-y., Luk, K.-K., & Hu, Y. (2015). Normal values of cervical spinal cord diffusion tensor in young and middle-aged healthy Chinese. *European Spine Journal*, 24(12), 2991-2998. doi:10.1007/s00586-015-4144-2
- Charil, A., Caputo, D., Cavarretta, R., Sormani, M. P., Ferrante, P., & Filippi, M. (2006). Cervical cord magnetization transfer ratio and clinical changes over 18 months in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a preliminary study. *Mult Scler*, 12(5), 662-665. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=17086915](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17086915)
- Chatzopoulou, E., Miguez, A., Savvaki, M., Levasseur, G., Muzerelle, A., Muriel, M.-P., . . . Gaspar, P. (2008). Structural requirement of TAG-1 for retinal ganglion cell axons and myelin in the mouse optic nerve. *The Journal of neuroscience*, 28(30), 7624-7636.
- Chen, M., Carass, A., Oh, J., Nair, G., Pham, D. L., Reich, D. S., & Prince, J. L. (2013). Automatic magnetic resonance spinal cord segmentation with topology constraints for variable fields of view. *NeuroImage*, 83, 1051-1062. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.060>
- Cheung, M. M., Hui, E. S., Chan, K. C., Helpert, J. A., Qi, L., & Wu, E. X. (2009). Does diffusion kurtosis imaging lead to better neural tissue characterization? A rodent brain maturation study. *NeuroImage*, 45(2), 386-392. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.018>
- Ciccarelli, O., Wheeler-Kingshott, C. A., McLean, M. A., Cercignani, M., Wimpey, K., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2007). Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. *Brain*, 130(Pt 8), 2220-2231. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17664178](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17664178)

- Clare, S., & Jezzard, P. (2001). Rapid T1 mapping using multislice echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(4), 630-634. doi:10.1002/mrm.1085
- Coffey, C., Wilkinson, W., Parashos, L., Soady, S., Sullivan, R., Patterson, L., . . . Djang, W. (1992). Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain A cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42(3), 527-527.
- Cohen-Adad, J., Benali, H., Hoge, R. D., & Rossignol, S. (2008). In vivo DTI of the healthy and injured cat spinal cord at high spatial and angular resolution. *Neuroimage*, 40(2), 685-697. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18201909](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18201909)
- Cohen-Adad, J., De Leener, B., Benhamou, M., Cadotte, D., Fleet, D., Cadotte, A., . . . Fonov, V. (2014). Spinal Cord Toolbox: an open-source framework for processing spinal cord MRI data. *Proceedings of the 20th Annual Meeting of OHBM, Hamburg, Germany*, 3633.
- Cohen-Adad, J., Descoteaux, M., Rossignol, S., Hoge, R. D., Deriche, R., & Benali, H. (2008). Detection of multiple pathways in the spinal cord using q-ball imaging. *NeuroImage*, 42(2), 739-749. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.243>
- Cohen-Adad, J., El Mendili, M. M., Lehericy, S., Pradat, P. F., Blanche, S., Rossignol, S., & Benali, H. (2011). Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. *NeuroImage*, 55(3), 1024-1033. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.089>
- Cohen-Adad, J., Lévy, S., & Avants, B. (2015). *Slice-by-slice regularized registration for spinal cord MRI: SliceReg* Paper presented at the ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition, Toronto, Canada.
- Cohen-Adad, J., Mendili, M.-M. E., Morizot-Koutlidis, R., Lehericy, S., Meininger, V., Blanche, S., . . . Pradat, P.-F. (2013). Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(1), 30-38. doi:10.3109/17482968.2012.701308
- Cohen-Adad, J., Samson, R. S., Schneider, T., Smith, A. K., Benhamou, M., Leveque, G., . . . Wheeler-Kingshott, C. A. M. (2014). Multisite DTI of the spinal cord with integrated template and white matter atlas processing pipeline. *Proceedings of the 22th Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy*, 1727.
- Cohen-Adad, J., & Wheeler-Kingshott, C. (2014). *Quantitative MRI of the spinal cord*: Academic Press.
- Cohen, Y., & Assaf, Y. (2002). High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRS and MRI in neuronal tissues – a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 516-542. doi:10.1002/nbm.778
- Collins, C. M., & Smith, M. B. (2001). Signal-to-noise ratio and absorbed power as functions of main magnetic field strength, and definition of “90°” RF pulse for the head in the birdcage coil. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(4), 684-691. doi:10.1002/mrm.1091



- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D Intersubject Registration of MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 18(2), 192-205. Retrieved from [http://journals.lww.com/jcat/Fulltext/1994/03000/Automatic\\_3D\\_Intersubject\\_Registration\\_of\\_MR.5.aspx](http://journals.lww.com/jcat/Fulltext/1994/03000/Automatic_3D_Intersubject_Registration_of_MR.5.aspx)
- Danielsen, E. R., & Henriksen, O. (1994). Absolute quantitative proton NMR spectroscopy based on the amplitude of the local water suppression pulse. Quantification of brain water and metabolites. *NMR in Biomedicine*, 7(7), 311-318. doi:10.1002/nbm.1940070704
- de Campos, D., Heck, L., Jotz, G., & Xavier, L. (2014). Degree of myelination (g-ratio) of the human recurrent laryngeal nerve. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(5), 1277-1281. doi:10.1007/s00405-013-2690-y
- De Leener, B., Cohen-Adad, J., & Kadoury, S. (2015). Automatic Segmentation of the Spinal Cord and Spinal Canal Coupled With Vertebral Labeling. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 34(8), 1705-1718. doi:10.1109/TMI.2015.2437192
- De Leener, B., Kadoury, S., & Cohen-Adad, J. (2014). Robust, accurate and fast automatic segmentation of the spinal cord. *NeuroImage*, 98, 528-536. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.051>
- De Leener, B., Roux, A., Taso, M., Callot, V., & Cohen-Adad, J. (2015). Spinal cord gray and white matter segmentation using atlas deformation. *Proceedings of the 23th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada*, 4424.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Dijkers, M., Bryce, T., & Zanca, J. (2009). Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Res Dev*, 46(1), 13-29.
- Donaldson, H. H., & Hoke, G. W. (1905). On the areas of the axis cylinder and medullary sheath as seen in cross sections of the spinal nerves of vertebrates. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*, 15(1), 1-16.
- Dula, A. N., Gochberg, D. F., Valentine, H. L., Valentine, W. M., & Does, M. D. (2010). Multiexponential T2, magnetization transfer, and quantitative histology in white matter tracts of rat spinal cord. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(4), 902-909. doi:10.1002/mrm.22267
- Duval, T., Lévy, S., Stikov, N., Mezer, A., Witzel, T., Keil, B., . . . Cohen-Adad, J. (2015). *In vivo mapping of myelin g-ratio in the human spinal cord*. Paper presented at the ISMRM 23rd Annual Meeting, Toronto, Canada.
- Duval, T., McNab, J. A., Setsompop, K., Witzel, T., Schneider, T., Huang, S. Y., . . . Cohen-Adad, J. (2015). In vivo mapping of human spinal cord microstructure at 300 mT/m. *NeuroImage*, 118, 494-507. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.038>

- Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., & Büchel, C. (2009). Direct Evidence for Spinal Cord Involvement in Placebo Analgesia. *Science*, 326(5951), 404-404. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/326/5951/404.abstract>
- El Mendili, M. M., Cohen-Adad, J., Pelegrini-Issac, M., Rossignol, S., Morizot-Koutlidis, R., Marchand-Pauvert, V., . . . Pradat, P. F. (2014). Multi-parametric spinal cord MRI as potential progression marker in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE*, 9(4), e95516. doi:10.1371/journal.pone.0095516
- Engelbrecht, V., Rassek, M., Preiss, S., Wald, C., & Mödder, U. (1998). Age-dependent changes in magnetization transfer contrast of white matter in the pediatric brain. *American Journal of Neuroradiology*, 19(10), 1923-1929. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/19/10/1923.abstract>
- Ernst, T., Kreis, R., & Ross, B. D. (1993). Absolute Quantitation of Water and Metabolites in the Human Brain. I. Compartments and Water. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 102(1), 1-8. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/jmrb.1993.1055>
- Evangelou, N., Konz, D., Esiri, M. M., Smith, S., Palace, J., & Matthews, P. M. (2000). Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain*, 123(9), 1845-1849. doi:10.1093/brain/123.9.1845
- Farace, P., Pontalti, R., Cristoforetti, L., Antolini, R., & Scarpa, M. (1997). An automated method for mapping human tissue permittivities by MRI in hyperthermia treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 42(11), 2159. Retrieved from <http://stacks.iop.org/0031-9155/42/i=11/a=011>
- Farrell, J. A. D., Landman, B. A., Jones, C. K., Smith, S. A., Prince, J. L., van Zijl, P. C. M., & Mori, S. (2007). Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(3), 756-767. doi:10.1002/jmri.21053
- Fernández-Seara, M. A., Song, H. K., & Wehrli, F. W. (2001). Trabecular bone volume fraction mapping by low-resolution MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(1), 103-113. doi:10.1002/mrm.1165
- Filippi, M., Campi, A., Dousset, V., Baratti, C., Martinelli, V., Canal, N., . . . Comi, G. (1995). A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*, 45(3), 478-482.
- Finsterbusch, J. (2009). High-resolution diffusion tensor imaging with inner field-of-view EPI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(4), 987-993. doi:10.1002/jmri.21717
- Firmin, L., Field, P., Maier, M. A., Kraskov, A., Kirkwood, P. A., Nakajima, K., . . . Glickstein, M. (2014). Axon diameters and conduction velocities in the macaque pyramidal tract. *Journal of Neurophysiology*, 112(6), 1229-1240. doi:10.1152/jn.00720.2013
- Fonov, V. S., Le Troter, A., Taso, M., De Leener, B., Lévêque, G., Benhamou, M., . . . Cohen-Adad, J. (2014). Framework for integrated MRI average of the spinal cord white and gray matter: The MNI-Poly-AMU template. *NeuroImage*, 102, Part 2, 817-827. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.057>

- Fradet, L., Arnoux, P. J., Ranjeva, J. P., Petit, Y., & Callot, V. (2014). Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*, 39(4), E262-269. doi:10.1097/BRS.000000000000125
- Fram, E. K., Herfkens, R. J., Johnson, G. A., Glover, G. H., Karis, J. P., Shimakawa, A., . . . Pelc, N. J. (1987). Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 5(3), 201-208. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0730-725X\(87\)90021-X](http://dx.doi.org/10.1016/0730-725X(87)90021-X)
- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome.
- Fukunaga, M., Li, T.-Q., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Shmueli, K., Yao, B., . . . Duyn, J. H. (2010). Layer-specific variation of iron content in cerebral cortex as a source of MRI contrast. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(8), 3834-3839. doi:10.1073/pnas.0911177107
- Ganter, C. (2006). Steady state of gradient echo sequences with radiofrequency phase cycling: Analytical solution, contrast enhancement with partial spoiling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(1), 98-107. doi:10.1002/mrm.20736
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., Van Der Walt, S., Descoteaux, M., & Nimmo-Smith, I. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8. doi:10.3389/fninf.2014.00008
- Gasser, H. S., & Grundfest, H. (1939). AXON DIAMETERS IN RELATION TO THE SPIKE DIMENSIONS AND THE CONDUCTION VELOCITY IN MAMMALIAN A FIBERS. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*, 127(2), 393-414. Retrieved from <http://ajplegacy.physiology.org/ajplegacy/127/2/393.full.pdf>
- Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J., & Kolson, D. L. (2002). Age-Related Total Gray Matter and White Matter Changes in Normal Adult Brain. Part II: Quantitative Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 23(8), 1334-1341. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/23/8/1334.abstract>
- Gelman, N., Ewing, J. R., Gorell, J. M., Spickler, E. M., & Solomon, E. G. (2001). Interregional variation of longitudinal relaxation rates in human brain at 3.0 T: Relation to estimated iron and water contents. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(1), 71-79. doi:10.1002/1522-2594(200101)45:1<71::AID-MRM1011>3.0.CO;2-2
- Gillespie, M. J., & Stein, R. B. (1983). The relationship between axon diameter, myelin thickness and conduction velocity during atrophy of mammalian peripheral nerves. *Brain research*, 259(1), 41-56. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)91065-X](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(83)91065-X)
- Goldberg, T. E., Gold, J. M., Coppola, R., & Weinberger, D. R. (1997). Unnatural practices, unspeakable actions: a study of delayed auditory feedback in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154(6), 858-860.
- Gorgels, T. G. M. F., De Kort, E. J. M., Van Aanholt, H. T. H., & Nieuwenhuys, R. (1989). A quantitative analysis of the development of the pyramidal tract in the cervical spinal cord in the rat. *Anatomy and Embryology*, 179(4), 377-385. doi:10.1007/BF00305064

