

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DÉVELOPPEMENT ET UTILISATION DE MODÈLES INTÉGRANT LA
STRUCTURE ANATOMIQUE DE LA TÊTE EN IMAGERIE OPTIQUE

LOUIS GAGNON
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
AOÛT 2008



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-46050-4

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-46050-4

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

DÉVELOPPEMENT ET UTILISATION DE MODÈLES INTÉGRANT LA
STRUCTURE ANATOMIQUE DE LA TÊTE EN IMAGERIE OPTIQUE

présenté par: GAGNON Louis

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

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

Mme. BOUDOUX Caroline, Ph.D., présidente

M. LESAGE Frédéric, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. HOGUE Rick, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. BOAS David, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. LINA Jean-Marc, Ph.D., membre

Je dédie ce travail à la mémoire de
ma marraine Céliane et de mon grand-père parternel qui ont quitté avant que je ne puisse
achever ce travail.

REMERCIEMENTS

Ce mémoire rassemble les travaux effectués à l'École Polytechnique de Montréal et à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal sous la direction des professeurs Frédéric Lesage, Rick Hoge et David Boas.

Ce projet n'aurait pu se réaliser sans l'aide et les efforts de nombreuses personnes. Je tiens dans un premier temps à remercier le professeur Frédéric Lesage pour la supervision de ce projet. Sa confiance et ses encouragements furent très appréciés et ses conseils ont permis de garder la bonne direction tout au long du projet. Je le remercie également pour le temps qu'il a investi en corrigeant divers documents lors de mon projet. Je veux également remercier le professeur Rick Hoge pour m'avoir initié aux techniques d'imagerie par résonance magnétique et avoir supervisé ce projet en tant que codirecteur.

Je veux remercier nos collaborateurs du MGH à Boston. En premier lieu, le professeur David Boas qui malgré l'éloignement, a su contribuer à la direction de ces travaux d'une façon remarquable. Ses encouragements constants tout au long du projet m'ont permis de persévérer dans les moments où les résultats semblaient inaccessibles. Je remercie également le Dre. Juliette Selb pour son appui lors de l'utilisation du TRS et pour l'aide à la rédaction d'un article et d'un poster. Merci également au professeur Ted Huppert, maintenant à l'Université de Pittsburgh, pour ses conseils et ses idées innovatrices ainsi que pour avoir partagé ses programmes d'analyse. Je remercie également les Dr. Maria-Angela Franceschini, Stefan Carp et Nadège Roche-Labarbe pour des discussions enrichissantes.

Je tiens également à remercier Mathieu Dehaes, étudiant au doctorat, pour sa très grande générosité et sa patience des plus remarquables. Ses conseils et ses explications ont été très appréciés au cours de la réalisation de ce projet. Je remercie également Claudine Gauthier pour avoir rendu ces expériences possibles et pour son aide lors de la rédaction de divers documents. Un gros merci à Michèle Desjardins pour son aide lors des expériences et pour m'avoir prêté quelques-uns de ses programmes lors de l'analyse

des données. Je remercie de plus Ronan Quelever pour son aide avec les séquences IRM. Merci également à tous mes collègues avec qui j'ai partagé de très beaux moments tout au long de ma maîtrise : Jean, Carl, les trois Nicolas, les deux Simon, Marie, Aurélie et Maxime. Je remercie aussi les étudiantes du laboratoire et le professeur Louis Bherer pour leur aide et pour avoir donné de leur temps dans ce projet.

Je remercie finalement le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada ainsi que le Fond de Recherche en Santé du Québec pour le support financier pendant mes études.

RÉSUMÉ

L'imagerie optique (IO) est une technique récente qui utilise la lumière dans le proche infrarouge. Elle permet de mesurer les changements physiologiques sur la surface du cortex lors de l'activité cérébrale. L'IO possède une excellente résolution temporelle mais sa précision spatiale laisse à désirer en raison de la nature diffuse de la propagation de la lumière dans les tissus. Cette technique offre l'avantage de mesurer l'hémoglobine oxygénée (HbO) et désoxygénée (HbR) comparativement à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui ne mesure que le HbR. Ceci fait de l'IO une excellente candidate afin de calibrer le signal mesuré en IRM et ainsi de distinguer les composantes métaboliques et vasculaires du signal. Il est cependant très difficile de quantifier les changements survenus dans le cortex en analysant les données de l'IO en raison de l'effet de volume partiel important. Cet effet cause une sous-estimation des mesures et entraîne des erreurs dans l'interprétation des résultats.

Ce projet se proposait d'améliorer cet aspect en considérant la structure en couches des tissus cérébraux dans un modèle théorique, lors de l'analyse des données. Ce modèle fut appliqué à la spectroscopie résolue en temps de vol (TRS) ainsi qu'à la spectroscopie de corrélation diffuse (DCS) qui sont deux techniques différentes d'imagerie optique. La première permet de déterminer les propriétés optiques du milieu alors que la seconde permet de mesurer les variations de débit dans les tissus. Dans les deux cas, l'utilisation d'un modèle théorique à deux couches a permis d'améliorer la précision des résultats lors de l'analyse. La méthode a été utilisée en TRS sur des données *in vivo* pour mesurer les concentrations d'hémoglobine au repos dans le cerveau. Dans le cas de la DCS, des simulations ont confirmé l'efficacité de la technique et des données expérimentales prises sur un fantôme sont venues confirmer la faisabilité de celle-ci.

ABSTRACT

By using near-infrared light, optical imaging (OI) is a recent technique that enables the measurements of physiological changes in cerebral cortex during brain activation. Its main advantage is its high temporal resolution but its major drawback is the low spatial resolution achieved due to the diffusive nature of photon propagation in tissue. OI has the advantage of measuring both oxy- (HbO) and deoxy-hemoglobin (HbR) compared to magnetic resonance imaging (MRI) which only measures HbR. This makes OI an excellent candidate to calibrate the MRI signal and thus separate the vascular from the metabolic components. However, the quantification of the changes that happen in cortex is hard to achieve due to partial volume error. This effect causes an under-estimation on the measurements and introduces errors during the analysis.

The main goal of this project was to improve this aspect by considering the layered structure of the head in the analytical model during data analysis. We applied the technique to time-resolved spectroscopy (TRS) and to diffuse correlation spectroscopy (DCS) which are two different OI techniques. The first one enables the measurements of absolute optical properties of the medium while the second informs about the changes in flow in the tissue. In both cases, a two-layered model improved the results obtained. We applied the model on *in vivo* TRS measurements to extract the absolute hemoglobin concentrations in the brain. Monte Carlo simulations showed that this model improves the precision of DCS and experimental measurements done on a phantom confirmed that this technique works experimentally.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iv
REMERCIEMENTS	v
RÉSUMÉ	vii
ABSTRACT	viii
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES FIGURES	xiv
LISTE DES NOTATIONS ET DES SYMBOLES	xviii
LISTE DES TABLEAUX	xx
LISTE DES ANNEXES	xxi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 PHYSIOLOGIE	7
1.1 Activité cérébrale	7
1.1.1 Réponse hémodynamique	7
1.1.2 Imagerie directe et indirecte	8
1.1.3 Couplage neurovasculaire	10
1.2 Organisation structurale	11
1.2.1 Structure cérébrale	12
1.2.2 Structure des vaisseaux sanguins	14
1.2.3 Impact sur l'imagerie optique	16

CHAPITRE 2	THÉORIE	17
2.1	L'imagerie Optique Diffuse	18
2.1.1	Principes généraux	18
2.1.2	La loi de Beer-Lambert	19
2.1.3	Diffusion lumineuse	23
2.1.4	Équations de transport des photons	24
2.1.5	Approximation de diffusion	27
2.1.6	Condition de Robin	30
2.1.7	Approche perturbative et problème inverse	31
2.2	Spectroscopie résolue en temps de vol	33
2.2.1	Principes généraux	33
2.2.2	Milieu homogène	34
2.2.3	Milieu à deux couches	38
2.3	Spectroscopie de corrélation diffuse	42
2.3.1	Principes généraux	42
2.3.2	Cohérence de la lumière	43
2.3.3	Interférence et tavelures	44
2.3.4	Diffusion par des particules en mouvement	44
2.3.5	Mesure de la cohérence	46
2.3.6	Modèle analytique homogène	46
2.3.7	Solution pour un à deux couches	50
2.3.8	Mesure expérimentale	52
CHAPITRE 3	MÉTHODOLOGIE	54
3.1	Spectroscopie résolue en temps de vol	54
3.1.1	Appareillage	54
3.1.2	Expérimentation	57
3.2	Spectroscopie de corrélation diffuse	57

3.2.1	Appareillage	57
3.2.2	Expérimentation	59
CHAPITRE 4	ARTICLE 1 : DOUBLE LAYER ESTIMATION OF INTRA- AND EXTRA-CEREBRAL HEMOGLOBIN CONCENTRATION WITH A TIME-RESOLVED SYSTEM	61
4.1	Abstract	62
4.2	Introduction	62
4.3	Theory	65
4.3.1	Homogenous medium	65
4.3.2	Two-layered medium	67
4.3.3	Hemoglobin concentration recovery	68
4.4	Methodology	69
4.5	Results	70
4.5.1	Simulation of the recovery procedure	70
4.5.2	Thickness sensitivity	71
4.5.3	<i>In vivo</i> measurements of baseline values	75
4.6	Discussion	80
4.7	Conclusion	81
4.8	Acknowledgments	82
CHAPITRE 5	ARTICLE 2 : INVESTIGATION OF DIFFUSE CORRELATION SPECTROSCOPY IN MULTI-LAYERED MEDIA INCLUDING THE HUMAN HEAD	83
5.1	Abstract	84
5.2	Introduction	84
5.3	Theory	86
5.3.1	Analytical solution	86
5.3.2	Monte Carlo simulations	88

5.3.3	Experimental data	90
5.4	Methodology	91
5.4.1	Simulations	91
5.4.2	Human head	91
5.4.3	Experimental setup	92
5.4.4	Phantom	93
5.5	Results	94
5.5.1	Monte Carlo simulations	94
5.5.2	Sensitivity of the fitting procedure	98
5.5.3	Human head simulations	98
5.5.4	Phantom validation	100
5.6	Discussion	102
5.6.1	Simulations and fits	102
5.6.2	Recovery procedure	104
5.6.3	Sensitivity	105
5.6.4	Human head simulations	106
5.6.5	Experimental data	107
5.6.6	Comparison with DCT	108
5.7	Conclusion	108
5.8	Acknowledgments	109
CHAPITRE 6	DISCUSSION	110
6.1	Objectif 1	110
6.2	Objectif 2	112
6.3	Objectif 3	113
CONCLUSION		115
RÉFÉRENCES		116

ANNEXES	131
-------------------	-----

LISTE DES FIGURES

FIG. 1.1	Réponse hémodynamique	9
FIG. 1.2	Organisation structurale de la tête	12
FIG. 2.1	Spectre d'absorption des principaux composants sanguins . . .	18
FIG. 2.2	Illustration de l'effet de volume partiel	21
FIG. 2.3	Histogramme des temps de vol des photons	34
FIG. 2.4	Illustration de la géométrie du problème	35
FIG. 2.5	Illustration des sources lors de la formulation du problème . . .	36
FIG. 2.6	Schéma illustrant la diffusion du champ électrique	47
FIG. 3.1	Illustration schématique de l'appareil STV	55
FIG. 3.2	Illustration schématique de l'appareil SCD	58
FIG. 4.1	Absorption coefficients recovered with the two-layered model from 4 Monte Carlo data sets for both layers of the model. The thickness of the first layer was 10 mm. Absorption coefficient are recovered from single TPSF with source-detector distances of 10 and 30 mm and also from a multi-distance fit (10, 15, 25 and 30 mm). Results obtained using a homogeneous model are also shown for comparison.	72
FIG. 4.2	Hemoglobin concentrations and SO_2 recovered in the superficial layer and in the brain on simulated data.	73
FIG. 4.3	Errors on the recovered concentrations related to the assumed thickness of the first layer. HbO_2 , HbR , HbT and SO_2 errors are shown for data simulated with a first layer thickness of 10 mm. .	74
FIG. 4.4	Hemoglobin concentrations measured on the left and right he- misphere for each subject computed with absorption coefficients recovered with a two-layered model.	76

FIG. 4.5	Hemoglobin concentrations measured on the left and right hemisphere for each subject computed with absorption coefficient recovered with a homogeneous model for the superficial layer and the linear fit of the slope of the TPSF for the brain. Superficial layer concentrations correspond to measurements at 10 mm while brain concentrations correspond to measurements at 30 mm.	77
FIG. 4.6	Average hemoglobin concentrations for all the subjects. Concentrations are computed with the two-layered model.	78
FIG. 4.7	Typical procedure applied to recover the hemoglobin concentrations a) Recovery of the thickness of the first layer enclosing skin, scalp and CSF on the MRI image. b) Recovery of the reduced scattering and absorption coefficients for both layers using the fitting procedure. c) Recovery of the chromophore concentrations with the inversion of Eq. (4.9)	79
FIG. 5.1	Localisation of the optical probe on the MRI anatomical data. The human head was segmented in the skin, the skull, the CSF and the white matter and the gray matter. Source and detectors are illustrated by red and green arrows respectively.	93
FIG. 5.2	Schematic view of the dynamical phantom. The division which separates the two compartments is mobile allowing different thicknesses for the first layer. The two compartments are filled with a 3.3 % Intralipid solution. The optical fibers are fixed to the phantom by a rubber band glued to its side.	94

- FIG. 5.3 Comparison of MC simulations with the analytical model of Eqs. (5.5) and (5.7) on a two-layered medium. The simulations are represented by points while the analytical model by solid lines. The thickness of the first layer was 10 mm and the source-detector (S-D) distances varied from 10 to 30 mm. The optical properties ($\mu_a = 0.0074 \text{ mm}^{-1}$ and $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$) were constant for the two layers while the Brownian diffusion coefficient D_B was $10^{-8} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ for the first and second layer respectively. 95
- FIG. 5.4 Changes in D_B recovered from MC simulations both with the two-layered and the homogeneous model. These changes were estimated by recovering the D_B of two simulations. In the first one (baseline), we set the Brownian diffusion coefficient to 10^{-8} in the 10 mm thick first layer and to 10^{-7} in the second one. In the second simulation (increased flow) we kept the D_B to 10^{-8} in the first layer but increased it to 1.5×10^{-7} in the second layer which corresponds to an increase of 50 %. The source-detector (S-D) distances varied from 10 to 30 mm and the optical properties ($\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$ and $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$) were constant for the two layers in both simulations (baseline and increased flow). 97
- FIG. 5.5 Error on the recovered flow change due to the estimation of the absorption μ_a and reduced scattering μ'_s coefficient for each layer. The thickness of the first layer was 10 mm and the S-D distance was 15 mm. Top) Error on the assumed absorption. Bottom) Error on the assumed scattering. 99

- FIG. 5.6 Error on the recovered flow changes due to a wrong estimation of the thickness of the first layer. For this simulation, the real absorption coefficient was 0.01 mm^{-1} and the effective scattering coefficient μ'_s was 1.28 mm^{-1} for both layers. The thickness of the first layer was 10 mm and the S-D distance was 15 mm. 100
- FIG. 5.7 Recovered CBF changes in each layer with the two-layered model following an increase of 50 % of the Brownian diffusion coefficient in the brain tissue (white and gray matter). Again, the source and the detectors were located over the motor region (Figure 5.1). 101
- FIG. 5.8 Experimental DCS measurements done on a two-layered dynamical phantom. The set up consisted in two detectors located at 10 mm from the source and two others at 20 mm. The blue curves were obtained while the liquid was at rest in the phantom and the red ones when agitation was induced in the second layer by the magnetic agitator. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm while the S-D distances were 10 and 20 mm. 102
- FIG. 5.9 Changes in recovered D_B for each layer on the experimental measurements done with the two-layered phantom after the agitator has been turn ON. Results are presented on a log scale. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm while the S-D distances were 10 and 20 mm. 103

LISTE DES NOTATIONS ET DES SYMBOLES

ABREVIATIONS

ASL	Arterial spin labelling.
ATP	Adénosine Tri Phosphate.
BOLD	Blood oxygen level depend, pour niveau dépend de l'oxygénation sanguine.
CBF	Cerebral blood flow, pour débit sanguin cérébral.
CBV	Cerebral blood volume, pour volume sanguin cérébral.
CSF	Cerebro-spinal fluid, pour liquide céphalo-rachidien.
DCS	Diffuse correlation spectroscopy, pour spectroscopie de corrélation diffuse.
DOI	Diffuse optical imaging, pour imagerie optique diffuse.
EEG	Electro-encéphalographie.
HbO	Hémoglobine oxygénée.
HbR	Hémoglobine deoxygénée.
HbT	Hémoglobine totale, formée par l'ensemble de HbR et de HbO.
IO	Imagerie optique.
IRM	Imagerie par résonance magnétique.
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.
MEG	Magnéto-encéphalographie.
TACO	Tomographie axiale commandée par ordinateur.
TEP	Tomographie par émission de positron.
TRS	Time-resolved spectroscopy, pour spectroscopie résolue en temps de vol.

NOTATIONS

c	Vitesse de la lumière.
g	Facteur d'anisotropie du milieu.
g_1	Fonction d'autocorrélation du champ électrique normalisée.
g_2	Fonction d'autocorrélation de l'intensité lumineuse normalisée.
q	Source lumineuse.
C	Concentration.
D	Coefficient de diffusion.
D_B	Coefficient de diffusion Brownien.
G_1	Fonction d'autocorrélation du champ électrique.
G_2	Fonction d'autocorrélation de l'intensité lumineuse.
J	Flux lumineux.
R	Réflectance.
β	Facteur tenant compte de la décorrélation expérimentale.
$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$	Déplacement quadratique moyen.
Δ	Variation.
ϵ	Coefficient d'extinction.
μ_a	Coefficient d'absorption.
μ_s	Coefficient de dispersion.
λ	Longueur d'onde.
Φ	Intensité lumineuse ou radiance.
φ	Rayonnement lumineux.
τ	Temps de corrélation.
Θ	Fonction de phase normalisée.

LISTE DES TABLEAUX

TAB. 2.1	Résumé des différentes quantités ainsi que leurs unités	26
TAB. 5.1	Optical properties used in the MC simulations of the segmented human head. (Strangman et al., 2003)	92
TAB. 5.2	Brownian diffusion coefficients recovered using the two-layered analytical model in the fitting procedure. In these fits, the thickness of the first layer and the optical properties was assumed to be known. In these simulations, $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$ for both layers and μ_a was respectively 0.008 and 0.0176 mm^{-1} for the first and second layers. The thickness of the first layer was 10 mm. Results obtained using a homogeneous model are also shown for comparison.	96
TAB. 5.3	Brownian diffusion coefficients recovered from phantom data of Figure 5.8. Data were taken at rest and when agitation was induced in the second layer by the magnetic agitator. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm while the S-D distances were 10 and 20 mm.	103

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I	HARMONIQUES SPHÉRIQUES	131
ANNEXE II	APPROXIMATION DE BORN	133
ANNEXE III	APPROXIMATION DE RYTOV	135

INTRODUCTION

Depuis la découverte des rayons X par Röntgen en 1895, l'imagerie médicale n'a cessé de s'élargir et est devenue un axe de recherche majeur. Les percées technologiques importantes des dernières années ont permis l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie qui font aujourd'hui partie de la vie courante dans les hôpitaux. La Tomographie Axiale Commandée par Ordinateur (TACO) ou encore l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont désormais des examens courants pour plusieurs diagnostics.

L'imagerie médicale se divise en deux branches, selon la nature de l'information avec laquelle elle nous renseigne. Les systèmes d'imagerie à rayons X, par exemple, donnent d'excellentes images montrant en détail les structures anatomiques des tissus imagés. Les rayons X sont donc une modalité d'imagerie structurelle ou anatomique. D'un autre côté, l'électroencéphalographie (EEG) permet la détection de l'activité cérébrale sans informer directement sur la structure des tissus cérébraux. Il s'agit alors d'imagerie fonctionnelle.

Dans le cas de l'imagerie cérébrale, l'imagerie fonctionnelle se subdivise encore en deux autres branches : directe ou indirecte. Les méthodes directes renseignent sur l'activité cérébrale par une mesure directe de celle-ci. L'EEG en est le meilleur exemple en enregistrant directement les décharges des neurones à l'aide d'électrodes qui peuvent être simplement fixées sur la tête ou encore implantées dans les tissus cérébraux. D'autres techniques comme l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) donnent également de l'information sur les fonctionnalités du cerveau mais indirectement, soit en imageant les variations de la désoxyhémoglobine dans les tissus cérébraux.

Quoique tout de même très efficace, l'IRM demeure très difficile à quantifier. Le principal problème est que le signal détecté en IRM fonctionnelle (IRMf) dépend conjointement du flux sanguin et du métabolisme cérébral. De plus, la réponse vasculaire est

couplée non linéairement à la réponse neuronale ce qui rend encore plus difficile la quantification de celle-ci. En mesurant les variations du signal lorsque l'un des deux processus est gardé constant, le signal peut être calibré et les contributions métaboliques peuvent être différenciées de celles d'origine vasculaire.

La méthode la plus répandue consiste à utiliser des périodes, au cours desquelles on augmentera la quantité de gaz carbonique dans l'air que le sujet respire, appelées sessions d'hypercapnie. Les propriétés vasodilatatrices du gaz carbonique permettent une dilatation globale des vaisseaux sanguins sans toutefois altérer le métabolisme cérébral, ce qui permet d'appliquer la méthode discutée précédemment. Cette façon de faire est laborieuse (masque respiratoire à l'intérieur de l'aimant) et la calibration n'est valide que pour une région bien spécifique qui doit être déterminée à l'avance. Cette problématique est de taille et limite beaucoup l'interprétation des résultats expérimentaux.

Au cours des 15 dernières années, une nouvelle modalité d'imagerie fonctionnelle est de plus en plus utilisée par les chercheurs à travers le monde. Il s'agit de l'Imagerie Optique Diffuse (IOD). Cette technique repose sur la faible atténuation de la lumière proche infrarouge (650 à 900 nm) dans les tissus biologiques lors de sa propagation. Puisqu'à ces longueurs d'ondes, le principal absorbant dans les tissus est l'hémoglobine, des faibles variations de celle-ci peuvent être facilement détectées par des variations d'intensité lumineuse lors de la propagation de la lumière dans les tissus. L'IOD offre un coût relativement faible et nécessite un équipement compact pouvant être déplacé facilement. Sa résolution temporelle est excellente mais son plus grand inconvénient est sans aucun doute sa résolution spatiale limitée (de l'ordre du centimètre).

L'IOD est aussi une méthode prometteuse afin de calibrer le signal IRMf. Les fibres optiques peuvent être installées sur le sujet à l'intérieur de l'aimant du scanner et des mesures simultanées IOD-IRMf sont possibles. Des algorithmes de reconstruction utilisant à la fois les mesures optiques et celles de l'IRMf peuvent alors être utilisés pour

quantifier l'activation cérébrale.

L'imagerie optique possède toutefois d'autres limitations. L'appareillage traditionnel ne permet que des mesures de variations relatives d'hémoglobine. Ces dernières peuvent cependant être calibrées et transformées en mesures absolues à l'aide d'une autre forme d'imagerie optique appelée la spectroscopie résolue en temps de vol (TRS, pour *time-resolved spectroscopy*). Théoriquement, la TRS permet de mesurer les propriétés optiques (coefficient de dispersion et d'absorption) absolues des tissus et ainsi de retrouver les concentrations absolues d'hémoglobine au repos. L'instrumentation nécessaire est toutefois beaucoup plus sensible et délicate que l'IOD ce qui rend son application difficile à utiliser.

Parallèlement, une autre méthode d'imagerie optique appelée la spectroscopie de corrélation diffuse (DCS, pour *diffuse correlation spectroscopy*) permet de mesurer de manière non invasive le débit sanguin. La fusion de l'IOD, de la TRS et de la DCS forme alors une combinaison puissante permettant d'extraire les paramètres métaboliques lors de l'activation cérébrale.

Le développement d'une nouvelle méthode de calibration de l'IRMf intégrant des techniques d'imagerie optique était donc le point de départ de ce travail de recherche. Cependant, des problèmes de quantification existent également en imagerie optique en raison notamment de l'effet de volume partiel qui conduit à une sous-estimation des changements mesurés dans les tissus. Cet effet est principalement dû à la nature diffusante de la propagation des photons dans les tissus et de l'hétérogénéité de ceux-ci. Ceci se traduit par des modèles théoriques simplifiés et du même coup inadéquats.

Ce travail s'est donc attaqué au problème de l'hétérogénéité des tissus pour l'analyse des données optiques en utilisant des modèles théoriques plus complexes. Ces modèles furent appliqués à la TRS ainsi qu'à la DCS.

Les hypothèses de travail étaient :

1. En utilisant un modèle plus complexe pour l'analyse des données TRS, il est possible de distinguer les concentrations d'hémoglobine dans le cerveau du reste de la tête.
2. En adaptant ce même modèle pour la DCS, on peut améliorer la sensibilité en profondeur pour la mesure du débit et diminuer l'effet de volume partiel.

Le mandat dont j'avais la responsabilité se décomposait en trois parties :

1. Développer une méthode afin de mesurer adéquatement les concentrations absolues d'hémoglobine au repos dans les tissus cérébraux à l'aide d'un appareil TRS.
2. Construire et valider sur des fantômes le fonctionnement d'un appareil DCS.
3. Adapter un modèle théorique de la TRS à la DCS et valider le modèle à l'aide d'un programme de simulation.

Les contributions décrites dans ce travail ont fait l'objet d'une présentation orale et de cinq présentations par affiche dans des congrès scientifiques internationaux ainsi que de deux articles dans des journaux scientifiques qui font l'objet des chapitres 4 et 5 de ce mémoire. Deux autres articles ont également été coécrits parallèlement à ce travail mais ceux-ci ne font pas partie de ce mémoire. L'un d'eux porte sur les réponses négatives dans le cortex visuel et l'autre, sur la réponse attentionnelle lors du vieillissement cognitif.

Articles de journal :

L. Gagnon, C. Gauthier, J. Selb, D. Boas, R. Hoge and F. Lesage (2008) Double layer estimation of intra- and extra-cerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system, *Journal of Biomedical Optics*, in press

L. Gagnon, M. Desjardins, J. Jehane-Lacasse, L. Bherer and F. Lesage (2008) Investigation of Diffuse Correlation Spectroscopy in multi-layered media including the human

head, soumis à *Optics Express*

Présentations orales :

F. Lesage, **L. Gagnon** and M. Dehaes (2007) Diffuse optical-MRI fusion and applications, *SPIE BiOS*, Janvier 2008, San Jose, USA

Présentations par affiche :

L. Gagnon, M. Dehaes, C. Gauthier, R. D. Hoge, D. A. Boas and F. Lesage (2007) Measurement of the optical properties of cerebral tissues during hypercapnia by spatially and time-resolved reflectance, *3rd CAM Graduate Physics conference*, Août 2007, Montreal, Canada

C. Gauthier, **L. Gagnon** and R. D. Hoge (2007) Multimodal MRI and Optical Imaging of blood flow and oxidative metabolism, *37th annual meeting of the Society for Neuroscience*, Novembre 2007, San Diego, USA

L. Gagnon, J. Selb, D. A. Boas, R. D. Hoge and F. Lesage (2008) Measurement of hemoglobin concentrations in the human forehead using time-resolved reflectance, *OSA topical meeting on Biomedical Optics*, Mars 2008, St. Petersburg, USA

C. Gauthier, **L. Gagnon**, J. Selb, D. A. Boas, F. Lesage and R. D. Hoge (2007) Validation of calibrated MRI using continuous-wave and time-domain near-infrared spectroscopic imaging, *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Mai 2008, Toronto, Canada

C. Gauthier, **L. Gagnon**, J. Selb, D. A. Boas, F. Lesage and R. D. Hoge (2007) Validation of calibrated MRI using continuous-wave and time-domain near-infrared spectroscopic imaging, *Organisation for Human Brain Mapping*, Juin 2008, Melbourne, Australie

Ce travail exposera tout d'abord les éléments de physiologie nécessaires à la compréhension des phénomènes décrits dans les expériences. Par la suite, les principes physiques décrivant les modalités d'imagerie utilisées (IOD, TRS et DCS) seront présentés et finalement, les articles scientifiques montrant et discutant des résultats obtenus seront exposés et discutés.

CHAPITRE 1

PHYSIOLOGIE

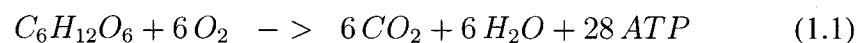
1.1 Activité cérébrale

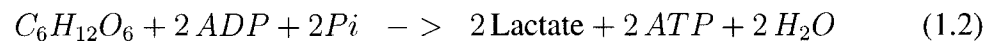
1.1.1 Réponse hémodynamique

La réponse évoquée désigne la réponse du système cérébral à la suite d'un stimulus (stimulus visuel, tâche motrice ou auditive, etc). Cette réponse fait intervenir plusieurs systèmes biologiques puisqu'elle déclenche une cascade d'évènements ayant des composantes neuronales, vasculaires et métaboliques. Cette cascade d'évènement porte le nom de réponse hémodynamique.

L'activité d'un neurone suite à un stimulus se manifeste à travers la décharge de potentiels d'action à une fréquence relativement élevée. Afin de palier à cette activité, les concentrations ioniques à l'intérieur du neurone, notamment de sodium, de calcium et de potassium, doivent être modifiées très rapidement puisqu'une seule décharge perturbe complètement l'état de repos qui doit être rétabli avant qu'un autre potentiel puisse être émis. Afin d'y parvenir, les pompes ioniques actives qui se situent au travers des parois de la membrane cellulaire des neurones doivent transférer rapidement les ions à travers la membrane.

L'énergie requise pour le fonctionnement de ces pompes est fournie par l'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP est créé de deux façons différentes : la respiration aérobie ou encore la glycolyse (Widmaier et al., 2004).





Il est à noter que seule la première, la respiration aérobie, consomme de l'oxygène, mais que celle-ci est beaucoup plus efficace que la glycolyse (28 ATP pour une molécule de glucose par rapport à 2 pour la glycolyse). La respiration aérobie crée également du dioxyde de carbone qui doit être éliminé de l'organisme par le système veineux. À l'initiation de l'activité accrue du neurone, la demande énergétique des pompes ioniques est assurée par les réserves d'ATP, mais lorsque celles-ci diminuent s'épuisent, le neurone augmente sa demande en oxygène (Magistretti and Pellerin, 1997; Raichle, 2001; Raichle and Mintun, 2001; R. G. Shulman, 2002) afin de produire de l'ATP par respiration aérobie. Plus l'activité du neurone est importante, plus la demande en oxygène sera importante.

Afin de fournir à cette demande accrue en oxygène, des mécanismes de rétroaction dilatent les artères (Edvinsson and Krause, 2002; Toda and Okamura, 1993a; Toda and Okamura, 1993b) qui acheminent le sang oxygéné vers les neurones afin d'augmenter le volume et le débit sanguin. (Buxton et al., 2004) Puisque le sang circulant dans les artères contient presque exclusivement de l'hémoglobine oxygénée (HbO), et que l'augmentation du débit surcompense l'accroissement de la demande, l'augmentation du flux diluera la déoxy-hémoglobine (HbR) produite par le neurone et la concentration locale de HbR diminuera. En revanche, la concentration locale de HbO augmentera (Dunn et al., 2005; Huppert, 2007) en raison de l'augmentation du flux.

1.1.2 Imagerie directe et indirecte

La figure 1.1 illustre schématiquement la cascade d'évènements de la réponse hémodynamique ainsi que quelques techniques d'imagerie permettant de mesurer ces phénomènes. Plus la technique d'imagerie se situe tôt dans la cascade d'évènements, plus la technique est

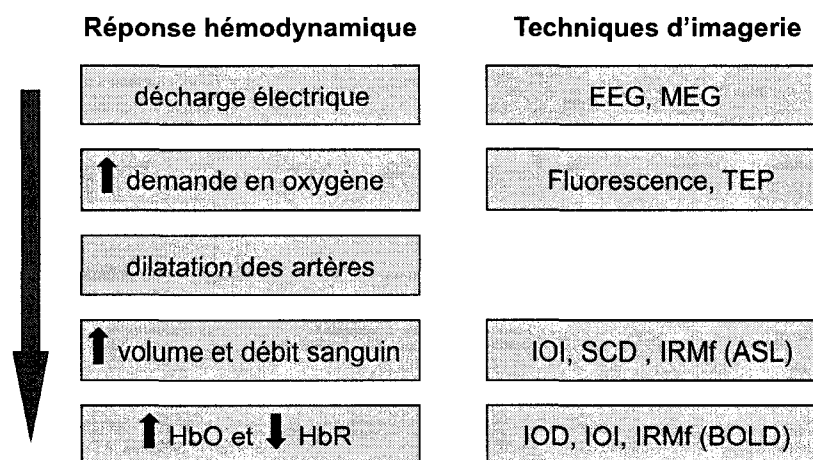


FIG. 1.1 Représentation schématique de la réponse hémodynamique avec les principales techniques d'imagerie permettant de la mesurer. EEG : Électroencéphalographie, MEG : Magnétoencéphalographie, TEP : Tomographie par Émission de Positron, IOI : Imagerie Optique Intrinsèque, SCD : Spectroscopie de corrélation Diffuse, IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, ASL : Arterial Spin Labelling, BOLD : Blood Oxygen Level Dependent.

dite directe. Puisque l'IOD est sensible aux variations d'hémoglobine dans les tissus, celle-ci est une technique d'imagerie indirecte.

