UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

QUANTIFICATION EN IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE CÉRÉBRALE : ANALYSE DU SIGNAL ET ÉTUDE DU PROBLÈME DIRECT

MATHIEU DEHAES

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

PHILOSOPHIÆ DOCTOR

(GÉNIE BIOMÉDICAL)

DÉCEMBRE 2008

© Mathieu Dehaes, 2008.

Library and Archives Canada

Published Heritage Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et Archives Canada

Direction du Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-53793-0
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-53793-0

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 protège 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.

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

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

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

Canada

Université de Montréal

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

QUANTIFICATION EN IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE CÉRÉBRALE : ANALYSE DU SIGNAL ET ÉTUDE DU PROBLÈME DIRECT

présentée par : DEHAES Mathieu

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

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

M. PLAMONDON Réjean, Ph.D., président

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

M. DELFOUR Michel, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. HOGE Rick, Ph.D., membre

M. GROVA Christophe, Ph.D., membre

à Georges Dehaes et Yvonne Jacqmain

Remerciements

J'aimerais remercier plusieurs personnes qui m'ont aidé durant l'évolution de cette thèse de doctorat. Entre autres, les personnes qui m'ont dirigé, encouragé et supporté tout au long de cette aventure.

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche M. FRÉDÉRIC LESAGE pour m'avoir fait confiance et m'avoir délégué plusieurs responsabilités durant ces trois dernières années, pour m'avoir dirigé, encouragé, conseillé et fait voyager autour de la planète, pour les conversations plus qu'enrichissantes partagées en sa compagnie et pour tout ce que j'ai appris sur moi grâce à lui.

Je remercie également mon codirecteur de recherche M. MICHEL DELFOUR pour m'avoir donné les opportunités de présenter mes résultats et d'assister aux nombreuses conférences qu'il a organisées, pour les judicieux conseils qu'il m'a donnés lorsque la situation le demandait et de sa grande gentillesse.

Mes remerciements vont également à mon codirecteur industriel M. ROCH COMEAU pour m'avoir donné la chance d'acquérir une expérience en recherche industrielle avant d'avoir été sur le marché du travail, pour les conférences passées en sa compagnie, pour les très intéressantes conversations et histoires partagées avec lui et pour m'avoir conseillé dans plusieurs aspects de la vie.

Je ne sais comment exprimer ma reconnaissance face à ces trois personnes qu'en les assurant d'agir comme eux avec les étudiants, que j'espère avoir à diriger prochainement.

Je remercie M. RÉJEAN PLAMONDON pour avoir accepté de présider ma soutenance de thèse, et les membres du jury M. CHRISTOPHE GROVA ainsi que M. RICK HOGE pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de soutenance.

Je tiens à remercier tout spécialement M. JEAN-MARC LINA pour ses encouragements, conseils et pour les nombreuses discussions enrichissantes en sa compagnie qui m'ont permis sans aucun doute de mener à bien les collaborations scientifiques

entreprises en sa compagnie. Remerciements spéciaux également à M. HABIB BENALI pour les conseils, encouragements et le support moral.

Mes remerciements vont à Ecole Polytechnique de Montréal ainsi qu'aux professeurs M. YVES GOUSSARD et M. MICHEL BERTRAND ainsi que la toujours dévouée MME DANY BOLDUC et M. CLAUDE TURCOTTE.

En ce qui concerne l'Institut de gériatrie de Montréal, j'aimerais remercier les chercheurs RICK HOGE, LOUIS BREHER, JULIEN DOYON, ainsi que CAROLINE HURST qui ont permis les nombreuses acquisitions de données IOD et IRM.

Je remercie Mathieu Coursolle, Sean McBride, Steven Frey et Diane de Rogue-Research Inc. pour leur support et amitié.

J'aimerais remercier mes amis, collaborateurs et étudiants des laboratoires de l'EPM et CRIUGM pour m'avoir soutenu. Merci à Carl Matteau-Pelletier, Louis Gagnon, Michèle Desjardins, Sarah Chapuisat, Jean Provost, Nicolas Brieu, Nicolas Pradier, Maxime Abran, Simon Dubeau, Simon Archambault, Alexis Machado, Nicolas Ouakly, Viti Bélanger, Benoît Hamelin, David Gendron, Saul Perez, Sylvain Arreckx, Mathieu Desrosiers, Claudine Gauthier, Maude Lagüe-Beauvais, Anne Gallagher et Yann Potiez. Merci également aux étudiants et chercheurs rencontrés en conférences et stages, tout spécialement à Maxime Descôteaux, Peter Savadjiev, François Grimbert, Sylvain Valague, Nicolas Toussain, Maria-Jose Escobar et Jonathan Boisvert des équipes Asclepios et Odyssé de l'INRIA Sophia-Antipolis et INSERM U678.

Remerciements inestimables et inconditionnels à ma blonde Lorena, mes parents Christian et Christiane, mes frères Jean-Philippe et Guillaume et leurs conjointes Mélissa et Laure. Merci à Toltol. Merci également à ma magnifique belle famille composée de Nelly et Ramon, Alexandra, Carlos et Toulouse.

Merci à mes amis François-Charles, Éric R., (Dominic Lavoie)^2, Carl et Mélina, Rick et Émilie, Sylvain B. et Mélanie, Mick et Mélanie, François et Josée, Jean-Pierre, Fred, Momo, Émanuel et Caro, Sylvain R., Chuck, Nico O., Étienne,

D'astous, François R. et tous les gars du hockey.

Finalement, merci à tous ceux et celles qui ont participé de proche ou de loin à l'élaboration de cette thèse et ainsi qu'à ceux et celles que j'oublie.

Résumé

L'enjeu de cette thèse de doctorat concerne le développement de méthodes de fusion de données visant à améliorer l'analyse des signaux et la quantification des images en imagerie optique diffuse. La fusion implique deux types de données : les données *fonctionnelles* provenant de l'imagerie optique diffuse (IOD) et les données *anatomiques* issues de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La grande résolution spatiale de l'IRM est combinée à la grande résolution temporelle de l'IOD pour permettre l'analyse temporelle des signaux IOD et leur localisation dans le cortex.