- Grussu, F., Schneider, T., Zhang, H., Alexander, D. C., & Wheeler-Kingshott, C. A. M. (2015). Neurite orientation dispersion and density imaging of the healthy cervical spinal cord in vivo. *NeuroImage*, 111, 590-601. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.045>
- Gullapalli, J., Krejza, J., & Schwartz, E. D. (2006). In vivo DTI evaluation of white matter tracts in rat spinal cord. *J Magn Reson Imaging*, 24(1), 231-234. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16767707](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16767707)
- Gutteridge, S., Ramanathan, C., & Bowtell, R. (2002). Mapping the absolute value of M0 using dipolar field effects. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(5), 871-879. doi:10.1002/mrm.10142
- Haacke, E. M., Brown, R., Thompson, M., & Venkatesan, R. Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design. 1999. *New York: A John Wiley and Sons*.
- Hagmann, P., Jonasson, L., Maeder, P., Thiran, J.-P., Wedeen, V. J., & Meuli, R. (2006). Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *RadioGraphics*, 26(suppl\_1), S205-S223. doi:doi:10.1148/rg.26si065510
- Hatazawa, J. U. N., Ito, M., Yamaura, H., & Matsuzawa, T. (1982). Sex Difference in Brain Atrophy During Aging: A Quantitative Study with Computed Tomography. *Journal of the American Geriatrics Society*, 30(4), 235-239. doi:10.1111/j.1532-5415.1982.tb07092.x
- Helms, G. (2000). A precise and user-independent quantification technique for regional comparison of single volume proton MR spectroscopy of the human brain. *NMR in Biomedicine*, 13(7), 398-406. doi:10.1002/1099-1492(200011)13:7<398::AID-NBM660>3.0.CO;2-W
- Helms, G., Dathe, H., & Dechent, P. (2008). Quantitative FLASH MRI at 3T using a rational approximation of the Ernst equation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(3), 667-672. doi:10.1002/mrm.21542
- Helms, G., Dathe, H., Kallenberg, K., & Dechent, P. (2008). High-resolution maps of magnetization transfer with inherent correction for RF inhomogeneity and T1 relaxation obtained from 3D FLASH MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), 1396-1407. doi:10.1002/mrm.21732
- Henkelman, R., Stanisz, G., & Graham, S. (2001). Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR in Biomedicine*, 14(2), 57-64.
- Henkelman, R. M., Huang, X., Xiang, Q.-S., Stanisz, G. J., Swanson, S. D., & Bronskill, M. J. (1993). Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magnetic Resonance in Medicine*, 29(6), 759-766. doi:10.1002/mrm.1910290607
- Heule, R., Ganter, C., & Bieri, O. (2015). Variable flip angle T1 mapping in the human brain with reduced t2 sensitivity using fast radiofrequency-spoiled gradient echo imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, n/a-n/a. doi:10.1002/mrm.25668
- Hickman, S. J., Hadjiprocopis, A., Coulon, O., Miller, D. H., & Barker, G. J. (2004). Cervical spinal cord MTR histogram analysis in multiple sclerosis using a 3D acquisition and a B-

- spline active surface segmentation technique. *Magn Reson Imaging*, 22(6), 891-895. doi:10.1016/j.mri.2004.01.056
- Hirsch, B. (2009). Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. *JAMA*, 301(17), 1825-1831. doi:10.1001/jama.2009.594
- Hsu, J.-L., Leemans, A., Bai, C.-H., Lee, C.-H., Tsai, Y.-F., Chiu, H.-C., & Chen, W.-H. (2008). Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: A diffusion tensor imaging study. *NeuroImage*, 39(2), 566-577. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.017>
- Hui, E. S., Cheung, M. M., Qi, L., & Wu, E. X. (2008). Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *NeuroImage*, 42(1), 122-134. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.237>
- Iannucci, G., Rovaris, M., Giacomotti, L., Comi, G., & Filippi, M. (2001). Correlation of Multiple Sclerosis Measures Derived from T2-Weighted, T1-Weighted, Magnetization Transfer, and Diffusion Tensor MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1462-1467. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/22/8/1462.abstract>
- Ibrahim, T. S., Lee, R., Baertlein, B. A., Abduljalil, A. M., Zhu, H., & Robitaille, P.-M. L. (2001). Effect of RF coil excitation on field inhomogeneity at ultra high fields: a field optimized TEM resonator. *Magnetic Resonance Imaging*, 19(10), 1339-1347. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(01\)00404-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(01)00404-0)
- Ishikawa, M., Matsumoto, M., Fujimura, Y., Chiba, K., & Toyama, Y. (2003). Changes of cervical spinal cord and cervical spinal canal with age in asymptomatic subjects. *Spinal Cord*, 41(3), 159-163. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3101375>
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*, 17(2), 825-841. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
- Jensen, J., & Helpert, J. (2003). *Quantifying non-Gaussian water diffusion by means of pulsed-field-gradient MRI*. Paper presented at the Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM.
- Jensen, J. H., Helpert, J. A., Ramani, A., Lu, H., & Kaczynski, K. (2005). Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6), 1432-1440. doi:10.1002/mrm.20508
- Joosten, E. A. J., & Gribnau, A. A. M. (1988). Unmyelinated corticospinal axons in adult rat pyramidal tract. An electron microscopic tracer study. *Brain research*, 459(1), 173-177. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90300-9](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(88)90300-9)
- Kameyama, T., Hashizume, Y., & Sobue, G. (1996). Morphologic features of the normal human cadaveric spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*, 21(11), 1285-1290. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8725917](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8725917)
- Kato, F., Yukawa, Y., Suda, K., Yamagata, M., & Ueta, T. (2012). Normal morphology, age-related changes and abnormal findings of the cervical spine. Part II: magnetic resonance



- imaging of over 1,200 asymptomatic subjects. *European Spine Journal*, 21(8), 1499-1507. doi:10.1007/s00586-012-2176-4
- Kent, J. T., & Mardia, K. V. (1988). Spatial Classification Using Fuzzy Membership Models. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 10(5), 659-671.
- Klawiter, E. C., Schmidt, R. E., Trinkaus, K., Liang, H. F., Budde, M. D., Naismith, R. T., . . . Benzinger, T. L. (2011). Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords. *Neuroimage*, 55(4), 1454-1460. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.007
- Koenig, S. H., & Brown, R. D. (1984). Determinants of Proton Relaxation Rates in Tissue. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1(4), 437-449. doi:10.1002/mrm.1910010404
- Korb, J.-P., & Bryant, R. G. (2002). Magnetic field dependence of proton spin-lattice relaxation times. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(1), 21-26. doi:10.1002/mrm.10185
- Kucharczyk, W., Macdonald, P. M., Stanisz, G. J., & Henkelman, R. M. (1994). Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebrospines and pH. *Radiology*, 192(2), 521-529. doi:doi:10.1148/radiology.192.2.8029426
- Labadie, C., Lee, J.-H., Rooney, W. D., Jarchow, S., Aubert-Frécon, M., Springer, C. S., & Möller, H. E. (2014). Myelin water mapping by spatially regularized longitudinal relaxographic imaging at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(1), 375-387. doi:10.1002/mrm.24670
- Landman, B. A., Farrell, J. A. D., Jones, C. K., Smith, S. A., Prince, J. L., & Mori, S. (2007). Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T. *NeuroImage*, 36(4), 1123-1138. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.056>
- Laule, C., Vavasour, I. M., Kolind, S. H., Li, D. K. B., Traboulsee, T. L., Moore, G. R. W., & MacKay, A. L. (2007). Magnetic Resonance Imaging of Myelin. *Neurotherapeutics*, 4(3), 460-484. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.004>
- Leary, S. M., & Thompson, A. J. (2003). Interferon beta-1a in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 206(2), 215-216. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00350-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00350-7)
- Leenen, L., Meek, J., Posthuma, P., & Nieuwenhuys, R. (1985). A detailed morphometrical analysis of the pyramidal tract of the rat. *Brain research*, 359(1), 65-80.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain and Cognition*, 72(1), 46-55. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.008>
- Lévy, S., Benhamou, M., Naaman, C., Rainville, P., Callot, V., & Cohen-Adad, J. (2015). White matter atlas of the human spinal cord with estimation of partial volume effect. *NeuroImage*, 119, 262-271. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.040>
- Lichy, M. P., Wietek, B. M., Mugler, J. P. I., Horger, W., Menzel, M. I., Anastasiadis, A., . . . Schlemmer, H.-P. (2005). Magnetic Resonance Imaging of the Body Trunk Using a Single-Slab, 3-Dimensional, T2-weighted Turbo-Spin-Echo Sequence With High Sampling Efficiency (SPACE) for High Spatial Resolution Imaging: Initial Clinical Experiences. *Investigative Radiology*, 40(12), 754-760. Retrieved from