Si toutes les étapes de la réponse hémodynamique étaient couplées linéairement, toutes les techniques d'imagerie illustrées à la figure 1.1 pourraient analyser l'activité cérébrale de façons équivalentes. Bien entendu, chaque technique possède ses forces et ses faiblesses (résolution spatiale et temporelle, coût, portabilité ...). Cependant, le couplage entre les diverses étapes de la cascade d'évènements est non linéaire (Sheth et al., 2003; Sheth et al., 2004; Hewson-Stoate et al., 2005; Devor et al., 2003) et ceci rend les techniques de la figure 1.1 non équivalentes au niveau de la mesure de l'activité cérébrale. Ce couplage non linéaire porte le nom de couplage neurovasculaire et sera discuté dans la prochaine section.

1.1.3 Couplage neurovasculaire

La force de la réponse hémodynamique dépend de l'intensité, de la durée et de la fréquence de la stimulation. La relation entre la force de la réponse et l'activité neuronale mesurée par EEG est exponentielle (Hewson-Stoate et al., 2005). Il en est de même pour l'intensité de la stimulation. En l'augmentant, l'amplitude de la réponse augmente, mais cette dernière atteint un plateau (Devor et al., 2003; Sheth et al., 2004). Finalement, (Sheth et al., 2004; Sheth et al., 2003) ont observé que l'intensité de la réponse dépendait de la fréquence de stimulation.

La nature de ce couplage est un sujet très complexe et encore largement débattu dans la littérature. En fait, plusieurs mécanismes biochimiques entrent en jeu dans les voies de communications entre les différentes étapes de la réponse. Entre autres, l'utilisation du glucose par les neurones implique plusieurs phénomènes couplés entre eux de façon non linéaire et porte le nom de couplage neurométabolique (Huppert, 2007). Le couplage neurovasculaire non linéaire entraîne des variations importantes au niveau de l'interprétation des cartes d'activation cérébrale obtenues par différentes techniques. De plus, la non-linéarité rend difficile la quantification de l'activation et, du même coup, la comparaison de l'activation entre les sujets.

En Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), le signal BOLD (pour *Blood-Oxygen Level Dependant*), enregistré afin de cartographier l'activité cérébrale, dépend conjointement du flux sanguin et de la consommation métabolique d'oxygène par le cerveau. Puisque ces deux processus sont couplés entre eux de façon non linéaire, il est très difficile d'extraire la dépendance spécifique de chacun des deux processus dans les signaux enregistrés. Une technique, permettant de calibrer le signal BOLD et ainsi de distinguer les composantes vasculaires et métaboliques dans les signaux enregistrés, est de faire varier d'une façon contrôlée le niveau de gaz carbonique respiré par le sujet durant la séance d'imagerie (Hoge et al., 1999b; Hoge et al., 1999a). L'augmentation subite du

niveau de CO_2 respiré par le sujet porte le nom d'hypercapnie. Les propriétés vasodilatrices du dioxyde de carbone font dilater les artères sans toutefois modifier le taux de consommation d'oxygène par les tissus cérébraux. Le débit sanguin augmente alors et on peut ainsi isoler la composante vasculaire du signal BOLD enregistré. En mesurant le signal BOLD à deux niveaux de gaz différents (deux niveaux de débit), il est alors possible de retrouver complètement les composantes vasculaires et métaboliques dans le signal mesuré. Bien que cette approche soit efficace, sa complexité expérimentale et le fait que les signaux recueillis soient très bruités limitent son utilisation.

En Imagerie Optique Diffuse (IOD), les signaux mesurés intègrent également la vasculature et les processus métaboliques. L'approche développée pour s'affranchir du couplage neurovasculaire est de modéliser la dynamique de la réponse dans son ensemble (concentrations initiales, compliance mécanique des vaisseaux, ...) et de tenter d'ajuster les nombreux paramètres du modèle afin de concorder avec les données expérimentales (Huppert et al., 2007; Boas et al., 2008). Cette approche est beaucoup plus simple expérimentalement que la calibration par le gaz en IRMf. Cependant, l'analyse des données doit être faite avec soin afin de bien distinguer chacun des nombreux paramètres du modèle.

1.2 Organisation structurelle

Puisque l'Imagerie Optique mesure principalement les changements hémodynamiques (par IOD) ou encore le débit sanguin (par DCS), la présente section offre une description de la structure des tissus et de la vasculature cérébrale.

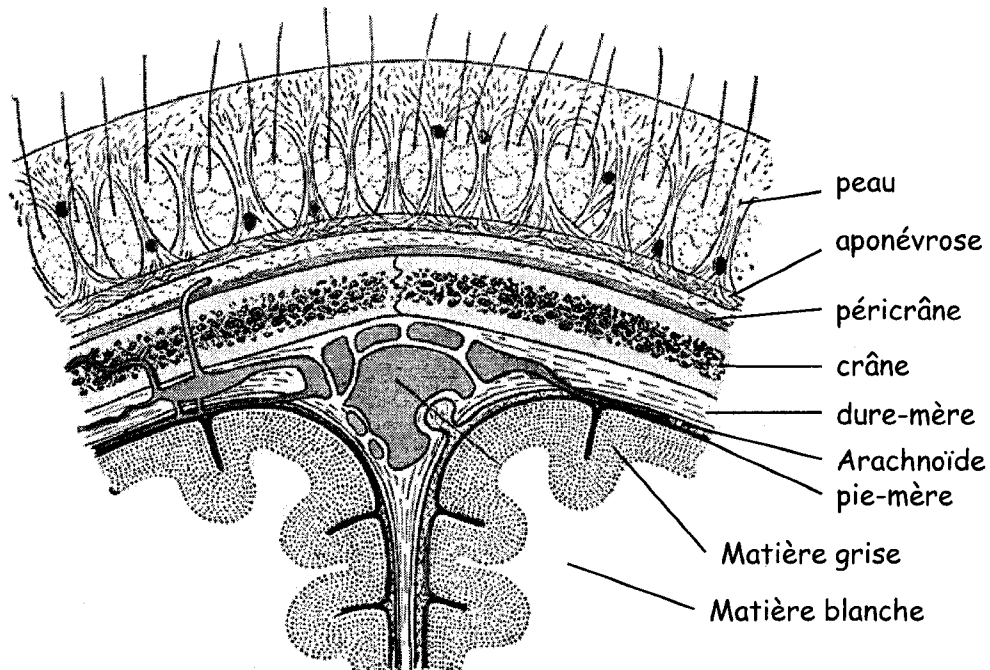


FIG. 1.2 Vue en coupe de la tête montrant l'organisation structurelle et géométrique de celle-ci. La structure en couches des différents tissus est illustrée. Adaptée de (Gray, 2000).

1.2.1 Structure cérébrale

Les différentes structures de la tête humaine et du cerveau seront présentées ici sous la forme d'une description de l'organisation structurelle et géométrique plutôt qu'une description exhaustive des différentes unités fonctionnelles. La figure 1.2 illustre schématiquement les différentes couches structurelles ainsi que leur organisation géométrique.

En partant de l'extérieur de la tête, la première couche rencontrée est le cuir chevelu qui n'est ni plus ni moins que la peau recouvrant le crâne. Le cuir chevelu est constitué de cinq sous-couches différentes qui sont dans l'ordre de l'extérieur vers l'intérieur : la peau, une couche de tissu conjonctif, l'aponévrose, une seconde couche de tissus conjonctifs et le péricrâne. La peau est irriguée de nombreux vaisseaux sanguins et c'est

dans cette couche que l'on retrouve les poils formant la chevelure. La première couche de tissu conjonctif est principalement constituée de tissus graisseux alors que la seconde est largement irriguée par des vaisseaux sanguins. L'aponévrose est quant à elle constituée de tissus fibreux très rigides. Finalement, le péricrâne est en fait le périoste de l'os du crâne et a pour fonction d'alimenter ce dernier et de participer à sa réparation. En raison des nombreux vaisseaux sanguins contenus dans ses tissus, la peau absorbe beaucoup la lumière utilisée en Imagerie Optique Diffuse. Son coefficient d'absorption est estimé à 0.0164 mm^{-1} pour une longueur d'onde de 780 nm. Heureusement, sa faible épaisseur (de 2 à 3 mm) ne limite pas l'utilisation de l'IOD.

Sous le cuir chevelu se trouve le crâne. Celui-ci est composé de 22 os différents tous soudés ensemble, à l'exception du mandibule qui demeure mobile. L'os du crâne comme tel est composé principalement de deux couches de cartilage entre lesquelles se retrouve une partie plus spongieuse riche en cellules conjonctives. Cette partie spongieuse peut être observée sur des images obtenues en IRM et est entourée de deux minces couches noires dans l'image, qui correspondent aux deux couches de cartilage. Les propriétés optiques du crâne se caractérisent par une absorption de 0.012 mm^{-1} à 780 nm, et son épaisseur se situe entre 3 et 5 mm.

Par la suite se trouvent les méninges qui sont constitués de trois membranes et du liquide céphalo-rachidien (CSF). La dure-mère est la membrane extérieure. Elle est fibreuse et adhère à la partie interne du crâne. La seconde membrane est l'arachnoïde, en raison de sa structure en toile d'araignée. Celle-ci est complètement avasculaire c'est-à-dire qu'elle ne comporte aucun vaisseau sanguin. La couche suivante est le liquide céphalo-rachidien qui est constitué principalement d'eau (99 %). La pie-mère est la troisième membrane des méninges et tapisse la surface externe du cerveau. Elle est composée de tissus conjonctifs hautement vascularisés. Dans son ensemble, les méninges et le liquide céphalo-rachidien font environ entre 4 et 7 mm d'épaisseur. Puisque ceux-ci sont majoritairement composés d'eau, l'absorption lumineuse pour une longueur d'onde de

780 nm est très faible dans cette région (environ 0.002 mm^{-1}).

Vient ensuite le cerveau lui-même constitué de la matière grise et de la matière blanche. La couche la plus périphérique est la matière grise qui comprend les corps cellulaires des neurones et des cellules gliales. C'est dans cette région que s'effectue la majorité du traitement de l'information par le cerveau. La couche la plus profonde est la matière blanche qui est composée en majorité des fibres nerveuses (axones et dendrites). Cette partie du cerveau est responsable de la transmission de l'information entre les neurones. Les propriétés optiques de la matière grise et de la matière blanche sont très semblables (Strangman et al., 2003; Huppert et al., 2006) et se caractérisent par une absorption lumineuse élevée, soit de 0.017 mm^{-1} toujours à 780 nm.

1.2.2 Structure des vaisseaux sanguins

L'organisation des vaisseaux dans le cerveau est différente de celle qui se retrouve ailleurs dans le corps humain. À l'opposée de la circulation périphérique, la vascularisation cérébrale ne possède pas de sphincters précapillaires (Edvinsson and Krause, 2002). Ces composants, présents dans la circulation périphérique, ont la capacité de s'ouvrir ou de se fermer afin de contrôler le flux entre les artéioles et les capillaires. Les artères et artéioles cérébrales contrôlent plutôt la circulation par la résistance vasculaire au lieu de la fermeture de valves. Un fait particulier est que la circulation cérébrale est presque entièrement perfusée (environ 90 %) dans des conditions de repos (Edvinsson and Krause, 2002). Les artères cérébrales sont caractérisées par un tissu laminaire interne très développé (une membrane dans les vaisseaux qui restreint le mouvement des macromolécules dans l'espace endothélial), mais à l'opposé des artères systémiques, ne possèdent pas de membrane laminaire externe (Stephens and Stilwell, 1969). Le rôle de la membrane laminaire externe dans la circulation périphérique est de séparer biochimiquement la matrice vasculaire des tissus environnants et ainsi de prévenir le signalement

biologique direct dans l'endothélium vasculaire. Ce type de membrane dans les artères cérébrales ne se retrouve que chez les nouveau-nés et disparaît à l'âge de deux ans, ce qui correspond à une augmentation des habiletés d'autorégulation (Hassler and Larsson, 1962).

La vascularisation cérébrale est donc sensible aux signaux biologiques interstitiels. De plus, les artères cérébrales possèdent une grande quantité de muscles afin de leur permettre de régulariser le tonus vasculaire. Chez un humain adulte, les couches de muscles lisses autour des vaisseaux représentent approximativement 50 % de l'épaisseur de la paroi et 70 % de la masse totale du vaisseau (Edvinsson and Krause, 2002). Cependant, les artères cérébrales possèdent un faible rapport épaisseur : ouverture, si elles sont comparées aux artères systémiques, ce qui les rend plus fragiles.

Les artères et les artérioles cérébrales possèdent une structure cellulaire striée. Les muscles lisses sont alors alignés autour de la circonférence des vaisseaux. Cependant, aux bifurcations majeures, cette structure régulière est remplacée par un patron à plusieurs couches qui ajoute de la force mécanique (Walmsley, 1983a; Walmsley, 1983b). De quatre à vingt couches de muscles lisses entourent les artères importantes, tandis que ce nombre chute à deux ou trois pour les artères pie-mériennes, et de une à deux pour les autres artères. Dans les couches de la *trunca interna* et de la *trunca externa*, ce sont des fibres de collagène et d'élastine respectivement qui sont disposées dans une direction parallèle à l'axe de l'artère et qui donnent de la solidité aux vaisseaux.

Les vaisseaux sanguins cérébraux sont entourés par un endothélium dont la perméabilité est sélective, ce qui permet de séparer les micro-environnements neuronaux du cerveau. Ces cellules sont jointes par des jonctions, ce qui prévient les molécules trop grosses de pénétrer à l'intérieur des tissus cérébraux. Les parois des capillaires et des veinules intracérébrales consistent principalement en ces cellules endothéliales et péricytes entourées par une seconde membrane. Les capillaires sont en contact avec les astrocytes,

les neurones et les autres tissus, ce qui permet le transport efficace d'oxygène, de glucose et des autres métabolites. À l'opposé, les veines cérébrales ne possèdent généralement pas de couches musculaires les entourant.

1.2.3 Impact sur l'imagerie optique

Telle que décrite précédemment, l'organisation structurale du cerveau est très hétérogène. Ceci cause un problème majeur en IO puisque les modèles théoriques de la propagation de la lumière dans les tissus sont très complexes et l'hypothèse de milieux homogènes doit souvent être faite. Ces approximations causent des effets indésirables dans l'analyse des données dont le plus important est l'effet de volume partiel (Strangman et al., 2003). Cet effet résulte en une sous-estimation des changements (variations d'hémoglobine, de débit ou de volume) se produisant dans les tissus à étudier.

Dans ce travail, une modélisation plus adéquate des tissus cérébraux a été introduite dans l'analyse des données afin de diminuer l'effet de volume partiel. La prochaine section introduira les notions théoriques développées et utilisées dans le cadre du projet.

CHAPITRE 2

THÉORIE

La plupart des techniques de caractérisation des matériaux ou encore d'imagerie fonctionnent de la même façon mais reposent sur des principes physiques différents. Dans plusieurs cas, une sonde comme un photon ou un électron, est envoyée vers le milieu ou vers le matériau à étudier. Cette sonde interagit d'une façon très précise avec le milieu dépendamment des propriétés locales où a lieu l'interaction. Dans certains cas l'interaction produit un phénomène détectable, comme par exemple l'émission d'un autre photon alors que dans d'autres cas, la même sonde peut être récupérée et analysée après son interaction avec le milieu.

L'imagerie optique diffuse (IOD) est une technique d'imagerie non invasive qui utilise la propagation de la lumière proche infrarouge dans les tissus afin de les imager. Les photons provenant d'une source laser sont injectés dans les tissus à l'aide d'une fibre optique. Certains sont absorbés par le milieu alors que d'autres ne font que changer de direction. Ce phénomène est appelé la diffusion. Les photons qui ont été diffusés plusieurs fois et qui n'ont pas été absorbés peuvent être récupérés par une seconde fibre optique située à quelques centimètres du point d'injection et amenés jusqu'à un détecteur. En analysant la lumière recueillie, il est possible d'obtenir de l'information sur la composition et la dynamique des tissus dans lesquels la lumière s'est propagée entre la source et le détecteur.

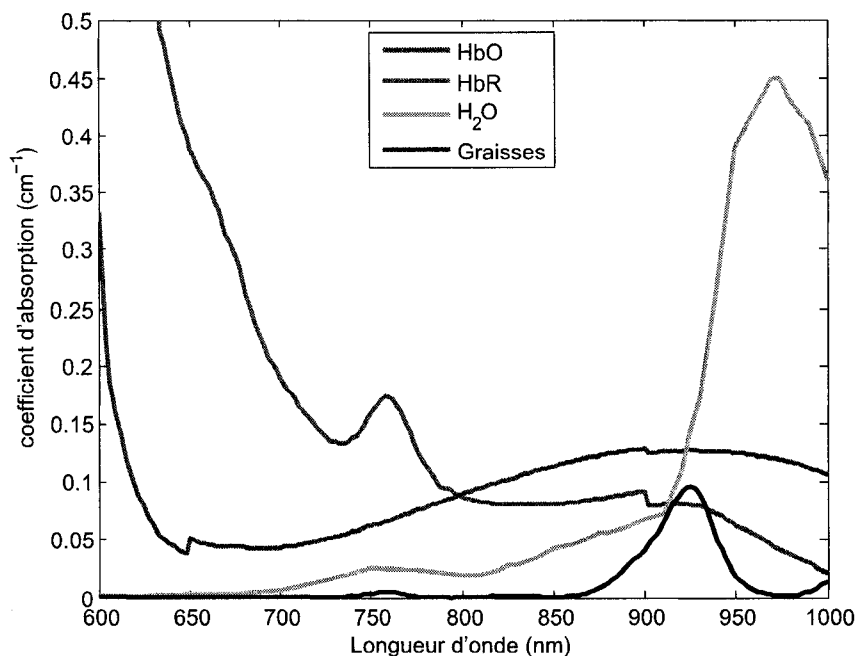


FIG. 2.1 Spectre d'absorption de l'hémoglobine oxy- et désoxygénée, de l'eau et des lipides. Le spectre de l'hémoglobine est donné pour un volume représentant 4 % du volume sanguin total.

2.1 L'imagerie Optique Diffuse

2.1.1 Principes généraux

Lorsque la lumière se propage dans les tissus, les variations d'intensité lumineuse mesurées aux détecteurs sont directement reliées aux variations d'absorption dans les tissus. L'Imagerie Optique Diffuse est une technique d'IO qui permet de mesurer les changements d'hémoglobine dans les tissus grâce à ces variations d'absorption.

Aux longueurs d'onde proche infrarouges, les principaux absorbants dans les tissus biologiques sont les molécules d'hémoglobine, l'eau et les graisses. La Figure 2.1 illustre le spectre d'absorption de ces composants sanguins. Entre 600 et 1000 nm, l'intensité

de ce spectre est relativement faible, ce qui ouvre une fenêtre à l'imagerie optique. En dehors de cette fenêtre, appelée fenêtre thérapeutique, l'absorption par les chromophores présents dans les tissus biologiques augmente fortement. En fait, en dessous de 600 nm, l'absorption par l'hémoglobine empêche la propagation de la lumière alors qu'au dessus du micron, c'est l'absorption de l'eau qui est trop forte. À une longueur d'onde donnée, le coefficient d'absorption est différent pour l'hémoglobine oxygénée (HbO) et pour l'hémoglobine désoxygénée (HbR) (Takatani and Graham, 1979). De plus, l'absorption de la lumière proche infrarouge se fait principalement par l'hémoglobine plutôt que par l'eau ou les graisses. Il est donc possible de découpler les variations en concentration de ces deux composants à travers le temps en analysant l'intensité de la lumière recueillie à deux longueurs d'onde différentes. En raison de la faible absorption des autres composants à ces longueurs d'onde, les variations de concentration de HbO et de HbR peuvent être isolées avec une précision respectable. Ces variations sont données en micromolaire mais ces unités sont en fait arbitraires à cause de l'effet de volume partiel qui sera discuté plus loin.

2.1.2 La loi de Beer-Lambert

La loi de Beer-Lambert est une expression empirique exprimant la variation d'un signal lors de sa propagation dans un milieu amplificateur ou absorbant. Celle-ci est donnée par la relation :

$$I = I_0 e^{(-\mu z)} \quad (2.1)$$

où μ est le gain dans le cas d'un milieu amplificateur (μ_g) ou bien le coefficient d'absorption dans un milieu absorbant (μ_a). Cette équation peut être modifiée pour l'adapter à l'absorption optique dans les milieux fortement diffusants. La loi de Beer-Lambert

modifiée (LBLM) est ainsi obtenue et s'exprime de la façon suivante :

$$OD = -\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \sum_i \epsilon_i \Delta C_i LB + A \quad (2.2)$$

où OD est la densité optique (*optical density*), I_0 est l'intensité de la lumière incidente et I , l'intensité de la lumière détectée. La variable ϵ_i représente le coefficient d'extinction pour le chromophore i , c'est-à-dire la quantité de lumière que chaque molécule d'un chromophore peut absorber. C_i est la concentration de ce chromophore dans le milieu tandis que L représente la distance entre la source et le détecteur. B est un facteur de correction reflétant le fait que la longueur réelle du trajet de la lumière est plus longue que la distance en ligne droite entre la source et le détecteur en raison de la forte diffusion du milieu. Ce facteur est appelé le facteur différentiel de chemin optique. Enfin, A est un facteur de géométrie de mesure.

Puisque la géométrie ne dépend pas du temps, le terme A peut être laissé de côté dans l'équation (2.2) et en ne considérant que des variations temporelles lentes des concentrations ΔC_i des chromophores, l'équation (2.2) peut être réécrite :

$$\Delta OD = -\ln\left(\frac{I_{mes}}{I_0}\right) = \sum_i \epsilon_i \Delta C_i LB \quad (2.3)$$

où I_{mes} correspond à l'intensité mesurée et ΔOD est la variation de la densité optique. Il est également possible de relier directement la densité optique à l'absorption par le facteur LB et donc, d'après la loi de Beer-Lambert modifiée, la variation des coefficients d'absorption $\Delta \mu_a$ est donnée par :

$$\Delta \mu_a = \sum_i \epsilon_i \Delta C_i \quad (2.4)$$

C'est ici qu'une subtilité entre en jeu. En fait, ce n'est pas seulement une subtilité mais un problème majeur auquel est confronté l'imagerie optique. L'équation (2.3) n'est vraie

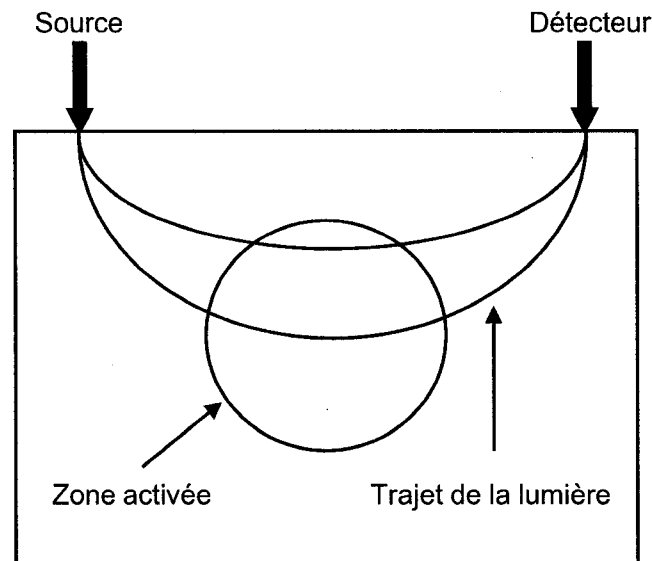


FIG. 2.2 Illustration de l'effet de volume partiel observé lors d'une activation focale. Seule une partie du trajet de la lumière se situe dans la zone où l'absorption est augmentée.

que si les variations d'absorption sont uniformes tout au long du parcours de la lumière dans les tissus. Dans le cas des activations focales dans les tissus, c'est-à-dire lorsque une faible partie du volume subit une augmentation d'absorption, la variation d'intensité sera beaucoup plus faible que celle décrite par l'équation (2.3). Ce phénomène est illustré à la figure 2.2. En imagerie, on cherche plutôt à retrouver $\Delta\mu_a$ en mesurant ΔOD . Dans ce cas, les variations d'absorption seront beaucoup plus importantes que celles prédites par l'équation (2.3) et il faut donc appliquer un facteur de correction. Pour une activation focale dans le cerveau, ce facteur de correction a été estimé à environ 50 pour une distance de 3 cm entre la source et le détecteur (Strangman et al., 2003).

Tel que mentionné précédemment, l'absorption de lumière dans les tissus biologiques se fait principalement par l'oxy- et la désoxy-hémoglobine. La somme de l'équation (2.4) se simplifie alors en deux termes, soit l'absorption par le HbO et celle par le HbR. De plus, en observant la Figure 2.1, une remarque est que les coefficients d'absorption

pour le HbO et le HbR dépendent de la longueur d'onde. Il suffit donc d'enregistrer l'intensité à deux longueurs d'onde différentes (λ_1 et λ_2) afin de construire un système de deux équations et deux inconnues C_{HbO} et C_{HbR} . Ce système s'écrit :

$$\begin{cases} \Delta\mu_a(\lambda_1) = \epsilon_{HbR}(\lambda_1)\Delta C_{HbR} + \epsilon_{HbO}(\lambda_1)\Delta C_{HbO} \\ \Delta\mu_a(\lambda_2) = \epsilon_{HbR}(\lambda_2)\Delta C_{HbR} + \epsilon_{HbO}(\lambda_2)\Delta C_{HbO} \end{cases} \quad (2.5)$$

et peut être réécrit sous sa forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} \Delta\mu_a(\lambda_1) \\ \Delta\mu_a(\lambda_2) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{HbR}(\lambda_1) & \epsilon_{HbO}(\lambda_1) \\ \epsilon_{HbR}(\lambda_2) & \epsilon_{HbO}(\lambda_2) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta C_{HbR} \\ \Delta C_{HbO} \end{pmatrix}. \quad (2.6)$$

Ce système d'équation peut s'inverser afin d'isoler les variations en concentration du HbO et du HbR.

$$\begin{pmatrix} \Delta C_{HbR} \\ \Delta C_{HbO} \end{pmatrix} = \frac{-1}{\det(E)} \begin{pmatrix} \epsilon_{HbO}(\lambda_2) & -\epsilon_{HbR}(\lambda_2) \\ -\epsilon_{HbO}(\lambda_1) & \epsilon_{HbR}(\lambda_1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta\mu_a(\lambda_1) \\ \Delta\mu_a(\lambda_2) \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

où E est la matrice des coefficients d'extinction définie à droite de l'égalité de l'équation (2.6) et son déterminant est donnée par :

$$\det(E) = \epsilon_{HbR}(\lambda_1)\epsilon_{HbO}(\lambda_2) - \epsilon_{HbO}(\lambda_1)\epsilon_{HbR}(\lambda_2) \quad (2.8)$$

Il est donc possible de déterminer la variation de la concentration des deux chromophores HbO et HbR en déterminant la variation des coefficients d'absorption, c'est-à-dire en analysant la variation de la densité optique. Ce modèle simple permet d'obtenir des variations approximatives (à cause de l'effet de volume partiel) de concentrations d'oxy- et de déoxyhémoglobine. Pour décrire complètement la propagation de la lumière dans les

tissus, il faut développer un modèle décrivant en détail la diffusion de la lumière dans le milieu. Les prochaines sections traiteront de ce sujet.

2.1.3 Diffusion lumineuse

Afin de comprendre comment la lumière se propage dans les tissus, il faut se pencher de plus près sur le phénomène de la diffusion qui est assez complexe et difficile à quantifier. Tout d'abord, il est à noter qu'il existe plusieurs formes de diffusion et le facteur déterminant est le rapport entre la taille de la particule diffusante et la longueur d'onde. Par exemple, si le diamètre de la particule sur laquelle la lumière diffuse est inférieur au dixième de la longueur d'onde incidente, c'est le régime de diffusion de Rayleigh qui s'applique. Dans ce cas, l'intensité observée dans un angle θ par rapport à la direction incidente est donnée par :

$$I = 8\pi^4 I_0 N \alpha^2 \frac{1 + \cos(\theta)}{\lambda^4 R^2} \quad (2.9)$$

où N est le nombre de particules, α est la polarisabilité et R est la taille de la particule diffusante.

Si par contre, la taille de la particule est supérieure au dixième de la longueur d'onde, il convient alors d'avoir recours à la théorie de Mie. Celle-ci est beaucoup plus complexe que la théorie de Rayleigh. La théorie de Mie utilise des solutions aux équations de Maxwell en coordonnées sphériques données par des développements en séries infinies. Les termes de ces séries sont proportionnels aux polynômes de Legendre associés P_n^l en cosinus ainsi qu'à leurs dérivées. De plus, ces polynômes sont multipliés par des termes qui sont fonctions des fonctions de Bessel sphériques qui sont elles-mêmes fonctions du facteur $\frac{2\pi R}{\lambda}$ appelé paramètre de taille.

D'autres types de diffusions existent également comme par exemple la diffusion Compton qui est une diffusion inélastique comparativement aux deux précédentes. Dans ce

cas, de l'énergie est échangée entre le photon incident et la particule diffusante ce qui a pour effet d'augmenter la longueur d'onde du photon diffusé.

En imagerie optique, les longueurs d'ondes sont de l'ordre de 700 à 800 nm tandis que la taille des molécules d'hémoglobine est d'environ 7 nm. Ceci représente 1 centième de la longueur d'onde incidente et on pourrait donc penser que le modèle de diffusion de Rayleigh est applicable. En réalité, les multiples diffusions que rencontre la lumière dans les tissus impliquent le développement d'une théorie beaucoup plus approfondie et mieux adaptée aux milieux fortement diffusants. Cette théorie se base sur le formalisme du transport radiatif (Chandrasekhar, 1960) et certaines conditions expérimentales permettent de simplifier ce formalisme et de travailler avec l'équation de diffusion. Les prochaines sections traiteront brièvement de ces deux principaux points. Le lecteur désireux d'approfondir le sujet est invité à consulter la littérature (Boas, 1996; Arridge, 1999) où les calculs sont repris en détails.

2.1.4 Équations de transport des photons

En imagerie optique, la lumière rencontre de nombreuses particules diffusantes et ne suit pas un chemin rectiligne entre la source et le détecteur. Ces diffusions multiples rendent impossible l'utilisation de l'optique géométrique et pour les mêmes raisons, les équations de Maxwell ne peuvent être utilisées. La lumière est plutôt considérée comme un ensemble de particules se propageant dans les tissus et c'est l'équation de Boltzmann qui est utilisée pour décrire le transport radiatif des photons dans un milieu. En considérant que ce milieu absorbe et disperse les photons, l'équation s'écrit dans le domaine temporel

$$\left(\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla + \mu_t(r) \right) \varphi(r, \hat{s}, t) = \mu_s(r) \int_{S^2} \Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}') \varphi(r, \hat{s}', t) d\hat{s}' + q(r, \hat{s}, t) \quad (2.10)$$

où $\varphi(r, \hat{s}, t)$ est la quantité de photons par unité de volume à la position r , au temps t et voyageant dans la direction $\hat{s}$. Ce terme porte le nom de radiance ou encore rayonnement lumineux. La fonction $\Theta(\hat{s}, \hat{s}') = \Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}')$ est la fonction de phase normalisée représentant la probabilité de dispersion des photons dans la direction $\hat{s}'$ à partir de la direction $\hat{s}$, c est la vitesse de lumière et $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ est le coefficient de transport où μ_s est le coefficient de dispersion et μ_a le coefficient d'absorption. Il est à noter que dans ce texte, le terme "dispersion" est utilisé pour décrire le phénomène de collision des photons avec les particules du milieu (diffusion). Ceci est différent de l'usage courant pour décrire la dépendance de la longueur d'onde sur l'indice de réfraction. De plus, $q(r, \hat{s}, t)$ est la distribution spatiale et angulaire de la source lumineuse. L'équation de Boltzmann peut également être réécrite dans le domaine des fréquences. Dans ce cas, celle-ci prend la forme

$$\left(\frac{i\omega}{c} + \hat{s} \cdot \nabla + \mu_t(r) \right) \varphi(r, \hat{s}, \omega) = \mu_s(r) \int_{S^2} \Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}') \varphi(r, \hat{s}', \omega) d\hat{s}' + q(r, \hat{s}, \omega) \quad (2.11)$$

où cette fois $\varphi(r, \hat{s}, \omega)$ représente le rayonnement lumineux à la position r , à la fréquence ω et voyageant dans la direction $\hat{s}$.