Les variations observées dans les signaux fonctionnels de l'IOD sont principalement dues aux changements vasculaires et métaboliques tels le flux sanguin et la consommation en oxygène du sang. Ces phénomènes biologiques se produisent suite aux décharges électriques des neurones et désignent la *réponse hémodynamique.* La modélisation de la réponse hémodynamique notée HRF représente un réel défi au sein de la communauté neuroscientifique. Entre autres, cette thèse présente des résultats portant sur la modélisation de la réponse hémodynamique à partir des variations dans les concentrations d'hémoglobine et l'analyse des signaux physiologiques détectés en IOD.

Il existe plusieurs modèles décrivant la propagation de la lumière dans un milieu diffusant. La description de ce modèle *direct* est pré-requise et primordiale à l'estimation des concentrations d'hémoglobine détectées en IOD. En effet, une définition réaliste et précise de la propagation de la lumière et du milieu permet d'améliorer l'estimation des concentrations d'hémoglobine et ainsi la quantification des images. La segmentation du milieu à partir de données IRM anatomiques permet de décrire les tissus de la tête du sujet très précisément. Cet ouvrage présente la formulation et la simulation d'une nouvelle méthode décrivant le problème direct en IOD. Entre autres, il est démontré que l'application de l'approximation de

Born à l'équation de diffusion dans un milieu hétérogène multicouche à partir d'une méthode par éléments de frontière permet de décrire avec précision la propagation de la lumière dans un milieu diffusant.

La première partie de la thèse présente l'introduction où sont énumérés les hypothèses, les objectifs, la méthodologie, les conclusions et les contributions originales de cette œuvre. L'orientation générale y est présentée pour faciliter la navigation du lecteur à travers l'ouvrage. La deuxième partie expose la physiologie cérébrale humaine et les mécanismes biologiques qui interviennent dans la réponse hémodynamique.

La troisième partie est concacrée à la théorie de l'imagerie optique diffuse et à la mise en œuvre de méthodes visant à l'analyse des signaux associés. En effet, l'analyse du signal peut permettre la différenciation des sources de bruits physiologiques et aider à la détection de l'activité cérébrale et à la caractérisation de la physiologie. Étant donné que la lumière injectée traverse plusieurs tissus biologiques avant d'être détectée, celle-ci transporte plusieurs informations (temporelles et fréquencielles) provenant de la physiologie cérébrale. Compte tenu de cette structure spectrale particulière, il est avantageux de décrire le signal dans le plan temps-fréquence offert par le développement en *ondelettes*. Dans cette partie de l'ouvrage, il est démontré que les signaux IOD peuvent être traités plus naturellement dans le plan temps-fréquence que par l'analyse de Fourier habituelle. Entre autres, le développement d'un instrument de mesure de la synchronie a permis de pondérer l'estimation de la réponse hémodynamique, évitant ainsi le recours au filtrage. De plus, les techniques d'analyse développées dans ce contexte ont permis de caractériser des signaux physiologiques détectés en imagerie optique diffuse et l'estimation de l'amplitude de la réponse hémodynamique. Elles ont fourni des mesures quantitatives du bruit $1/f$ dans les cas des concentrations d'oxy- et de déoxyhémoglobine.

La quatrième partie présente la technique de fusion des données fonctionnelles

provenant de l'IOD et celles anatomiques issues de l'IRM. Entre autres, le développement d'algorithmes permettant de localiser les sondes optiques à l'extérieur du scanner y est décrit. L'intégration de l'appareil de neuronavigation et l'incorporation de données IRM anatomiques peuvent répondre au problème du positionnement précis des sources et détecteurs optiques sur le cuir chevelu. Il est démontré que l'affichage de la sensibilité des sondes optiques sur les aires cérébrales spécifiques à l'étude cognitive aide à positionner la configuration optique plus précisément. Ce développement améliore la précision de l'imagerie résultante.

La cinquième partie propose une nouvelle méthode hybride pour décrire la propagation des photons dans un milieu hétérogène multicouche à l'aide de la méthode par éléments de frontière (BEM). Cette méthode est formulée à partir de l'*approximation de Born* de l'équation de diffusion qui se traduit par l'introduction d'une perturbation du coefficient d'absorption optique. Elle est pertinente en IOD cérébrale puisque les variations des propriétés optiques détectées reflètent les variations des phénomènes biologiques liées à la réponse hémodynamique. La formulation intégrale et le développement du problème direct selon cette méthode permet d'améliorer la quantification des images en IOD. Elle a nécessité le développement d'outils de segmentation des tissus cérébraux à partir de données IRM anatomiques. En effet, ces segmentations permettent de tenir compte de l'hétérogénéité des propriétés optiques entre les tissus. Les algorithmes ont été développés suivant une approche hybride : ils peuvent accomplir des segmentations surfaciques nécessaires à la BEM mais également volumétriques indispensables à la définition de la perturbation. Les résultats obtenus ont été validés avec des simulations Monte Carlo. Ces méthodes décrivent numériquement l'équation du transport radiatif et sont particulièrement coûteuses en terme de complexité algorithmique. Les résultats suggèrent que l'approximation de Born pour résoudre l'équation de diffusion dans un milieu multicouche à partir d'une méthode BEM peut décrire la propagation des photons dans un milieu diffusant. Cependant, cette méthode n'est pas valide

lorsque les fluences photoniques sont calculées à proximité ($\sim$ 2 mm) de la source lumineuse et lorsque le milieu de propagation n'est pas diffusant. Par ailleurs, l'utilisation de la méthode par éléments de frontière permettant de représenter les tissus par des surfaces est avantageuse par rapport à la méthode d'éléments finis puisqu'elle permet de décrire précisément les sillons cérébraux situés à la surface du cerveau. Finalement, la méthode développée dans cette thèse utilise moins de ressources informatiques que les simulations Monte Carlo.

La suite de ces travaux peut s'effectuer dans plusieurs directions. Par exemple, il serait intéressant d'étudier de nouvelles méthodes traitant les signaux de sources physiologiques. En effet, la compréhension de ce type de signaux entraîne immanquablement l'amélioration de l'estimation de la réponse hémodynamique. Dans le cas de la définition du problème direct en IOD, l'addition d'informations provenant de données d'IRM de diffusion pourrait permettre de modéliser la propagation de la lumière en tenant compte de l'anisotropie des photons suivant les fibres de la matière blanche.