[http://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2005/12000/Magnetic\\_Resonance\\_Imaging\\_of\\_the\\_Body\\_Trunk\\_Using.2.aspx](http://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2005/12000/Magnetic_Resonance_Imaging_of_the_Body_Trunk_Using.2.aspx)

- Likitjaroen, Y., Meindl, T., Friese, U., Wagner, M., Buerger, K., Hampel, H., & Teipel, S. J. (2012). Longitudinal changes of fractional anisotropy in Alzheimer's disease patients treated with galantamine: a 12-month randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(4), 341-350. doi:10.1007/s00406-011-0234-2
- Lindberg, P. G., Feydy, A., & Maier, M. A. (2010). White matter organization in cervical spinal cord relates differently to age and control of grip force in healthy subjects. *J Neurosci*, 30(11), 4102-4109. doi:10.1523/JNEUROSCI.5529-09.2010
- Look, D. C., & Locker, D. R. (1970). Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Review of Scientific Instruments*, 41(2), 250-251. doi:doi:<http://dx.doi.org/10.1063/1.1684482>
- Lovas, G., Szilágyi, N., Majtényi, K., Palkovits, M., & Komoly, S. (2000). Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*, 123(2), 308-317. doi:10.1093/brain/123.2.308
- Lutti, A., Hutton, C., Finsterbusch, J., Helms, G., & Weiskopf, N. (2010). Optimization and validation of methods for mapping of the radiofrequency transmit field at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(1), 229-238. doi:10.1002/mrm.22421
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2013). *Human Anatomy & Physiology Ninth Edition*.
- Martin. (2015). *Next-Generation MRI of the Human Spinal Cord: Quantitative Imaging Biomarkers for Cervical Spondylotic Myelopathy (CSM)*. Paper presented at the Proc. 31th Annual Meeting of The Congress of Neurological Surgeons, New Orleans, Louisiana.
- Mezer, A., Yeatman, J. D., Stikov, N., Kay, K. N., Cho, N.-J., Dougherty, R. F., . . . Wandell, B. A. (2013). Quantifying the local tissue volume and composition in individual brains with magnetic resonance imaging. *Nat Med*, 19(12), 1667-1672. doi:10.1038/nm.3390  
<http://www.nature.com/nm/journal/v19/n12/abs/nm.3390.html#supplementary-information>
- Moore, J. W., Joyner, R. W., Brill, M. H., Waxman, S. D., & Najar-Joa, M. (1978). Simulations of conduction in uniform myelinated fibers. Relative sensitivity to changes in nodal and internodal parameters. *Biophysical journal*, 21(2), 147-160.
- Mortelliti, A. J., Malmgren, L. T., & Gacek, R. R. (1990). ULtrastructural changes with age in the human superior laryngeal nerve. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 116(9), 1062-1069. doi:10.1001/archotol.1990.01870090078013
- Mossahebi, P. (2013). *Quantitative Magnetization Transfer Imaging: Theory and Applications*. THE UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON.
- Mottershead, J. P., Schmierer, K., Clemence, M., Thornton, J. S., Scaravilli, F., Barker, G. J., . . . Miller, D. H. High field MRI correlates of myelincontent and axonal density in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 250(11), 1293-1301. doi:10.1007/s00415-003-0192-3
- Nakanishi, R., Goto, J., Ezure, H., Motoura, H., Ayabe, S.-i., & Atsumi, T. (2004). Morphometric Analyses of Axons in the Human Lateral Corticospinal Tract: Cervical/Lumbar Level

- Comparison and Relation to the Ageing Process. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 81(1), 1-4. doi:10.2535/ofaj.81.1
- Narayana, P., Grill, R., Chacko, T., & Vang, R. (2004). Endogenous recovery of injured spinal cord: longitudinal in vivo magnetic resonance imaging. *J. Neurosci. Res.*, 78(5), 749-759. doi:10.1002/jnr.20275
- Neeb, H., Ermer, V., Stocker, T., & Shah, N. J. (2008). Fast quantitative mapping of absolute water content with full brain coverage. *NeuroImage*, 42(3), 1094-1109.
- Neeb, H., Zilles, K., & Shah, N. J. (2006). A new method for fast quantitative mapping of absolute water content in vivo. *NeuroImage*, 31(3), 1156-1168. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.063>
- Ni, H., Kavcic, V., Zhu, T., Ekholm, S., & Zhong, J. (2006). Effects of Number of Diffusion Gradient Directions on Derived Diffusion Tensor Imaging Indices in Human Brain. *American Journal of Neuroradiology*, 27(8), 1776-1781. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/27/8/1776.abstract>
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & van Huijzen, C. (2008). Topography of spinal cord, brain stem and cerebellum. *The Human Central Nervous System*, 177-245.
- Norton, W. T., & Autilio, L. A. (1966). THE LIPID COMPOSITION OF PURIFIED BOVINE BRAIN MYELIN\*. *Journal of Neurochemistry*, 13(4), 213-222. doi:10.1111/j.1471-4159.1966.tb06794.x
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13), 938-952. doi:doi:10.1056/NEJM200009283431307
- Ogg, R. J., & Steen, R. G. (1998). Age-related changes in Brain T1 are correlated with iron concentration. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(5), 749-753. doi:10.1002/mrm.1910400516
- Oh, J., Saidha, S., Chen, M., Smith, S. A., Prince, J., Jones, C., . . . Calabresi, P. A. (2013). Spinal cord quantitative MRI discriminates between disability levels in multiple sclerosis. *Neurology*, 80(6), 540-547. doi:10.1212/WNL.0b013e31828154c5
- Ohnishi, A., O'Brien, P. C., Okazaki, H., & Dyck, P. J. (1976). Morphometry of myelinated fibers of fasciculus gracilis of man. *Journal of the Neurological Sciences*, 27(2), 163-172. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(76\)90058-7](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(76)90058-7)
- Olejnik, S., & Algina, J. (2000). Measures of Effect Size for Comparative Studies: Applications, Interpretations, and Limitations. *Contemp Educ Psychol*, 25(3), 241-286. doi:10.1006/ceps.2000.1040
- Onu, M., Gervai, P., Cohen-Adad, J., Lawrence, J., Kornelsen, J., Tomanek, B., & Sbotto-Frankenstein, U. N. (2010). Human cervical spinal cord funiculi: Investigation with magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(4), 829-837. doi:10.1002/jmri.22101
- Panos P. Fatouros, & Anthony Marmarou. (1999). Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *Journal of Neurosurgery*, 90(1), 109-115. doi:doi:10.3171/jns.1999.90.1.0109