L'équation (2.10) peut également être vue comme l'équation conservatrice du rayonnement lumineux. Le membre de gauche représente la sortie des photons d'un petit élément spatial d^3r à la position r et d'angle solide $\hat{s}$ au temps t tandis que le terme $q(r, \hat{s}, t)$ du membre de droite représente l'entrée de photons dans ce petit élément. Le premier terme $(\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \varphi(r, \hat{s}, t))$ représente le taux de variation du rayonnement φ au temps t c'est-à-dire le bilan de la quantité de photons circulant dans la frontière de l'élément d^3r . Le deuxième terme $\hat{s} \cdot \nabla \varphi = \nabla \cdot \varphi \hat{s}$ représente le flux de photons dans la direction $\hat{s}$ et finalement le terme $\mu_t \varphi$ explique le transport des photons dans l'élément dr c'est-à-dire la dispersion μ_s combinée à l'absorption μ_a des photons à la position r . De plus, le premier terme du membre de droite $\mu_s(r) \int_{S^2} \Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}') \varphi(r, \hat{s}', t) d\hat{s}'$ est un terme de collisions (Cercignani, 1988) et est relié aux évènements photoniques dispersifs. Il représente l'équilibre entre

Quantité	Signification	Unité de mesure
$\varphi(r, \hat{s}, t)$	rayonnement lumineux	$\text{Wm}^{-2}\text{sr}^{-1}$
$\Theta(\hat{s}, \hat{s}')$	fonction de phase normalisée	sans unité
$q(r, \hat{s}, t)$	source lumineuse	$\text{Wm}^{-3}\text{sr}^{-1}$
$\Phi(r, t)$	intensité lumineuse	Wm^{-2}
$J(r, t)$	flux lumineux	Wm^{-2}

TAB. 2.1 Résumé des différentes quantités utilisées dans la formulation du problème ainsi que leur signification et leurs unités.

la quantité de photons dispersés à partir d'un élément de l'espace des phases et la dispersion dans un autre élément de l'espace des phases. Les photons à la position r sont donc dispersés à partir de toutes les directions $\hat{s}'$ dans la direction $\hat{s}$.

Au lieu de traiter la densité photonique directionnelle, il est possible d'intégrer sur toute la surface S^2 . Deux quantités optiques sont principalement intéressantes. La première est l'intensité lumineuse ou encore la densité photonique et est donnée par

$$\Phi(r, t) = \int_{S^2} \varphi(r, \hat{s}, t) d\hat{s}. \quad (2.12)$$

Le seconde correspond au flux lumineux ou encore courant photonique et est donné par

$$J(r, t) = \int_{S^2} \hat{s} \varphi(r, \hat{s}, t) d\hat{s}. \quad (2.13)$$

La source est également intégrée sur toute la surface de la sphère et devient alors

$$q_1(r, t) = \int_{S^2} \hat{s} q(r, \hat{s}, t) d\hat{s}. \quad (2.14)$$

Le tableau 2.1 résume les différentes quantités énumérées précédemment avec leurs unités de mesure respectives.

Plusieurs difficultés sont rencontrées dans la résolution de l'équation de Boltzmann non

linéaire. La principale réside dans la forme mathématique complexe du terme de collision $\mu_s(r) \int_{S^2} \Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}') \varphi(r, \hat{s}', t) d\hat{s}'$ qui dépend de la nature précise du potentiel intermoléculaire (Rouse and Simons, 1978). Les solutions analytiques à l'équation de Boltzmann sont très difficiles à obtenir. En fait, il n'existe que des solutions pour les cas de géométries simples comme par exemple les géométries planaires (Chandrasekhar, 1960), sphériques (Aronson, 1984) ainsi que dans certains cas spéciaux (Alexandrov et al., 1993). Afin de réduire ces difficultés, l'approximation de diffusion est utilisée. (Arridge, 1999).

2.1.5 Approximation de diffusion

Lorsque la diffusion est largement supérieure à l'absorption dans le milieu, ce qui est le cas pour les tissus biologiques aux longueurs d'onde proche-infrarouges, la radiance diffusée possède une distribution angulaire large et donc l'intensité de la lumière diffusée (qui n'est que l'intégral de la radiance sur tous les angles) est presque isotropique. Cette symétrie sphérique permet de développer l'intensité diffusée en harmoniques sphériques.

La propagation des photons peut donc être modélisée par l'approximation de diffusion à partir de l'équation de Boltzmann lorsque la lumière utilisée se situe dans le proche-infrarouge. Cette approximation consiste à décomposer dans un premier temps le rayonnement lumineux φ , la source lumineuse q et la fonction de phase normalisée Θ en harmoniques sphériques. L'annexe 1 illustre les principales propriétés des fonctions harmoniques sphériques. Les décompositions suivantes sont utilisées :

$$\varphi(r, \hat{s}, t) = \sum_l \sum_{m=-l}^l \left(\frac{2l+1}{4\pi} \right)^{\frac{1}{2}} \psi_{l,m}(r, t) Y_{l,m}(\hat{s}) \quad (2.15)$$

$$q(r, \hat{s}, t) = \sum_l^\infty \sum_{m=-l}^l \left(\frac{2l+1}{4\pi} \right)^{\frac{1}{2}} q_{l,m}(r, t) Y_{l,m}(\hat{s}) \quad (2.16)$$

$$\Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}') = \sum_l^\infty \sum_{m=-l}^l \Theta_l Y_{l,m}^*(\hat{s}') Y_{l,m}(\hat{s}) \quad (2.17)$$

En utilisant ces décompositions en harmoniques sphériques, l'intensité lumineuse Φ , le flux lumineux J et la source q_1 des équations (2.12), (2.13) et (2.14) deviennent :

$$\Phi(r, t) = \psi_{0,0}(r, t) \quad (2.18)$$

$$J(r, t) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}}(\psi_{1,-1}(r, t) - \psi_{1,1}(r, t)) \\ \frac{1}{i\sqrt{2}}(\psi_{1,-1}(r, t) + \psi_{1,1}(r, t)) \\ \psi_{1,0}(r, t) \end{pmatrix} \quad (2.19)$$

$$q_1(r, t) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}}(q_{1,-1}(r, t) - q_{1,1}(r, t)) \\ \frac{1}{i\sqrt{2}}(q_{1,-1}(r, t) + q_{1,1}(r, t)) \\ q_{1,0}(r, t) \end{pmatrix} \quad (2.20)$$

En remplaçant ensuite ces expressions dans l'équation (2.10), celle-ci devient

$$\left(\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + \mu_a(r) \right) \Phi(r, t) + \nabla \cdot J(r, t) = q_0(r, t). \quad (2.21)$$

$$\left(\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + \frac{1}{3D(r)} \right) J(r, t) + \frac{1}{3} \nabla \Phi(r, t) = q_1 \quad (2.22)$$

Il s'agit ici de l'approximation P_1 qui consiste à ne garder qu'une seule harmonique (Arridge, 1999). La source $q_0 = q_{0,0}$ a été supposée isotropique et $\Theta_0 = 1$. Le coefficient

de dispersion réduit et le coefficient de diffusion sont définis par :

$$\mu'_s(r) = (1 - g)\mu_s(r) \quad \text{et} \quad D(r) = \frac{1}{3(\mu_a(r) + \mu'_s(r))} \quad (2.23)$$

respectivement où $g = \Theta_1$ représente l'anisotropie dans le milieu. L'approximation de diffusion consiste à supposer que le taux de variation dans le temps du flux lumineux J est nul et que la source lumineuse est de nature isotropique. L'approximation du taux de variation du flux nul dans le temps est erronée lorsque le régime permanent n'est pas atteint, mais se justifie en spécifiant la condition $\mu_a \leq \mu'_s$. Ces approximations donnent,

$$\frac{\partial J}{\partial t} = 0 \quad \text{et} \quad q_1 = 0 \quad (2.24)$$

et l'équation (2.22) devient

$$J(r, t) = -D(r)\nabla\Phi(r, t). \quad (2.25)$$

L'équation de diffusion dans le domaine temporel s'écrit alors

$$\left(-\nabla \cdot D(r)\nabla + \mu_a(r) + \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \right) \Phi(r, t) = \delta(r - r_0) \quad (2.26)$$

où Φ représente l'intensité lumineuse dans le milieu, D est le coefficient de diffusion dépendant de la position spatiale r du photon, μ'_s est le coefficient de dispersion réduit et $\delta(r - r_0) = q_0$ est une source lumineuse ponctuelle située à $r = r_0$ où $r_0 = 1/\mu'_s$ est la distance de dispersion soit environ 1 mm sous la surface de la tête (Ishimaru, 1978).

Si les propriétés optiques varient en fonction de l'espace et que la géométrie des tissus est arbitraire, la solution de l'équation de diffusion peut être obtenue par des méthodes de différences finies, des méthodes d'éléments finis et des méthodes de Monte Carlo. Le coefficient de diffusion D est ici connu et invariant spatialement dans le milieu. L'équation

de diffusion peut alors être réécrite

$$\left(-D\nabla^2 + \mu_a(r) + \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t}\right) \Phi(r, t) = \delta(r - r_0). \quad (2.27)$$

2.1.6 Condition de Robin

Une façon de résoudre l'équation de diffusion consiste à représenter la tête du sujet comme un plan semi-infini Ω qui contient les sources et les détecteurs. En faisant cette hypothèse, l'équation de diffusion peut être solutionnée analytiquement en imposant une condition de bord. Cette condition de bord dans l'équation de transport spécifie qu'aucun photon ne traverse la frontière $\partial\Omega$ au point de contact de la source m vers l'intérieur du plan semi-infini, excepté pour les termes sources. En définissant $\hat{n}$ le vecteur normal à la frontière $\partial\Omega$ vers l'extérieur, cette condition s'écrit :

$$\varphi(m, \hat{s}, t) = 0 \quad \text{pour} \quad \hat{s} \cdot \hat{n} < 0. \quad (2.28)$$

Cependant, l'équation de diffusion ne peut pas satisfaire cette condition rigoureusement. Pour l'approcher, le flux total entrant dans le milieu est supposé nul

$$\int_{\hat{s} \cdot \hat{n} < 0} \hat{s} \varphi(m, \hat{s}, t) d\hat{s} = 0 \quad (2.29)$$

ce qui conduit à la condition de Robin

$$\Phi(m, t) + 2AD \frac{\partial}{\partial \hat{n}} \Phi(m, t) = 0 \quad \text{avec} \quad A = \frac{1 + R}{1 - R} \quad (2.30)$$

où $m \in \partial\Omega$ est le point de contact de la source à la frontière $\partial\Omega$, $\hat{n}$ représentant le vecteur normal unitaire sortant et R l'indice de réfraction correspondant au couplage air-tissu et ce, dans le but d'incorporer le phénomène de réflexion diffuse sur la frontière. Un système différentiel est obtenu en combinant l'équation (2.27) et l'équation (2.30) et

celui-ci est suffisant pour décrire le problème de propagation des photons dans le milieu semi-infini.

$$\begin{aligned} \left(-D\nabla^2 + \mu_a(r) + \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \right) \Phi(r, t) &= \delta(r - r_0) \\ \Phi(m, t) + 2AD \frac{\partial}{\partial \hat{n}} \Phi(m, t) &= 0 \end{aligned} \quad (2.31)$$

Le système différentiel de l'équation (2.31) est ensuite solutionné en appliquant l'opérateur de Green

$$\int_{\Omega} G(r, r', \Omega) q_0(r', \Omega) dr, \quad (2.32)$$

pour n'importe quelle source lumineuse q_0 donnée.

2.1.7 Approche perturbative et problème inverse

Lors de l'activité cérébrale, la réponse hémodynamique provoque des variations d'absorption lumineuse dans le cerveau. En mesurant les variations d'intensité lumineuse induites par ces perturbations, l'imagerie optique permet de localiser l'activité cérébrale. Afin de reconstruire les cartes d'activation dans le volume à l'aide des mesures optiques, l'équation de diffusion doit être linéarisée par rapport aux variations d'absorption. Quelques approches existent dont l'approximation de Born et celle de Rytov. Ces deux approches sont dites perturbatives, car elles font l'hypothèse d'un milieu homogène subissant une perturbation d'absorption non homogène dans l'espace. Une brève description de ces deux approches est présentée dans les prochaines lignes mais les détails techniques conduisant à ces deux approximations sont présentés en annexes à ce document.

L'approximation de Born fait l'hypothèse que la perturbation lumineuse induite est faible comparée à la fluence du milieu non perturbé ($\Delta\Phi \ll \Phi_0$) (Kak and Slaney,

1988). La fluence s'écrit alors

$$\Phi_{Born} = \Phi_0 + \Delta\Phi \quad (2.33)$$

où Φ_0 depend uniquement de l'absorption du milieu non perturbé μ_{a0} alors que la seconde, Φ_Δ est la fluence due à la perturbation $\Delta\mu_a$. Au premier ordre, la variation d'intensité lumineuse induite par la perturbation s'écrit

$$\Delta\Phi(r_s, r_d) = \frac{1}{D} \int_{S^3} G(r_s, r') \Delta\mu_a(r') G(r', r_d) d^3r' \quad (2.34)$$

où

$$G(r, r') = \frac{1}{4\pi D |r - r'|} \exp\left(-\sqrt{\frac{\mu_a}{D}} |r - r'|\right). \quad (2.35)$$

est la fonction de Green entre deux points r et r' dans le milieu.

L'approximation de Rytov repose sur une hypothèse différente soit que la variation spatiale de la perturbation lumineuse est faible ($\nabla(\Delta\Phi) \ll 1$) (Kak and Slaney, 1988). On pose alors

$$\Phi_{Rytov} = \Phi_0 e^{-\Delta\Phi} \quad (2.36)$$

et la variation d'intensité lumineuse entre une source et un détecteur est donnée par

$$\phi_s(r_s, r_d) = \frac{-1}{D\Phi_0(r_s, r_d)} \int_{S^3} G(r_s, r') \Delta\mu_a(r') G(r', r_d) d^3r'. \quad (2.37)$$

Le milieu peut ensuite être discrétisé en voxels et les équations (2.34) et (2.37) peuvent alors s'écrire sous la forme de systèmes linéaires matriciels. Ces systèmes peuvent par la suite être inversés afin d'exprimer les perturbations du milieu $\Delta\mu_a(r)$ en fonction des variations de fluence observées entre la source et le détecteur. En mesurant les variations lumineuses ($\Phi - \Phi_0$ pour Born et $-\ln(\Phi/\Phi_0)$ pour Rytov), les perturbations $\Delta\mu_a$ dans

le volume peuvent être calculées. C'est ce que l'on appelle la résolution du problème inverse en IO, qui est un problème sous-déterminé (beaucoup plus d'inconnus que de mesures), et dont nous ne parlerons pas ici. Le lecteur intéressé à approfondir ce sujet peut consulter la littérature (Arridge, 1999; Sikora et al., 2006) où ce problème est décrit et étudié en détail.

2.2 Spectroscopie résolue en temps de vol

2.2.1 Principes généraux

La spectroscopie résolue en temps de vol (TRS) est une technique d'imagerie optique qui s'intéresse au régime temporel dynamique plutôt qu'au régime stationnaire développé précédemment. En TRS, les photons sont injectés un à la fois dans le tissu à étudier, et le temps de propagation entre la source et le détecteur est mesuré à l'aide d'un système électronique perfectionné de synchronisation (Selb et al., 2005). Après avoir mesuré le temps de vol de plusieurs milliers de photons, l'appareil trace l'histogramme des temps de vol enregistrés tel que montré à la figure 2.3. Cet histogramme est ensuite comparé à la fonction analytique développée en solutionnant l'équation de diffusion. À l'aide d'un programme d'optimisation, les paramètres d'absorption et de dispersion du modèle sont ajustés afin de minimiser l'écart entre la fonction théorique et les données expérimentales, permettant ainsi d'estimer ces paramètres dans le tissu. Le terme anglais pour une procédure de la sorte est tout simplement un *fit*.

Le principal avantage d'un tel système est la possibilité de mesurer les paramètres optiques μ_a et μ_s contrairement à l'IOD. La TRS est donc plus quantitative que l'IOD et cet avantage compense pour les nombreuses difficultés techniques liées à son utilisation. On note entre autres les temps de vol très courts des photons dans les tissus (de la centaine de picosecondes à quelques nanosecondes) qui nécessitent une électronique de

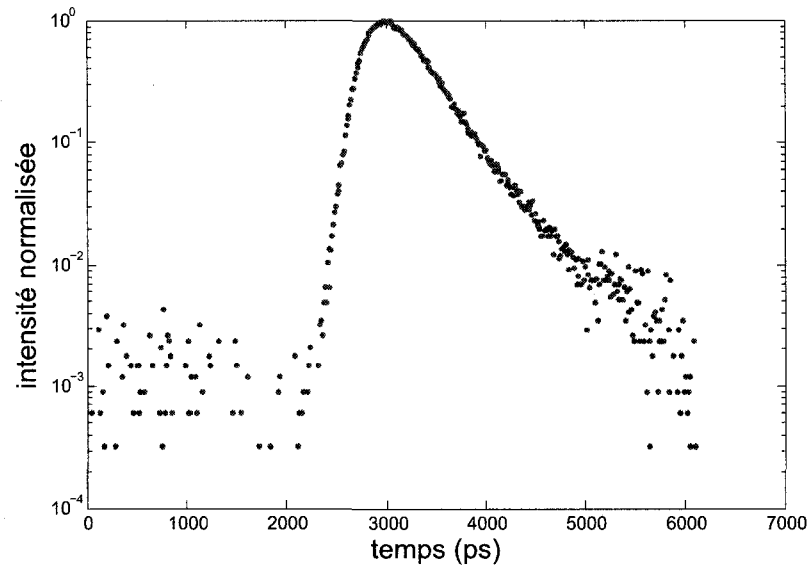


FIG. 2.3 Histogramme des temps de vol des photons lors de leur propagation dans les tissus. Les mesures ont été prises en spectroscopie résolue en temps de vol.

pointe pour la synchronisation des horloges, et également la stabilité des lasers pulsés qui doit être impeccable.

Cette section présente une solution à l'équation de diffusion dans le domaine temporel pour un milieu homogène. Ce modèle est inadéquat car il considère la tête comme un milieu homogène alors que celle-ci possède une structure en couches telle que décrite au chapitre 1. C'est pourquoi une seconde solution considérant un milieu à deux couches est également présentée.

2.2.2 Milieu homogène

Dans un premier temps, un faisceau laser étroit incident sur la surface d'un milieu homogène semi-infini est considéré, tel qu'illustré à la figure 2.4a. Dans ce cas, la fluence satisfait l'équation de diffusion dans le domaine du temps, tel que démontré à la section

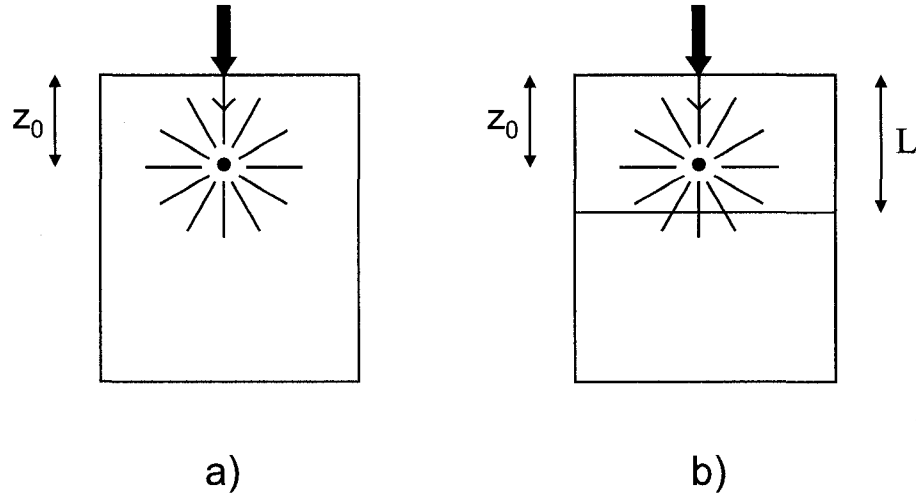


FIG. 2.4 Illustration de la géométrie du problème. a) Milieu homogène. b) Milieu à deux couches.

précédente (Patterson et al., 1989) :

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \phi(r, t) - D \nabla^2 \phi(r, t) + \mu_a \phi(r, t) = S(r, t) \quad (2.38)$$

avec $c = 0.214 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ la vitesse de la lumière dans les tissus et D le coefficient de diffusion défini par

$$D = \{3[\mu_a + \mu'_s]\}^{-1}, \quad (2.39)$$

où μ_a est le coefficient d'absorption et μ'_s est le coefficient de dispersion réduit donné par $(1 - g)\mu_s$. Le terme g tient compte de l'anisotropie de la dispersion dans le milieu et $S(r, t)$ est la source de photon.

Une impulsion lumineuse courte provenant d'une source ponctuelle isotropique implique que $S(r, t) = \delta(z - z_0)$ où tous les photons sont initialement diffusés à une profondeur

$$z_0 = 1/\mu'_s. \quad (2.40)$$

- Source positive
- Source négative
- × Fluence nulle

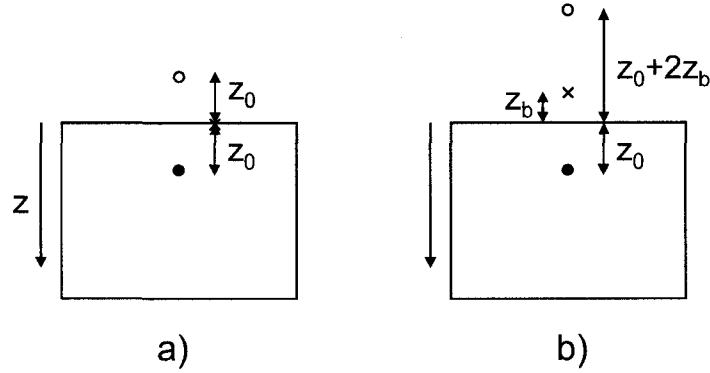


FIG. 2.5 Illustration des sources lors de la formulation du problème. a) Condition de bord de Neumann. La fluence est nulle à $z = 0$ à la frontière entre le tissu et l'air. b) Condition de bord extrapolée. La fluence est nulle à une distance z_b au-dessus de la frontière entre le tissu et l'air.

Afin d'avoir des conditions de bord approximant celles de Robin, une seconde source imaginaire négative, telle qu'illustrée à la figure 2.5a, est considérée à une distance $z = -z_0$ de la surface, afin de satisfaire la condition de bord $\phi(r, t)|_{z=0} = 0$ de type Neumann. La fluence totale peut alors s'écrire comme la somme des contributions des deux sources :

$$\begin{aligned} \phi(\rho, z, t) = & c(4\pi Dct)^{-3/2} \exp(-\mu_a ct) \\ & \times \left\{ \exp\left[-\frac{(z - z_0)^2 + \rho^2}{4Dct}\right] - \exp\left[-\frac{(z + z_0)^2 + \rho^2}{4Dct}\right] \right\} \end{aligned} \quad (2.41)$$

où ρ est la distance entre la source et le détecteur. La réflectance est finalement donnée par $R(\rho, t) = |J(\rho, 0, t)|$ où $|J(\rho, 0, t)|$ est calculé à partir de la loi de Fick :

$$J(\rho, 0, t) = -D \nabla \phi(\rho, z, t)|_{z=0} \quad (2.42)$$

ce qui mène à l'expression finale pour la réflectance :

$$R(\rho, t) = (4\pi Dc)^{-3/2} z_0 t^{5/2} \exp(-\mu_a ct) \exp\left(-\frac{\rho^2 + z_0^2}{4Dct}\right) \quad (2.43)$$

L'expression de la limite du logarithme de l'équation (2.42) pour $\rho^2 \gg z_0^2$ est donnée par

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \log_e R(\rho, t) = -\mu_a c. \quad (2.44)$$

Ceci permet d'évaluer le coefficient d'absorption μ_a par la pente asymptotique de la courbe $\log_e R(\rho, t)$ en fonction de t .

Le coefficient de dispersion réduit $\mu'_s = (1 - g) \mu_s$ peut également être évalué en notant que la dérivée temporelle de la courbe $\log_e R(\rho, t)$ est nulle au temps auquel la réflectance est maximum t_{max} . L'expression pour μ'_s s'écrit :

$$\mu'_s = \frac{1}{3\rho^2} (4\mu_a c^2 t_{max}^2 + 10ct_{max}) - \mu_a. \quad (2.45)$$

Une condition de bord plus appropriée peut être utilisée pour solutionner l'équation de diffusion et porte le nom de condition de bord extrapolée (*extrapolated boundary condition*) (Kienle and Patterson, 1997). Cette condition implique que la fluence devient nulle à une distance z_b au-dessus de la surface telle qu'illustré à la figure 2.5b. Dans ce cas, la fluence ϕ est donnée par

$$\begin{aligned} \phi(\rho, z, t) = & \frac{c}{(4\pi Dct)^{3/2}} \exp(-\mu_a ct) \\ & \times \left\{ \exp\left[-\frac{(z - z_0)^2 + \rho^2}{4Dct}\right] - \exp\left[-\frac{(z + z_0 + 2z_b)^2 + \rho^2}{4Dct}\right] \right\}. \end{aligned} \quad (2.46)$$

Tel que décrit précédemment, lorsque la dispersion est largement supérieure à l'absorption dans le milieu, l'intensité de la lumière diffusée est largement isotropique.

Cette symétrie sphérique permet de développer l'intensité en une série d'harmoniques sphériques. Les deux premiers termes de la série correspondent à la fluence et au flux respectivement (Ishimara, 1989; Haskell et al., 1994). En régime de diffusion et en ne gardant que deux termes dans la série, la radiance s'exprime par la somme de deux termes : le premier proportionnel à la fluence et le second proportionnel au flux. La réflectance, qui est la quantité mesurée expérimentalement, s'exprime par l'intégrale de la radiance sur la surface de l'hémisphère supérieur :

$$R(\rho, t) = \int_{2\pi} d\Omega \left[1 - R_{\text{fres}}(\theta) \right] \frac{1}{4\pi} \times \left[\phi(\rho, z=0, t) + 3D \frac{\partial \phi(\rho, z=0, t)}{\partial z} \cos \theta \right] \cos \theta \quad (2.47)$$

où $R_{\text{fres}}(\theta)$ est le coefficient de réflexion de Fresnel pour un photon avec un angle d'incidence θ par rapport à la normale. Pour un indice de réfraction de 1.4, l'équation précédente s'écrit (Kienle and Patterson, 1997)

$$R(\rho, t) = 0.118\phi(\rho, z=0, t) + 0.306R_f(\rho, t) \quad (2.48)$$

où R_f est donné par

$$R_f(\rho, t) = \frac{1}{2} (4\pi Dc)^{-3/2} t^{-5/2} \exp\left(-\frac{\rho^2}{4Dct}\right) \times \left\{ z_0 \exp\left(-\frac{z_0^2}{4Dct}\right) + (z_0 + 2z_b) \exp\left[-\frac{(z_0 + 2z_b)^2}{4Dct}\right] \right\} \quad (2.49)$$

2.2.3 Milieu à deux couches

Puisque la tête n'est pas un milieu homogène en raison de ses nombreuses couches (peau, crâne, liquide céphalo-rachidien, matière grise et matière blanche) et que ces couches possèdent des propriétés optiques (μ_a et μ_s) différentes, le modèle doit être perfectionné

davantage. Puisque les propriétés optiques du cerveau sont très différentes de celles de la peau, du crâne et du liquide céphalo-rachidien, le cerveau doit être modélisé comme un milieu possédant des propriétés optiques différentes des trois autres couches de la tête. L'approche utilisée ici est de considérer la peau, le crâne et le CSF comme une couche homogène située au-dessus d'un milieu semi-infini homogène constitué du cerveau. Bien que cette hypothèse soit contradictoire avec les propos énoncés dans le chapitre 1 (voulant que la peau absorbe et disperse beaucoup plus la lumière que le CSF), elle permet un raffinement du modèle. La solution à l'équation de diffusion pour un milieu à deux couches (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a; Kienle and Glanzmann, 1999) est donc développée ici.

Encore une fois, un faisceau lumineux étroit incident sur le dessus d'un milieu à deux couches est modélisé. La figure 2.4b illustre la géométrie du problème. Le faisceau est diffusé isotropiquement dans la couche du dessus à une profondeur $z = z_0$ où $z_0 = 1/(\mu'_{s1} + \mu_{a1})$. Les termes μ'_{sj} et μ_{aj} sont respectivement le coefficient de dispersion réduit et le coefficient d'absorption de la couche j . L'équation de diffusion s'écrit alors

$$\left(-\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + D_1 \nabla^2 - \mu_{a1} \right) \Phi_1(x, y, z, t) = -\delta(x, y, z - z_0, t) \quad (2.50)$$

pour $0 \leq z \leq \ell$,

$$\left(-\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + D_2 \nabla^2 - \mu_{a2} \right) \Phi_2(x, y, z, t) = 0 \quad (2.51)$$

pour $\ell \leq z$,

où, encore une fois, $D_j = 1/3(\mu_{aj} + \mu'_{sj})$ est le coefficient de diffusion pour chaque couche et c est la vitesse de la lumière dans le milieu.

Ces équations peuvent être transformées en équations différentielles par la transformée de Fourier spatiale à deux dimensions suivie d'une transformée de Fourier temporelle.

La transformée spatiale est définie par

$$\phi_j(u, v, z, t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Phi_j(x, y, z, t) \exp[i(ux + vy)] dx dy \quad (2.52)$$

alors que celle temporelle s'écrit

$$\phi_j(u, v, z, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Phi_j(u, v, z, t) \exp[i\omega t] dt \quad (2.53)$$

où $i = \sqrt{-1}$. En appliquant ces transformées aux équations (2.50) et (2.51), celles-ci deviennent

$$-\frac{i\omega}{c} \phi_1(u, v, z, \omega) + (iu)^2 D_1 \phi_1(u, v, z, \omega) + (iv)^2 D_1 \phi_1(u, v, z, \omega) + \dots \quad (2.54)$$

$$D_1 \frac{\partial^2}{\partial z^2} \phi_1(u, v, z, \omega) - \mu_{a1} \phi_1(u, v, z, \omega) = -\delta(z - z_0, t)$$

pour $0 \leq z \leq \ell$,

$$-\frac{i\omega}{c} \phi_2(u, v, z, \omega) + (iu)^2 D_2 \phi_2(u, v, z, \omega) + (iv)^2 D_2 \phi_2(u, v, z, \omega) + \dots \quad (2.55)$$

$$D_2 \frac{\partial^2}{\partial z^2} \phi_2(u, v, z, \omega) - \mu_{a2} \phi_2(x, y, z, \omega) = 0$$

pour $\ell \leq z$.

Ces expressions se simplifient et prennent la forme

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \phi_1(s, z, \omega) - \alpha_1^2 \phi_1(s, z, \omega) = -\frac{1}{D_1} \delta(z - z_0) \quad (2.56)$$

pour $0 \leq z \leq \ell$,

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \phi_2(s, z, \omega) - \alpha_2^2 \phi_2(s, z, \omega) = 0, \quad (2.57)$$

pour $z \geq \ell$,

où $\alpha_j^2 = (D_j s^2 + \mu_{aj} + i\omega/c) / D_j$ et $s^2 = u^2 + v^2$. Les conditions de bord extrapolées sont ensuite utilisées pour résoudre les équations précédentes :

$$\phi_1(s, -z_b, \omega) = 0, \quad (2.58)$$

$$\phi_2(s, \infty, \omega) = 0, \quad (2.59)$$

$$\frac{\phi_1(s, \ell, \omega)}{\phi_2(s, \ell, \omega)} = \frac{n_1^2}{n_2^2} = 1, \quad (2.60)$$

$$D_1 \frac{\partial \phi_1(s, \ell, \omega)}{\partial z} \Big|_{z=\ell} = D_2 \frac{\partial \phi_2(s, \ell, \omega)}{\partial z} \Big|_{z=\ell} \quad (2.61)$$

où

$$z_b = \frac{1 + R_{\text{eff}}}{1 - R_{\text{eff}}} 2D_1 \quad (2.62)$$

et R_{eff} représente la fraction de photons qui subissent une réflexion totale interne à la frontière. R_{eff} a été calculé dans la littérature (Haskell et al., 1994) et vaut 0.493 pour un indice de réfraction de 1.4 pour les deux couches du modèle. En faisant l'hypothèse que $\ell \geq z_0$, c'est-à-dire que le faisceau est dispersé dans la première couche, l'expression de la fluence pour $0 \leq z \leq z_0$ prend la forme :

$$\begin{aligned} \phi_1(z, s, \omega) = & \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1 \alpha_1} \\ & \times \frac{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell - z)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell - z)]}{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell + z_b)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell + z_b)]} \\ & - \frac{\sinh[\alpha_1(z_0 - z)]}{D_1 \alpha_1}. \end{aligned} \quad (2.63)$$

Afin d'éviter les erreurs numériques dues à l'évaluation des fonctions hyperboliques

dans l'équation (2.63), celles-ci sont réécrites dans leur forme exponentielle. Dans un système de coordonnées cylindriques, la transformée de Fourier inverse de l'équation précédente est donnée par

$$\Phi_1(\rho, z, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty \phi_1(s, z, \omega) s J_0(s\rho) ds \quad (2.64)$$

où J_0 est la fonction de Bessel d'ordre zéro. La transformée de Hankel de l'équation (2.64) est ensuite calculée numériquement en utilisant une quadrature de Gauss. Cinq mille points doivent être utilisés dans la quadrature en raison des oscillations rapides de la fonction. Ces points de Gauss sont calculés dans MATLAB en utilisant l'algorithme présenté dans (Golub and Welsch, 1969). Comme dans le cas du milieu homogène, la réflectance est donnée dans le domaine des fréquences par

$$R(\rho, \omega) = 0.118\Phi(\rho, z = 0, \omega) + 0.306R_f(\rho, \omega) \quad (2.65)$$

où cette fois

$$R_f(\rho, \omega) = D \frac{\partial}{\partial z} \Phi_1(\rho, z = 0, \omega). \quad (2.66)$$

Pour obtenir la réflectance dans le domaine temporel, les parties réelle et imaginaire de l'équation (2.65) doivent être calculées en utilisant l'équation (2.64) à plusieurs fréquences avant d'effectuer une transformée de Fourier inverse.