Abstract

The aim of this PhD thesis lies in the development of multimodal data fusion methods to improve signal analysis and image quantification in diffuse optical imaging. The multimodal fusion involves two data types : *functional* data from diffuse optical imaging (DOI) and anatomical data from magnetic resonance imaging (MRI). In this context, high MRI spatial resolution is combined with high DOI temporal resolution to allow the temporal analysis of DOI signals and their localization within the brain.

Changes in functional signals observed in DOI are mainly due to vascular changes in blood flow and metabolic changes in oxygen consumption in the blood. This cascade of biological phenomena is generated by neurons electrical firing and results in the *hemodynamic response function.* Modeling the hemodynamic response function (HRF) remains to a real challenge within the neuroimaging community. In particular, this work presents new results on the estimation of changes in hemoglobin concentrations and physiology analysis of DOI detected signals.

There exists several models describing the photon migration in turbid medium. This refers to the *forward model* and its definition is prominent to perform the hemoglobin estimation in DOI. Indeed, a realistic and accurate description of the light propagation in a medium enables the improvement of the hemoglobin estimation and hence the image quantification. The anatomical segmentation of MRI data allows a consistent description of biological tissues of the head. This thesis exposes a new integral formulation to solve the DOI forward problem. It is demonstrated that the Born approximation applied to the diffusion equation in a multilayered medium with the boundary element method can describe the photon migration in turbid medium.

The first part of the thesis introduces the work by presenting hypothesis, objectives, methods, conclusions and original scientific contributions. The thesis orientation

is also included to help the reader to navigate through the thesis. Second part exposes complex biological mechanisms involving in the hemodynamical response function.

The third part presents to the diffuse optical theory and the development of DOI signal analysis methods. We hypothesize that signal analysis can enable physiological signal source differentiations and improve cerebral activity detection. Since injected light crosses several head tissues before being detected, many informations (time and frequency) are brought on extra- and intracerebral physiology. Given this spectral structure, it can be advantageous to describe the signal in the time-frequency space by *wavelets extensions*. In this part, it is showed that physiology emerges naturally in the time-frequency plane and can be distinguished more readily than by a standard Fourier analysis. The ability of analytical wavelets to define an instantaneous phase in a concrete manner opens the door for a new measure : the phase-lock (synchrony) of the signal with itself. Moreover, analysis techniques developed in this work have allowed the characterization physiological noise and the estimation of the strength of hemodynamic response in diffuse optical imaging. Analysis performed on experimental DOI data provided us with a quantitative measure of the $1/f$ noise for hemoglobin concentration measures.

The multimodal data fusion of DOI functional and MRI anatomical data in the fourth part. Here, algorithms are developed to localize optical probes outside the MRI scanner. The integration of neuronavigation tools and *a priori* anatomical MRI data can improve the optical probes positioning. It is demonstrated that displaying optical sensitivity on MRI images can improve significantly the optical configuration positioning and hence the resulting imagery.

The fifth part exposes the new hybrid method for describing the photons propagation in a multilayered medium with the boundary element method (BEM). The method is formulated using the *Born approximation* applied to the diffusion equation which is defined by an absorption perturbation. This is relevant with cerebral

DOI since detected absorption changes reflect hemoglobin changes involving in the hemodynamic response function. The integral formulation of the forward model with this method enables the image quantification. This model necessitates elaboration of segmentation tools of cerebral tissues from *a priori* MRI anatomical data. Indeed, these MRI segmentations enable to define distinct optical properties for each tissue. The algorithms are written to follow the hybrid approach : they can accomplish boundary segmentations for the need of the BEM and also volumetric segmentations necessary for the perturbation definition. Results are validated with Monte Carlo simulations. These methods describe the radiative transport equation and are computationally intensive. Results suggest that 3D multilayered medium diffuse optical tomography can be performed using the perturbative BEM approach with a reduced computational cost. However, this method cannot be applied in medium with low- or non-scattering regions and close ($\sim$ 2 mm) to the source since the diffusion equation is not valid. This is the case in diffuse optical imaging when considering the cerebral spinal fluid (CSF) as a sub-region. In addition, in the context of 3D cerebral imaging, BEM enables to build accurate surface tissue meshes. This is not true with volumetric meshes built with FEM since modeling precisely the cerebral convolutions on the surface of the brain could be particulary arduous. Finally, the new hybrid method is less computationally expensive than Monte Carlo simulations.

Some research directions are left unanswered. Briefly, it could be interesting to investigate on new spectral methods to analyse physiological signals. Indeed, the understanding of physiology behaviors undoubtedly leads to improvements of hemoglobin concentrations estimation. In the case of the forward model definition, the addition of diffusion MRI could help in modeling the anisotropic photon propagation within the fibers of the white matter.

Table des matières

Dédicace iv

Remerciements v

Résumé viii

Abstract xii

Table des matières xv

Liste des figures xxii

Liste des abréviations xxxvii

Liste des tableaux xxxix

Liste des annexes xlii

I Contexte général 1

Introduction 2

1 Orientation générale de la thèse 2

2 Plan de la thèse 7

3 Brève revue de littérature 8

4 Objectifs de la thèse 10

II Physiologie 19

Chapitre 1 Physiologie cérébrale humaine 20

1 Introduction 20

2 Revue de littérature 24
3 Couplage neurovasculaire 25
3.1 Base neuronale 25
3.1.1 Structures des vaisseaux sanguins cérébraux 26
3.2 Métabolisme 28
3.2.1 Mécanisme de consommation en glucose et en oxygène 30
3.3 Flux sanguin cérébral 33
3.4 Fraction d'oxygène extraite 35
3.5 Modèle biomécanique de la réponse hémodynamique 38
4 Les vaisseaux sanguins cérébraux : les principaux sinus 46
5 Sommaire 48

III Imagerie optique diffuse et analyse du signal 50

Chapitre 2 Imagerie optique diffuse 51
1 Introduction 52
2 Revue de littérature 57
3 Définition du problème 62
3.1 Espaces fonctionnels 63
4 Problème direct 67
4.1 Propagation de la lumière 67
4.2 Théorie de la diffusion 72
4.2.1 Décomposition en harmoniques sphériques 72
4.2.2 Approximation de diffusion 74
4.2.3 Équation de diffusion 75
4.2.4 Conditions frontières 77
4.2.5 Solution de l'équation de diffusion dans un milieu homogène infini 79
4.3 Approximations de la solution de l'équation de diffusion . . 82