- Papinutto, N., Schlaeger, R., Panara, V., Zhu, A. H., Caverzasi, E., Stern, W. A., . . . Henry, R. G. (2015). Age, Gender and Normalization Covariates for Spinal Cord Gray Matter and Total Cross-Sectional Areas at Cervical and Thoracic Levels: A 2D Phase Sensitive Inversion Recovery Imaging Study. *PloS one*, 10(3), e0118576.
- Passe, T. J., Rajagopalan, P., Tupler, L. A., Byrum, C. E., Macfall, J. R., & Krishnan, K. R. R. (1997). Age and sex effects on brain morphology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(8), 1231-1237. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846\(97\)00160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846(97)00160-7)
- Paty, D., Oger, J., Kastrukoff, L., Hashimoto, S., Hooge, J., Eisen, A., . . . Brandeys, V. (1988). MRI in the diagnosis of MS A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38(2), 180-180.
- Paus, T. (2010). Growth of white matter in the adolescent brain: Myelin or axon? *Brain and Cognition*, 72(1), 26-35. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.002>
- Paus, T., & Toro, R. (2009). Could sex differences in white matter be explained by g ratio? *Frontiers in neuroanatomy*, 3.
- Paxinos, G., & Mai, J. K. (2004). *The human nervous system*: Academic Press.
- Péran, P., Hagberg, G., Luccichenti, G., Cherubini, A., Brainovich, V., Celsis, P., . . . Sabatini, U. (2007). Voxel-based analysis of R2\* maps in the healthy human brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(6), 1413-1420. doi:10.1002/jmri.21204
- Perrin, J. S., Hervé, P.-Y., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., . . . Paus, T. (2008). Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor. *The Journal of neuroscience*, 28(38), 9519-9524.
- Perrin, J. S., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L., . . . Paus, T. (2009). Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *NeuroImage*, 45(4), 1055-1066. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.023>
- Pesaresi, M., Soon-Shiong, R., French, L., Kaplan, D. R., Miller, F. D., & Paus, T. (2015). Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens. *NeuroImage*, 115, 191-201. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.048>
- Peterson, B., Maunz, R., Pitts, N., & Mackel, R. (1975). Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons. *Experimental brain research*, 23(4), 333-351.
- Pipe, J. G. (1999). Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(5), 963-969. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199911)42:5<963::AID-MRM17>3.0.CO;2-L
- Preibisch, C., & Deichmann, R. (2009). Influence of RF spoiling on the stability and accuracy of T1 mapping based on spoiled FLASH with varying flip angles. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(1), 125-135. doi:10.1002/mrm.21776
- Pritchard, T. C., & Alloway, K. D. (1999). *Spinal Cord and Peripheral Nerves Medical neuroscience*: Hayes Barton Press.
- Qian, W., Chan, Q., Mak, H., Zhang, Z., Anthony, M.-P., Yau, K. K.-W., . . . Kim, M. (2011). Quantitative assessment of the cervical spinal cord damage in neuromyelitis optica using

- diffusion tensor imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*, 33(6), 1312-1320. doi:10.1002/jmri.22575
- Raff, M. C., Whitmore, A. V., & Finn, J. T. (2002). Axonal Self-Destruction and Neurodegeneration. *Science*, 296(5569), 868-871. doi:10.1126/science.1068613
- Rooney, W. D., Johnson, G., Li, X., Cohen, E. R., Kim, S.-G., Ugurbil, K., & Springer, C. S. (2007). Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal  $^1\text{H}_2\text{O}$  relaxation in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(2), 308-318. doi:10.1002/mrm.21122
- Rushton, W. (1951). A theory of the effects of fibre size in medullated nerve. *The Journal of Physiology*, 115(1), 101-122.
- Sacolick, L. I., Wiesinger, F., Hancu, I., & Vogel, M. W. (2010). B1 mapping by Bloch-Siegert shift. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(5), 1315-1322. doi:10.1002/mrm.22357
- Samson, R. S., Ciccarelli, O., Kachramanoglou, C., Brightman, L., Lutti, A., Thomas, D. L., . . . Wheeler-Kingshott, C. A. M. (2013). Tissue- and column-specific measurements from multi-parameter mapping of the human cervical spinal cord at 3 T. *NMR in Biomedicine*, 26(12), 1823-1830. doi:10.1002/nbm.3022
- Sanders, F. K. (1948). The Thickness of the Myelin Sheaths of Normal and Regenerating Peripheral Nerve Fibres. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 135(880), 323-357. doi:10.1098/rspb.1948.0015
- Schmid, M. R., Pfirrmann, C. W. A., Koch, P., Zanetti, M., Kuehn, B., & Hodler, J. (2005). Imaging of Patellar Cartilage with a 2D Multiple-Echo Data Image Combination Sequence. *American Journal of Roentgenology*, 184(6), 1744-1748. doi:10.2214/ajr.184.6.01841744
- Schmierer, K., Scaravilli, F., Altmann, D. R., Barker, G. J., & Miller, D. H. (2004). Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Annals of Neurology*, 56(3), 407-415. doi:10.1002/ana.20202
- Schmierer, K., Tozer, D. J., Scaravilli, F., Altmann, D. R., Barker, G. J., Tofts, P. S., & Miller, D. H. (2007). Quantitative magnetization transfer imaging in postmortem multiple sclerosis brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(1), 41-51. doi:10.1002/jmri.20984
- Schmithorst, V. J., Holland, S. K., & Dardzinski, B. J. (2008). Developmental differences in white matter architecture between boys and girls. *Human Brain Mapping*, 29(6), 696-710. doi:10.1002/hbm.20431
- Schmitt, F. O., & Bear, R. S. (1937). The optical properties of vertebrate nerve axons as related to fiber size. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 9(2), 261-273. doi:10.1002/jcp.1030090209
- Siegel, A., & Sapru, H. N. (2006). *Essential neuroscience*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sigmund, E. E., Suero, G. A., Hu, C., McGorty, K., Sodickson, D. K., Wiggins, G. C., & Helpert, J. A. (2012). High-resolution human cervical spinal cord imaging at 7 T. *NMR Biomed*, 25(7), 891-899. doi:10.1002/nbm.1809