2.3 Spectroscopie de corrélation diffuse

2.3.1 Principes généraux

La spectroscopie de corrélation diffuse (DCS) est une technique d'imagerie optique qui permet d'obtenir de l'information sur la dynamique des tissus, donc sur le débit sanguin à l'intérieur de ceux-ci. La technique repose sur des principes différents que ceux men-

tionnés précédemment bien que les équations décrivant les phénomènes soient presque identiques.

2.3.2 Cohérence de la lumière

Les deux principales propriétés, qui distinguent la lumière provenant d'une source laser et la lumière blanche des ampoules électriques ou du soleil, sont la monochromaticité (faible largeur spectrale) et la cohérence. Ces deux notions ne constituent en fait qu'une seule différence puisque l'une dépend de l'autre. C'est sur ce principe que repose la théorie. La cohérence peut se décrire comme étant le paramètre qui permet à la lumière d'interférer avec elle-même du point de vue ondulatoire. En fait, la lumière laser est composée d'ondes électromagnétiques dont les longueurs d'onde suivent une distribution lorentzienne ou gaussienne autour de la longueur d'onde d'émission. Soit deux ondes électromagnétiques se superposant et étant déphasées de 180° . Si les deux ondes ont exactement la même fréquence, l'interférence entre les deux fera en sorte que leurs contributions respectives s'annuleront et ce, en tout point de l'espace où les deux ondes interfèrent. Cependant, dans le cas où les deux ondes n'ont pas exactement la même fréquence, une différence de phase supplémentaire s'accumulera entre elles au cours de leur propagation, ce qui restreindra l'annulation des deux ondes à une longueur finie au-delà de laquelle le déphasage supplémentaire est trop important. Plus la différence entre les deux fréquences sera importante, plus la distance sur laquelle les deux ondes peuvent s'annuler sera courte. Cette distance porte le nom de longueur de cohérence et le temps pris par la lumière pour franchir cette distance est le temps de cohérence. Le caractère monochromatique d'une source est donc relié mathématiquement à sa cohérence par une relation inverse.

2.3.3 Interférence et tavelures

Deux faisceaux lasers peuvent donc interférer entre eux si la distance parcourue par les faisceaux est inférieure à la longueur de cohérence. Dans le cas où les deux faisceaux voyagent sur des distances différentes avant de se rencontrer, cette différence de marche résultera en une différence de phase entre les deux ondes. Ceci donnera lieu à un patron d'interférence comme dans l'expérience des fentes de Young avec laquelle plusieurs sont familiers. Lors de leur parcours dans les tissus, les photons subissent plusieurs milliers de collisions sur des diffuseurs (par exemple, les cellules sanguines et les mitochondries des cellules) qui modifient leur trajet. Comme chaque photon subit des collisions différentes, le trajet parcouru par chaque photon dans les tissus sera différent et les photons qui arriveront en même temps, au même lieu, n'auront pas nécessairement parcouru la même distance, ce qui résultera en une différence de phase. En éclairant un tissu avec de la lumière cohérente, la lumière diffusée et réfléchie formera un patron d'interférence bien particulier puisqu'en certains points, l'interférence entre ces photons sera constructive alors qu'en d'autres, il y aura interférence destructive. Il y aura donc des variations spatiales d'intensité lumineuse sur l'image du tissu éclairé. Les pixels où l'interférence était constructive apparaîtront très clairs alors que ceux où l'interférence était plutôt destructive apparaîtront noirs. Ce patron d'interférence particulier porte le nom de tavelures (le terme anglais *speckles* est plus connu). Puisque le trajet des photons diffusés dans un tissu biologique est aléatoire, ce patron d'interférence fluctue au cours du temps.

2.3.4 Diffusion par des particules en mouvement

Lorsque les particules du milieu dans lequel la lumière se propage sont en mouvement, un phénomène modifiant la fréquence des photons apparaît : l'effet Doppler. Ce phénomène bien connu explique que la fréquence d'une onde perçue par un observateur dépend du mouvement relatif de la source par rapport à lui. Ainsi, un déplacement

de la source vers l'observateur augmentera la fréquence émise dans la direction de ce dernier tandis que, à l'inverse, la fréquence sera diminuée dans la direction opposée au mouvement. C'est ce phénomène qui est responsable du changement de la tonalité du son émis par une voiture de course lorsque celle-ci passe devant nous. Quiconque a déjà vécu l'expérience pourra affirmer que le son émis par la voiture est beaucoup plus aigu (fréquences plus hautes) lorsque la voiture se dirige vers nous alors qu'il devient subitement beaucoup plus grave (fréquences plus basses) lorsque la voiture se met à s'éloigner de nous. Pareillement, une onde diffusée par une particule en mouvement subira un changement de fréquence par effet Doppler. Par ce phénomène, les photons subissant des collisions avec des particules en mouvement lors de leur passage dans les tissus verront leur fréquence légèrement modifiée chaque fois, et en conséquence accumuleront un déphasage les uns par rapport aux autres (ils perdront peu à peu leur relation de phase).

Si l'on injecte un faisceau de lumière cohérente à l'intérieur d'un tissu biologique, les nombreuses collisions entre les photons et les particules du milieu feront en sorte que la lumière diffusera partout dans le tissu. Les photons qui étaient en phase à la sortie du laser, donc à leur entrée dans le milieu, subiront des pertes de phase à chaque collision avec une particule en mouvement. Après avoir subi plusieurs collisions, certains photons seront absorbés dans les tissus mais une fraction d'entre eux ressortiront du tissu et pourront être détectés. Si on place un détecteur à un point précis à la surface du tissu, on pourra recueillir les photons qui arrivent à ce point au cours de leur parcours dans le milieu. Puisque tous ces photons n'ont pas parcouru le même trajet dans les tissus, il y aura interférence entre ces photons si la longueur de leur trajet total est inférieure à la longueur de cohérence du laser. Chaque photon ayant subi un déphasage différent, le faisceau recueilli au détecteur sera donc moins cohérent que la lumière émise par le laser au départ. Cette perte de cohérence sera d'autant plus grande si les particules du milieu traversé par la lumière se déplacent rapidement et ce, en raison de la distance plus

grande que les particules parcourent dans un interval de temps donné.

2.3.5 Mesure de la cohérence

Statistiquement, le nombre de photons ayant parcouru un trajet d'une longueur donnée ne varie pas au cours du temps et suit une distribution normale. Ainsi, si la vitesse des particules du milieu ne change pas au cours du temps, la cohérence du faisceau au détecteur demeurera constante. En revanche, des photons diffusés par des particules dont la vitesse change formeront un faisceau dont la cohérence varie en conséquence. Afin de mesurer la cohérence d'un faisceau de lumière, on utilise le concept d'autocorrélation.

2.3.6 Modèle analytique homogène

En spectroscopie de corrélation diffuse (DCS), la variable d'intérêt est la fonction d'autocorrélation du champ électrique

$$G_1(r, \tau) = \langle E(r, t) E^*(r, t + \tau) \rangle. \quad (2.67)$$

Dans l'expression précédente, les brackets signifient une moyenne d'ensemble et τ est le temps de corrélation. Le système est considéré ergodique, c'est-à-dire que le comportement moyen du champ électrique dans tout l'espace à un temps donné est équivalent à la moyenne sur l'évolution temporel du champ électrique en un point donné de l'espace. La fonction G_1 est donc obtenue en faisant la moyenne temporelle de la fonction d'autocorrélation.

Soit un système tel que présenté à la figure 2.6 où un faisceau laser est incident dans un milieu contenant des particules diffusantes en suspension. En plaçant un détecteur à un angle θ par rapport au faisceau incident, il est possible de détecter la lumière ayant

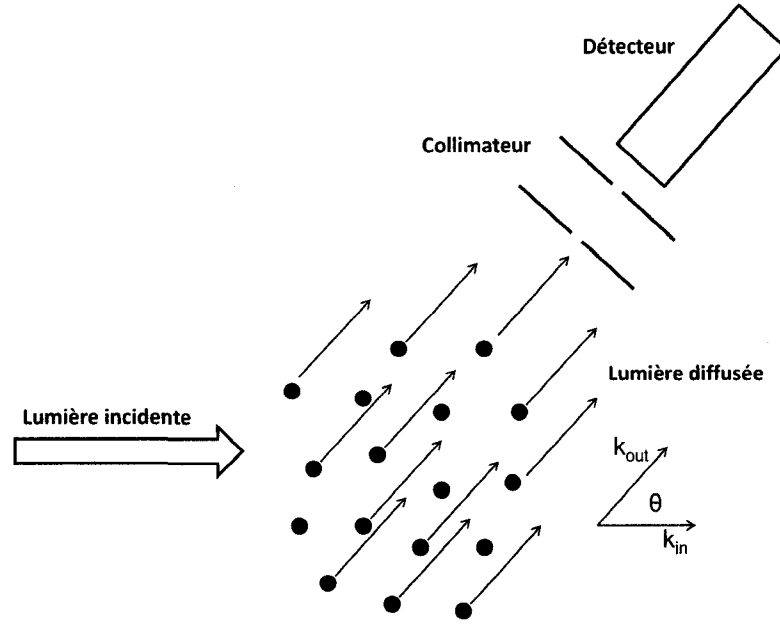


FIG. 2.6 Schéma illustrant la diffusion du champ électrique. Adaptée de (Boas, 1996).

diffusée à ce même angle par rapport au faisceau incident. Le champ électrique détecté est alors la superposition de tous les champs diffusés par le milieu à un angle θ et s'écrit :

$$E = E_0 F(q) \sum_1^N \exp[ik_{in} \cdot r_n] \exp[ik_{out} \cdot (R_d - r_n)]$$

$$E = E_0 F(q) \exp[ik_{out} \cdot R_d] \sum_1^N \exp[-iq \cdot r_n] \quad (2.68)$$

où E est le champ électrique détecté par le détecteur à la position R_d , E_0 est l'amplitude du champ incident, $F(q)$ est la distribution des champs subissant un changement de quantité de mouvement $q = k_{out} - k_{in}$ et k_{in} et k_{out} sont les vecteurs d'onde incident et diffusé respectivement. Le terme q peut également s'exprimer par $q = 2k_0 \sin(\theta/2)$ avec $|k_0| = |k_{in}| = |k_{out}|$.

En insérant l'équation (2.68) dans l'expression de la fonction d'autocorrélation du champ

électrique normalisée

$$g_1(\tau) = \frac{\langle E(0)E^*(\tau) \rangle}{\langle |E(0)|^2 \rangle}, \quad (2.69)$$

la fonction $g_1(\tau)$ s'écrit alors

$$g_1(\tau) = \langle \exp(iq \cdot \Delta r(\tau)) \rangle \quad (2.70)$$

où $\Delta r(\tau)$ est la distance parcourue par la particule diffusante pendant la durée τ . Dans l'expression précédente, le changement de direction q est fixé par la position du détecteur et la moyenne se fait donc seulement sur le déplacement Δr , pondérée par la fonction de distribution des déplacements. Pour les tissus biologiques composés de cellules en suspension dans un milieu liquide, le mouvement des particules diffusantes est supposé Brownien. Dans ce cas, la fonction de distribution des déplacements est donnée par

$$P(\Delta r(\tau)) = \frac{1}{(4\pi D_B \tau)^{3/2}} \exp\left(-\frac{|\Delta r(\tau)|^2}{4D_B \tau}\right) \quad (2.71)$$

où D_B est le coefficient de diffusion Brownien. En calculant la moyenne pondérée à l'aide de l'équation précédente, l'équation (2.70) devient

$$g_1(\tau) = \exp\left(-\frac{1}{6}q^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle\right) \quad (2.72)$$

où $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = 6D_B \tau$. Cette équation n'est valide que pour un seul évènement dispersif, ou encore un seul changement de direction.

Lors de la propagation de la lumière dans les tissus, les photons subissent plusieurs changements de direction qui n'ont pas tous la même valeur de transfert de quantité de mouvement q . Il faut donc avoir recours au formalisme du transport afin de décrire la fonction d'autocorrélation G_1 lorsque celle-ci est détectée suite à sa propagation dans les tissus.

Le transport de la fonction d'autocorrélation dans un milieu peut être décrit dans le formalisme du transport radiatif (Boas et al., 1995; Boas, 1996) tout comme le transport des photons dans un milieu. Lors de son passage dans les tissus, le faisceau de lumière est absorbé et dispersé par les tissus et une décroissance exponentielle de la fonction d'autocorrélation, donnée par l'équation (2.72), se produit à chaque fois que le faisceau change de direction. Cette décroissance est due aux déplacements des particules à l'intérieur du milieu. Il est à noter qu'une décroissance supplémentaire reliée à l'effet Doppler s'ajoute mais n'est pas modélisée ici. L'équation de transport s'écrit

$$(\nabla + \mu_t(r)) G_1(r, \hat{s}, \tau) = \mu_s(r) \int_{S^2} \Theta(\hat{s} \cdot \hat{s}') G_1(r, \hat{s}', \tau) g_1^s(\hat{s}, \hat{s}', \tau) d\hat{s}' + q(r, \hat{s}) \quad (2.73)$$

où g_1^s est le terme supplémentaire qui tient compte de la décorrélation lors de chaque changement de direction. Il s'agit de la fonction d'autocorrélation du champ électrique pour une seule collision, telle que donnée par l'équation (2.72), mais où le terme q^2 est remplacé par sa valeur $(2k_0 \sin(\theta/2))^2$. En utilisant l'identité trigonométrique $2 \sin^2(\theta/2) = 1 - \cos(\theta)$ et en notant que pour deux vecteurs unitaires, le cosinus de l'angle entre les deux vecteurs est donné par le produit scalaire, l'équation (2.72) devient

$$g_1^s(\hat{s}, \hat{s}', \tau) = \exp \left[-\frac{1}{3} k_0^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle (1 - \hat{s} \cdot \hat{s}') \right] \quad (2.74)$$

où k_0 est le vecteur d'onde de l'onde dans le milieu, $\hat{s}'$ est le vecteur normalisé pointant dans la direction incidente et $\hat{s}$ dans la direction diffusée. $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = 6D_B\tau$ est le déplacement quadratique moyen de la particule diffusée dans le temps τ , où D_B est le coefficient de diffusion Brownien. Cette dérivation suppose que le déplacement aléatoire des particules dans le milieu est décrit par un mouvement Brownien. La quantité D_B représente en quelque sorte la vitesse des particules dans le milieu et c'est l'évolution de cette variable qui est mesurée en DCS.

(Boas and Yodh, 1997) ont montré qu'en utilisant les mêmes approximations que celles

décrites précédemment dans le cas de l'approximation de diffusion, l'équation de transport de la fonction d'autocorrélation se réduit en une forme similaire à l'équation de diffusion

$$\left[D \nabla^2 - c \mu_{a1} - \frac{1}{3} c \mu'_s k_0^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \right] G_1(r, \tau) = -c S(r) \quad (2.75)$$

où $D = 1/3 (\mu_a + \mu'_s)$ est le coefficient de diffusion, c est la vitesse de la lumière dans le milieu homogène, μ'_s et μ_a sont respectivement le coefficient de dispersion effectif et le coefficient d'absorption, S est la source de photon. L'équation (2.75) est une équation de Helmholtz dont la solution est bien connue. La solution pour un milieu homogène est donnée par :

$$G_1(\rho, \tau) = \frac{3\mu'_s}{4\pi} \left(\frac{\exp(-k_D r_1)}{r_1} - \frac{\exp(-k_D r_2)}{r_2} \right) \quad (2.76)$$

avec $k_D = 3\mu'_s \mu_a + 6\mu'_s k_0 D_B \tau$. Afin de respecter la condition de bord extrapolée, deux sources sont modélisées, l'une positive à $z_0 = 1/(\mu'_s + \mu_a)$ et l'autre négative à $z = -(z_0 + 2z_b)$ avec z_b décrit par l'équation (2.62). Les termes r_1 et r_2 sont respectivement la distance entre le détecteur et la source positive et négative.

Cette solution est comparée à la fonction d'autocorrélation donnée par l'autocorrélateur à chaque intervalle de temps (fixé entre 1 et 3 secondes) et un programme d'optimisation ajuste le paramètre D_B afin de minimiser l'écart entre la solution analytique et les données. Les variations de débit à l'intérieur des tissus se traduisent par des variations du paramètre D_B lors de l'analyse de chaque courbe donnée par l'autocorrélateur.

2.3.7 Solution pour un milieu à deux couches

La structure en couches de la tête rend encore une fois le modèle homogène imprécis. Puisque les équations de la DCS sont similaires à celles rencontrées en TRS, une solution

pour un milieu à deux couches peut être dérivée de la même façon.

La solution à l'équation (2.75) pour un milieu à deux couches est basée sur la solution de l'équation de diffusion développée par (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a; Kienle and Glanzmann, 1999) et décrite précédemment. Ici, il faut faire une hypothèse supplémentaire, soit que le mouvement des particules dans la première couche est complètement isolé de celui dans la deuxième couche, de sorte que les particules de la première couche ne traversent pas dans la deuxième et vice versa. Le mouvement des particules dans chacune des deux couches est supposé Brownien avec un coefficient D_B pour chaque couche.

Encore une fois, un faisceau étroit de lumière cohérente incident sur la surface d'un milieu diffusant à deux couches est modélisé. Le faisceau est alors dispersé isotropiquement dans la couche du dessus à une profondeur $z = z_0$ où $z_0 = 1/(\mu'_{s1} + \mu_{a1})$. Ici, X_i et $G_1^i(\tau)$ dénote respectivement la propriété X et la fonction d'autocorrélation du champ électrique pour la couche i du milieu. L'équation (2.75) devient alors

$$\left[D_1 \nabla^2 - c\mu_{a1} - 2c\mu'_{s1}k_0^2 D_{B1}\tau \right] G_1^1(x, y, z, \tau) = -c\delta(x, y, z - z_0) \quad (2.77)$$

pour $0 \leq z \leq \ell$,

$$\left[D_2 \nabla^2 - c\mu_{a2} - 2c\mu'_{s2}k_0^2 D_{B2}\tau \right] G_1^2(x, y, z, \tau) = 0 \quad (2.78)$$

pour $z > \ell$,

où ℓ est l'épaisseur de la première couche. Une solution numérique à ces équations est développée d'une manière identique à celle décrite à la section précédente pour l'équation de diffusion dans un milieu à deux couches. La solution est donnée par

$$G_1^1(\rho, z, \tau) = \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty \tilde{G}_1^1(s, z, \tau)_1 s J_0(s\rho) ds \quad (2.79)$$

avec

$$\begin{aligned} \tilde{G}_1^1(s, z, \tau) = & \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1\alpha_1} \\ & \times \frac{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell - z)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell - z)]}{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell + z_b)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell + z_b)]} \\ & - \frac{\sinh[\alpha_1(z_0 - z)]}{D_1\alpha_1}. \end{aligned} \quad (2.80)$$

Dans l'équation précédente, $\alpha_j^2 = (D_j s^2 + \mu_{aj} + 2c\mu'_{sj}k_0^2 D_{Bj}) / D_j$ et le terme supplémentaire $2c\mu'_s k_0^2 D_B$ tient compte de la décorrélation lors d'un changement de direction.

2.3.8 Mesure expérimentale

Lorsque l'on mesure expérimentalement la fonction d'autocorrélation à l'aide d'un autocorrélateur, c'est la fonction d'autocorrélation de l'intensité du champ électrique qui est mesurée

$$G_2(\tau) = \langle I(t) I(t + \tau) \rangle. \quad (2.81)$$

Pour les processus Gaussien, $G_2(\tau)$ et $G_1(\tau)$ sont relié par la relation de Siegert (Rice, 1954; Maret and Wolf, 1987; Pine et al., 1988)

$$G_2(\tau) = \langle I \rangle^2 + \beta |G_1(\tau)|^2 \quad (2.82)$$

où $\langle I \rangle$ est la moyenne de l'intensité sur tout l'ensemble. β est un paramètre qui varie en fonction du dispositif expérimental puisqu'il dépend de la longueur de cohérence de la source, de son intensité et de sa stabilité (Boas, 1996; Pusey et al., 1983; Bellini et al., 1991). Finalement, la sortie de l'autocorrélateur donne la fonction d'autocorrélation de

l'intensité du champ électrique normalisée, donnée par

$$g_2(\tau) = 1 + \beta |g_1(\tau)|^2 \quad (2.83)$$

où $g_1(\tau)$ est la fonction d'autocorrélation normalisée du champ électrique donnée précédemment par l'équation (2.69)

$$g_1(\tau) = \frac{G_1(\tau)}{\langle I \rangle}. \quad (2.84)$$

Des instabilités du laser au cours de l'acquisition se traduisent par des variations du paramètre β . Afin d'éviter des erreurs provenant des instabilités du laser, il est préférable d'utiliser la fonction d'autocorrélation de l'intensité lors de la procédure d'optimisation et d'ajuster les paramètres β et D_B pour chaque courbe d'autocorrélation donnée par l'autocorrélateur.

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE

Deux appareils furent principalement utilisés dans le cadre de ce travail. Il s'agit d'un appareil de spectroscopie résolu en temps de vol ainsi qu'un appareil de spectroscopie de corrélation diffuse. Ce dernier appareil n'étant pas disponible commercialement, il a dû être construit.

Pour chaque technique, ce chapitre décrit tout d'abord l'appareil utilisé puis explique le protocole expérimental permettant la prise des mesures. Une brève description des procédures d'analyse des données est finalement présentée.

3.1 Spectroscopie résolue en temps de vol

L'appareil de spectroscopie résolue en temps de vol utilisé dans le cadre de ces travaux fut prêté gracieusement par le Laboratoire de Migration Photonique de l'Université de Harvard avec lequel notre groupe collabore. Cette appareil est décrit très précisément dans (Selb et al., 2005; Selb et al., 2006) et une simple description sera présentée ici.

3.1.1 Appareillage

Une illustration schématique du système est montrée à la figure 3.1. L'appareil est constitué de quatre lasers pulsés construits par la compagnie PicoQuant à Berlin en Allemagne. Chacun émet à des longueurs différentes qui sont 690, 750, 800 et 850 nm. Ces longueurs d'onde ont été choisies car elles minimisent l'interférence entre les mesures de HbO et

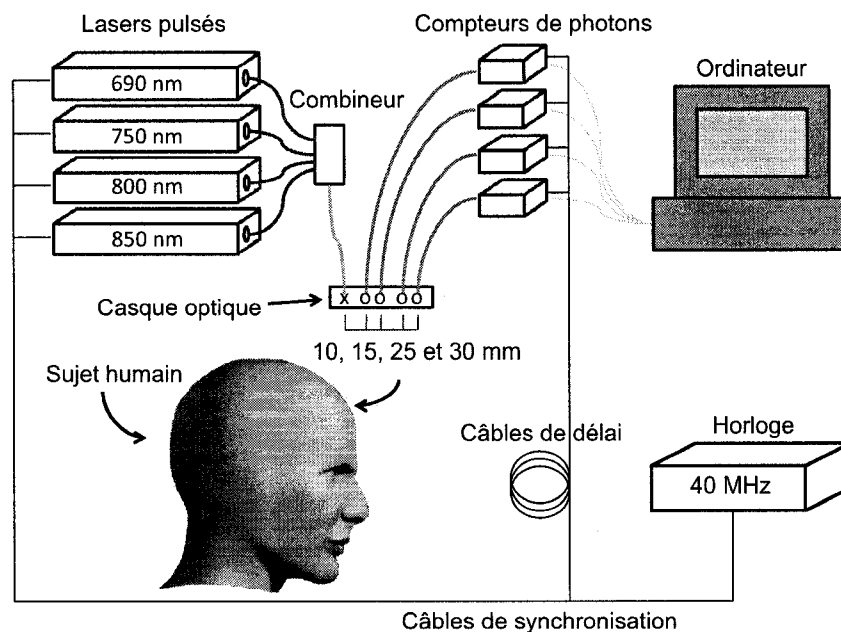


FIG. 3.1 Illustration schématique de l'appareil de spectroscopie résolue en temps de vol.

HbR (Strangman et al., 2003). Ces lasers sont synchronisés par une horloge centrale qui envoie un pulse électrique aux quatre lasers avec un délai de 50 ns entre chacun d'eux et ce, à une fréquence de 40 MHz. À chaque pulse électrique reçu, les laser envoient une impulsion lumineuse brève (environ 50 ps). Donc, chaque laser émet 25 000 impulsions par seconde et chacun des lasers est décalé de 50 ns.

Le pulse électrique envoyé par l'horloge centrale atteint également les compteurs de photon, mais avec un délai d'environ 30 ns par les longs câbles coaxiaux enroulés qui sont prévus à cet effet. Si un photon est détecté par un des quatre détecteurs dans une certaine fenêtre de temps après que le pulse électrique ait atteint les compteurs de photon, le détecteur en question envoie un pulse à l'ordinateur qui calcule alors la différence de temps entre le pulse émis par l'horloge et celui du détecteur. Pour chaque photon émis par un des lasers et détecté par un des détecteurs, le temps de vol du photon est enregistré

dans un histogramme. Lorsque le nombre de photon enregistré est suffisant (plusieurs milliers) l'acquisition se termine. À l'aide d'un programme MATLAB, l'histogramme enregistré pour chaque détecteur est comparé avec le modèle théorique et, en ajustant les paramètres du modèle, il est alors possible de calculer les propriétés optiques (coefficient d'absorption et de dispersion) du milieu dans lequel la lumière s'est propagée.

La lumière voyage du laser vers le milieu et du milieu vers le détecteur par des fibres optiques traditionnelles. Celles-ci sont d'une longueur d'environ 1,50 m ce qui permet au sujet d'être assis confortablement durant la mesure. Comme les compteurs de photons sont très sensibles, il est impératif que l'acquisition se déroule dans l'obscurité totale, ce qui limite l'utilisation de la technique. En raison de la faible surface couverte par les détecteurs, la mesure dure environ cinq minutes afin de collecter suffisamment de photons pour chacune des longueurs d'onde.

L'histogramme, calculé par l'ordinateur durant l'acquisition, contient la contribution du milieu dans lequel la lumière s'est propagée, mais également la signature de la source et du détecteur avec lesquels il a été mesuré. Cette signature est appelée la fonction de réponse de l'instrument. Il faut mesurer séparément cette fonction de réponse pour, par la suite, la déconvoluer des mesures. Pour ce faire, un histogramme doit être enregistré en positionnant face à face l'embout de la fibre source avec celui de la fibre de détection. Afin d'éviter de saturer et d'endommager les détecteurs, une mince feuille de papier diffusif est placée entre les deux embouts. Puisque la fonction de réponse dépend de la température du détecteur, la procédure doit être réalisée au début et à la fin de chaque acquisition, et cela pour chaque détecteur. Bien qu'elle paraisse simple, cette tâche est laborieuse en laboratoire en raison des fluctuations des lasers (le terme anglais est *jitters*). Elle doit de plus être réalisée dans l'obscurité totale afin d'éviter d'endommager les détecteurs. Ces deux derniers points et le coût élevé de l'instrumentation constituent les principaux désavantages de la technique ; c'est pourquoi celle-ci n'est pas largement utilisée.

3.1.2 Expérimentation

Les distances utilisées lors de la mesure sont de 10, 15, 25 et 30 mm. Ces distances permettent un bon rapport signal sur bruit et une bonne profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus. Lors de l'acquisition d'une durée d'environ cinq minutes, le sujet est assis confortablement et relaxe dans un sofa situé dans la chambre noire. Le casque optique est positionné sur le front du sujet pour éviter que des cheveux se retrouvent sous les fibres et causent de la réflexion. Une mesure est effectuée des deux côtés de la tête pour comparer.

Les données sont par la suite analysées à l'aide de la fonction *lsqcurvefit* de MATLAB. Cette fonction est optimisée pour les problèmes d'ajustement de paramètres non linéaires. Les histogrammes calculés à partir des quatre détecteurs sont comparés simultanément aux quatre fonctions théoriques de la fluence temporelle, soit une pour chaque distance.

3.2 Spectroscopie de corrélation diffuse

La DCS étant une technique récente, l'instrument assemblé n'est pas disponible sur le marché. L'appareil de DCS fut donc construit entièrement à l'École Polytechnique par l'auteur. La figure 3.2 illustre schématiquement ses principales composantes.

3.2.1 Appareillage

Le laser utilisé dans le montage DCS est fabriqué par la compagnie *CrystaLaser* à Reno aux États-unis et émet une puissance de 108 mW à une longueur d'onde de 810 nm. Cette longueur d'onde permet une pénétration adéquate dans les tissus puisque le coefficient

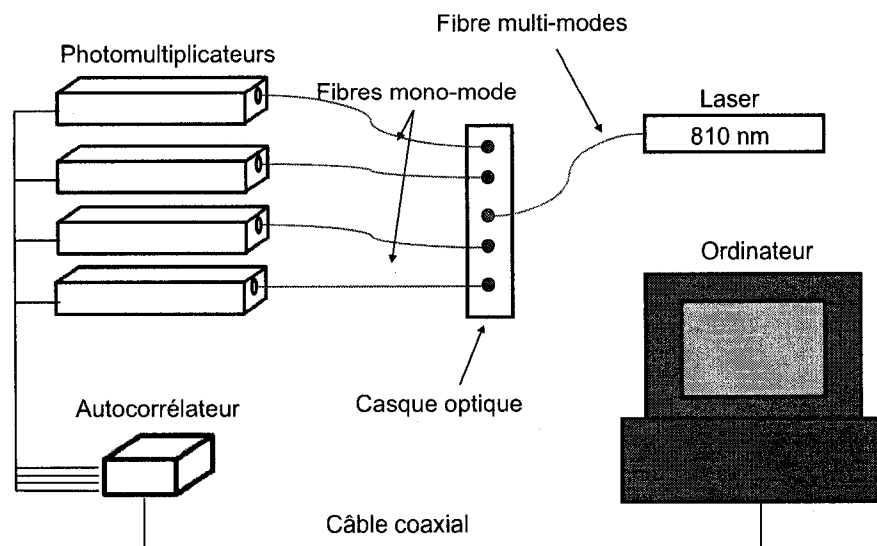


FIG. 3.2 Illustration schématique de l'appareil pour la spectroscopie de corrélation diffuse.

d'absorption est faible pour celle-ci (Strangman et al., 2003). La longueur de cohérence du laser est au moins égale à 10 mètres, ce qui est largement supérieur au trajet moyen des photons lors de leur passage dans les tissus et permet donc la formation d'un patron de tavelures (*speckles*). Ce laser est monté sur une plateforme d'aluminium sur laquelle est également positionné le collimateur optique qui couple la lumière avec la fibre source.

La lumière émise par le laser est couplée à une fibre optique multimode, dont le cœur a un diamètre de 300 microns. Celle-ci amène la lumière jusqu'à la surface de la tête avec laquelle la fibre fait contact. La puissance du faisceau injecté est d'environ 90 mW. La lumière, après avoir été diffusée et donc réfléchi au cours de sa propagation dans la tête, est recueillie en quatre points à un et deux centimètres de part et d'autre de la source par quatre fibres optiques monomodes couvertes d'une gaine protectrice de caoutchouc. Il est très important que ces fibres de détection soient monomodes puisque, dans le cas contraire, deux photons pourraient se propager dans deux modes différents le long de la fibre et ensuite être détectés par les compteurs de photons. Puisque les différents modes

d'une fibre optique sont orthogonaux entre eux, ils ne peuvent montrer de cohérence mutuelle. Il en résulte que les deux photons se propageraient dans des modes propres non cohérents et feraient décroître la fonction d'autocorrélation mesurée par le corrélateur.

Le comptage des photons recueillis dans les quatre fibres de détection est effectué par quatre tubes photomultiplicateurs (PMT) à avalanches. Ces composants fonctionnent avec une tension électrique de 5V. Ils furent fixés deux par deux dans des recouvrements d'aluminium afin de les protéger et également de faciliter leur transport. Les signaux électriques émis à leur sortie sont envoyés en entrée dans le corrélateur.