4.3.1 Approximation de Born du premier ordre 82
4.3.2 Approximation de Rytov du premier ordre 85
4.4 Spectroscopie proche infrarouge (NIRS) 86
5 Problème inverse 90
6 Méthodes d'analyse en imagerie optique diffuse 92
6.1 Sources de bruit 93
6.1.1 Source instrumentale 93
6.1.2 Source expérimentale 94
6.1.3 Source physiologique 96
6.2 Protocole expérimental 97
6.3 Analyse temporelle 100
6.3.1 Artefacts de mouvement 101
6.3.2 Filtre passe-bande 103
6.3.3 Séparation des bruits physiologiques 104
6.3.4 Analyse temporelle des concentrations d'hémoglobine moyennées 105
6.4 Modèle linéaire généralisé 106
6.4.1 Construction du GLM 107
6.4.2 Tests d'hypothèses 108
6.4.3 Comparaisons multiples 111
6.4.4 Analyse SPM-optique 115
7 Sommaire 116

IV Neuronavigation IRM-IOD 118

Chapitre 3 IRM fonctionnelle 119
1 Introduction 119
2 Physique de l'IRM 120
2.1 Principes généraux de l'IRM 121

2.2 Temps de relaxations T_1 et T_2 125
2.3 Encodage spatial 126
2.4 Sélection des tranches 127
2.5 Encodage en phase 130
2.6 Encodage en fréquence 130
2.7 Reconstruction de l'image : l'espace-k 131
3 IRM fonctionnelle 134
3.1 Le BOLD et les phénomènes biologiques 135
3.2 Mécanismes biophysiques du BOLD 138
4 Sommaire 139

Chapitre 4 Neuronavigation 140
1 Introduction 140
2 Équipement de neuronavigation et de visualisation 140
3 Analyse de la sensibilité 141
4 Sommaire 145

Chapitre 5 Inverted responses in diffuse optical imaging and their correlation with negative BOLD signal 146
1 Introduction 147
2 Materials and methods 151
2.1 Near-infrared spectroscopy 151
2.2 Monte Carlo Simulation 152
2.3 Subjects 153
2.4 Visual stimulation protocol 154
2.5 Instrumentation for data acquisition 157
2.6 Data analysis 157
3 Results 159
3.1 Temporal hemoglobin estimations 159

3.2 Mystery of increasing HbO_2 162
3.2.1 Systemic physiological signal 163
3.2.2 Adjacent areas : validation by Monte Carlo simulations 165
4 Discussion 168
5 Conclusions 172
6 Acknowledgments 173

V Quantification **174**

Chapitre 6 Problème direct en imagerie optique diffuse 175
1 Introduction 175
2 Revue de littérature 178
3 Segmentation des tissus à partir de données IRMa 179
3.1 Segmentation volumétrique pour le Monte Carlo 179
3.2 Segmentation surfacique pour la BEM 181
4 Simulation Monte Carlo 184
4.1 Méthode 185
5 Formulation du problème 187
5.1 Problème non perturbé 188
5.1.1 Processus limite 194
5.2 Problème perturbé 198
5.2.1 Processus limite 202
6 Discrétisation et mise en œuvre numérique 204
6.1 Définitions des opérateurs 205
6.2 Système non perturbé 205
6.2.1 Discrétisation des frontières 206
6.2.2 Discrétisation des inconnues 206
6.2.3 Fonctions tests 208

6.2.4 Assemblage de la matrice de sensibilité 210
6.3 Système perturbé 212
6.3.1 Discrétisation des frontières 212
6.3.2 Discrétisation des inconnues 213
6.3.3 Fonctions tests 213
6.3.4 Assemblage de la matrice de sensibilité 214
6.4 Traitement des singularités et intégration numérique 217
7 Résultats 218
8 Sommaire 220

Chapitre 7 Hybrid boundary element method applied to volumetric diffuse optical tomography 222
1 Introduction 223
2 Definition of the problem 226
2.1 Integral formulation 226
2.2 Limiting process 231
3 Born Approximation 232
4 Numerical discretization 238
4.1 BEM operators 239
4.2 Boundaries and unknowns discretizations 239
4.3 Linear system 241
5 Results 243
5.1 Unperturbed system: boundary validation 244
5.2 Unperturbed system: volumetric validation 246
5.3 Perturbed system: volumetric validation 247
5.4 Anatomical model 249
6 Discussion 249
7 Conclusion 254
8 Acknowledgments 254

VI Conclusion **255**

Discussion générale 256

Conclusion 262

Bibliographie 265

Annexes 307

Liste des figures

1.1 Le couplage neurovasculaire et la mesure résultante du BOLD : l'intime relation structurelle et fonctionnelle entre les neurones, la glie et les cellules vasculaires lors de l'activité cérébrale (adaptée de Deneux [2006]). 23

1.2 Relation entre les cellules cérébrovasculaires et les neurones, la glie et les nerfs périvasculaires. (provenant de Girouard et Iadecola [2006]). Le terme *unité neurovasculaire* a été introduit dans le but de définir les étroites relations structurelles et fonctionnelles intervenant entre les cellules cérébrales et vasculaires. 26

1.3 Des signaux chimiques sont envoyés par les cellules endothéliales, les neurones et les astrocytes aux cellules péricytes et aux cellules de muscles lisses qui les convertissent en changements dans le diamètre vasculaire (provenant de Iadecola [2004]). . 27

1.4 (*a*) Représentation schématique du mécanisme de la glycolyse dans les astrocytes et de la neurotransmission du glutamate et (*b*) de la production de lactate lors du métabolisme cérébral (provenant de [Magistretti et Pellerin 1999]). 32

1.5 Représentation schématique de l'activation des fibres parallèles libérant le glutamate et entraînant la déporalisation des cellules Purkinje d'après les travaux de [Attwell et Iadecola 2002]. 35

1.6 Diagramme décrivant le modèle de la réponse hémodynamique tiré des travaux de Buxton et al. [2004]). 39

1.7 Comportement veineux gonflant selon le modèle de Buxton et al. [1998]. 41

1.8 Système de sinus appartenant à la dure-mère drainant le sang dans le cerveau entier. (a) Schéma représentatif des différents sinus. (b) Coupe axiale. (c) Coupe sagittale/axiale (provenant de Gray et al. [1973]). (d) Vue postérieure issue de Huppert [2007]. 47