- Sled, J. G., & Pike, G. B. (2000). Correction for B1 and B0 variations in quantitative T2 measurements using MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(4), 589-593. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(200004)43:4<589::AID-MRM14>3.0.CO;2-2
- Sled, J. G., & Pike, G. B. (2001). Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties in vivo using MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(5), 923-931. doi:10.1002/mrm.1278
- Smith, A. K., Dortch, R. D., Dethrage, L. M., & Smith, S. A. (2014). Rapid, high-resolution quantitative magnetization transfer MRI of the human spinal cord. *NeuroImage*, 95, 106-116. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.005>
- Smith, S. A., Edden, R. A. E., Farrell, J. A. D., Barker, P. B., & Van Zijl, P. C. M. (2008). Measurement of T1 and T2 in the cervical spinal cord at 3 tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(1), 213-219. doi:10.1002/mrm.21596
- Smith, S. A., Golay, X., Fatemi, A., Jones, C. K., Raymond, G. V., Moser, H. W., & van Zijl, P. C. (2005). Magnetization transfer weighted imaging in the upper cervical spinal cord using cerebrospinal fluid as intersubject normalization reference (MTCSF imaging). *Magn Reson Med*, 54(1), 201-206. doi:10.1002/mrm.20553
- Smith, S. A., Jones, C. K., Gifford, A., Belegu, V., Chodkowski, B., Farrell, J. A. D., . . . Van Zijl, P. C. M. (2010). Reproducibility of tract-specific magnetization transfer and diffusion tensor imaging in the cervical spinal cord at 3 tesla. *NMR Biomed*, 23(2), 207-217. doi:10.1002/nbm.1447
- Snell, R. S. (2010). *Clinical Neuroanatomy*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Sparks, D. L., Lue, L.-F., Martin, T. A., & Rogers, J. (2000). Neural tract tracing using Di-I: a review and a new method to make fast Di-I faster in human brain. *Journal of Neuroscience Methods*, 103(1), 3-10. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0270\(00\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0270(00)00291-0)
- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, Expert Consult - 40th Edition*.
- Standring, S. (2008). Spinal cord: internal organization. *Gray's Anatomy, 40th Edition*, 257-274.
- Stanisz, G. J. (2015). Magnetisation Transfer Basics [Educational course]. Toronto: ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition.
- Steen, R. G., Reddick, W. E., & Ogg, R. J. (2000). More than meets the eye: significant regional heterogeneity in human cortical T1☆. *Magnetic Resonance Imaging*, 18(4), 361-368. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(00\)00123-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(00)00123-5)
- Stikov, N., Boudreau, M., Levesque, I. R., Tardif, C. L., Barral, J. K., & Pike, G. B. (2015). On the accuracy of T1 mapping: Searching for common ground. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2), 514-522. doi:10.1002/mrm.25135
- Stikov, N., Campbell, J. S. W., Stroh, T., Lavelée, M., Frey, S., Novek, J., . . . Pike, G. B. (2015). In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 118, 397-405. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.023>

- Stikov, N., Perry, L. M., Mezer, A., Rykhlevskaia, E., Wandell, B. A., Pauly, J. M., & Dougherty, R. F. (2011). Bound pool fractions complement diffusion measures to describe white matter micro and macrostructure. *NeuroImage*, 54(2), 1112-1121. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.068>
- Stroman, P. W., Figley, C. R., & Cahill, C. M. (2008). Spatial normalization, bulk motion correction and coregistration for functional magnetic resonance imaging of the human cervical spinal cord and brainstem. *Magnetic Resonance Imaging*, 26(6), 809-814. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.038>
- Stroman, P. W., Wheeler-Kingshott, C., Bacon, M., Schwab, J. M., Bosma, R., Brooks, J., . . . Tracey, I. (2014). The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Methods. *Neuroimage*, 84(C), 1070-1081. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.124>
- Stüber, C., Morawski, M., Schäfer, A., Labadie, C., Wähnert, M., Leuze, C., . . . Turner, R. (2014). Myelin and iron concentration in the human brain: A quantitative study of MRI contrast. *NeuroImage*, 93, Part 1, 95-106. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.02.026>
- Takeda, S., & Matsuzawa, T. (1985). Age-Related Brain Atrophy: A Study With Computed Tomography. *Journal of Gerontology*, 40(2), 159-163. doi:10.1093/geronj/40.2.159
- Tang, Y., Nyengaard, J. R., Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. G. (1997). Age-Induced White Matter Changes in the Human Brain: A Stereological Investigation. *Neurobiology of Aging*, 18(6), 609-615. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00155-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00155-3)
- Taso, M., Girard, O., Duhamel, G., Le Troter, A., Feiweier, T., Guye, M., . . . Callot, V. (2015). Regional and age-related variations of the healthy spinal cord structure assessed by multimodal MRI. *Proceedings of the 23th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada*, 681.
- Taso, M., Le Troter, A., Sdika, M., Cohen-Adad, J., Arnoux, P. J., Guye, M., . . . Callot, V. (2015). A reliable spatially normalized template of the human spinal cord - Applications to automated white matter/gray matter segmentation and Tensor-Based Morphometry (TBM) mapping of gray matter alterations occurring with age. *Neuroimage*, (in press).
- Taso, M., Le Troter, A., Sdika, M., Fonov, V. S., Cohen-Adad, J., Guye, M., . . . Callot, V. (2014). *Validation of a 2D spinal cord probabilistic atlas. Application to FA measurement and VBM study of the GM atrophy occurring with age.* Paper presented at the Proceedings of the 22nd Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy.
- Taso, M., Le Troter, A., Sdika, M., Ranjeva, J.-P., Guye, M., Bernard, M., & Callot, V. (2014). Construction of an in vivo human spinal cord atlas based on high-resolution MR images at cervical and thoracic levels: preliminary results. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 27(3), 257-267. doi:10.1007/s10334-013-0403-6
- Teipel, S. J., Meindl, T., Wagner, M., Stieltjes, B., Reuter, S., Hauenstein, K.-H., . . . Hampel, H. (2009). Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: a DTI follow-up study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 22(2), 507-522.
- Teipel, S. J., Reuter, S., Stieltjes, B., Acosta-Cabronero, J., Ernemann, U., Fellgiebel, A., . . . Hampel, H. (2011). Multicenter stability of diffusion tensor imaging measures: A

- European clinical and physical phantom study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(3), 363-371. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.05.012>
- Terao, S.-i., Sobue, G., Hashizume, Y., Shimada, N., & Mitsuma, T. (1994). Age-related changes of the myelinated fibers in the human corticospinal tract: a quantitative analysis. *Acta Neuropathologica*, 88(2), 137-142. doi:10.1007/BF00294506
- Tiago, R., Pontes, P., & do Brasil, O. C. (2007). Age-related changes in human laryngeal nerves. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 136(5), 747-751. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2006.11.054>
- Tofts, P. (2005). *Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease*: John Wiley & Sons.
- Tofts, P. S., Silver, N. C., Barker, G. J., & Gass, A. (2005). Object strength – an accurate measure for small objects that is insensitive to partial volume effects. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 18(3), 162-169. doi:10.1007/s10334-005-0106-8
- Tozer, D., Yiannakas, M. C., Kearney, H., & Wheeler-Kingshott, C. A. (2012). *Cervical spinal cord template of healthy controls using high-resolution axial gradient echo imaging*. Paper presented at the Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM, Melbourne, Australia.
- Tustison, N. J., & Avants, B. B. (2013). Explicit B-spline regularization in diffeomorphic image registration. *Front Neuroinform*, 7, 39. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=24409140](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=24409140)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870320/pdf/fninf-07-00039.pdf>
- Varma, G., Duhamel, G., de Bazelaire, C., & Alsop, D. C. (2015). Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines: A potential marker for myelin. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2), 614-622. doi:10.1002/mrm.25174
- Volz, S., Nöth, U., & Deichmann, R. (2012). Correction of systematic errors in quantitative proton density mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68(1), 74-85. doi:10.1002/mrm.23206
- Volz, S., Nöth, U., Rotarska-Jagiela, A., & Deichmann, R. (2010). A fast B1-mapping method for the correction and normalization of magnetization transfer ratio maps at 3 T. *NeuroImage*, 49(4), 3015-3026. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.054>
- Vymazal, J., Hajek, M., Patronas, N., Giedd, J. N., Bulte, J., Baumgarner, C., . . . Brooks, R. A. (1994). The quantitative relation between T1-weighted and T2-weighted MRI of normal gray matter and iron concentration. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 5(5), 554-560.
- Wang, K., Song, Q., Zhang, F., Chen, Z., Hou, C., Tang, Y., . . . Shen, H. (2014). Age-related changes of the diffusion tensor imaging parameters of the normal cervical spinal cord. *European Journal of Radiology*, 83(12), 2196-2202. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.010>