L'autocorrélateur utilisé provient de la compagnie *correlator.com* à Bridgewater aux États-unis et peut prendre en entrée jusqu'à huit canaux simultanément. La fonction d'autocorrélation associée à la lumière mesurée sur chacun des quatre canaux est calculée électroniquement à l'aide d'un comparateur et d'une carte FPGA. L'interface du corrélateur avec l'ordinateur est faite par une connexion USB opérée par un programme en langage C++. Au fur et à mesure que les fonctions d'autocorrélation sont mesurées, les résultats sont envoyés par le port USB et les valeurs de la fonction d'autocorrélation de l'intensité de la lumière mesurée à chaque détecteur sont stockées dans des fichiers ASCII sur le disque dur de l'ordinateur. Le temps de corrélation τ prend des valeurs distribuées logarithmiquement entre 100 ns et 0.05 s.

3.2.2 Expérimentation

L'acquisition se déroule dans une pièce éclairée, le système DCS étant beaucoup moins sensible que celui TRS. Le sujet est confortablement assis dans un sofa et doit exécuter la tâche demandée. Le casque optique peut être positionné sur la tête, au-dessus de la région motrice cérébrale, ou encore à l'arrière de la tête pour le cortex visuel. L'appareil calcule une courbe d'autocorrélation à toutes les secondes. Selon la nature de l'étude,

l'acquisition dure entre une et cinq minutes.

Les données sont ensuite analysées avec la même fonction MATLAB *lsqcurvefit* afin de comparer toutes les courbes d'autocorrélation mesurées à chaque seconde par chaque détecteur avec le modèle théorique et procéder à l'ajustement des paramètres pour obtenir le débit. La valeur du paramètre de débit calculé est ensuite affichée pour chaque intervalle de temps et pour chacun des détecteurs.

CHAPITRE 4

ARTICLE 1 : DOUBLE LAYER ESTIMATION OF INTRA- AND EXTRA-CEREBRAL HEMOGLOBIN CONCENTRATION WITH A TIME-RESOLVED SYSTEM

L'article présenté dans ce chapitre a été soumis à la revue *Journal of Biomedical Optics* en décembre 2007 et accepté pour publication en février 2008. Les coauteurs sont Claudine Gauthier, Juliette Selb, David Boas, Rick Hoge et Frédéric Lesage. Cet article propose une approche permettant de séparer les concentrations d'hémoglobine au repos dans le cerveau et dans les tissus superficiels lors d'une mesure de spectroscopie résolue en temps de vol. L'approche consiste à utiliser un modèle théorique à deux couches pour l'analyse des courbes recueillies. La méthode consiste à utiliser quatre mesures réalisées à quatre distances différentes et à ajuster les paramètres du modèle théorique simultanément pour ces quatre mesures. Après avoir validé la technique par des simulations Monte Carlo, l'article présente des concentrations d'hémoglobine mesurées sur le front de cinq sujets humains. Les résultats obtenus montrent des concentrations d'hémoglobine très différentes pour les tissus superficiels et pour le cerveau, résultats qui ne peuvent être obtenus à l'aide d'un modèle homogène. Par la suite, une discussion sur la nature des variations entre les différents sujets est présentée. La conclusion de l'article propose que les variations sur les concentrations d'hémoglobine mesurées sur différents sujets sont de nature physiologique et qu'il est donc impératif de mesurer celles-ci pour chaque sujet.

4.1 Abstract

We present *in vivo* measurements of baseline physiology from five subjects with a four wavelengths (690, 750, 800 and 850 nm) time-resolved optical system. The measurements are taken at four distances 10, 15, 25 and 30 mm. All distances are fit simultaneously with a two-layered analytical model for the absorption and reduced scattering coefficient of both layers. The thickness of the first layer comprising the skin, scalp and cerebrospinal fluid is obtained from anatomical magnetic resonance images. The fitting procedure is first tested with simulations before being applied to *in vivo* measurements and verifies that this procedure permits accurate characterization of the hemoglobin concentrations in the extra- and intra-cerebral tissues. Baseline oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and total hemoglobin concentrations and oxygen saturation are recovered from *in vivo* measurements and compared to literature. We observed a noticeable intersubject variability of the hemoglobin concentrations, but constant values for the cerebral hemoglobin oxygen saturation.

4.2 Introduction

Imaging with near-infrared diffuse optical imaging (DOI) in the neurosciences has seen increased interest over the past 15 years (Villringer et al., 1993; Hoshi and Tamura, 1993; Obrig and Villringer, 2002; Gibson et al., 2005). In the commonly used continuous-wave (CW) (Boas et al., 2001; Franceschini and Boas, 2004) version, DOI can only measure relative changes in oxy- (HbO_2) and deoxyhemoglobin (HbR) concentrations. On the contrary, frequency (FD) (Fawzi et al., 2003; Choi et al., 2004; Lim et al., 2006; Li et al., 2007) and time domain (TD) (Wang and Wickramasinghe, 1998; Eda et al., 1999; Schweiger and Arridge, 1999; Pifferi et al., 2001; Gao et al., 2002; Martelli et al., 2004; Selb et al., 2005; Torricelli et al., 2005; Selb et al., 2007) technologies enable

absolute measurements of the medium's optical properties (Swartling et al., 2003; Liebert et al., 2003b; Kienle and Glanzmann, 1999). This is particularly useful to calibrate brain activation and quantify the underlying hemodynamic processes within the brain. For example, multi-modal studies (e.g. Optical-MRI fusion (Hoge et al., 2005)) need quantitative information to estimate the cerebral metabolic rate of oxygen $CMRO_2$. In addition, the Blood-Oxygen Level Dependant (BOLD) signal depends both on Cerebral Blood Flow (CBF) and $CMRO_2$. However, this relation is not straightforward and a calibration constant needs to be estimated. The change in CBF can be measured separately by Arterial Spin Labeling fMRI so the only two unknowns are the calibration constant and $CMRO_2$. To estimate $CMRO_2$, one has to measure the BOLD signal at two different CBF values but without altering $CMRO_2$. This has to be done during hypercapnic periods using two different levels of CO_2 pressure (Hoge et al., 1999b). TD measurements could however provide an alternative to this procedure.

Brain optical properties have been measured previously *in vitro* (Yaroslavsky et al., 2002), however, physiological factors make those measurements distinct from the *in vivo* situation. Among those, the swelling of the mitochondria resulting in structural changes and the small fluctuations of the brain temperature which change the hemoglobin solubility in the blood. Moreover, previous studies (Choi et al., 2004; Comelli et al., 2007) performing *in vivo* measurements reported noticeable intersubject variability. These results preclude the generalization of single subject measured values to other subjects and confirm the importance of obtaining these values individually for quantitative imaging.

In previous work, baseline optical measurements with a time domain system using multi-distances and a homogeneous model has been used to fit the data and estimate the optical parameters (Contini et al., 2007; Comelli et al., 2007). A major drawback is that this homogeneous model does not distinguish between hemoglobin concentrations in the scalp and those of the cerebral tissues because it does not account for the layered structure of the head. The superficial layer, the skin and skull, limit the accuracy of DOI since light

is also absorbed and scattered in these regions which are not part of the cerebral cortex. Moreover, the skin layer is subject to physiology that may cause interference in the process of recovering cerebral activity. Several methods based on multi-distance measurements have been developed to overcome this problem (Saager and Berger, 2005; Leung et al., 2005; Zhang et al., 2007a; Zhang et al., 2007b). In a multi-modal study combining Position Emission Tomography and TD Optical Imaging (Ohmae et al., 2006), it was shown that contribution from these superficial layers are reduced significantly, even using a homogeneous model, when source-detector distances are increased beyond 4 cm. Such measurements require a large signal-to-noise ratio which was not available with the system used in our experiment.

Separately, analytical models have been developed (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a; Kienle and Glanzmann, 1999; Martelli et al., 2003a) by solving the diffusion equation and its boundary conditions for a two-layered medium. These models have been validated with Monte Carlo simulations and showed adequate efficiencies at recovering the parameters if the thickness of the first layer of the model is known *a priori*. *In vivo* measurements with a two-layered model have also been reported using a FD system (Choi et al., 2004), and as expected, clear distinctions between scalp and cerebral tissues properties have been made. The goal here is to provide further confirmation of the above FD results ((Choi et al., 2004)) with an independent time domain technique.

In this work, we report intra- and extra-cerebral hemoglobin concentrations recovered on individual subjects with a time-resolved system and using a two-layered analytical model for the first time. The measurements are taken with four wavelengths (690, 750, 800 and 850 nm) at four distances 10, 15, 25 and 30 mm. All wavelengths are fit simultaneously with a two-layered analytical model for the absorption and reduced scattering coefficient of both layers. Concentrations are then computed with the recovered absorption coefficients. We observe a large variability between subjects. Results are compared to the literature and differences between time and frequency measurements for the oxy-

gen saturation in skin & skull layer are observed.

4.3 Theory

Light propagation in turbid medium is described by the radiative transport equation. This equation can be further approximated by the diffusion equation when the medium is highly scattering. Analytical solutions have been developed in the literature (Patterson et al., 1989) for simple geometries and homogeneous media. Analytical (Schmitt et al., 1990; Dayan et al., 1992; Contini et al., 1997; Ripoll et al., 2001; Sassaroli et al., 2001; Martelli et al., 2002; Martelli et al., 2003a; Martelli et al., 2003b; Shendeleva, 2007; Tualle et al., 2004; Laidevant et al., 2006) and numerical (Kienle et al., 1998b; Shimada et al., 2005) solutions have also been developed for multi-layered media. Only the solutions used in our fitting procedure used later are described in this section.

4.3.1 Homogenous medium

As given in (Kienle et al., 1998b), the radiance at the surface of an homogeneous medium at a distance ρ from the photon source following a time t after the source pulse is given by

$$R(\rho, t) = 0.118\Phi(\rho, z = 0, t) + 0.306 \left. \frac{\partial \Phi}{\partial z} \right|_{z=0} \quad (4.1)$$

where Φ is the solution of the diffusion equation given by (Patterson et al., 1989) with extrapolated boundary condition (Kienle and Patterson, 1997). Φ is expressed as

$$\Phi(\rho, z, t) = \frac{Ac}{(4\pi Dct)^{3/2}} \exp(-\mu_a ct)$$

$$\left\{ \exp \left[-\frac{z_-^2}{4Dct} \right] - \exp \left[-\frac{z_*^2}{4Dct} \right] \right\} \quad (4.2)$$

where $c = 0.214 \text{ mms}^{-1}$ is the speed of light in tissue and A is an amplitude factor accounting for the source magnitude. The diffusion coefficient, D , is defined by

$$D = \frac{1}{3 [\mu_a + \mu'_s]^{-1}} \quad (4.3)$$

where μ_a is the absorption coefficient and μ'_s is the effective scattering coefficient. Also, $z_-^2 = z_0^2 + \rho^2$ is the distance between the isotropic photon source and the detector and $z_*^2 = (z_0 + 2z_b)^2 + \rho^2$ is the distance between the negative imaginary sources and the detector where $z_0 = 1/\mu'_s$ and z_b is defined by

$$z_b = \frac{1 + R_{\text{eff}}}{1 - R_{\text{eff}}} 2D_1. \quad (4.4)$$

Following (Kienle and Patterson, 1997), R_{eff} represents the fraction of photons that are internally diffusely reflected at the boundary and is assumed to be 0.493 for a refractive index of 1.4 in tissue.

An estimation of the absorption coefficient can be made using the Neumann boundary condition (Patterson et al., 1989),

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \log_e R(\rho, t) = -\mu_a c. \quad (4.5)$$

One can then use a linear regression on the tail of the logarithm of the reflectance to estimate μ_a .

4.3.2 Two-layered medium

For a two-layered medium, the radiance is again given by Eq. (4.1) but this time, Φ is the solution of the diffusion equation for a two-layer medium under the extrapolated boundary condition (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a; Kienle and Glanzmann, 1999). The expression in the first layer is given in the Fourier domain by

$$\begin{aligned} \phi_1(z, s, \omega) = & \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1\alpha_1} \\ & \times \frac{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell - z)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell - z)]}{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell + z_b)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell + z_b)]} \\ & - \frac{\sinh[\alpha_1(z_0 - z)]}{D_1\alpha_1} \\ \text{for } & 0 \leq z \leq z_0 \end{aligned} \quad (4.6)$$

where $\alpha_1^2 = (D_1s^2 + \mu_{a1} + i\omega/c)/D_1$ and s is the radial spatial frequency.

The spatial Fourier inversions, over s , have to be done numerically because no analytical solutions are available. To avoid numerical errors, hyperbolic functions in Eq. (4.6) are expanded. Because we assume cylindrical symmetry of the problem, the two-dimensional Fourier inversion of the preceding expression is given by

$$\Phi^\omega(\rho, z, \omega) = \frac{A}{2\pi} \int_0^\infty ds \phi_1(s, z, \omega) s J_0(s\rho) \quad (4.7)$$

where J_0 is the Bessel function of zeroth order and A is an amplitude factor as described previously. The Hankel transform in Eq. (4.7) is done numerically by using a Gauss-Laguerre quadrature of 5000 points. The nodes and the weights are calculated with MATLAB using the algorithm presented in (Golub and Welsch, 1969). To obtain the

time-domain reflectance, one has to calculate the real and the imaginary part of

$$R(\rho, \omega) = 0.118\Phi^\omega(\rho, z = 0, \omega) + 0.306 \left. \frac{\partial \Phi^\omega}{\partial z} \right|_{z=0} \quad (4.8)$$

for a set of frequencies and then perform a fast Fourier transform.

4.3.3 Hemoglobin concentration recovery

We are interested in recovering hemoglobin concentrations. By assuming that oxy- and deoxyhemoglobin, as well as water are the dominant absorbers between 690 and 850 nm in tissue ignoring other background absorbers (Tromberg et al., 1997; Ohmae et al., 2006; Cope, 1991; Sevick et al., 2007), one can construct the following linear system :

$$\begin{pmatrix} \mu_a(\lambda_1) \\ \mu_a(\lambda_2) \\ \mu_a(\lambda_3) \\ \mu_a(\lambda_4) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_1) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_2) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_2) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_3) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_3) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_3) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_4) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_4) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_4) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_{\text{HbO}_2} \\ C_{\text{HbR}} \\ C_{\text{H}_2\text{O}} \end{pmatrix} \quad (4.9)$$

In this work, we assumed 70 % of water (Ohmae et al., 2006) for both the superficial tissues and the brain. The system is thus reduced to four equations and two unknowns and is overdetermined. The hemoglobin concentrations are recovered by inverting Eq. (4.9) with a least-square fit. The extinction coefficients $\epsilon(\lambda)$ can be found in the literature (Takatani and Graham, 1979; Hale and Querry, 1973) while $\mu_a(\lambda)$ are recovered from the measurements.

4.4 Methodology

A system consisting of four pulsed lasers (PicoQuant, Berlin, Germany) operating at 690, 750, 800 and 850 nm and four single photon counting photomultiplier tubes (PMT) was used to collect the light. A four to one combiner temporally interlaces the four wavelengths in a single fiber. Four detection fibers are placed at 10, 15, 25 and 30 mm respectively from the source fiber on a rubber patch. The latter is then placed on the forehead of the subject. Measurements are taken for both the left and right hemisphere. Photons are collected for a period of 300 seconds to generate sufficient statistics, i.e. a total count of more than 10^4 photons.

Five healthy adult subjects were recruited for this experiment. Every one previously passed a magnetic resonance imaging (MRI) exam (Siemens MAGNETOM Trio 3T, Malvern, PA, USA) and we used the anatomical T1 image to measure the thickness of the scalp, skull and cerebrospinal fluid (CSF) layers with the software SPM5 (UCL, London, UK). For the optical measures, the subjects were seated on a comfortable chair and were asked to stay calm during the acquisition. The experiment took place in a dark room to reduce the noise on the PMTs.

The fitting procedure used a non-linear optimization routine (MATLAB function *lsqcurvefit*) and used parameters μ_a , μ_s , and the amplitude factor A to get the best fit of the theoretical model to the experimental temporal point spread functions (TPSF). The 16 TPSFs (four distances and four wavelengths) are first fit individually with a homogeneous model, Eqs. (4.1) and (4.2), with 3 parameters which are μ_a , μ_s and the amplitude factor A . The TPSFs are then fit simultaneously four by four (four distances for each wavelength) using the two-layered model, Eqs. (4.6), (4.7) and (4.8), using 8 parameters (μ_a and μ_s for each layer and an amplitude factor for each TPSF). For each subject, the initial values for these two-layered fits were taken to be the values obtained by the pre-

vious homogeneous fits at 10 mm and the linear fit of the tail of the reflectance at 30 mm for the first and second layer respectively. The temporal range for the fit is from 20 % of the max prior to the maximum peak to 0.5 % after the peak. Similar limits are found in the literature (Cubeddu et al., 1996).

The TPSF measured with the apparatus are the convolution of the TPSF due to the optical properties of the scattering medium with the instrument response function. Since each PMT has a characteristic response function we measured them separately with a simple setup by having source and detector fibers facing each-other separated by a thin piece of scattering paper to prevent PMT saturation and fill the whole numerical aperture of the detection fiber (Liebert et al., 2003a). In the fitting procedure, each theoretical TPSF function of the medium is convolved with the experimental instrument response function (IRF) before comparison with the experimental TPSF. When the IRF measurements are well done, this procedure avoids including a jitter delay time in the fitting parameters.

Hemoglobin concentrations are finally recovered by inverting Eq. (4.9) for each layer of the model.

4.5 Results

4.5.1 Simulation of the recovery procedure

The fitting procedure was first tested on four simulated data sets with different values for the first and the second layer. These sets were generated using a 100 x 100 x 100 mm volume with 0.5 x 0.5 x 0.5 mm voxels. The thickness of the first layer was 10 mm and the distance between the source and the detector was 30 mm . The simulations were made using a three dimensional Monte Carlo code (Boas et al., 2002) and we simulated a peak amplitude of 10^4 photons giving a photon noise of 1 % at the peak which is

comparable to the experimental peak noise ($< 1\%$). Results in Figure 4.1, show less than 11.6 % error on the recovery of the absorption coefficient of the first layer and less than 3.1 % error for the second layer using the multi-distance fitting procedure. In these recoveries, we assumed that the thickness of the first layer was known. Finally, we see in Figure 4.1 that the linear fit of the tail of the logarithm of the TPSF gives a better estimate of the absorption coefficient than using a homogeneous model.

Separately, we simulated a complete Monte Carlo data set of 16 TPSFs, four source-detector distances (10, 15, 25 and 30 mm) for four different wavelengths (690, 750, 800 and 850 nm) with absorption coefficients computed from given hemoglobin concentrations in the superficial layer and in the brain. The concentrations chosen were 33 and 10 μM in the superficial layer and 65 and 22 μM in the brain for HbO₂ and HbR respectively. The thickness of the first layer was also 10 mm in these simulations. Recovered concentrations are shown in Fig. 4.2. Using the two-layered model, the errors in the recovered concentrations are less than 10 % and 2% in the superficial layer and in the brain respectively when the thickness of the first layer is known. However, as seen in Fig. 4.2 the homogeneous model underestimates the hemoglobin concentrations in the brain by a factor of 30 %.

4.5.2 Thickness sensitivity

In order to test the sensitivity of the procedure to the thickness of the first layer, hemoglobin concentrations were recovered from the same simulated data set used in the previous section assuming different thicknesses, between 8 and 12 mm, for the first layer. Errors in the HbO₂, HbR and total hemoglobin (HbT) concentrations and oxygen saturation (SO₂) recovered with this procedure are shown in Fig. 4.3. These results show that the accuracy of the recovery depends on the assumed thickness. For an error of ± 1 mm, the errors in the recovered hemoglobin concentrations in the brain are between 10 and 15 %.

data set	μ_{a1} (mm^{-1})			μ_{a2} (mm^{-1})			μ_a (mm^{-1})	
	real	recovered	error (%)	real	recovered	error (%)	homogenous	slope
10 mm								
1	0.00809	0.0081	0.0894	0.0171	0.0154	9.53	0.0112	0.0204
2	0.00887	0.00807	9.01	0.0167	0.015	10.5	0.0112	0.0203
3	0.00849	0.00853	0.432	0.0172	0.0154	10.1	0.0117	0.0208
4	0.0101	0.0103	1.62	0.0204	0.0167	18.2	0.0137	0.0231
30 mm								
1	0.00809	0.00881	8.88	0.0171	0.0176	3.06	0.0132	0.0158
2	0.00887	0.00884	0.284	0.0167	0.0173	3.07	0.0131	0.0156
3	0.00849	0.00924	8.87	0.0172	0.0176	2.61	0.0135	0.016
4	0.0101	0.0108	6.45	0.0204	0.0214	5.11	0.0156	0.0181
4 TPSFs								
1	0.00809	0.00903	11.6	0.0171	0.0165	3.09		
2	0.00887	0.00889	0.228	0.0167	0.0164	1.93		
3	0.00849	0.0094	10.8	0.0172	0.0167	2.6		
4	0.0101	0.0108	6.34	0.0204	0.0201	1.44		

FIG. 4.1 Absorption coefficients recovered with the two-layered model from 4 Monte Carlo data sets for both layers of the model. The thickness of the first layer was 10 mm. Absorption coefficient are recovered from single TPSF with source-detector distances of 10 and 30 mm and also from a multi-distance fit (10, 15, 25 and 30 mm). Results obtained using a homogeneous model are also shown for comparison.

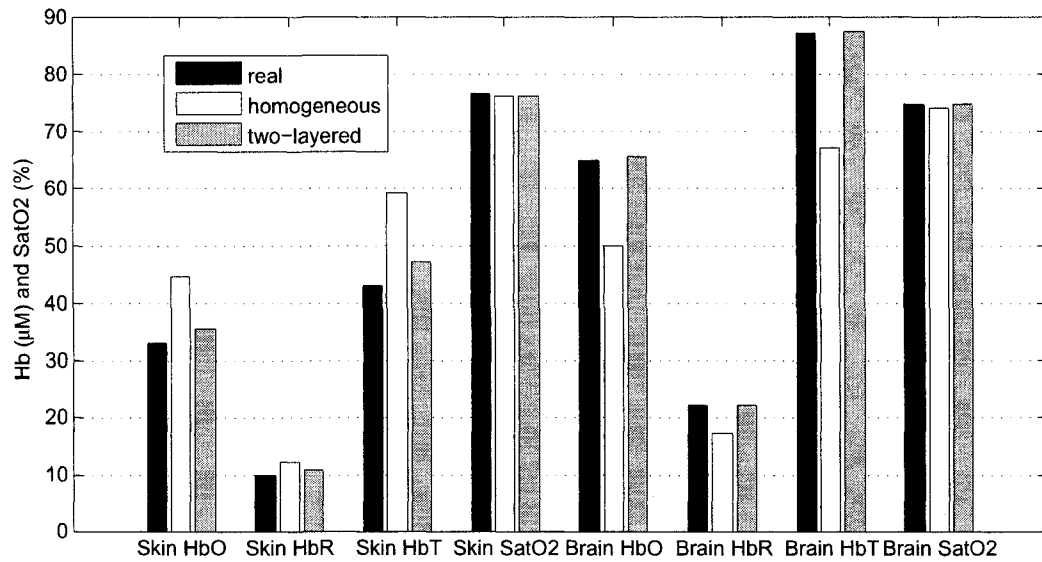


FIG. 4.2 Hemoglobin concentrations and SO_2 recovered in the superficial layer and in the brain on simulated data.

On the other hand, the SO_2 error stays under 2 %.

We also observe that the error in the hemoglobin concentrations in the brain due to an error in the estimation of the thickness of the first layer are always higher than the errors in the superficial layer. This is due to the low contribution of the brain in the TPSFs for source-detector separations between 1 and 3 cm so a small variation in the thickness results in a large relative variation in the contribution of the brain in the TPSFs. This also explains the fact that underestimating the thickness of the superficial layer results in smaller errors for the hemoglobin concentration in the brain, as seen in Fig. 4.3, compared to an overestimation. However, when the thickness of the first layer is well estimated, the errors are similar in the superficial layers and in the brain.

Fig. 4.3 also shows the sign of the error in the recovered concentrations. For an overestimation of the first layer thickness, the contribution of the brain to the TPSF decreases

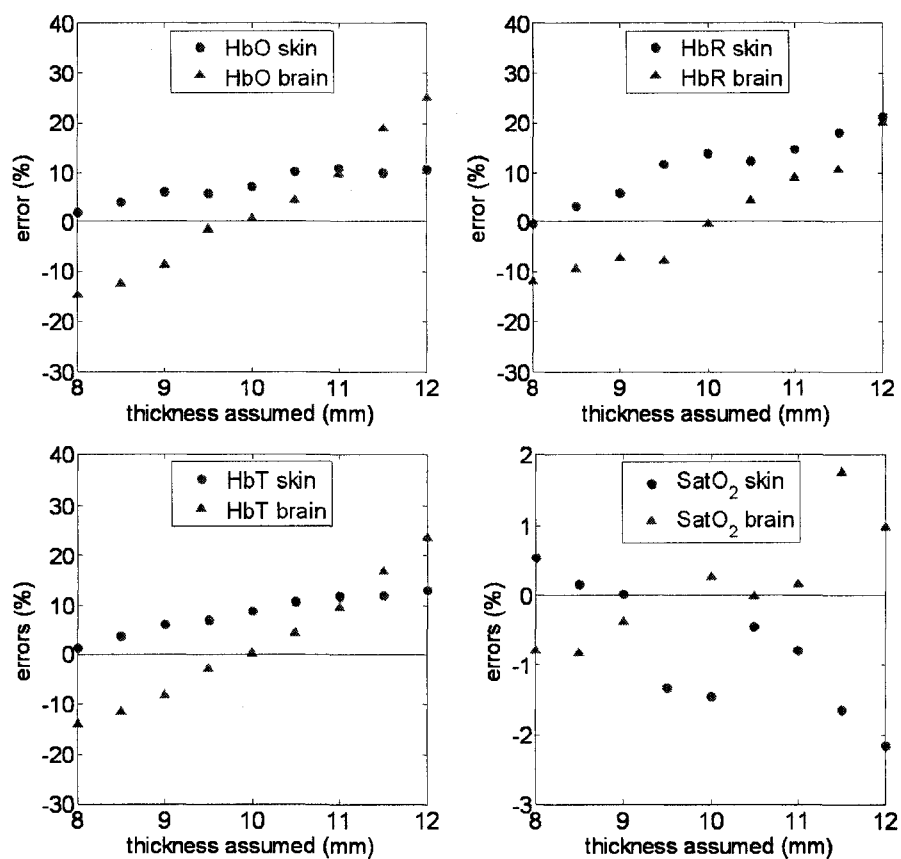


FIG. 4.3 Errors on the recovered concentrations related to the assumed thickness of the first layer. HbO₂, HbR, HbT and SO₂ errors are shown for data simulated with a first layer thickness of 10 mm.

and this results in an overestimation of the hemoglobin of the brain to fit the theoretical model and as such, to an underestimation of hemoglobin in the superficial layer. On the other hand, if one underestimates the skin, skull and CSF thicknesses, the contribution of the brain to the TPSF increase. This results in an underestimation of brain hemoglobin concentrations while superficial layers ones are less sensitive.

In practice, the thickness of the first layer enclosing skin, skull and CSF can be determined very precisely using a high resolution MRI scan. The error on the measurement is of the order of the voxel size. Here the voxels are 1 mm^3 with a 3 T magnet meaning that the maximum errors on the hemoglobin concentrations are expected to be no more than 15 %.

4.5.3 *In vivo* measurements of baseline values

A typical example of the recovery procedure for *in vivo* data is presented in Fig. 4.7. The first step consists of recovering the thickness of the first layer of the model from an anatomical MRI image that comprises skin, skull and CSF. After the fits are done with Eq. (4.1), the final step consists of inverting Eq. (4.9) to recover hemoglobin concentrations. Detailed results for all subjects are presented in Figure 4.4 for left and right side measurements on the forehead. Also, concentrations computed with absorption coefficients recovered with an homogeneous model are shown in Figure 4.5 as a comparison. A group average has also been performed with concentrations recovered with the two-layered model and results are presented in Figure 4.6.

subject	HbO ₂ (μM)		HbR (μM)		HbT (μM)		SatO ₂ (%)	
	Superficial	Brain	Superficial	Brain	Superficial	Brain	Superficial	Brain
1 left (2 layers)	4.2	19.1	1.33	15.9	5.53	35	75.9	54.5
1 right (2 layers)	2.03	24.5	3.25	16.4	5.28	40.9	38.4	59.8
2 left (2 layers)	5.87	33.7	3.4	23	9.26	56.7	63.3	59.5
2 right (2 layers)	4.35	32.7	4.26	20.5	8.6	53.2	50.5	61.5
3 left (2 layers)	15.9	39.6	11.1	21.8	27	61.4	58.9	63.7
3 right (2 layers)	17.7	43.4	11.8	20	29.6	63.4	60	68.4
4 left (2 layers)	27.1	35.6	13.9	26.4	41	62	66.1	57.4
4 right (2 layers)	25.8	36.7	13.9	22.7	39.7	59.4	65.1	61.8
5 left (2 layers)	10.4	21.2	5.48	17	15.9	38.2	65.4	55.4
5 right (2 layers)	12.7	23.7	4.49	15.3	17.2	39	73.9	60.8

FIG. 4.4 Hemoglobin concentrations measured on the left and right hemisphere for each subject computed with absorption coefficients recovered with a two-layered model.

subject	HbO ₂ (μM)		HbR (μM)		HbT (μM)		SO ₂ (%)	
	Superficial	Brain	Superficial	Brain	Superficial	Brain	Superficial	Brain
1 left (1 layers)	8.08	22.5	3.14	17.6	11.2	40.1	72	56.1
1 right (1 layers)	15.3	24.4	5.68	17.2	21	41.7	72.9	58.7
2 left (1 layers)	22.9	31.5	5.99	18.7	28.9	50.1	79.3	62.8
2 right (1 layers)	19.9	31.6	7.7	17	27.6	48.6	72.1	64.9
3 left (1 layers)	19.2	16.9	8.28	25.9	27.5	42.8	69.9	39.6
3 right (1 layers)	28	31.6	13.4	22.4	41.4	54	67.7	58.5
4 left (1 layers)	19.2	33.9	11.9	17.7	31.2	51.6	61.7	65.7
4 right (1 layers)	23.8	39.7	21.7	18.3	45.4	58	52.3	68.5
5 left (1 layers)	12	24.8	10.1	18.8	22.2	43.6	54.2	56.8
5 right (1 layers)	12.2	25.9	7.87	17.2	20.1	43.1	60.8	60

FIG. 4.5 Hemoglobin concentrations measured on the left and right hemisphere for each subject computed with absorption coefficient recovered with a homogeneous model for the superficial layer and the linear fit of the slope of the TPSF for the brain. Superficial layer concentrations correspond to measurements at 10 mm while brain concentrations correspond to measurements at 30 mm.

Chromophore	Left		Right		Average	
	Superficial	Brain	Superficial	Brain	Superficial	Brain
HbO ₂	12.7	29.8	12.5	32.2	12.6	31
(μM)	± 9.25	± 9.12	± 9.77	± 8.31	± 8.97	± 8.32
HbR	7.05	20.8	7.54	19	7.29	19.9
(μM)	± 5.3	± 4.34	± 4.92	± 3.05	± 4.83	± 3.67
HbT	19.7	50.7	20.1	51.2	19.9	50.9
(μM)	± 14.4	± 13	± 14.4	± 10.9	± 13.6	± 11.3
SO ₂	65.9	58.1	57.6	62.5	61.7	60.3
(%)	± 6.24	± 3.66	± 13.6	± 3.43	± 10.9	± 4.06

FIG. 4.6 Average hemoglobin concentrations for all the subjects. Concentrations are computed with the two-layered model.