2.1 Comparaison des résolutions spatiales et temporelles pour différentes modalités d'imagerie cérébrale [Strangman et al. 2002b]. Ici, l'ERP ("event-related potential") est une forme d'EEG événementiel et la SPECT est une forme de PET appelée tomographie à émission monophotonique. 54

2.2 Coefficients d'absorption de certains chromophores (HbO_2, HbR, H_2O et lipides) en fonction de la longueur d'onde du spectre infrarouge (données expérimentales provenant de Takatani et Graham [1987], Hale et Querry [1973]). Dans cette fenêtre thérapeutique ($\lambda \in [650, 950]$), l'estimation des concentrations en hémoglobine est possible puisque ceux-ci sont dominants au niveau du spectre d'absorption. 55

2.3 (a) Exemple de configuration optique et d'outil de neuronavigation. (b) Appareil de propagation de lumière infrarouge et système d'acquisition de données (Techen CW5 Continuous Wave 32 canaux). 57

2.4 Propagation de la lumière dans un tissu hautement diffusant lorsque la source est (a) ponctuelle et (b) modulée en intensité (schéma provenant d'Hebden et al. [1997]). 60

2.5 Espaces et opérateurs intervenant dans les définitions des problèmes direct et inverse en imagerie optique diffuse (schéma issue d'Arridge [1999]). 64

2.6 Élément cylindrique de volume stationnaire. Ici, ds est l'élément de longueur du cylindre le long de la direction de propagation $\hat{\boldsymbol{s}}$; dA est l'élément d'aire du cylindre perpendiculaire à $\hat{\boldsymbol{s}}$. dΩ et dΩ' sont les éléments d'angle solide autour des directions $\hat{\boldsymbol{s}}$ et $\hat{\boldsymbol{s}}'$ respectivement. 68

2.7 Interprétation physique du théorème de Green. 85

2.8 Matrice de sensibilité calculée pour une source particulière (tige et boule jaune) et recalée sur une interpolation du cortex. La sensibilité augmente du bleu au rouge (provenant de Dehaes et al. [2007a]). 90

2.9 Relation entre la distance source-détecteur, la profondeur d'imagerie et l'intensité du signal détecté. 95

2.10 Exemple des différents signaux physiologiques inclus dans le signal optique détecté (provenant de Boas et al. [2004b]). On remarque la pression sanguine (en rouge) et la respiration (en bleu). Les oscillations très lentes (30-40 sec), lentes (environ 8 sec) et rapides (1 sec) sont toutes fortement corrélées avec les oscillations de la pression sanguine mesurée indépendamment avec un tensiomètre (pression de manchette). 97

2.11 (a) Stimulation visuelle selon trois eccentricités (dimension du disque) différentes. (b) Protocole expérimental utilisé pour chacune des 6 conditions expérimentales, i.e. pour les trois excentricités présentées à gauche et à droite du point de fixation (provenant du Chapitre 5). 99

2.12 (a) Signaux optiques bruts démodulés et exemple d'un artefact de mouvement. (b) Configuration des sources et détecteurs dans le cas d'un protocole expérimental d'une étude dans la région occipitale (provenant du Chapitre 5). 102

2.13 (a) Concentrations moyennées en HbO_2 (trait plein) et en HbR (trait pointillé). (b) Configuration des sources et détecteurs pour les concentrations d'hémoglobine respective. Notons que dans ce cas, la condition de stimulation était de 15 sec (provenant des données du Chapitre 5). 106

2.14 Schéma optique comprenant 6 sources, 14 détecteurs et 24 canaux optiques. Chaque source et détecteur sont interpolés pour être interprétés comme un *pixel*. La distance minimale entre une source et un détecteur correspond à 30 mm et cette cartographie provient de l'étude effectuée au Chapitre 5. . . 116

3.1 Schéma IRM et ses composantes (adapté de Jezzard et Clare [2001]). 122

3.2 (a) Moments magnétiques alignés de façon parallèle, légèrement plus nombreux que ceux alignés antiparallèlement et (b) vecteur de magnétisation nette possèdant une composante dans la direction longitudinale z mais aucune dans le plan transverse xy (adaptée de Webb [2003]). 124

3.3 Tranches spécifiques d'IRM selon la coupe (a) coronale, (b) axiale et (c) sagittale d'un sujet particulier. 129

3.4 (a) Séquence d'une impulsion écho de gradient et (b) sa procédure de remplissage de l'espace-k avec $u = k_x$ et $v = k_y$ (adaptée de Prince et Links [2006]). 132

3.5 (a) Séquence d'une impulsion écho de spin et (b) sa procédure de remplissage de l'espace-k avec $u = k_x$ et $v = k_y$ (adaptée de Prince et Links [2006]). 133

3.6 Décours temporel attendu de la réponse BOLD calculée à l'aide du paquet SPM5 (`http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/`) implémenté sur `Matlab`. On distingue 3 phases dans la réponse : (1) une courte et légère diminution dans le signal dans les premiers instants, appelée "dip" initial ou signal rapide (qui n'est pas modélisé sur la courbe); (2) la réponse principale avec un maximum atteint entre 5 et 7 secondes; (3) le sous-dépassement du post-stimulus. 137

4.1 Logiciel permettant la neuronavigation et la fusion des données anatomiques de l'IRM et les données fonctionnelles de l'IOD. 141

4.2 Description de l'équipement de neuronavigation durant une étude de type TMS ("transcranial magnetic stimulation"). Cette image est adaptée et provient du site de Rogue-research Inc. `http://www.rogue-research.com/TMS.html`. 142

4.3 Configuration optique d'une étude motrice sur une reconstruction du cerveau par interpolation linéaire et d'une segmentation du visage. Les sources lumineuses sont représentées par les points rouges tandis que les points bleus représentent les détecteurs. On remarque également que la reconstruction du cerveau est recouverte d'une cartographie cérébrale de Brodmann. 143

5.1 (a) Visual stimulus used in three different eccentricities described in Table 5.3. Left and right stimulations were done. (b) Block stimulation design for each of the 6 different conditions. 154

5.2 (a) Optodes configuration and annotation of each source-detector channel (green lines). Note that each source (red squares) consist of two optical fibers of 690 and 830 nm, while photon detectors are represented by blue balls. (b) Spatial co-registration on a reconstruction (by interpolation) of the cortex with the Brodmann functional map deformed on the individual subject's anatomy (subject 5 in this case). Note that dotted (NBR) and solid (PBR) regions overlayed on the visual cortex correspond roughly to regions (V1-V3) identified in literature [Smith et al. 2004, Shmuel et al. 2002]. 156