- Wang, Y., Adamson, C., Yuan, W., Altabe, M., Rajagopal, A., Byars, A. W., & Holland, S. K. (2012). Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain research*, 1478, 1-15. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.08.038>
- Wansapura, J. P., Holland, S. K., Dunn, R. S., & Ball, W. S. (1999). NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 9(4), 531-538. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199904)9:4<531::AID-JMRI4>3.0.CO;2-L
- Warntjes, J. B. M., Dahlqvist, O., & Lundberg, P. (2007). Novel method for rapid, simultaneous T1, T\*2, and proton density quantification. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(3), 528-537. doi:10.1002/mrm.21165
- Watson, C., Paxinos, G., & Kayalioglu, G. (2009). *The spinal cord: a Christopher and Dana Reeve Foundation text and atlas*: Academic press.
- Weber Li, K. A., Chen, Y., Wang, X., Kahnt, T., & Parrish, T. B. (2016). Lateralization of cervical spinal cord activity during an isometric upper extremity motor task with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 125, 233-243. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.014>
- Wehrli, F. W., BREGER, R. K., MacFALL, J. R., DANIELS, D. L., HAUGHTON, V. M., CHARLES, H. C., & WILLIAMS, A. L. (1985). Quantification of Contrast in Clinical MR Brain Imaging at High Magnetic Field. *Investigative Radiology*, 20(4), 360-369. Retrieved from [http://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/1985/07000/Quantification\\_of\\_Contrast\\_in\\_Clinical\\_MR\\_Brain.5.aspx](http://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/1985/07000/Quantification_of_Contrast_in_Clinical_MR_Brain.5.aspx)
- Weiskopf, N., Lutti, A., Helms, G., Novak, M., Ashburner, J., & Hutton, C. (2011). Unified segmentation based correction of R1 brain maps for RF transmit field inhomogeneities (UNICORT). *NeuroImage*, 54(3), 2116-2124. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.023>
- Weiskopf, N., Suckling, J., Williams, G., Correia, M. M., Inkster, B., Tait, R., . . . Lutti, A. (2013). Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD\*, MT, and R2\* at 3T: a multi-center validation. *Frontiers in neuroscience*, 7.
- Wheeler-Kingshott, C. A., Stroman, P. W., Schwab, J. M., Bacon, M., Bosma, R., Brooks, J., . . . Tracey, I. (2014). The current state-of-the-art of spinal cord imaging: applications. *Neuroimage*, 84, 1082-1093. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.014
- Wheeler-Kingshott, C. A. M., Hickman, S. J., Parker, G. J. M., Ciccarelli, O., Symms, M. R., Miller, D. H., & Barker, G. J. (2002). Investigating Cervical Spinal Cord Structure Using Axial Diffusion Tensor Imaging. *NeuroImage*, 16(1), 93-102. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.1022>
- Whittall, K. P., Mackay, A. L., Graeb, D. A., Nugent, R. A., Li, D. K. B., & Paty, D. W. (1997). In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(1), 34-43. doi:10.1002/mrm.1910370107
- Wolff, S. D., & Balaban, R. S. (1989). Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 10(1), 135-144. doi:10.1002/mrm.1910100113



- Xu, J., Shimony, J. S., Klawiter, E. C., Snyder, A. Z., Trinkaus, K., Naismith, R. T., . . . Song, S.-K. (2013). Improved in vivo diffusion tensor imaging of human cervical spinal cord. *NeuroImage*, 67, 64-76. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.014>
- Yang, S., Li, C., Zhang, W., Wang, W., & Tang, Y. (2008). Sex differences in the white matter and myelinated nerve fibers of Long-Evans rats. *Brain research*, 1216, 16-23. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.052>
- Yap, Q., Teh, I., Fusar-Poli, P., Sum, M., Kuswanto, C., & Sim, K. (2013). Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of Neural Transmission*, 120(9), 1369-1395. doi:10.1007/s00702-013-0971-7
- Yendiki, A., Panneck, P., Srinivasan, P., Stevens, A., Zollei, L., Augustinack, J., . . . Fischl, B. (2011). Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform*, 5, 23. doi:10.3389/fninf.2011.00023
- Yiannakas, M. C., Kearney, H., Samson, R. S., Chard, D. T., Ciccarelli, O., Miller, D. H., & Wheeler-Kingshott, C. A. M. (2012). Feasibility of grey matter and white matter segmentation of the upper cervical cord in vivo: A pilot study with application to magnetisation transfer measurements. *Neuroimage*, 63(3), 1054-1059. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.07.048
- Zhang, C., Zhou, M., Shiraishi, N., & Goto, N. (1996). Morphometric Analysis of Age-related Changes in the Human Cervical Spinal Cord. *The Showa University Journal of Medical Sciences*, 8(1), 29-38. doi:10.15369/sujms1989.8.29
- Zhang, H., Hubbard, P. L., Parker, G. J. M., & Alexander, D. C. (2011). Axon diameter mapping in the presence of orientation dispersion with diffusion MRI. *NeuroImage*, 56(3), 1301-1315. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.084>
- Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*, 61(4), 1000-1016. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>
- Zhou, M., Goto, N., Goto, J., Moriyama, H., & He, H.-J. (2000). Gender Dimorphism of Axons in the Human Lateral Corticospinal Tract. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 77(1), 21-27. doi:10.2535/ofaj1936.77.1\_21

## **ANNEXE A – EFFET DU SEXE SUR LA MICROSTRUCTURE DE LA MATIÈRE BLANCHE (REVUE DE LA LITTÉRATURE)**

### **A.1 Études histologiques**

Peu d'études portant sur la microstructure de la matière blanche dans la moelle épinière humaine en fonction du sexe existent à ce jour. Dans le corps calleux humain, aucun effet significatif du sexe sur la densité (ou le nombre) de fibres ne ressortit (Aboitiz, Scheibel, Fisher, & Zaidel, 1992). En revanche, chez le rat, Yang, Li, Zhang, Wang, and Tang (2008) étudièrent les effets liés au sexe et à l'âge dans le cerveau : chez le jeune, le volume de matière blanche, le volume des fibres nerveuses myélinisées et le volume occupé par les gaines de myéline dans la matière blanche étaient significativement plus grands chez le mâle que chez la femelle. À l'inverse, chez le rat adulte, ces caractéristiques étaient inférieures chez le mâle. L'atrophie de la matière blanche lors du vieillissement serait donc plus rapide chez le mâle que chez la femelle. Aucun effet significatif du sexe ne fut mis en évidence concernant la longueur totale des fibres myélinisées ou le diamètre moyen des fibres myélinisées. Cependant, il est connu que l'augmentation du volume de la matière blanche lors de l'adolescence est plus accrue chez les mâles que chez les femelles (Lenroot & Giedd, 2010; Passe et al., 1997), néanmoins les mécanismes sous-jacents sont encore méconnus. Récemment, Pesaresi et al. (2015) étudièrent les effets du sexe et de la testostérone sur la maturation et le développement du cerveau chez le jeune rat. Il ressortit de cette étude que, dans le corps calleux, les mâles ont un diamètre axonal moyen et un g-ratio plus grand que les femelles, et qu'effectivement, le retrait de testostérone (par castration) diminue le diamètre axonal et le g-ratio.