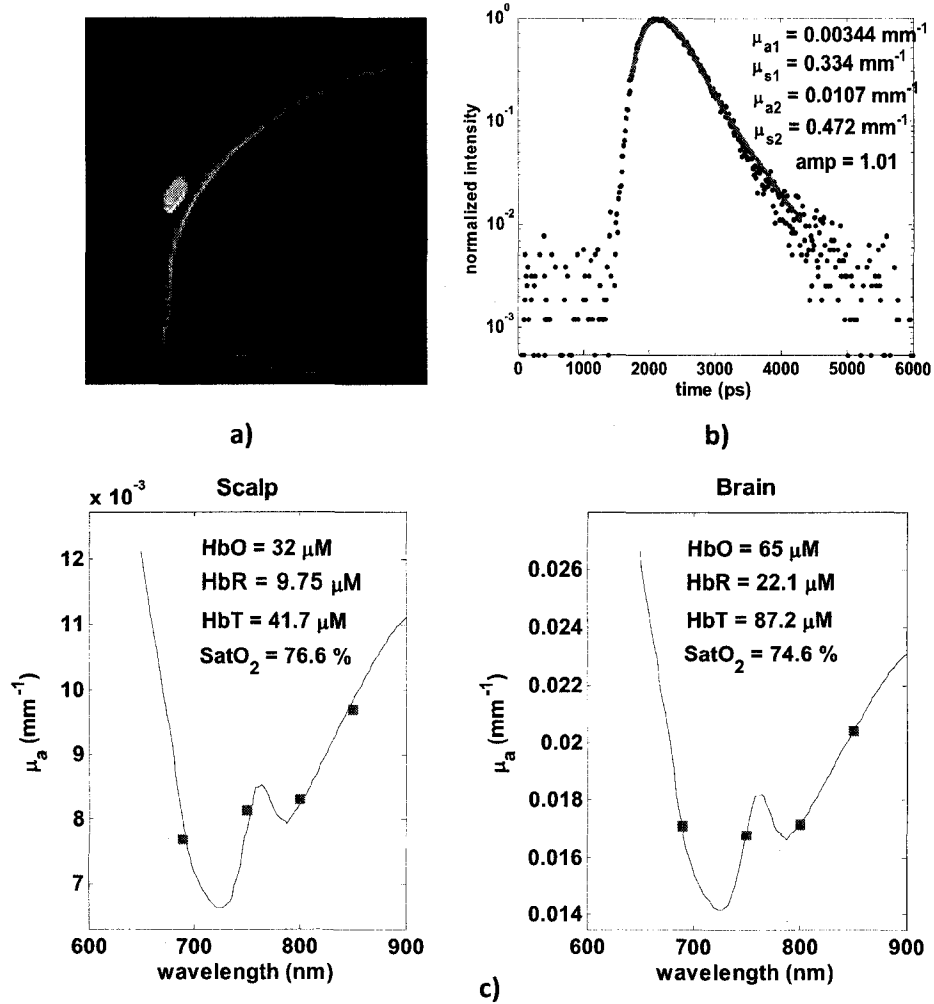


FIG. 4.7 Typical procedure applied to recover the hemoglobin concentrations a) Recovery of the thickness of the first layer enclosing skin, scalp and CSF on the MRI image. b) Recovery of the reduced scattering and absorption coefficients for both layers using the fitting procedure. c) Recovery of the chromophore concentrations with the inversion of Eq. (4.9)

4.6 Discussion

Figures 4.4 and 4.6 show a clear distinction between the superficial layer and brain for hemoglobin baseline concentrations as expected. This distinction is in agreement with results recovered with a frequency domain system (Choi et al., 2004). The HbO_2 and HbR concentrations are lower in the superficial layer than in the brain. The hemoglobin in the first layer is probably concentrated in the skin which is highly irrigated with blood vessels but this layer also include CSF which contain low hemoglobin concentrations. However, our model does not validate this assumption. A three-layered model has been developed in the literature (Martelli et al., 2002) but to our knowledge, no results have been reported using it. Our hemoglobin concentrations computed with the homogeneous model are overestimated in the superficial layer as expected from the Monte Carlo simulation. However, the difference is lower for brain hemoglobin estimations because the linear fit of the slopes of the TPSFs gives a better estimate of the absorption coefficient than the fit with the homogeneous analytical expression, as seen in Figure 4.1. Our results suggest that the layered structure of the head should be taken into account to extract hemoglobin concentrations for the brain and confirm the need for using a two-layered model.

We also observe a large intersubject variability for hemoglobin concentrations in Figure 4.4. This fact was also reported both in (Choi et al., 2004) and (Comelli et al., 2007) reinforcing the importance of baseline physiology measurements before interpreting activation maps of individual subjects. Simulation results from Figure 4.3 and Fig. 4.3 show that the uncertainty in the estimated hemoglobin concentrations are less than 15 % with our recovery procedure which is principally due to the estimation of the thickness of the superficial layer. This uncertainty alone cannot explain our observed variability between subjects. Differences in anatomical structure may explain this variability but the baseline metabolism at the moment of the experiment may also play a role. Physi-

cal activity, for example, just before the measurement raises the blood circulation in the body which may alterate the hemoglobin concentration in brain tissue. Moreover, the two-layered model does not separate the CSF layer from the skin and skull which can cause effects in light distribution. Also, it assumes that all the boundaries are parallel and flat which is obviously not the case in reality. Finally, other background absorbers can contribute to absorption but their contribution are considered very low according to literature (Tromberg et al., 1997; Ohmae et al., 2006; Cope, 1991; Sevick et al., 2007).

By taking a look at the SO_2 variations in the brain, we see in Figure 4.4 that these are only 4 % between subjects. This was also reported in (Choi et al., 2004) We see in Fig. 4.3 that the errors in the oxygen saturation are low ($< 2\%$) even if the assumption for the superficial layer thickness is bad. This makes sense because the partial volume effect (Boas et al., 2001) reduces the magnitude of the estimated concentration but with a good choice of wavelengths, we reduce the cross-talk and preserve the relative magnitudes for HbO_2 and HbR (Strangman et al., 2003) which gives good SO_2 values.

4.7 Conclusion

We reported baseline hemoglobin concentration measured in human intra- and extra-cerebral tissue using a time-domain system with a two-layered analytical model for the first time. We have showed that hemoglobin concentrations recovered with time domain systems differ when a two-layered model is used instead of an homogeneous one. Clear distinctions were obtained between the superficial layer (skin+skull+CSF) and the brain. A large intersubject variability has been observed as previously reported in the literature. The uncertainty for hemoglobin concentrations has been estimated to be less than 15 % with simulations dominated by uncertainty in the layer thickness and suggest that the observed difference between subjects is real.

4.8 Acknowledgments

L. Gagnon is supported by a NSERC postgraduate scholarship. This work was supported by the NIH grants P41-RR14075 and R01-EB002482 and the NSERC Discovery grant.

CHAPITRE 5

ARTICLE 2 : INVESTIGATION OF DIFFUSE CORRELATION SPECTROSCOPY IN MULTI-LAYERED MEDIA INCLUDING THE HUMAN HEAD

Ce chapitre présente un article qui a été soumis au journal *Optics Express* en Juillet 2008. Les coauteurs sont Michèle Desjardins, Julien Jehane-Lacasse, Louis Bherer et Frédéric Lesage. L'article présente une amélioration du modèle théorique utilisé pour analyser les données de la DCS. Le modèle à deux couches utilisé en TRS est adapté pour la DCS et validé à l'aide de simulations Monte Carlo. La sensibilité du modèle à divers paramètres expérimentaux est caractérisée également à l'aide de simulations. Des simulations sur une tête humaine obtenue par IRM montrent que l'utilisation d'un modèle à deux couches réduit considérablement l'effet de volume partiel et améliore la quantification de la technique DCS. La faisabilité de la technique du point de vue expérimental est vérifiée à l'aide de mesures sur un fantôme dynamique construit à l'aide d'Intralipid et d'acrylique.

5.1 Abstract

In this work, diffuse correlation spectroscopy (DCS) is explored in multi-layered geometries. An analytical solution of the electric field temporal autocorrelation function in a two-layered medium is derived and validated with Monte Carlo (MC) simulations. By simulating a realistic human head with MRI anatomical data, we show that the two-layered model allows distinction between changes in superficial layers and brain. We also show that the two-layered model provides a better estimate of the flow change than the homogeneous one. Experimental measurements with a two-layered dynamical phantom confirm the ability of the two-layered analytical model to distinguish flow increase in each layer.

5.2 Introduction

The diffusion of near-infrared photons in biological tissue (Patterson et al., 1989; Tromberg et al., 1993; Boas et al., 1993; Boas et al., 1994; Boas, 1996) provides a powerful tool to study brain activity (Yodh and Chance, 1995; Villringer et al., 1993; Hoshi and Tamura, 1993; Obrig and Villringer, 2002; Franceschini and Boas, 2004; Gibson et al., 2005). Diffuse correlation spectroscopy (DCS) (Boas et al., 1995; Boas and Yodh, 1997) is an optical imaging technique that enables noninvasive measurements of cerebral blood flow (CBF) in tissue with a relatively high temporal resolution (0.1 s). Its major drawback is a low spatial resolution (1 cm) due to the diffusive nature of photon propagation in tissue. In particular, hemodynamic responses (Cheung et al., 2001; Culver et al., 2003; Durduran et al., 2004; Li et al., 2005; Zhou et al., 2006), photodynamic therapy (Yu et al., 2005b; Yu et al., 2006), blood flow monitoring in tumors (Durduran et al., 2005; Sunar et al., 2006) and muscle flow responses (Yu et al., 2005a; Yu et al., 2007) have been studied in the past with this technique.

The theory behind DCS is based on the correlation transport (Ackerson et al., 1992; Dougherty et al., 1994; Boas et al., 1995), which can be approximated by a diffusion equation under certain conditions (Boas, 1996; Boas and Yodh, 1997; Chandrasekhar, 1960; Ishimaru, 1978; Arridge, 1999). In the literature, the solution of this equation has been based on the assumption that the medium in which the light propagates is homogeneous (Boas, 1996; Durduran, 2004). For *in vivo* studies applied to the human brain, this assumption does not hold due to the layered structure of the head with different optical properties for each layer (Gagnon et al., 2008a; Gagnon et al., 2008b; Lesage et al., 2008). To overcome this problem, depth-sensitive reconstruction and regularization techniques have been developed (Zhou et al., 2006) and tested for the localization of brain activation in the rat. Although this technique is adequate, it requires a large number of measurements (25 sources and 16 detectors in (Zhou et al., 2006)) in order to reconstruct the activation in the tridimensionnal volume.

In this paper, we investigate another method to overcome this problem. As has been done in the past for Time-Domain (TD) reflectance, solutions of the diffusion equation for layered geometries (Martelli et al., 2003b; Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a) can be used to fit experimental data (Kienle and Glanzmann, 1999; Martelli et al., 2004). In TD, the application of these techniques to *in vivo* measurements has shown significant differences between properties of the superficial layers of the head and the brain (Gagnon et al., 2008a; Choi et al., 2004). Since the equation describing the diffusion of the radiance in traditionnal diffuse optical imaging has the same form as the one describing the diffusion of the electrical field autocorrelation function (Boas and Yodh, 1997), we expect that similar solutions for multi-layered geometries can be derived for DCS. An example of this is a solution accounting for a spherical inclusion in an homogeneous medium for DCS that has been developed and validated with simulations (Boas, 1996; Boas et al., 1995; Boas and Yodh, 1997). In this work, we study a solution for a two-layered medium in the Fourier Domain (FD) similar to the solution developed by Kienle

et al. (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a) for TD reflectance. Two-layered models have been developed in the literature (Boas and Yodh, 1997; Durduran, 2004) but to our knowledge, it is the first time that this approach is used to quantify flow changes.

The derived solution is first validated with Monte Carlo (MC) simulations for two-layered geometries. Then realistic MC simulations done on a segmented MRI anatomical data set and analyzed with the two-layered model are presented. Finally, experimental results obtained using a dynamic double-layer phantom containing a solution of Intralipid are analyzed with the two-layered solution.

5.3 Theory

5.3.1 Analytical solution

In DCS, the quantity of interest is the electric field temporal autocorrelation function

$$G_1(r, \tau) = \langle E(r, t) E^*(r, t + \tau) \rangle. \quad (5.1)$$

The brackets used here denote an average over time t for an ergodic system and τ is the correlation time. Boas et al. (Boas and Yodh, 1997) have shown that using the standard diffusion approximation, the correlation transport equation is reduced to the correlation diffusion equation

$$\left[D \nabla^2 - \mu_a - \frac{1}{3} \mu'_s k_0^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \right] G_1(x, y, z, \tau) = -S(x, y, z) \quad (5.2)$$

where $D = 1/3(\mu_a + \mu'_s)$ is the diffusion coefficient, c is the velocity of light in the medium, μ'_s and μ_a are respectively the reduced scattering and the absorption coefficient, k_0 is the light wave vector in the medium, S is the source and $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = 6D_B\tau$ is

the mean-squared displacement of the scattering particle in time t , where D_B is the Brownian diffusion coefficient. We assumed that the movement of the particles in the turbid medium is Brownian since it has been reported to provide better fits than gaussian flows on *in vivo* measurements (Durduran, 2004).

We derive the steady-state solution of Eq. (5.2) for a two-layer medium based on the solution of the TD diffusion equation developed by Kienle et al. (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a; Kienle and Glanzmann, 1999). We assume an infinitely thin beam incident onto the turbid two-layer medium. This beam is scattered isotropically in the upper layer at a depth of $z = z_0$ where $z_0 = 1/(\mu'_{s1} + \mu_{a1})$. Denote X_i and $G_1^i(\tau)$ respectively the optical property X and the unnormalized electric field autocorrelation function for layer i . We further assume that the Brownian movement is independent in the first and in the second layer which means that particles can not pass from one layer to the other in the medium. Eq. (5.2) becomes

$$\left[D_1 \nabla^2 - \mu_{a1} - 2\mu'_{s1} k_0^2 D_{B1} \tau \right] G_1^1(x, y, z, \tau) = -\delta(x, y, z - z_0) \quad 0 \leq z \leq \ell \quad (5.3)$$

$$\left[D_2 \nabla^2 - \mu_{a2} - 2\mu'_{s2} k_0^2 D_{B2} \tau \right] G_1^2(x, y, z, \tau) = 0 \quad \ell \leq z \quad (5.4)$$

where ℓ is the thickness of the upper layer. D_{B1} and D_{B2} is the Brownian diffusion coefficient for the first and second layer respectively.

Following the procedure of Kienle et al. (Kienle et al., 1998b; Kienle et al., 1998a; Kienle and Glanzmann, 1999) and by assuming cylindrical symmetry, the solution of these equations in the first layer is given in the Fourier domain by

$$\begin{aligned} \tilde{G}_1^1(s, z, \tau) = & \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1 \alpha_1} \times \frac{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell - z)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell - z)]}{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1(\ell + z_b)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1(\ell + z_b)]} \\ & - \frac{\sinh[\alpha_1(z_0 - z)]}{D_1 \alpha_1} \end{aligned} \quad (5.5)$$

where $\alpha_j^2 = (D_j s^2 + \mu_{aj} + 2c\mu'_{sj}k_0^2 D_{Bj}) / D_j$, s is the radial spatial frequency and

$$z_b = \frac{1 + R_{\text{eff}}}{1 - R_{\text{eff}}} 2D_1. \quad (5.6)$$

R_{eff} represents the fraction of photons that is internally diffusely reflected at the boundary. It has been calculated in the literature and is about 0.493 for a refractive index of 1.4 (Haskell et al., 1994).

The spatial Fourier inversions, over s , have to be done numerically since no analytical solutions are available. To avoid numerical errors, hyperbolic functions in Eq. (5.5) are expanded to their exponential form. The two-dimensional Fourier inversion of the previous expression is given by

$$G_1^1(\rho, z, \tau) = \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty \tilde{G}_1^1(s, z, \tau)_1 s J_0(s\rho) ds \quad (5.7)$$

where J_0 is the Bessel function of zeroth order. The Hankel transform in Eq. (5.7) is done numerically by using a Gauss-Laguerre quadrature of 5000 points. The nodes and the weights are calculated with MATLAB using the algorithm presented in (Golub and Welsch, 1969).

5.3.2 Monte Carlo simulations

The method behind MC simulations for DCS is exactly the same as the one described in (Boas, 1996; Boas and Yodh, 1997). Only the most salient points are described here. It is based on the fact that the normalized correlation function of a field that scatters once from a dilute suspension of noninteracting uncorrelated particles is given by

$$g_1^s(\tau) = \exp \left[-\frac{1}{6} q^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \right] \quad (5.8)$$

with q the norm of the momentum transfer imparted by the scattering event and defined by $q = |k_{\text{out}} - k_{\text{in}}| = 2k_0 \sin(\theta/2)$ with θ the angle between the incoming and the scattered direction. For the case of multiple scattering events, Eq. (5.8) is summed over each event. By noting that $q^2 = 2k_0^2(1 - \cos\theta)$, it is easy to compute q^2 in the simulation using the normalized wave vector and the definition of the scalar product for two such vectors $k_{xi}k_{xo} + k_{yi}k_{yo} + k_{zi}k_{zo} = \cos\theta$. By substituting the definitions of q^2 and $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ for Brownian motion in Eq. (5.8) and summing over each events, we finally come to the following expression for a single photon γ experiencing multiple scattering events over its pathlength in a nonabsorbing medium :

$$g_1^\gamma(\tau) = \sum_{j=1}^n \exp[-2k_0^2(1 - \cos\theta_j) D_{Bj}\tau]. \quad (5.9)$$

Here n denotes the number of individual scattering events j and D_{Bj} represents the Brownian diffusion coefficient in the region where the event j occurred. In the case of an absorbing medium such as biological tissue, another factor accounting for absorption needs to be added to Eq. (5.9) :

$$g_1^\gamma(\tau) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \exp[-2k_0^2(1 - \cos\theta_j) D_{Bj}\tau - \mu_{ai}L_i] \quad (5.10)$$

where m denote the number of different tissue types i experienced by photon over its trajectory and L_i is the pathlength in the tissue type i .

The MC simulation propagates and follows the trajectory of one photon at a time in a medium containing different tissue types with each of them having its own optical properties (μ_a , μ'_s , n , g) and its own dynamical property (D_B). The parameter g here refers to the anisotropy parameter used to compute the Henyey-Greenstein phase function (Henyey and Greenstein, 1941) for a scattering event. When a photon reaches a detector, Eq. (5.10) is computed and at the end of the simulations, all the $g_1^\gamma(\tau)$ functions for each photon are summed and normalized to obtain $g_1(\tau)$, the normalized autocorrelation

function. Such MC simulations have been done and validated with theory in literature (Middleton and Fisher, 1991; Durian, 1995; Koelink et al., 1994). Many algorithms exist to propagate photons in diffuse media with MC techniques (Graaff et al., 1993; Jacques and Wang, 1995; Wang et al., 1995; Boas et al., 2002; Wang and Wu, 2007) and the one used in this work is a modified version of (Boas et al., 2002) where the algorithm is described in detail.

5.3.3 Experimental data

Experimentally, the autocorrelation function of the output of a light detector is the autocorrelation function of the intensity of the light

$$G_2(\tau) = \langle I(t) I(t + \tau) \rangle. \quad (5.11)$$

For gaussian processes, $G_2(\tau)$ and $G_1(\tau)$ defined previously are related by the Siegert relation (Rice, 1954; Maret and Wolf, 1987; Pine et al., 1988)

$$G_2(\tau) = \langle I \rangle^2 + \beta |G_1(\tau)|^2 \quad (5.12)$$

where $\langle I \rangle$ is the ensemble-averaged intensity. The parameter β varies with the experimental setup since it depends on the coherence length, the stability and the intensity of the laser (Boas, 1996; Pusey et al., 1983; Bellini et al., 1991). By normalizing to the intensity of light we get :

$$g_2(\tau) = 1 + \beta |g_1(\tau)|^2 \quad (5.13)$$

where $g_1(\tau)$ is the normalized electric field autocorrelation function given previously by Eq. (5.1)

$$g_1(\tau) = \frac{G_1(\tau)}{\langle I \rangle}. \quad (5.14)$$

5.4 Methodology

5.4.1 Simulations

As described previously, the code *tMCimg* (Boas et al., 2002) has been modified to take into account the dynamic properties of the turbid medium. We simulated 10^8 photons for each simulation. This number has been reported to give good photon statistics in media with optical properties equivalent to biological tissue (Boas et al., 2002; Strangman et al., 2003; Huppert et al., 2006). Simulations took about two hours on a 3 GHz dual-core processor. The resolution of the three-dimensional volume was 1 mm x 1 mm x 1 mm for each simulation performed for this work. MATLAB with the function *lsqcurvefit* was used to fit the simulated data with the theoretical model.

Simulations were run in a two-layered medium which consisted of a rectangular slab over a semi-infinite medium. In order to test what factors cause errors on the recovery procedure, we introduced errors in optical properties assumed by the fits. We studied the effect of a wrong absorption and reduced scattering coefficients in one layer at a time and also that of a wrong thickness for the first layer.

5.4.2 Human head

DCS is a technique which is mainly used to measure relative flow changes. We were interested in measuring the efficiency of the two-layered model to extract relative ce-

TAB. 5.1 Optical properties used in the MC simulations of the segmented human head. (Strangman et al., 2003)

layer	μ'_s (mm ⁻¹)	μ_a (mm ⁻¹)
skin	0.74	0.0164
skull	0.81	0.0115
CSF	0.01	0.0017
white matter	1.16	0.017
gray matter	1.16	0.017

rebral blood flow (CBF) changes. To build a medium representing the human head, a Siemens Trio 3T Magnetic Resonance Imaging (MRI) scanner with a MPRage sequence was used to get an anatomical image. The exam was performed on a 26-year-old female volunteer and written consent from the subject was obtained. This exam was approved by the ethics comity of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. This anatomical data set was segmented into skin, skull, cerebrospinal fluid (CSF) and finally, white and gray matter of brain tissue. The CSF, white and gray matter were extracted from the whole image with SPM5 (UCL). The skin and the skull were then extracted semi-automatically with a MATLAB algorithm. Optical properties were then assigned to each tissue type as done in refs. (Strangman et al., 2003; Huppert et al., 2006). The optical properties used in the simulation are listed at Table 5.1. The optical source and detectors were located over the motor region as shown in Figure 5.1.

5.4.3 Experimental setup

The experimental setup is similar to the one built by Durduran et al. (Durduran, 2004). It consists of a 810 nm laser (CrystaLaser, Reno, NV, USA), a 300 microns core mutli-mode optical fiber to inject light and four monomode fibers used to collect it. Four photon-counting avalanche photodiodes were connected to an 8 channel autocorrelator

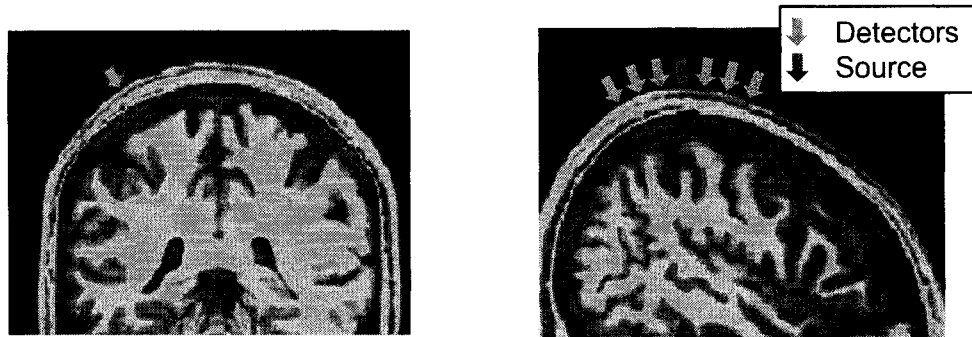


FIG. 5.1 Localisation of the optical probe on the MRI anatomical data. The human head was segmented in the skin, the skull, the CSF and the white matter and the gray matter. Source and detectors are illustrated by red and green arrows respectively.

(Correlator.com, Bridgewater, NJ ,USA).

5.4.4 Phantom

The dynamic phantom was built with acrylic glass and consisted of two compartments filled with a solution containing 3.3 % of Intralipid, as illustrated in Figure 5.2. The division between the two compartments was built with a thin plastic membrane to avoid back-reflections and was removable so we were able to adjust the width of the first compartment. The source and detector optical fibers were fixed to the phantom with a piece of rubber that was glued to the acrylic glass with silicone. A small magnet stalk was placed in the second compartment and the whole phantom was positioned over a magnetic agitator plate to modify the flow as desired in the second compartment.

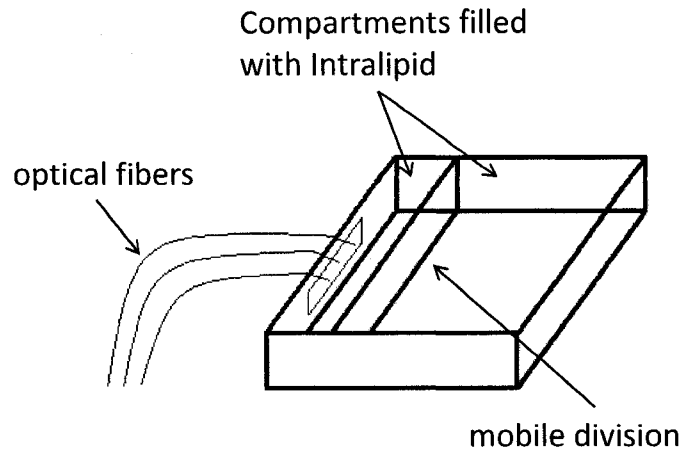


FIG. 5.2 Schematic view of the dynamical phantom. The division which separates the two compartments is mobile allowing different thicknesses for the first layer. The two compartments are filled with a 3.3 % Intralipid solution. The optical fibers are fixed to the phantom by a rubber band glued to its side.

5.5 Results

5.5.1 Monte Carlo simulations

A comparison between Monte Carlo simulations and the analytical model was first done to validate the analytical solution. The comparison is shown on Figure 5.3. MC simulations were done on a two-layered medium. The thickness of the first layer was 10 mm while source-detector (S-D) distances ranged from 10 to 30 mm. The absorption coefficient μ_a and the effective scattering coefficient μ'_s were respectively 0.0074 and 1.28 mm^{-1} for both layers while the Brownian diffusion coefficient D_B was $10^{-8} \text{ mm}^2/\text{s}$ in the first layer and $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ for the other semi-infinite part of the medium.

Having validated the analytical model, we then moved to the problem of parameter estimation. The recovery procedure has been tested on two separate MC data sets and computed at two distances. Table 5.2 shows the Brownian diffusion coefficient simulated and

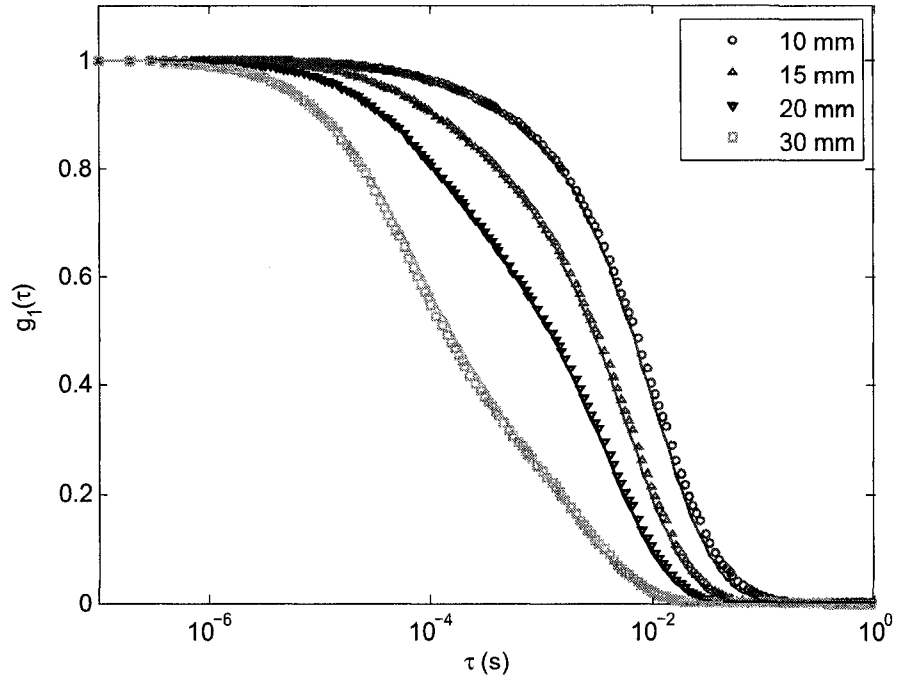


FIG. 5.3 Comparison of MC simulations with the analytical model of Eqs. (5.5) and (5.7) on a two-layered medium. The simulations are represented by points while the analytical model by solid lines. The thickness of the first layer was 10 mm and the source-detector (S-D) distances varied from 10 to 30 mm. The optical properties ($\mu_a = 0.0074 \text{ mm}^{-1}$ and $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$) were constant for the two layers while the Brownian diffusion coefficient D_B was $10^{-8} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ for the first and second layer respectively.

TAB. 5.2 Brownian diffusion coefficients recovered using the two-layered analytical model in the fitting procedure. In these fits, the thickness of the first layer and the optical properties was assumed to be known. In these simulations, $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$ for both layers and μ_a was respectively 0.008 and 0.0176 mm^{-1} for the first and second layers. The thickness of the first layer was 10 mm. Results obtained using a homogeneous model are also shown for comparison.

S-D (mm)	layer	real D_B (mm^2/s)	recovered D_B (mm^2/s)	error (%)	homogeneous D_B (mm^2/s)
15	1 st	1e-008	9.34e-009	6.56	1.43e-008
	2 nd	1e-006	1.05e-006	5.43	
20	1 st	1e-008	9.46e-009	5.39	1.94e-008
	2 nd	1e-006	1.08e-006	8.40	

the recovered values using the two-layered analytical model in the fitting procedure. In these fits, the thickness of the first layer and the optical properties were assumed to be known. The S-D distances were chosen to be 15 and 20 mm given that it represents realistic distances for *in vivo* measurements (Durduran et al., 2004; Durduran, 2004). For comparison, results recovered using a homogeneous fit are also provided.

Since absolute flow recovery is hard to achieve experimentally, we tested the efficiency of the two-layered model to recover relative flow changes. We simulated an increase in the dynamic properties of the second layer by performing two different simulations. In the first one (baseline), we set the Brownian diffusion coefficient to 10^{-8} in the first layer and 10^{-7} in the second one. In the second simulation (increased flow), we kept the D_B to 10^{-8} in the first layer but we set it to 1.5×10^{-7} in the second layer which corresponds to a flow increase of 50 %. We estimated the flow change by comparing the D_B recovered from the fits of the baseline and the increased flow simulations. We applied the procedure both with the two-layered and the homogeneous model. The recovered flow changes are presented in Figure 5.4.

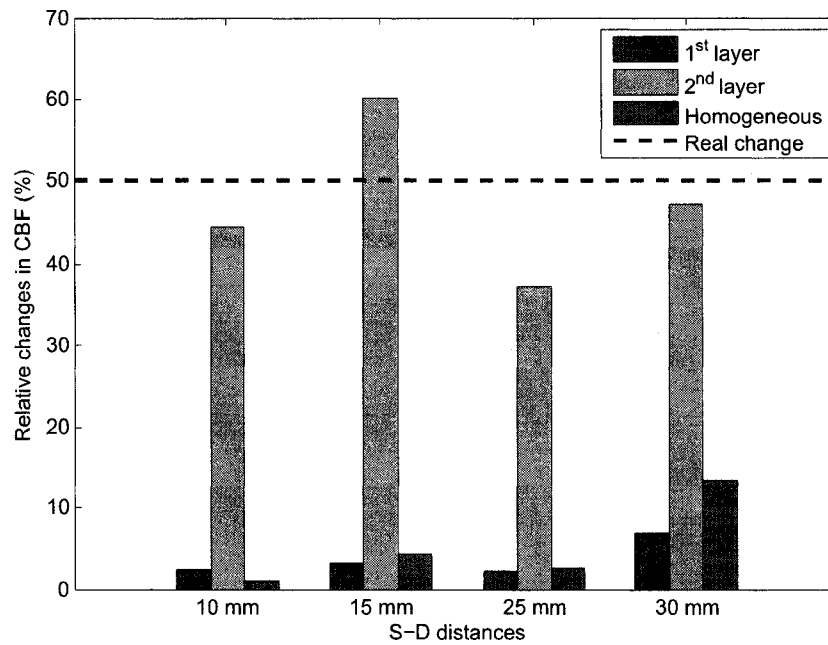


FIG. 5.4 Changes in D_B recovered from MC simulations both with the two-layered and the homogeneous model. These changes were estimated by recovering the D_B of two simulations. In the first one (baseline), we set the Brownian diffusion coefficient to 10^{-8} in the 10 mm thick first layer and to 10^{-7} in the second one. In the second simulation (increased flow) we kept the D_B to 10^{-8} in the first layer but increased it to 1.5×10^{-7} in the second layer which corresponds to an increase of 50 %. The source-detector (S-D) distances varied from 10 to 30 mm and the optical properties ($\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$ and $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$) were constant for the two layers in both simulations (baseline and increased flow).

5.5.2 Sensitivity of the fitting procedure

Since the absorption and the reduced scattering coefficients are usually unknowns and have to be measured experimentally, we tested the errors introduced by assuming wrong absorption or scattering in the medium. The upper part of Figure 5.5 shows the error on the recovered flow changes assuming different absorption coefficients μ_a ranging from 0.005 to 0.015 while the real value was 0.01 mm^{-1} . The procedure has been tested assuming wrong absorption in each layer independently. For these simulations, the effective scattering coefficient μ'_s was 1.28 mm^{-1} for both layers and the thickness of the first layer was 10 mm. The S-D distance was 15 mm. The same procedure has been applied for the reduced scattering coefficient μ'_s and the resulting errors are presented in the lower part of Figure 5.5. In these last simulations, μ_a was set to 0.01 mm^{-1} in both layers.

The sensitivity to the error on the thickness of the first layer was also tested. Flow changes have been recovered on a MC data set assuming different thickness for the first layer, ranging from 9 to 11 mm while the real thickness was 10 mm. In this simulation, $\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$ and $\mu'_s = 1.28 \text{ mm}^{-1}$ for both layers while the S-D distance was 15 mm. Results are presented in Figure 5.6.