5.3 (a) Results of changes in HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations during left (top) and right (bottom) stimulations for each eccentricity taken separately on source-detector channels $\{12, 15, 16, 19\}$. Clearly, each stimulation shows inverted changes in HbR but also positive changes in HbO_2 concentrations (p-values reported in Table 5.4). However the latter are smaller when compared to amplitudes present on channels having standard activation response (Fig. 5.4). Gray shades indicate stimulation time. (b) Positive HbR regions (NBR) identified on the optodes configuration and the visual cortex. 158

5.4 (a) Results of changes in HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations away from the inverted response channels during left (top) and right (bottom) stimulations for each eccentricity taken separately on source-detector channels $\{6, 9, 17, 18\}$. Clearly, each stimulation shows standard activation response (p-values reported in Table 5.5). Gray shades indicate stimulation time. (b) Negative HbR regions (PBR) identified on the optodes configuration and the visual cortex. 160

5.5 Results of group analysis for left and right conditions taken together for each eccentricity. Plots are organized in columns : 1st column correspond to 1° eccentricity and so on. HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations are top and bottom respectively for the same source-detector channels $\{12, 15, 16, 19\}$ as Fig. 5.3(b) (p-values reported in Table 5.6). Gray shades indicate stimulation time. 162

5.6 Particular case of systemic physiological signal hypothesis : 1° left stimulus condition. Sub-plots correspond to group averaged HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations from which the mean signals have been removed (the mean signals were computed from all source-detectors channels for both hemoglobin types). Channels are numbered in the center of each sub-plot : top sub-plots correspond to the channels $\{12, 15, 16, 19\}$ where positive HbR was observed (Fig. 5.3), while bottom sub-plots correspond to channels having standard activation response $\{6, 9, 17, 18\}$ (Fig. 5.4). Gray shades indicate stimulation time. 163

5.7 (a) Green's function volume for a particular source overlaid the anatomy (subject 4 in this case). (b) Sagittal view of simulated changes in the absorption coefficient (red inclusions with $\Delta\mu_a = 0.001$ mm^{-1} Huppert et al. [2006b]) used to calculate the forward problem and (c) reconstructed absorption coefficients ($\lambda = 690$ nm). 164

5.8 Reconstructed hemoglobin concentration changes using maximum intensity projection (MIP) overlaid on anatomical MRI (subject 4 in this case) in sagittal, coronal and axial views respectively. (a) Positive HbO_2 concentration changes. (b) Positive HbR concentration changes. (c) Negative HbR concentration changes. Remarks : all concentration changes come from real data (1° left stimulus condition) with mean physiology removed. Units are arbitrary except for the sign. Red and blue dots on coronal views correspond to co-registered sources and detectors respectively. One can compare with temporal concentration changes from Fig. 5.6 and observe that reconstruction method correlates with spatial HbO_2 and HbR concentration changes. 166

6.1 Segmentation du CSF et des matières grise et blanche à l'aide de l'outil `SPM5`. Ces volumes seront utilisés dans les simulations Monte Carlo pour valider la technique par éléments de frontière developpée dans cette thèse. 180

6.2 (a) Coupe coronale, (b) axiale et (c) sagittale d'un volume IRMa segmenté en 5 tissus différents. 181

6.3 Segmentations surfaciques du cuir chevelu, du crâne externe et du cortex à partir du logiciel `BrainSuite2`. 182

6.4 Décimations appliquées aux segmentations surfaciques de la Figure 6.3. 183
6.5 Régions d'intérêt appliquées aux segmentations surfaciques de la Figure 6.4. 184
6.6 Coupe axiale des tissus segmentés où les intensités lumineuses calculées à l'aide de simulations Monte Carlo ont été superposées. Les unités sont arbitraires. Le sujet provient de l'étude présentée au Chapitre 5. 187
6.7 Visualisation de la géométrie de la tête du sujet dans le cadre de l'approche par éléments de frontière (BEM). Chacun des tissus doit être distinct et défini à l'aide de propriétés optiques différentes. La lumière ne subit pas les mêmes évènements suivant le tissu où elle se propage. Ces évènements doivent être modélisés dans la définition du problème direct. 188
6.8 Représentation géométrique de la région Ω séparée en différentes sous-régions Ω_ℓ de frontières régulières Γ_ℓ pour $\ell \in [1, \ldots, L]$ contenant chacune des propriétés optiques propres au tissu (issue de Sikora et al. [2006]). 189
6.9 Technique de construction de voisinage connexe v_ε entre les interfaces internes Γ_ℓ pour $\ell \in [1, \ldots, L-1]$ dans le but de traiter les singularités intervenant dans les fonctions de Green et leur dérivée normale (provenant de Sikora et al. [2006]). . 195
6.10 Sphères concentriques de 20, 15, et 10 mm de rayon. 206
7.1 Example of a multilayered perturbed system. In this case, the third sub-region is perturbed. 233

7.2 Unperturbed boundary comparisons between the BEM three concentric spheres model and the Monte Carlo simulation with optical properties described in Table 7.1 in the cases of (a) interface Γ_2 and (b) interface Γ_3. Note that the spatial resolution was 1 mm^3 for the Monte Carlo simulation. . . . 245

7.3 Unperturbed volumetric comparisons between the BEM three concentric spheres model and the Monte Carlo simulation with optical properties described in Table 7.1. Note that the spatial resolution was 1 mm^3 for both BEM and Monte Carlo model. 246

7.4 Perturbed Volumetric comparisons between the BEM three concentric spheres model and the Monte Carlo simulation with optical properties described in Table 7.2. Note that the spatial resolution was 1 mm^3 for both BEM and Monte Carlo model. 248

7.5 Right panel : total fluence computed from the Born approximation displayed on a three layer anatomical adult model described in Table 7.3. The red dot represents the light source. Left panel : total perturbed fluence associated with the absorption perturbation defined in the third anatomical volume. 250

I.1 Lusin wavelet ψ_7 in the time domain (A): real part (solid line) and imaginary part (dashed line). (B): ψ_7 in frequency. ω_0 denotes the central frequency of the wavelet. 311