Dans la moelle épinière, Zhou, Goto, Goto, Moriyama, and He (2000) étudièrent les axones de la voie corticospinale latérale chez 24 hommes et 13 femmes au niveau L1. Aucune différence importante liée au sexe ne ressortit concernant la forme transverse de la matière blanche ou de la matière grise. Le nombre total d'axones ainsi que l'aire totale occupée par les axones étaient supérieurs chez les hommes bien que les différences n'étaient pas significatives. En revanche, l'aire axonale moyenne et le diamètre axonal moyen étaient significativement plus grands chez les hommes que chez les femmes. De plus, suivant l'âge, certaines différences



homme/femme furent également remarquées : l'aire totale, l'aire moyenne et le diamètre moyen des axones étaient significativement réduits avec l'âge chez les hommes tandis que seule l'aire totale des axones était significativement réduite chez les femmes. Selon l'étude de Cerghet et al. (2006) dans le cerveau et la moelle cervicale du rongeur, les mâles présenteraient une plus grande quantité d'oligodendrocytes (cellules responsables de la myélinisation de la matière blanche) et de protéines basiques de la myéline (protéines les plus représentées dans la gaine de myéline) que les femelles, suggérant ainsi une plus grande myélinisation du système nerveux central chez les mâles. Ces observations d'un diamètre axonal moyen supérieur chez les mâles furent corroborées dans l'étude de Campos, Heck, Jotz, and Xavier (2014) sur le nerf laryngé récurrent. Cette étude sur 7 femmes (moyenne d'âge : 75.71 +/- 7.83) et 7 hommes (moyenne d'âge : 71.14 +/- 8.07) a rapporté chez les hommes un diamètre axonal, un diamètre de fibre myélinisée et un g-ratio plus grand, ce dernier résultat contredisant en revanche l'hypothèse de plus grande myélinisation chez les hommes que chez les femmes.

Il est donc difficile de tirer des résultats fiables des études histologiques en ce qui concerne l'effet du sexe, d'autant plus que ce dernier est lié à l'âge. Cependant, la tendance qui ressortirait serait un volume de matière blanche et un diamètre axonal moyen plus grand, un contenu en myéline plus élevé et un g-ratio plus faible, mais une démyélinisation et une perte axonale avec l'âge plus accrue chez les hommes que chez les femmes.

## A.2 Études IRM

Pour la définition de chaque métrique IRM citée dans ce paragraphe (FA, MD, RD, AD, MTR) et pour plus de détails concernant la caractérisation du tissu qu'apporte chacune d'elle, veuillez vous reporter à la section 2.3.

Dans une analyse globale du cerveau humain, Hsu et al. (2008) ne trouvèrent pas de corrélation significative de l'anisotropie fractionnelle (FA) avec le sexe mais ils trouvèrent une diffusivité moyenne (MD) significativement plus grande chez les hommes que chez les femmes. En outre, l'étude de Y. Wang et al. (2012) s'est attachée à montrer qu'il est possible de détecter une différence de développement du cerveau pendant l'adolescence entre les garçons et les filles par imagerie par tenseur de diffusion (DTI). Cependant, la plupart des études DTI dans le cerveau trouvent des différences liées au sexe dépendamment de la région étudiée (Schmithorst, Holland,

& Dardzinski, 2008). Ceci peut s'expliquer par des différentes trajectoires de développement du cerveau selon le sexe mais probablement aussi par des différences selon les régions dans le nombre de fibres s'entrecroisant (qui serait plus grand chez les femmes) et biaisant l'estimation du tenseur de diffusion. Ces observations sont difficilement extrapolables à la moelle épinière; la principale région dont la structure pourrait être assimilée à la moelle épinière de par son organisation similaire en fibres parallèles est le corps calleux. En effet, Schmithorst et al. (2008) trouvèrent une FA plus élevée chez les filles adolescentes dans le splenium du corps calleux; de plus, une MD plus élevée chez les garçons adolescents a été rapportée dans la voie corticospinale (toujours au niveau du cerveau).

Une étude de Jennifer S Perrin et al. (2008) sur 204 filles et 204 garçons montre que durant l'adolescence le volume de matière blanche augmente de manière bien plus accrue chez les garçons que chez les filles. Selon les auteurs, ceci est dû à la différence de quantité de testostérone. Cependant, le ratio de transfert de magnétisation (MTR) diminuant avec l'âge seulement chez les garçons, il semblerait que cette augmentation de volume ne soit pas liée à une myélinisation plus accrue ; les auteurs spéculent que la testostérone augmente le diamètre axonal et non l'épaisseur de la gaine de myéline. Ces mêmes auteurs préciseront cette hypothèse dans une étude ultérieure (J. S. Perrin et al., 2009) en spéculant que les mécanismes sous-jacents à cette augmentation de volume de la matière blanche implique principalement une augmentation du diamètre axonal dû à l'âge chez les garçons et une myélinisation accrue chez les filles. En effet, selon Paus and Toro (2009), du fait d'une plus grande quantité de testostérone, le cerveau mâle contiendrait plus de fibres de gros diamètre ayant un plus grand g-ratio et s'éloignant ainsi de la vitesse optimale de conduction.

Enfin, Ishikawa et al. (2003) rapportent une aire de section axiale (CSA) significativement plus grande chez les hommes que chez les femmes à tout âge, excepté à l'adolescence. De même, les résultats de Kato et al. (2012) montrent une CSA moyenne plus faible chez les femmes que chez les hommes, tout âge confondu. Ces résultats sont corroborés par Papinutto et al. (2015) qui relèvent une CSA significativement plus petite chez les femmes pour la moelle épinière et la matière grise aux niveaux C2, C3, T9 et T10. Une tendance vers une aire de section axiale de la matière blanche plus petite chez les femmes est observée mais aucune différence significative n'est mise en évidence.

Au regard de la littérature, on peut donc retenir un plus grand volume de matière blanche chez les hommes et une diminution plus accrue du MTR chez les hommes avec l'âge dans le cerveau. Dans la moelle, les hommes présenteraient également une plus grande CSA. À noter également qu'aucune étude investiguant la différence homme/femme par la mesure de métrique IRM liée à la microstructure n'a été menée dans la moelle épinière.