5.5.3 Human head simulations

In order to test the efficiency of the two-layered model to extract changes in cerebral blood flow (CBF) *in vivo*, simulations on a segmented human head have been performed. For these simulations, the skin, skull, cerebrospinal fluid (CSF), the white and the gray matter have been segmented from the anatomical MRI data set. Simulations have been performed over the motor region of the brain and S-D distances ranged from 10 to 30 mm. Optical properties used in the simulations (taken from (Strangman et al., 2003)) are shown in Table 5.1.

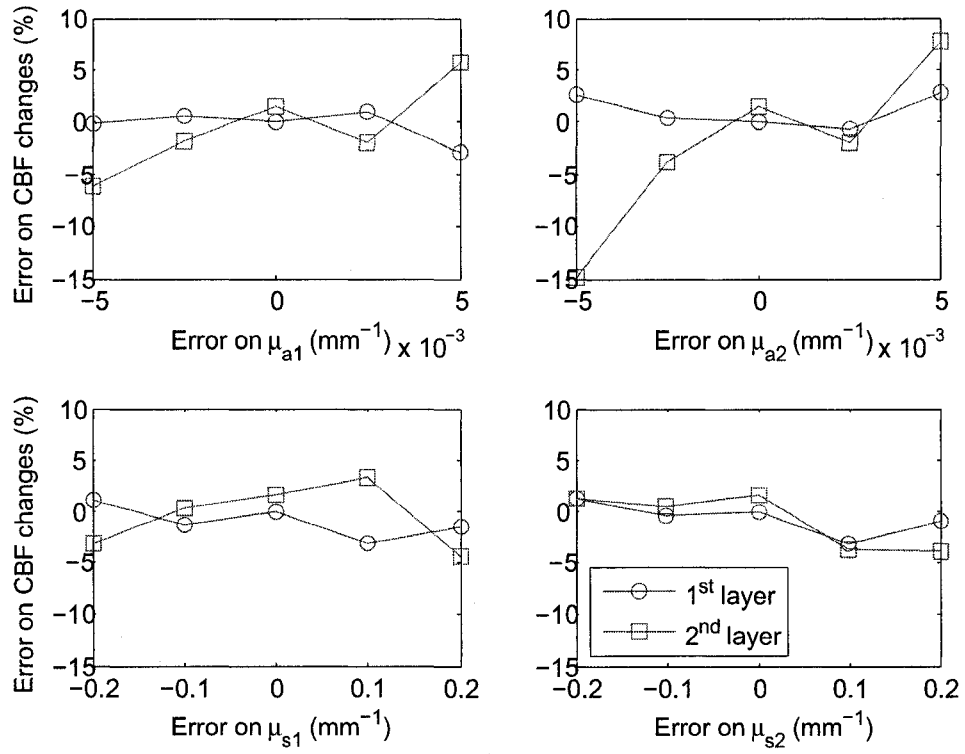


FIG. 5.5 Error on the recovered flow change due to the estimation of the absorption μ_a and reduced scattering μ'_s coefficient for each layer. The thickness of the first layer was 10 mm and the S-D distance was 15 mm. Top) Error on the assumed absorption. Bottom) Error on the assumed scattering.

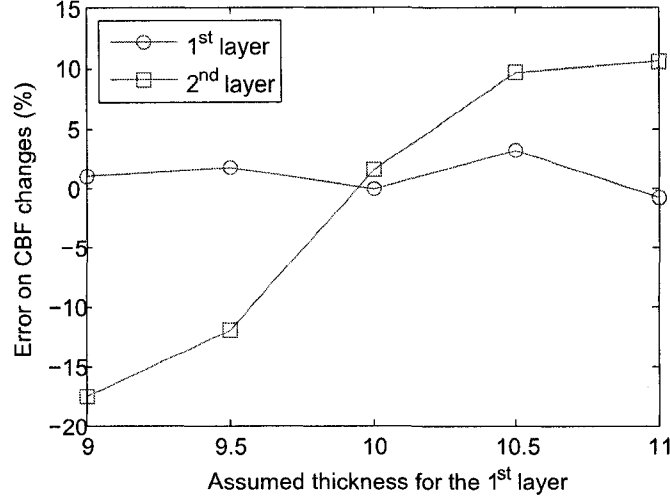


FIG. 5.6 Error on the recovered flow changes due to a wrong estimation of the thickness of the first layer. For this simulation, the real absorption coefficient was 0.01 mm^{-1} and the effective scattering coefficient μ'_s was 1.28 mm^{-1} for both layers. The thickness of the first layer was 10 mm and the S-D distance was 15 mm.

We performed two different simulations. In the first one (baseline), we set the Brownian diffusion coefficient to 10^{-8} in the superficial layers (skin, skull and CSF) and to 10^{-7} in the brain. In the second one (increased flow), we let it to 10^{-8} in the superficial layers but we increase it to 1.5×10^{-7} in the brain which corresponds to a 50 % increase. We fitted both the baseline and the increased flow simulated data with the two-layered and the homogeneous model and compared the increase in the recovered parameters between the two simulations. The changes in the fitted D_B for each layer of the two-layered model and for the homogeneous D_B are reported in in Figure 5.7.

5.5.4 Phantom validation

Experimental data were taken on the two-layered dynamical phantom at rest and during induced agitation in the second layer. The obtained curves have been fitted both with the homogeneous and the two-layered analytical model. For these measurements, the liquid located in the first layer was at rest while one in the second layer was agitated with a

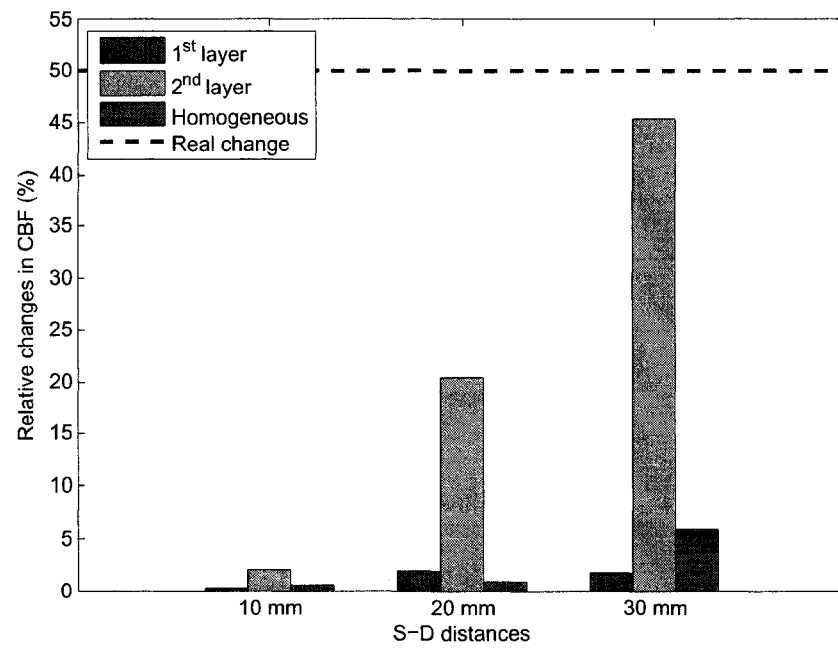


FIG. 5.7 Recovered CBF changes in each layer with the two-layered model following an increase of 50 % of the Brownian diffusion coefficient in the brain tissue (white and gray matter). Again, the source and the detectors were located over the motor region (Figure 5.1).

magnetic agitator. Results are presented in Figures 5.8 and 5.9 and in Table 5.3. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm and the S-D distances were 10 and 20 mm.

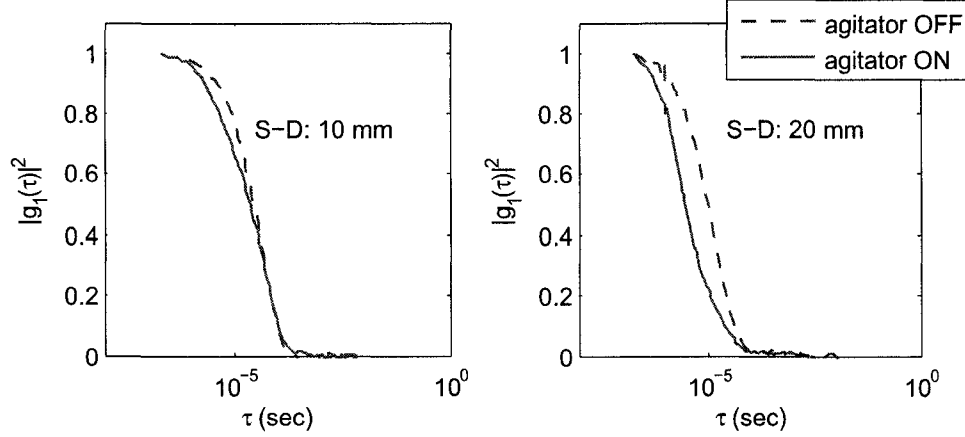


FIG. 5.8 Experimental DCS measurements done on a two-layered dynamical phantom. The set up consisted in two detectors located at 10 mm from the source and two others at 20 mm. The blue curves were obtained while the liquid was at rest in the phantom and the red ones when agitation was induced in the second layer by the magnetic agitator. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm while the S-D distances were 10 and 20 mm.

5.6 Discussion

In this study, our aim was to improve the efficiency of DCS applied to brain imaging by taking into account the layered geometry of the human head. We wanted to evaluate whether using a two-layered model could improve the efficiency to recover changes in CBF, by reducing partial volume error.

5.6.1 Simulations and fits

As seen in Figure 5.3, the MC simulations agree well with the analytical solution of the model. The presence of the second layer introduces a change in the early decay of the

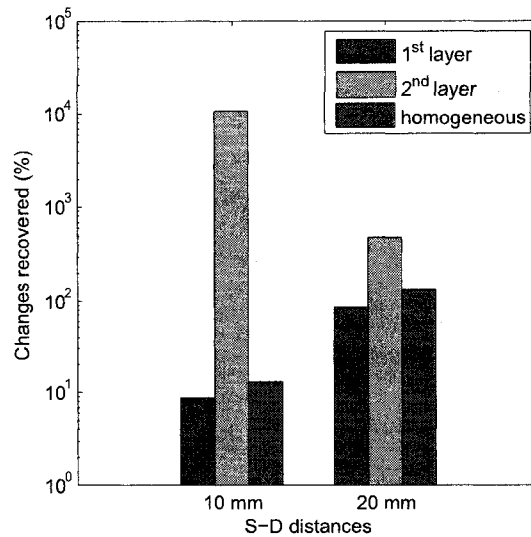


FIG. 5.9 Changes in recovered D_B for each layer on the experimental measurements done with the two-layered phantom after the agitator has been turn ON. Results are presented on a log scale. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm while the S-D distances were 10 and 20 mm.

TAB. 5.3 Brownian diffusion coefficients recovered from phantom data of Figure 5.8. Data were taken at rest and when agitation was induced in the second layer by the magnetic agitator. The thickness of the first layer of the phantom was 10 mm while the S-D distances were 10 and 20 mm.

S-D (mm)	layer	Agitator OFF		Agitator ON	
		recovered D_B (mm ² /s)	homogeneous D_B (mm ² /s)	recovered D_B (mm ² /s)	homogeneous D_B (mm ² /s)
10	1 st	1.5e-006	1.51e-006	1.63e-006	1.71e-006
	2 nd	7.02e-014		0.000177	
20	1 st	1.2e-006	1.36e-006	2.23e-006	3.18e-006
	2 nd	5.22e-006		3.06e-005	

correlation function. This change is small for short S-D distances (10 mm) but increases as it becomes larger. This was expected due to the weak contribution of the second layer for short S-D distances since most of the photons that reach the detector have traveled mainly in the first layer. A similar increase in contribution of the second layer has been observed by reducing the thickness of the first layer while keeping the S-D distance constant.

We also observe in Figure 5.3 that the agreement between the MC simulations and the analytical model is better for long S-D distances. This was expected since the diffusion approximation, which the analytical model is based on, is not as accurate for short S-D distances. Our MC code has also been tested with homogenous medium and compared with an homogeneous analytical model (Durduran, 2004). The agreement was as good as for the two-layered model. All these results validate both our MC code and our two-layered analytical model.

5.6.2 Recovery procedure

In simulations, the errors on the recovered D_B with the two-layered model presented in Table 5.2 are less than 9 % which is comparable to errors on the recovered optical parameters in TD spectroscopy (Kienle and Glanzmann, 1999; Martelli et al., 2004; Gagnon et al., 2008a). A fit with an homogeneous model is also shown for comparison in the last column. In this case, the Brownian diffusion coefficient recovered with the homogeneous fit are closer to the first layer values even for S-D distances of 20 mm. This suggests that an homogeneous fitting procedure is more sensitive to the dynamic properties of the superficial layers. For a two-layered medium with a larger flow in the second layer, one underestimates the Brownian diffusion coefficient of the second layer when fitting the data with an homogeneous model.

The errors on the recovered D_B increase rapidly when the assumed optical properties are wrongly estimated which makes absolute flow measurements hard to recover. To bypass this difficulty, we focussed our study on the recovery of flow changes, which is the quantity of interest in DCS. The recovered flow changes presented in Figure 5.4 show that the two-layered model performs better than the homogeneous one when estimating flow changes in the second layer. The recovered values with the homogeneous model are 5 to 10 times lower than the real simulated increase (50 %) while the changes recovered with the two-layered model are only few percent below 50 %. This result raises questions about using an homogeneous model to measure changes in CBF in the human brain given the layered structure of the tissue.

5.6.3 Sensitivity

The sensitivity of the relative flow change recovery procedure to the optical properties was computed. The errors introduced on the recovered flow change in the first layer are illustrated by circles in Figure 5.5. Since absorption and scattering do not affect the shape of the correlation function in regions where the first layer contributes the most (long correlation times), a smaller error is introduced in the fitting procedure for this layer. Errors in the second layer are shown in the same figure. An error in the absorption coefficient of either the first or the second layer introduces a larger error in the recovered flow change in the second layer compared to the first layer. Since the contribution of the second layer in the correlation function is low at those short S-D distances, a small change in the absorption of the medium introduces large changes in the contribution of this layer. Separately, an error in the absorption of the second layer will induce a larger error in the recovered flow change and again, due to the low contribution of this layer in the correlation function. All recovered errors are below 5 % except for an error of 50 % in the absorption coefficient of the second layer. On the other hand, errors on the reduced scattering coefficient induce only small errors in the recovered flow change.

The scattering coefficient multiplies the Brownian diffusion coefficient in the analytical solution and an error on its assumption mainly rescales the recovered D_B . Since we measured the relative change between two curves, baseline and flow condition, a shift of both curves does not induce a large error.

Finally, the flow change recovered in the second layer is more sensitive to the first layer thickness than the one in the first layer as seen in Figure 5.6. Again, this is due to the lower contribution of the second layer in the correlation function. The errors are below 15 % for a ± 1 mm thickness error.

5.6.4 Human head simulations

Since DCS has been mainly used to measure relative CBF changes (Durduran, 2004), we performed a simulation to measure the efficiency of our two-layered model to extract relative changes in dynamic properties of the human brain. The results presented in Figure 5.7 show that the changes in flow recovered with the two-layered model are closer to the real simulated change (50 %). This was expected since a two-layered model reduces the partial volume error. The homogeneous model underestimates the flow change by assuming that the flow was constant everywhere in the medium. A correction factor has been computed with simulations on a two-layered medium in the literature (Durduran et al., 2004; Durduran, 2004) to take into account this effect and the obtained value was 5. However, our results with homogeneous fits in Figure 5.7 show that this correction factor should be higher (10-20). The two-layered model reduces this artefact by considering regions with different dynamic properties in the medium. We also see in Figure 5.7 that flow changes recovered for the first layer are small (about a few %) which is close to the simulated value (0 %). These results confirm that the two-layered model improves the quantification of DCS measurements and suggest that it performs better than an homogeneous model to fit *in vivo* measurements when looking at relative

changes in CBF.

5.6.5 Experimental data

Experimental measurements shown in Figure 5.8 agree with simulated ones of Figure 5.3. For short S-D distances, an increase in flow in the second layer makes the early part of the autocorrelation function decrease faster. The long correlation time decays are not affected since the contribution of photons from the second layer in the autocorrelation function is weak for long correlation time. By increasing the S-D distance, a larger part of the autocorrelation function is affected by the flow increase in the second layer, as predicted by the 30 mm simulation of Figure 5.3. The effect is observed to be larger for the experimental data since the absorption in the Intralipid solution was low which in turn increases the contribution of the second layer.

The recovered values for the two configurations (agitator OFF and ON) presented in Figure 5.9 and in Table 5.3 show that our method is efficient to measure the flow increase in the second layer while the recovered values for the first layer only show small increases. To have an idea of the order of magnitude of the expected flow change, we performed an experiment where we removed the mobile division on the phantom and then induced agitation. We fitted the autocorrelation function with an homogeneous model and observed a D_B variation of more than one order of magnitude. This value is of the same order as the one we get for flow change in the second layer of the two-layered recovery procedure as seen in Figure 5.9, which validates the results. However, the recovered flow in the second layer is higher for small S-D distances which is due to inhomogeneities in the agitation in the second layer of the phantom. The speed induced to the liquid is higher in peripheral regions due the central position of the agitator in the phantom. Since the short S-D distances probe the liquid located near the mobile division where the induced speed is higher, the flow increase was expected to be higher for those S-D pairs.

Crosstalk between the two layers in the two-layered recovery seems larger for large S-D distances. This is due to the lower contribution of the first layer in the 20 mm S-D measurement since most of the photons travel in the second layer. This fact makes the recovered D_B value for the first layer less efficient as reported in Table 5.2.

Since we did not have any means for measuring the optical properties (μ_a , μ'_s) of the medium, the absolute values for the D_B presented in Table 5.3 are probably wrong and only the relative values between the two measurements (OFF and ON) should be taken into account. This issue could be resolved using a TD system to extract the absorption and the effective scattering coefficient of our Intralipid solution before measuring its dynamical properties.

5.6.6 Comparison with DCT

Diffuse correlation Tomography (DCT) has been used to reconstruct images of blood flow at different depths from many S-D measurements (Zhou et al., 2006). The procedure relies on the Rytov approximation (Kak and Slaney, 1988) and a depth-sensitive regularization technique (Pogue et al., 1999). The two-layered model developed in this work also allows depth-sensitive recovery. The main difference between the two methods is the number of measurements needed which is lower with our approach. Moreover, DCT provides a flow reconstruction in a thin slice while our method assumes that the second layer is semi-infinite.

5.7 Conclusion

We have demonstrated the ability of our model to distinguish dynamic properties at different depths in layered geometries. We first developed a two-layered numerical solution

for the diffusion of the electric field autocorrelation function. We tested this solution with MC simulations and showed good agreement between the analytical model and the simulated data. A fit-based recovery procedure has been tested and errors of only few % have been obtained for flow change measurements. Our work indicates that the homogeneous model is more sensitive to superficial layers and that the two-layered model performs better at estimating flow changes in deep layers. We built a two-layered dynamical phantom and we took experimental DCS measurements while increasing the flow in the second layer. Clear distinctions between the increase of flow in each of the two layers have been obtained by fitting the experimental data with the two-layered analytical model.

We investigated the possibility of applying this model to *in vivo* measurements by performing MC simulation on a MRI human head anatomical data set. We showed that using a two-layered model to analyze relative changes in CBF performs better than the homogeneous case. Our model improves the quantification of DCS measurements by reducing partial volume errors. This study suggest that a two-layered model should be used to quantify relative changes in flow measurements.

5.8 Acknowledgments

We thank David Boas for helpful comments and discussions. This work has been supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). L. Gagnon and M. Desjardins are supported by the NSERC Postgraduate Scholarship and F. Lesage by the NSERC Discovery Grant.

CHAPITRE 6

DISCUSSION

Suite à l'obtention de ces résultats, nous sommes en mesure de faire le point par rapport au mandat qui avait été énoncé dans l'introduction de ce mémoire. Ce chapitre discutera des résultats obtenus en reprenant point par point les objectifs établis au début du projet.

6.1 “Développer une méthode afin de mesurer adéquatement les concentrations absolues d'hémoglobine au repos dans les tissus cérébraux à l'aide d'un appareil TRS.”

Cet objectif a été atteint et la méthode utilisée pour parvenir à cette fin a été très bien reçue par la communauté scientifique si l'on se fit au court délai entre la soumission et l'acceptation de notre article. Nous avons pu montrer dans le cadre de ces travaux que les concentrations d'hémoglobine dans les tissus superficiels sont inférieures à celles du cerveau. Ce point est très important puisque auparavant, les modèles homogènes utilisés dans la littérature ne faisaient pas la distinction entre les concentrations dans ces deux types de tissus et les valeurs obtenues se situaient entre celles mesurées dans le cerveau et dans les tissus superficiels. Puisque les variations mesurées en imagerie optique sont de l'ordre de 2 à 20 micro molaires, une concentration en hémoglobine cérébrale de 80 micro molaires au lieu de 50 fait une différence importante dans la variation relative en pourcentage de l'hémoglobine au cours de l'activation cérébrale. L'hypothèse de départ a donc été confirmée.

De plus, notre étude a montré que l'on mesure des concentrations différentes de sujet en sujet. Ces variations qui peuvent atteindre 30 % sont principalement de nature

anatomique, comme l'épaisseur du crâne, et physiologique (condition physique, etc.). Il est donc important que l'on mesure ces concentrations au repos pour chaque sujet lors d'une étude, si l'on veut convertir les variations obtenues par imagerie optique diffuse traditionnelle en valeurs relatives.

Un point qui n'a pas été étudié dans ce travail est l'influence de la position du casque optique lors de la mesure. Des mesures reproductibles ont été obtenues des deux côtés de la tête mais, puisque celle-ci est tout de même symétrique, ce résultat était attendu. Il serait intéressant de mesurer ces concentrations au repos sur le dessus de la tête et à l'arrière. Cependant, cette tâche doit être réalisée sur un sujet complètement chauve ou rasé car la présence de cheveux empêche le casque actuel de se fixer adéquatement sur la tête. On pourrait également travailler sur la conception d'un nouveau casque pour tenir les fibres.

D'autres études devront être réalisées simultanément avec la spectroscopie résolue en temps de vol afin de confirmer sa validité. Entre autre, la réflectance dans le domaine des fréquences est largement utilisée dans la littérature en raison de sa simplicité, comparée à la méthode en temps de vol. Des mesures simultanées en temps de vol et dans le domaine des fréquences permettraient de comparer les deux techniques, et ainsi de déterminer leur validité. Il serait également intéressant de comparer les valeurs mesurées par ces deux techniques avec celles estimées par les modèles dynamiques (Huppert et al., 2007; Boas et al., 2008) de l'activation cérébrale.

Une étude de simulation, afin d'investiguer l'effet des trois couches superficielles (peau, crâne, liquide céphalo-rachidien) sur les mesures des propriétés optiques, devrait de plus être réalisée. Elle pourrait peut-être éclaircir les variations observées entre les sujets en déterminant de quelle couche proviennent ces variations. Ces travaux permettraient de connaître l'influence de chacune des couches sur la mesure et les valeurs recueillies par le modèle à deux couches.

Des modifications pourraient être apportées au montage. Des études récentes (Torricelli et al., 2005; Pifferi et al., 2008) ont montré qu'en rapprochant le détecteur et la source à 2 mm et en utilisant dans l'analyse seulement les photons dont le temps d'arrivée est long, le contraste obtenu est de beaucoup supérieur à ceux obtenus à des distances plus élevées. Cette procédure requiert cependant un équipement spécialisé muni d'un synchronisateur à délai, afin de retarder l'allumage des détecteurs pour éviter leur saturation.

6.2 “Construire un appareil de DCS fonctionnel.”

L'appareil a bel et bien été construit. Le système a d'abord été validé avec des fantômes, puis des mesures *in vivo* ont été obtenues lors d'une tâche fonctionnelle simple. Le système fonctionne bien et les mesures sont reproductibles. Cependant, un problème au niveau de la stabilité du laser persiste toujours. En effet, celui-ci doit être allumé au moins une heure avant le début de l'acquisition, sans quoi des fluctuations brèves de la cohérence de la lumière entraînent des variations dans la fonction d'autocorrélation. Notons cependant que ce phénomène est découplé des mesures de débit et n'entrave pas sa mesure. Le système construit est l'un des rares dans le monde, car seulement deux autres groupes de recherche en possèdent un. La qualité des données recueillies avec notre système s'est avérée supérieure à celle obtenue par le groupe de Harvard avec lequel nous collaborons. La forte puissance de notre laser pourrait expliquer cette qualité élevée.

Il faudrait cependant résoudre le problème de stabilité du laser qui pourrait nuire à d'autres types d'études. Celui-ci pourrait être retourné à la compagnie pour réparation, ou l'achat d'un autre devrait être envisagé.

Une amélioration au montage serait l'acquisition d'un combineur à plusieurs sorties. On pourrait ainsi relier ce dernier à plusieurs fibres et ainsi obtenir plusieurs sources

de lumière à différents endroits. Il faudrait à ce moment alterner une par une les fibres sources dans lesquelles le laser illumine, mais ceci se fait très aisément à l'aide d'une carte de contrôle informatique. Le système ainsi obtenu permettrait de faire de la tomographie de corrélation diffuse (DCT), qui est une technique plus puissante que la DCS traditionnelle.

6.3 “Adapter un modèle théorique à double couche à la DCS et le valider à l'aide d'un programme de simulation.”

Le modèle à deux couches a facilement été adapté à la spectroscopie de corrélation diffuse en raison de la similitude des équations utilisées dans le modèle, et a été validé à l'aide de simulations Monte Carlo. Ces résultats font parti du deuxième article de ce mémoire, soumis à *Optics Express*. Au point de départ, nous disposions d'une version d'un programme de simulation pour la propagation des photons qui n'intégrait pas la DCS et nous avons du ajouter cette composante à la simulation. Le modèle à deux couches s'est avéré beaucoup plus efficace afin d'estimer quantitativement les variations de débit en simulations. La raison principale de cette amélioration est la diminution de l'effet de volume partiel. Ceci vient donc confirmer notre hypothèse de départ.

Cependant, nos travaux ont montré que la mesure absolue du débit sanguin est très difficile à atteindre en pratique en raison de sa sensibilité aux propriétés optiques du milieu qui doivent être mesurées indépendamment. C'est pourquoi l'imagerie optique, en général, demeure une technique efficace pour mesurer les changements ou encore les variations, mais ne permet pas pour le moment des mesures absolues, sauf pour la TRS.

La prochaine étape serait la prise de mesures simultanées du débit sanguin en DCS avec un autre type d'imagerie comme l'imagerie optique intrinsèque pour les petits animaux ou encore l'IRMf ASL (Arterial Spin Labelling) chez l'humain. Ce type d'étude

a déjà été réalisée (Yu et al., 2007) pour mesurer le débit dans un muscle mais il serait intéressant de refaire ce genre d'étude dans la tête où les nombreuses couches peuvent introduire des erreurs dans l'analyse des données. Avec un système à plusieurs sources, il serait également intéressant de combiner l'analyse par le modèle à deux couches et la DCT. Ceci permettrait de comparer la profondeur de l'augmentation de débit donnée par la DCT avec celle de la DCS à deux couches, et ainsi valider la procédure de régularisation en profondeur (Zhou et al., 2006) de la DCT.

Une amélioration au montage serait la conception d'un fantôme dynamique dont les propriétés seraient uniformes et mesurables par d'autres techniques. Notamment, l'utilisation d'une pompe affichant le débit, afin d'induire un flot constant et uniforme dans le fantôme, permettrait de vérifier que le débit mesuré correspond à celui indiqué par la pompe. Ceci éviterait les problèmes obtenus avec l'agitateur magnétique qui n'engendre pas un débit uniforme et n'indique pas le débit réel imposé au liquide.

CONCLUSION

Les travaux réalisés dans le cadre de ce projet ont permis d'améliorer la précision de l'imagerie optique, et ainsi, de progresser vers une imagerie complètement quantitative. L'originalité du projet a été de travailler du côté théorique plutôt que du côté expérimental. Des progrès importants ont été obtenus, ouvrant ainsi la voie à l'imagerie multimodale pour la quantification de l'activité cérébrale. Ces éléments s'avèrent prometteur afin de calibrer le signal BOLD en IRMf entièrement par l'imagerie optique plutôt que par le gaz carbonique. La prise en compte de la structure en couches de la tête a permis l'amélioration de l'exactitude des mesures de concentration d'hémoglobine au repos, ainsi qu'une meilleure estimation des variations de débit lors d'une activation, qui sont les principaux résultats de ce travail.

Ces travaux ont également soulevé de nombreuses questions quant aux difficultés liées aux variations physiologiques entre les sujets. Cet aspect constitue un problème important autant en IOD qu'en IRMf et limite présentement la comparaison directe entre deux sujets. Ceci rend difficile l'utilisation de ces techniques en clinique pour le diagnostic.

Nous espérons que les résultats encourageants obtenus dans le cadre de ce travail seront le point de départ pour de futures études. Notamment en intégrant la calibration de l'IRMf par le gaz, l'imagerie optique résolue en temps de vol ainsi que les modèles d'analyse dynamique de l'activité cérébrale.

RÉFÉRENCES

- Ackerson, B. J., Dougherty, R. L., Reguigui, N. M., and Nobbman, U. (1992). Correlation transfer : application of radiative transfer solution methods to photon correlation problems. *J. Thermophys. Heat Transfer*, **6**, 577–588.
- Afken, G. (2000). *Mathematical Methods for Physicists*. Academic Press.
- Alexandrov, D. S., Remizovich, V. S., and Rogozkin, D. B. (1993). Multiple light scattering in a two dimensional medium with large scatterers. *J. Opt. Soc. Am. A*, **10**, 2602.
- Aronson, R. (1984). Subcritical problems in spherical geometry. *Nuclear Science and Engineering*, **86**, 436.
- Arridge, S. R. (1999). Optical tomography in medical imaging. *Inverse Problem*, **15**, R41–R93.
- Bellini, T., Glaser, M. A., Clark, N. A., and Degiorgio, V. (1991). Effects of finite laser coherence in quasielastic multiple scattering. *Phys. Rev. A*, **44**, 5215–5223.
- Boas, D., Campbell, L. E., and Yodh, A. G. (1995). Scattering and imaging with diffusing temporal field correlations. *Phys. Rev. Lett.*, **75**(9), 1855–1857.
- Boas, D., Culver, J., Stott, J., and Dunn, A. (2002). Three dimensional monte carlo code for photon migration through complex heterogenous media including the adult human head. *Opt. Express*, **10**(3), 159–170.
- Boas, D., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J., and Mandeville, J. (2001). The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *NeuroImage*, **13**, 76–90.
- Boas, D., Jones, S. R., Devor, A., Huppert, T., and Dale, A. M. (2008). A vascular anatomical network model of the spatio-temporal response to brain activation. *Neuroimage*, **40**(3), 1116–1129.

- Boas, D., O’Leary, M. A., Chance, B., and Yodh, A. G. (1993). Scattering and wavelength transduction of diffuse photon density waves. *Phys. Rev. E*, **47**(5), R2999–R3002.
- Boas, D., O’Leary, M. A., Chance, B., and Yodh, A. G. (1994). Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media : Analytic solution and applications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 4887–4891.
- Boas, D. and Yodh, A. G. (1997). Spatially varying dynamical properties of turbid media probed with diffusing temporal light correlation. *J. Opt. Soc. Am. A*, **14**(1), 192–215.
- Boas, D. A. (1996). *Diffuse photon probes of structural and dynamical properties of turbid media : theory and biomedical applications*. PhD thesis, University of Pennsylvania.
- Butkov, E. (1968). *Mathematical Physics*. Addison Wesley.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J., and Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, **23**, S220–S233.
- Cercignani, C. (1988). The boltzmann equation and its applications. *Applied Mathematical Sciences*, **67**.
- Chandrasekhar, S. (1960). *Radiative Transfer*. Dover, New York.
- Cheung, C., Culver, J. P., Takahashi, K., Greenberg, J. H., and Yodh, A. G. (2001). In vivo cerebrovascular measurement combining diffuse near-infrared absorption and correlation spectroscopies. *Phys. Med. Biol.*, **46**, 2053–2065.
- Choi, Wolf, M., Toronov, V., Wolf, U., Polzonetti, C., Hueber, D., Safonova, L. P., Gupta, R., Michalos, A., Mantulin, W., and Gratton, E. (2004). Noninvasive determination of the optical properties of adult brain : near-infrared spectroscopy approach. *J. Biomed. Opt.*, **9**, 221–229.