I.2 Left column: Two modulated gaussians (A) at 0.12 Hz and 1.0 Hz and the corresponding scalogram (B) with ψ_7. Note that the wavelet transform provides both temporal and frequency localizations of the two constituents of the signal. The figure displays amplitudes of the coefficients as well as the "cone of influence": the wavelet coefficients outside the cone (close to the boundaries of the signal) are tainted by artifacts due to edge discontinuities of the signal. Coefficients inside the cone are sufficiently far from the edge to be free of these artifacts. Right column: A wave train (C) given by equation (2.1) for some block paradigm B and its time-frequency representation (D). 314

I.3 Time-Frequency plane of HbO, HbR and four physiology components at rest state (averaged wavelet power over 10 subjects). HbO and HbR power spectrum are averaged over 3 arbitrary optodes. HbO channel clearly exhibits the Mayer waves around 0.1 Hz. A similar effect is seen in HbR channel but is in fact much smaller: the graphs are normalized individually and the HbR around 0.1 Hz is 20 times smaller than the HbO. We also observe a similar pattern in the time-frequency plane of the Heart Rate. The cardiac beats are clearly visible in the HbO signal as well when compared to the Heart Beat. The respiratory signal does not show clearly in the optical data but its effect is expected to be smaller. . 317

I.4 Motor task (finger-tapping) paradigm. (A): optodes configuration composed with 4 sources and 8 detectors. (B): scalogram of the stimuli convolved with the SPM2 canonical hemodynamic response (expected response in the data). The time axis has been truncated to eliminate the cone of influence. The six other panels show the normalized scalograms of the wavelet transforms for HbO (left) and HbR (right) channels at 3 selected optodes (4,9 and 13). Notice the clear activation in the HbR channels of optode 4, in correspondence with the stimuli and the presence of Mayer waves in the HbO channels somewhat obscuring the presence of evoked activation. Optode 13 has no activation and still sees the Mayer waves very clearly. 319

I.5 Computation of the synchrony maps, i.e. $\rho_{i,k}(a,b)$, for s_i =HbR (or HbO) and s_k one of the physiological signals. The top row shows the HbO correlations, the bottom row HbR. . . . 321

I.6 Simulation of an optode signal. (A): block design stimulation (dashed line) and the hemodynamic response (in red). The HbO signal (B) and HbR signal (C) with the respective simulated activation (in red) added. (D): Wavelet coefficients of the HRF (red line in (A)). (E) and (F): Norm of the wavelet coefficients of the HbR channel and HbO channel respectively. The HbO channel is dominated by physiology. 324

I.7 Wavelet power coefficients averaged over the blocks for HbR (A) and HbO (C). Corresponding phase-lock maps: HbR (B) and HbO (D) . In this case, the averaged power exhibits mostly the activation in the HbO channel whereas HbR channel only shows the evoked response through the phase-lock map. 325

I.8 (A): Cut-off function for keeping wavelet coefficients in terms of the synchrony index. (B): Estimation (and variance) of β in the HbO (red) and HbR (blue) channels in terms of the threshold λ in equation (4.4). $\lambda = 0$ corresponds to the simple average in the time-frequency plane. 328

I.9 Estimation of the hemodynamic response by wavelet shrinkage. HbR channel (A) and HbO channel (B). Simple block average (dot lines), synchrony based estimator (solid lines) and true response (dashed lines). The estimated β^* are found equal to -0.910^{-6} and 3.110^{-6} for HbR and HbO respectively. 329

I.10 Optodes configuration (left) registered over the cortex of the subject (middle) and visual stimulation (right). 331

I.11 Block averaged synchronization index per pair number for HbR (left column) and HbO (right column). Results from two experiments are shown in different colors. 332

I.12 (A and B): Principal component of the HbO and HbR responses (two experiments: left (green) and right (blue) side stimulus) and theoretical hemodynamic response (dashed lines). 334

I.13 Weights of the Principal Component Analysis for each optode and HbO (A) and HbR (B) channels. Left stimuli in green, right stimuli in blue. 335

I.14 Optodes configuration for the left side of the head. 336

I.15 Top: Map of the synchrony indices for all optodes for the HbR channel (Similar map for the HbO channels does not exhibit such a significative contrast between optodes). We indicate in bold face the most contrasted optodes: they are precisely located over the motor area of the brain's subject. 337

I.16 Synchrony-based reconstructions of the HRF for the HbR channels over the motor area. The solid lines exhibit the dominant response in case of the Left (red) and Right (blue) stimulus. 338

I.17 Estimated β^* in realistic HbR-HbO channels for various intensities (β) of event-related paradigm (each simulation uses different paradigm and different background physiological signal). 340

II.1 Selection of the optimal drift parameter J_0. Left y-axis label : average t-statistic for wavelet-generalized least squares (WLS, solid line) and ordinary least squares (OLS, dotted line). Right y-axis label : MDL value (dash-dotted line). Left panel : ΔC_{HbO} concentration. Right panel : ΔC_{HbR} concentration. 356

II.2 Normal quantile plots of model parameter estimated by (left) WLS and (right) COS. In both panels, the dash-dotted line is the line of identity. 358

II.3 Type I error calibration curve for WLS (solid line), OLS (dashed line) and COS (dash-dotted line). In all panels the dotted line is the line of identity. 360

II.4 Spatial mapping of estimated β for each optode pair. Note that for (c), HbO (solid lines) and HbR (dash-dotted lines) concentration changes are in agreement with biomechanical models of the hemodynamic response [Buxton et al. 1998], [Mandeville et al. 1999]. 363

IV.1 Représentation quadratique des éléments de frontières (adaptée de Sikora et al. [2006]). 367

IV.2 Triangle quadratique global tranformé sur le triangle de référence de coordonnées locales (ξ_1, ξ_2) et sur le carré de référence de coordonnées locales (η_1, η_2) (adaptée de Sikora et al. [2006]). 368

IV.3 Transformation locale sur le triangle et le carré dans le cas de l'intégration numérique *singulière* lorsque le point est situé (a) au sommet et (b) sur un nœud mitoyen du triangle (adaptée de Sikora et al. [2006]). 371