- Comelli, D., Bassi, A., Pifferi, A., Taroni, P., Torricelli, A., Cubeddu, R., Martelli, F., and Zaccanti, G. (2007). In vivo time-resolved reflectance spectroscopy of the human forehead. *Appl. Opt.*, **47**, 1717–1725.
- Contini, D., Martelli, F., and Zaccanti, G. (1997). Photon migration through a turbid slab described by a model based on diffusion approximation. i. theory. *Applied Optics*, **36**(19), 4587–4599.
- Contini, D., Torricelli, A., Pifferi, A., Spinelli, L., Paglia, F., and Cubeddu, R. (2007). Multi-channel time-resolved system for functional near infrared spectroscopy. *Opt. Express*, **14**(12), 5418–5432.
- Cope, M. (1991). *The development of a near infrared spectroscopy system and its application for non invasive monitoring of cerebral blood and tissue oxygenation in the newborn infant*. PhD thesis, University College London.
- Cubeddu, R., Pifferi, A., Taroni, P., Torricelli, A., and Valentini, G. (1996). Experimental test of theoretical models for time-resolved reflectance. *Med. Phys.*, **23**, 1625–1633.
- Culver, J. P., Durduran, T., Furuya, D., Cheung, C., Greenberg, J. H., and Yodh, A. G. (2003). Diffuse optical tomography of cerebral blood flow, oxygenation, and metabolism in rat during focal ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**, 911–924.
- Dayan, I., Havlin, S., and Weiss, G. H. (1992). Photon migration in a two-layer turbid medium. a diffusion analysis. *J. of Modern Opt.*, **29**(7), 1567–1582.
- Devor, A., Dunn, A. K., Andermann, M. L., Ulbert, I., Boas, D. A., and Dale, A. M. (2003). Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron*, **39**(2), 353–359.
- Dougherty, R. L., Ackerson, B. J., Reguigui, N. M., Dorri-Nowkooorani, F., and Nobbman, U. (1994). Correlation transfer : development and application. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*, **52**, 713–727.

- Dunn, A. K., Devor, A., Dale, A. M., and Boas, D. A. (2005). Spatial extent of oxygen metabolism and hemodynamic changes during functional activation of the rat somatosensory cortex. *Neuroimage*, **27**(2), 279–290.
- Durduran, T. (2004). *Non-Invasive Measurements of Tissue Hemodynamics with Hybrid Diffuse Optical Methods*. PhD thesis, University of Pennsylvania.
- Durduran, T., Choe, R., Yu, G., Zhou, C., Tchou, J. C., Czerniecki, B. J., and Yodh, A. G. (2005). Diffuse optical measurement of blood flow in breast tumors. *Opt. Lett.*, **30**, 2915–2917.
- Durduran, T., Yu, G., Burnett, M. G., Detre, J. A., Greenberg, J. H., Wang, J., Zhou, C., and Yodh, A. G. (2004). Diffuse optical measurement of blood flow, blood oxygenation, and metabolism in a human brain during sensorimotor cortex activation. *Opt. Lett.*, **29**, 1766–1768.
- Durian, D. J. (1995). Accuracy of diffusing-wave spectroscopy theories. *Phys. Rev. E*, **51**, 3350–3358.
- Eda, H., Oda, I., Ito, Y., Wada, Y., Oikawa, Y., Tsunazawa, Y., Takada, M., Tsuchiya, Y., Yamashita, Y., Oda, M., Sassaroli, A., Yamada, Y., and Tamura, M. (1999). Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system. *Rev. Sci. Instrum.*, **70**, 3595–3602.
- Edvinsson, L. and Krause, D. N. (2002). *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Fawzi, Y. S., Youssef, A. B. M., El-Batanony, M. H., and Kadah, Y. M. (2003). Determination of the optical properties of a two-layer tissue model by detecting photons migrating at progressively increasing depths. *Applied Optics*, **42**(31), 6398–6410.
- Franceschini, M. and Boas, D. (2004). Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging. *NeuroImage*, **21**, 372–386.

- Gagnon, L., Gauthier, C., Selb, J., Boas, D. A., Hoge, R. D., and Lesage, F. (2008a). Double layer estimation of intra- and extra-cerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system. *J. Biomed. Opt. (to be published)*.
- Gagnon, L., Selb, J., Boas, D. A., Hoge, R. D., and Lesage, F. (2008b). Measurements of hemoglobin concentrations in the human forehead using time-resolved reflectance. In *Biomedical Optics*, volume 1 of OSA Technical Digest (CD). Optical Society of America. paper BSuE73.
- Gao, F., Tanikawa, Y., Zhao, H., and Yamada, Y. (2002). Semi-three-dimensional algorithm for time-resolved diffuse optical tomography by use of the generalized pulse spectrum technique. *Appl. Opt.*, **41**, 7346–7358.
- Gibson, A., Hebden, J., and Arridge, S. (2005). Recent advances in diffuse optical imaging. *Phys. Med. Biol.*, **50**, R1–R43.
- Golub, G. H. and Welsch, J. H. (1969). Calculation of gauss quadrature rules. *Math. Comput.*, **23**, 221–230.
- Graaff, R., Koelink, M. H., de Mul, F. F. M., Zijlstra, W. G., Dassel, A. C. M., and Aarnoudse, J. G. (1993). Condensed monte carlo simulations for the description of light transport. *Appl. Opt.*, **32**, 426–434.
- Gray, H. (2000). *Anatomy of the Humain Body*. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Hale, G. M. and Querry, M. R. (1973). Optical constants of water in the 200nm to 200um wavelength region. *Appl. Opt.*, **12**, 555–563.
- Haskell, R. C., Svaasand, L. O., Tsay, T. T., Feng, T. C., McAdams, M., and Tromberg, B. J. (1994). Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *J. Opt. Soc. Am. A*, **11**, 2727–2741.
- Hassler, O. and Larsson, S. E. (1962). The external elastic layer of the cerebral arteries in different age-groups. *Acta. Anat. (Basel)*, **48**, 1–6.
- Henye, L. G. and Greenstein, J. (1941). Diffuse radiation in the galaxy. *Astrophys. J.*, **93**, 70–83.

- Hewson-Stoate, N., Jones, M., Martindale, J., Berwick, J., and Mayhew, J. (2005). Further nonlinearities in neurovascular coupling in rodent barrel cortex. *Neuroimage*, **24**(2), 565–574.
- Hoge, R. D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G. R., Marrett, J., and Pike, G. B. (1999a). Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**(16), 9403–9408.
- Hoge, R. D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G. R., Marrett, S., and Pike, G. B. (1999b). Investigation of bold signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption : The deoxyhemoglobin dilution model. *Mag. Res. in Med.*, **42**, 849–863.
- Hoge, R. D., Franceschini, M. A., Covolan, R. J. M., Huppert, T., Mandeville, J. B., and Boas, D. A. (2005). Simultaneous recording of task-induced changes in blood oxygenation, volume, and flow using diffuse optical imaging and arterial spin-labeling mri. *NeuroImage*, **25**, 701–707.
- Hoshi, Y. and Tamura, M. (1993). Multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *J. Appl. Physiol.*, **75**, 1842–1846.
- Huppert, T., Allen, M. S., Benay, H., Jones, P. B., and Boas, D. (2007). A multicompart-ment vascular model for inferring baseline and functional changes in cerebral oxygen metabolism and arterial dilation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **27**, 1262–1279.
- Huppert, T., Hoge, R., Dale, A. M., Franceschini, M., and Boas, D. (2006). Quantitative spatial comparison of diffuse optical imaging with blood oxygen level-dependent and arterial spin labeling-based functional magnetic resonance imaging. *J. Biomed. Opt.*, **11**(6), 064018.
- Huppert, T. J. (2007). *Hemodynamic-Based Inference of Cerebral Oxygen Metabolism*. PhD thesis, Harvard University.
- Ishimara, A. (1989). Diffusion of light in turbid material. *Applied Optics*, **28**(12), 2210–2215.

- Ishimaru, A. (1978). *Wave propagation and Scattering in Random Media*, volume 1. New York : Academic.
- Jacques, S. L. and Wang, L. (1995). Monte carlo modeling of light transport in tissues. In *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, pages 73–100. Plenum, New York.
- Kak, A. C. and Slaney, M. (1988). *Principles of computerized tomographic imaging*. New York : Academic.
- Kienle, A. and Glanzmann, T. (1999). In vivo determination of the optical properties of muscle with time-resolved reflectance using a layered model. *Phys. Med. Bio.*, **44**, 2689–2702.
- Kienle, A., Glanzmann, T., Wagnieres, G., and van den Bergh, H. (1998a). Investigation of two-layered turbid media with time-resolved reflectance. *Appl. Opt.*, **37**, 6852–6862.
- Kienle, A. and Patterson, M. S. (1997). Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium. *J. Opt. Soc. A*, **14**, 246–254.
- Kienle, A., Patterson, M. S., Dognitz, N., Bays, R., Wagnieres, G., and van den Bergh, H. (1998b). Noninvasive determination of the optical properties of two-layered turbid media. *Appl. Opt.*, **37**, 779–791.
- Koelink, M. H., de Mul, F. F. M., Greve, J., Graaff, R., Dassel, A. C. M., and Aarnoudse, J. G. (1994). Laser doppler blood flowmetry using two wavelengths : Monte carlo simulations and measurements. *Appl. Opt.*, **33**, 3549–3558.
- Laidevant, A., da Silva, A., Berger, M., and Dinten, J.-M. (2006). Effects of the surface boundary on the determination of the optical properties of a turbid medium with time-resolved reflectance. *Applied Optics*, **45**(19), 4756–4764.
- Lesage, F., Gagnon, L., and Dehaes, M. (2008). Diffuse optical-mri fusion and applications. *Proc. SPIE*, **6850**, C1–C11.

- Leung, T. S., Elwell, C. E., and Delpy, D. T. (2005). Estimation of cerebral oxy- and deoxy-haemoglobin concentration change in a layered adult head model using near-infrared spectroscopy and multivariate statistical analysis. *Phys. Med. Biol.*, **50**, 5783–5798.
- Li, A., Kwong, R., Cerussi, A., Merritt, S., Hayakawa, C., and Tromberg, B. (2007). Method for recovering quantitative broadband diffuse optical spectra from layered media. *Applied Optics*, **46**(21), 4828–4833.
- Li, J., Dietsche, G., Iftime, D., Skipetrov, S. E., Maret, G., Elbert, T., Rockstroh, B., and Gisler, T. (2005). Noninvasive detection of functional brain activity with near-infrared diffusing-wave spectroscopy. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 044002.
- Liebert, A., Wabnitz, H., Grosenick, D., and Macdonald, R. (2003a). Fiber dispersion in time domain measurements compromising the accuracy of determination of optical properties of strongly scattering media. *J. Biomed. Opt.*, **8**, 512–516.
- Liebert, A., Wabnitz, H., Grosenick, D., Möller, M., Macdonald, R., and Rinneberg, H. (2003b). Evaluation of optical properties of highly scattering media by moments of distribution of times of flight of photons. *Appl. Opt.*, **42**, 5785–5790.
- Lim, H., de Boer, J. F., Park, B. H., Lee, E. C., Yelin, R., and Yun, S. H. (2006). Optical frequency domain imaging with a rapidly swept laser in the 815–870 nm range. *Optics Express*, **14**, 5937–5944.
- Magistretti, P. J. and Pellerin, L. (1997). Metabolic coupling during activation. a cellular view. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **413**, 161–166.
- Maret, G. and Wolf, P. E. (1987). Multiple light scattering from disordered media. the effect of brownian motion of scatterers. *Z Phys. B*, **65**, 409–413.
- Martelli, F., Bianco, S. D., and Zaccanti, G. (2003a). Procedure for retrieving the optical properties of a two-layered medium from time-resolved reflectance measurements. *Opt. Lett.*, **28**, 1236–1238.

- Martelli, F., Bianco, S. D., Zaccanti, G., Pifferi, A., Torricelli, A., Bassi, A., Taroni, P., and Cubeddu, R. (2004). Phantom validation and in vivo application of an inversion procedure for retrieving the optical properties of diffusive layered media from time-resolved reflectance measurements. *Optics Letters*, **29**(17), 2037–2039.
- Martelli, F., Sassaroli, A., Del-Bianco, S., Yamada, Y., and Zaccanti, G. (2003b). Solution of the time-dependent diffusion equation for layered diffusive media by the eigenfunction method. *Phys. Rev. E*, **67**, 056623.
- Martelli, F., Sassaroli, A., Yamada, Y., and Zaccanti, G. (2002). Analytical approximate solutions of the time-domain diffusion equation in layered slabs. *J. Opt. Soc. Am. A*, **19**, 71–80.
- Middleton, A. A. and Fisher, D. S. (1991). Discrete scatterers and autocorrelations of multiply scattered light. *Phys. Rev. B*, **43**, 5934–5938.
- Obrig, H. and Villringer, A. (2002). Beyond the visible - imaging the human brain with light. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**, 1–18.
- Ohmae, E., Oouchi, Y., Oda, M., Suzuki, T., Nobesawa, S., Kanno, T., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Ueda, Y., Okada, H., and Yamashita, Y. (2006). Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy : Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *NeuroImage*, **29**, 697–705.
- Patterson, M. S., Chance, B., and Wilson, C. (1989). Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties. *Appl. Opt.*, **28**, 2331–2334.
- Pifferi, A., Torricelli, A., Contini, D., Cubeddu, R., Martelli, F., Zaccanti, G., Tosi, A., Mora, A. D., Zappa, F., and Cova, S. (2008). Time-resolved reflectance using small source-detector separation and fast single-photon gating. *Phys. Rev. Lett.*, **100**(13), 138101.

- Pifferi, A., Torricelli, A., Taroni, P., and Cubeddu, R. (2001). Reconstruction of absorber concentrations in a two-layer structure by use of multidistance time-resolved reflectance spectroscopy. *Optics Letters*, **26**(24), 1963–1965.
- Pine, D. J., Weitz, D. A., Chaikin, P. M., and Herboltzheimer, E. (1988). Diffusing-wave spectroscopy. *Phys. Rev. Lett.*, **60**, 1134–1137.
- Pogue, B. W., McBride, T. O., Prewitt, J., Osterberg, U. L., and Paulsen, K. D. (1999). Spatially variant regularization improves diffuse optical tomography. *Appl. Optics*, **38**, 2950–2961.
- Pusey, P. N., Vaughan, J. M., and Willet, D. V. (1983). Effect of spatial incoherence of the laser in photon-counting spectroscopy. *J. Opt. Soc. Am.*, **73**, 1012–1017.
- R. G. Shulman, F. Hyder, D. L. R. (2002). Biophysical basis of brain activity : implications for neuroimaging. *Q. Rev. Biophys.*, **35**(3), 287–325.
- Raichle, M. E. (2001). Neuroscience. the brain's dark energy. *Science*, **314**(5803), 1249–1550.
- Raichle, M. E. and Mintun, M. A. (2001). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**, 449–476.
- Rice, S. O. (1954). Mathematical analysis of random noise. In *Noise and Stochastic Processes*, page 133. Dover, New York.
- Ripoll, J., Ntziachristos, V., Culver, J. P., Pattanayak, D. N., Yodh, A. G., and Nieto-Vesperinas, M. (2001). Recovery of optical parameters in multiple-layered diffusive media : theory and experiments. *J. Opt. Soc. Am. A*, **18**(4), 821–830.
- Rouse, S. and Simons, S. (1978). A non-linear boltzmann equation with analytic solutions. *J. Phys. A : Math. Gen.*, **11**(2), 423–434.
- Saager, R. B. and Berger, A. J. (2005). Direct characterization and removal of interfering absorption trends in two-layer turbid media. *J. Opt. Soc. Am. A*, **22**(9), 1874–1882.

- Sassaroli, A., Martelli, F., Zaccanti, G., and Yamada, Y. (2001). Performance of fitting procedures in curved geometry for retrieval of the optical properties of tissue from time-resolved measurements. *Applied Optics*, **40**(1), 185–197.
- Schmittt, J. M., Zhou, G. X., and Walker, E. C. (1990). Multilayer model of photon diffusion in skin. *J. Opt. Soc. Am A*, **7**(11), 2141–2153.
- Schweiger, M. and Arridge, S. (1999). Application of temporal filters to time resolved data in optical tomography. *Phys. Med. Biol.*, **44**, 1699–1717.
- Selb, J., Dale, A., and Boas, D. (2007). Linear 3d reconstruction of time-domain diffuse optical imaging differential data : improved depth localization and lateral resolution. *Optics Express*, **15**, 16400.
- Selb, J., Josehp, D. K., and Boas, D. (2006). Time-gated optical system for depth-resolved functional brain imaging. *J. Biomed. Opt.*, **11**(4), 044008.
- Selb, J., Stott, J., Franceschini, M., Sorenson, A., and Boas, D. (2005). Improved sensitivity to cerebral hemodynamics during brain activation with a time-gated optical system : analytical model and experimental validation. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 011013.
- Sevick, E. M., Chance, B., Leigh, J., Nioka, S., and Maris, M. (2007). Quantitation of time- and frequency-resolved optical spectra for the determination of tissue oxygenation. *Anal. Biochem*, **195**, 330–351.
- Shendeleva, M. L. (2007). Time-domain green functions for diffuse light in two adjoining turbid half-spaces. *Applied Optics*, **46**(10), 1641–1649.
- Sheth, S., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., and Toga, A. (2003). Evaluation of coupling between optical intrinsic signals and neuronal activity in rat somatosensory cortex. *Neuroimage*, **19**(3), 884–894.
- Sheth, S. A., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., and Toga, A. W. (2004). Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. *Neuron*, **42**(2), 347–355.

- Shimada, M., Hoshi, Y., and Yamada, Y. (2005). Simple algorithm for the measurement of absorption coefficient of a two-layered medium by spatially resolved and time-resolved reflectance. *Applied Optics*, **44**(35), 7554–7562.
- Sikora, J., Zacharopoulos, A., Douiri, A., Schweiger, M., and S. R. Arridge, L. H., and Ripoll, J. (2006). Diffuse photon propagation in multilayered geometries. *Phys. Med. Biol.*, **51**, 497–516.
- Stephens, R. B. and Stilwell, D. L. (1969). *Stephens RB, Stilwell DL*. Thomas, Springfield.
- Strangman, G., Franceschini, M. A., and Boas, D. A. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *NeuroImage*, **18**, 865–879.
- Sunar, U., Quon, H., Durduran, T., Zhang, J., Du, J., Zhou, C., Yu, G., Choe, R., Kilger, A., Lustig, R., Loevner, L., Nioka, S., Chance, B., and Yodh, A. G. (2006). Non-invasive diffuse optical measurement of blood flow and blood oxygenation for monitoring radiation therapy in patients with head and neck tumors. *J. Biomed. Opt.*, **11**, 064021.
- Swartling, J., Dam, J., and Andersson-Engels, S. (2003). Comparaison of spatially and temporal resolved diffuse-reflectance measurements systems for determination of biomedical optical properties. *Appl. Opt.*, **42**, 4612–4620.
- Takatani, S. and Graham, M. D. (1979). Theoretical analysis of diffuse reflectance from a two-layer tissue model. *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME*, **26**, 656–664.
- Toda, N. and Okamura, T. (1993a). Cerebral vasoconstrictor mediators. *Pharmacol. Ther.*, **57**(2-3), 359–375.
- Toda, N. and Okamura, T. (1993b). Cerebral vasodilators. *Jpn. J. Pharmacol.*, **76**(4), 349–367.

- Torricelli, A., Pifferi, A., Spinelli, L., Cubeddu, R., Martelli, F., Bianco, S. D., and Zaccanti, G. (2005). Time-resolved reflectance at null source-detector separation : Improving contrast and resolution in diffuse optical imaging. *Phys. Rev. Lett.*, **95**, 078101.
- Tromberg, B. J., Coquoz, O., Fishkin, J. B., Pham, T., Anderson, E., Butler, J., Cahn, M., Gross, J. D., Venugopalan, V., and Pham, D. (1997). Non-invasive measurements of breast tissue optical properties using frequency-domain photon migration. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, **352**, 661–668.
- Tromberg, B. J., Svaasand, L. O., Tsay, T., and Haskell, R. C. (1993). Properties of photon density waves in multiples-scattering media. *Appl. Opt.*, **32**, 607–616.
- Tualle, J. M., Nghiem, H. L., Etti, D., Sablong, R., Tinet, E., and Avriellier, S. (2004). Asymptotic behavior and inverse problem in layered scattering media. *J. Opt. Soc. Am A*, **21**(1), 24–34.
- Villringer, A., Hock, C., Schleinkofer, L., and Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (nirs) : A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci. Lett.*, **154**, 101–104.
- Walmsley, J. G. (1983a). Vascular smooth muscle orientation in curved branches and bifurcations of human cerebral arteries. *J. Microsc.*, **131**(3), 377–389.
- Walmsley, J. G. (1983b). Vascular smooth muscle orientation in straight portions of human cerebral arteries. *J. Microsc.*, **131**(3), 361–375.
- Wang, L., Jacques, S. L., and Zheng, L. (1995). Mcml-monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput. Methods Prog. Biomed.*, **47**, 131–146.
- Wang, L. and Wu, H. I. (2007). *Biomedical Optics : Principles and Imaging*. John Wiley & Sons.
- Wang, R. K. and Wickramasinghe, Y. A. (1998). Fast algorithm to determine optical properties of a turbid medium from time-resolved measurements. *Applied Optics*, **37**(31), 7342–7351.

Widmaier, E. P., Raff, H., and Strang, K. T. (2004). *Vander, Sherman, & Luciano's human physiology : the mechanisms of body function*. McGraw-Hill Higher Education, New York.

Yaroslavsky, A. N., Schulze, P. C., Yaroslavsky, I. V., Schober, R., Ulrich, F., and Schwarzmaier, H.-J. (2002). Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Phys. Med. Biol.*, **47**, 2059.

Yodh, A. and Chance, B. (1995). Spectroscopy and imaging with diffusing light. *Phys. Today*, **48**, 34–40.

Yu, G., Durduran, T., Lech, G., Zhou, C., Chance, B., Mohler, E. R., and Yodh, A. G. (2005a). Time-dependant blood flow and oxygenation in human skeletal muscle measured with noninvasive near-infrared diffuse optical spectroscopies. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 024027.

Yu, G., Durduran, T., Wang, H. W., Zhou, C., Putt, E. M., Saunders, H. M., Sehgal, C. M., Glatstein, E., Yodh, A. G., and Bush, T. M. (2005b). Noninvasive monitoring of murine tumor blood flow during and after photodynamic therapy provides early assessment of therapeutic efficacy. *Clin. Cancer Res.*, **11**, 3543–3552.

Yu, G., Durduran, T., Zhou, C., Zhu, T. C., Finlay, J. C., Busch, T. M., Malkowicz, S. B., Hahn, S. M., and Yodh, A. G. (2006). Real-time in situ monitoring of human prostate photodynamic therapy with diffuse light. *Photochem. Photobiol.*, **82**, 1279–1284.

Yu, G., Floyd, T. F., Durduran, T., Zhou, C., Wang, J., Detre, J. A., and Yodh, A. G. (2007). Validation of diffuse correlation spectroscopy for muscle blood flow with concurrent arterial spin labeled perfusion mri. *Opt. Express*, **15**(3), 1064–1075.

Zhang, Q., Brown, E. N., and Stangman, G. E. (2007a). Adaptative filtering for global interference cancellation and real-time recovery of evoked brain activity : a monte carlo simulation study. *J. of Biomed. Opt.*, **12**(4), 044014.

Zhang, Q., Brown, E. N., and Stangman, G. E. (2007b). Adaptive filtering to reduce global interference in evoked brain activity detection : a human subject case study. *J. of Biomed. Opt.*, **12**(6), 064009.

Zhou, C., Yu, G. Q., Furuya, D., Greenberg, J. H., Yodh, A. G., and Durduran, T. (2006). Diffuse optical correlation tomography of cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain. *Opt. Express*, **14**, 1125–1144.

ANNEXE I

HARMONIQUES SPHÉRIQUES

Les harmoniques sphériques sont définies par l'équation

$$Y_{l,m}(\hat{s}) = \left[\left(\frac{2l+1}{4\pi} \right) \frac{(l-|m|)!}{(l+|m|)!} \right]^{\frac{1}{2}} (-1)^{\frac{1}{2}(m+|m|)} P_l^{|m|}(\cos\theta) e^{lm\phi} \quad (\text{I.1})$$

où $P_l^m(x)$ est le polynôme de Legendre de première espèce associé défini par

$$P_l^m = (1-x^2)^{\frac{m}{2}} \frac{d^m}{dx^m} P_l(x) = \frac{(1-x^2)^{\frac{m}{2}}}{2^l l!} \frac{d^{m+l}}{dx^{m+l}} (x^2-l)^l \quad (\text{I.2})$$

où P_l est le polynôme de Legendre que l'on peut obtenir de la formule de Rodriguès

$$P_l(x) = \frac{1}{2^l l!} \frac{d^l}{dx^l} (x^2-1)^l \quad (\text{I.3})$$

pour m et l des entiers non négatifs. De plus, on a

$$P_l^0(x) = P_l(x) P_l^m(x) = 0 \text{ si } m > l. \quad (\text{I.4})$$

Pour procéder aux P_N approximations de l'équation de transport de Boltzmann, on utilise certaines propriétés des harmoniques sphériques. On donne ici les principales.

Orthogonalité :

$$\int_{S^{n-1}} Y_{l,m}^*(\hat{s}) Y_{l',m'}(\hat{s}) d\hat{s} = \delta_{ll'} \delta_{mm'} \quad (\text{I.5})$$

Additivité :

$$P_l(\hat{a}, \hat{b}) = \frac{4\pi}{2l+1} \sum_{m=-l}^l Y_{l,m}^*(\hat{a}) Y_{l,m}(\hat{b}) \quad (\text{I.6})$$

Développement en vecteur unitaire :

$$\hat{s} = \begin{pmatrix} s_x \\ s_y \\ s_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \theta \end{pmatrix} = \sqrt{\frac{4\pi}{3}} \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}}(Y_{1,-1}(\hat{s}) - Y_{1,1}(\hat{s})) \\ \frac{i}{\sqrt{2}}(Y_{1,-1}(\hat{s}) + Y_{1,1}(\hat{s})) \\ Y_{1,0}(\hat{s}) \end{pmatrix} \quad (\text{I.7})$$

Pour plus de détails, voir (Butkov, 1968) ou encore (Afken, 2000).

ANNEXE II

APPROXIMATION DE BORN

On pose $\Phi = \Phi_0 + \Delta\Phi$ avec $\mu_a(r) = \mu_{a0} + \Delta\mu_a(r)$ que l'on insère dans l'équation de Helmholtz homogène

$$\left[D\nabla^2 + \mu_a(r) \right] \Phi(r) = 0. \quad (\text{II.1})$$

On obtient alors

$$\left[D\nabla^2 + \mu_a(r) \right] (\Phi_0(r) + \Delta\Phi(r)) = -\Delta\mu_a(r)\Phi(r). \quad (\text{II.2})$$

Maintenant, puisque l'équation de Helmholtz pour le milieu homogène s'annule

$$\left[D\nabla^2 + \mu_{a0}(r) \right] \Phi_0(r) = 0, \quad (\text{II.3})$$

on obtient

$$\left[\nabla^2 + \frac{\mu_{a0}(r)}{D} \right] \Delta\Phi(r) = -\frac{1}{D} \Delta\mu_a(r)\Phi(r). \quad (\text{II.4})$$

Cette équation est une équation de Helmholtz non homogène et dont le terme source est $-\Delta\mu_a(r)\Phi(r)$. La solution de cette équation est donnée par la convolution de la fonction de Green du système et le terme source

$$\Delta\Phi(r) = \frac{1}{D} \int_{S^3} G(r, r') \Delta\mu_a(r') \Phi(r') d^3 r' \quad (\text{II.5})$$

et la fonction de Green de l'équation de diffusion dans un milieu homogène donnée par

$$G(r, r') = \frac{1}{4\pi D |r - r'|} \exp \left(-\sqrt{\frac{\mu_a}{D}} |r - r'| \right). \quad (\text{II.6})$$

Dans l'approximation de Born au premier ordre, on suppose que $\Delta\Phi \ll \Phi_0$ de sorte que Φ devient Φ_0 dans l'équation (II.5). On obtient alors pour la variation de la fluence observée entre une source et un détecteur positionnés à r_s et r_d respectivement

$$\Delta\Phi(r_s, r_d) = \frac{1}{D} \int_{S^3} G(r_s, r') \Delta\mu_a(r') G(r', r_d) d^3r' \quad (\text{II.7})$$

où Φ_0 a été remplacée par la fonction de Green correspondante.

ANNEXE III

APPROXIMATION DE RYTOV

On pose au départ $\Phi = e^\phi$ avec $\phi = \phi_0 - \phi_s$. Afin d'alléger la notation, on utilise ici ϕ_s au lieu de $\Delta\Phi$ et on pose $\Phi_0 = e^{\phi_0}$. On laisse de plus tomber la dépendance de ϕ en r toujours afin d'alléger la notation. On insère ensuite e^ϕ dans l'équation de Helmholtz homogène

$$\left[D\nabla^2 + \mu_a(r) \right] e^\phi = 0 \quad (\text{III.1})$$

avec $\mu_a(r) = \mu_{a0} + \Delta\mu_a(r)$. On décompose ensuite l'opérateur Laplacien de la façon suivante

$$\begin{aligned} D\nabla^2 e^\phi + \mu_a(r) e^\phi &= 0 \\ D\nabla \left[\nabla e^\phi \right] + \mu_a(r) e^\phi &= 0 \\ D\nabla^2 \phi e^\phi + D\nabla \phi \nabla e^\phi + \mu_a(r) e^\phi &= 0. \\ D\nabla^2 \phi e^\phi + D(\nabla \phi)^2 e^\phi + \mu_a(r) e^\phi &= 0. \\ D\nabla^2 \phi + D(\nabla \phi)^2 + \mu_a(r) &= 0. \end{aligned} \quad (\text{III.2})$$

On remplace ensuite ϕ et μ_a dans l'équation précédente et on obtient

$$D\nabla^2 \phi_0 + D(\nabla \phi_0)^2 + \mu_{a0} - D\nabla^2 \phi_s + D(\nabla \phi_s)^2 - 2D\nabla \phi_0 \nabla \phi_s = -\Delta\mu_a(r). \quad (\text{III.3})$$

Les trois premiers termes de l'équation précédente correspondent à l'équation de Helmholtz pour le milieu homogène et s'annulent. L'équation (III.3) se simplifie donc à

$$2D\nabla \phi_0 \nabla \phi_s + D\nabla^2 \phi_s = \Delta\mu_a(r) + D(\nabla \phi_s)^2. \quad (\text{III.4})$$

On utilise ensuite le développement suivant afin de trouver une expression alternative pour $2D\nabla\phi_0\phi_s$.

$$\begin{aligned}
D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) &= D\nabla[\nabla(\Phi_0\phi_s)] \\
D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) &= D\nabla[\phi_s\nabla\Phi_0 + \Phi_0\nabla\phi_s] \\
D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) &= D\phi_s\nabla^2\Phi_0 + D\nabla\phi_s\nabla\Phi_0 + D\nabla\phi_s\nabla\Phi_0 + D\Phi_0\nabla^2\phi_s \\
D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) &= 2D\nabla\phi_s\nabla\Phi_0 + D\Phi_0\nabla^2\phi_s - \Phi_0\phi_s\mu_{a0}
\end{aligned} \tag{III.5}$$

où on a remplacé $D\nabla^2\Phi_0$ par $-\mu_{a0}\Phi_0$. Cette égalité provient de l'équation de Helmholtz homogène. On développe encore l'équation (III.5) de la façon suivante.

$$\begin{aligned}
2D\nabla\Phi_0\phi_s &= D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) + \mu_{a0}\Phi_0\phi_s - D\Phi_0\nabla^2\phi_s \\
2D\nabla e^{\phi_0}\nabla\phi_s &= D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) + \mu_{a0}\Phi_0\phi_s - D\Phi_0\nabla^2\phi_s \\
2De^{\phi_0}\nabla\phi_0\nabla\phi_s &= D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) + \mu_{a0}\Phi_0\phi_s - D\Phi_0\nabla^2\phi_s \\
2D\Phi_0\nabla\phi_0\nabla\phi_s &= D\nabla^2(\Phi_0\phi_s) + \mu_{a0}\Phi_0\phi_s - D\Phi_0\nabla^2\phi_s \\
2D\nabla\phi_0\nabla\phi_s &= \frac{D\nabla^2(\Phi_0\phi_s)}{\Phi_0} + \mu_{a0}\phi_s - D\nabla^2\phi_s
\end{aligned} \tag{III.6}$$

On remplace ensuite l'expression (III.6) dans l'équation (III.4) et on obtient finalement

$$\left[\nabla^2 + \frac{\mu_{a0}}{D} \right] \Phi_0\phi_s = \frac{\Phi_0}{D} \left[\Delta\mu_a(r) + (\nabla\phi_s)^2 \right]. \tag{III.7}$$

En faisant finalement l'approximation que $(\nabla\phi_s)^2$ est un terme négligeable, c'est-à-dire que la variation spatiale de la perturbation est petite, l'équation précédente se réduit à une équation de Helmholtz non homogène. La solution de l'équation (III.7) est donnée par

$$\Phi_0\phi_s = \frac{-1}{D} \int_{S^3} G(r, r') \Delta\mu_a(r') \Phi_0(r') d^3r'. \tag{III.8}$$

La perturbation de la densité optique $\Delta\Phi = \phi_s$ mesurée entre une source et un détecteur positionnés à r_s et r_d est finalement donnée par

$$\Delta\Phi(r_s, r_d) = \frac{-1}{D\Phi_0(r_s, r_d)} \int_{S^3} G(r_s, r') \Delta\mu_a(r') G(r', r_d) d^3r'. \quad (\text{III.9})$$