Liste des abréviations

2D	bidimensionnel
3D	tridimensionnel
AFNI	"Analyis of Functional NeuroImages"
ASL	"arterial spin labeling"
ATP	production en adénosine triphosphate
BEM	méthode pour éléments de frontières
BOLD	"blood oxygen level dependent"
CBV	volume sanguin cérébral
CMRGlu	taux métabolique cérébral en glucose
$CMRO_2$	taux métabolique cérébral en oxygène
CSF	liquide cérébro-spinal
CW	lumière continue
dMBLL	loi de Beer-Lambert modifiée différentielle
E	fraction d'oxygène extraite
EC	caractéristique d'Euler
EEG	électroencéphalographie
EIT	tomographie par impédance électrique
EPI	"echo planar imaging"
ERP	"event-related potential"
FD	système temporel
FEM	méthode d'éléments finis
FID	"free induction decay"
FOV	champ de vision
FWE	"family-wise error"
FWHM	"full width at half maximum"
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GLM	modèle linéaire général
HOMER	"Hemodynamic Optically Measured Evoked Response"
HRF	réponse hémodynamique
HbO_2	oxy-hémoglobine
HbR	déoxy-hémoglobine
HbT	hémoglobine totale
ICA	analyse en composantes indépendantes
IGB	Institut de génie biomédical
IOD	imagerie optique diffuse
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMa	IRM anatomique
IRMf	IRM fonctionnelle
IRMd	IRM de diffusion
iid	identiquement et indépendamment distribué

MBLL	loi de Beer-Lambert modifiée
MEG	magnétoencéphalographie
MGH	Massachusetts General Hospital
NIR	proche infrarouge
NIRS	spectroscopie proche infrarouge
NIRI	imagerie proche infrarouge
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NOS	oxyde nitrique synthase
OEF	fraction d'oxygène extraite nette
OTT	transport d'oxygène au tissu
PCA	analyse en composantes principales
PET	tomographie par émission de positron
PMI	"Photon Migration Imaging"
RF	radio-fréquence
RFT	théorie des champs aléatoires
RM	résonance magnétique
RMN	résonance magnétique nucléaire
RTE	équation du transport radiatif
SPECT	tomographie à émission monophotonique
SPM	cartographie paramétrique statistique
SVD	décomposition en valeurs singulières
TD	système fréquenciel
TE	temps d'écho
TMS	stimulation magnétique transcrânienne
TPSF	distribution temporelle photonique

Liste des tableaux

1.1 Facteurs impliqués dans le couplage neurovasculaire (provenant de Girouard et Iadecola [2006]). 29

2.1 Principaux constructeurs et appareils disponibles sur le marché pour l'IOD et la NIRS. 62

2.2 Contributions associées au transport de photons de Boltzmann (4.1) dans le domaine temporel. 69

2.3 Résumé des différentes quantités utilisées dans la formulation du problème ainsi que leur signification et leur unité de mesure (si applicable), où W (Watt), m (mètre) et sr (stéradian) est l'unité de l'angle solide unitaire. 70

2.4 Méthodes de reconstruction en imagerie, imagerie optique diffuse et NIRS avec quelques références. 91

2.5 Signaux physiologiques et leur période approximative chez l'humain adulte [Boas et al. 2004b]. 96

3.1 Temps de relaxation de certains tissus à 1.5 T (tirés de Webb [2003]). Ces temps sont à la base du contraste BOLD en IRMf. 127

5.1 Molar extinction coefficients ξ [$\text{cm}^{-1}/(\text{moles/liter})$] function of wavelength and chromophore type. 152

5.2 Optical properties for $\lambda = 690, 830$ nm and a refractive index $n = 1.4$ [Strangman et al. 2003]. Brain here includes both grey and white matters. 153

5.3 Sine grating properties. 155

5.4 p-values associated with statistical t-test (degrees of freedom $= 6$, $\alpha = 0.05$) described in section 2.6 and curves on Fig. 5.3 (channels $\{12, 15, 16, 19\}$). 159

5.5 p-values associated with statistical t-test (degrees of freedom $= 6$, $\alpha = 0.05$) described in section 2.6 and curves on Fig. 5.4 (channels $\{6, 9, 17, 18\}$). 160

5.6 p-values associated with statistical t-test (degrees of freedom $= 13$, $\alpha = 0.05$) described in section 2.6 and curves on Fig. 5.5 (channels $\{12, 15, 16, 19\}$). Here the t-test was performed on the mean of hemoglobin concentration changes for left and right stimulations taken together for each eccentricity. . . . 161

7.1 Optical Properties and boundary discretizations in the case of three concentric spheres. Note that the elements used was isoparametric quadratic triangles (6-nodes triangles). 244

7.2 Optical Properties and boundary discretizations in the case of three concentric spheres showed in Figure 7.4 (a). 248

7.3 Optical Properties and boundary discretizations in the case of three layers anatomical adult head model showed in Figure 7.5. 249

7.4 Computational times of the hybrid BEM method against the Monte Carlo simulations. Monte Carlo simulations had been performed with 10^9 launched photons including 30 gates of width equal to 0.20×10^{-9}. The spatial resolution was 1 mm^3 for both methods as shown in Figure 7.4 (a). All simulations was computed on `Matlab` 7.6.0 (R2008a). 252

II.1 T-statistic of wls, ols and cos estimators for ΔC_{HbO} and ΔC_{HbR} concentration signals 358

II.2 Bias and standard deviation of $\hat{\beta}$ for WLS, OLS and COS estimators (all values are $\times 10^{-7}$). 359

II.3 Mean and standard deviation of the spectral exponent γ for HbO and HbR. 361

II.4 T-statistics from subject 3 measured during an event-related motor experiment. 361

IV.1 Points et poids de Gauss dans le cas de l'intégration numérique non singulière sur les triangles [Zienkiewicz et Taylor 1989]. 369

IV.2 Points et poids de Gauss dans le cas de l'intégration numérique singulière sur les carrés. Dans ce cas, les indices de la double somme (2.3) varient dans le même intervalle ($c = c_1 = c_2$). . 373

Liste des annexes

Annexe I **Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection** . . . 307

1 Introduction . . . 308

2 Analytical wavelets . . . 310

3 Wavelet transforms of DOI measurements and physiological data . 315

3.1 Etiology of observed physiology . . . 316

3.2 Example: a simple motor task . . . 318

3.3 Synchrony and phase-locking maps . . . 320

4 Hemodynamic evoked optical response: simulations . . . 323

4.1 Block average and phase-locking in the time-frequency plane 323

4.2 Wavelet coefficients selection and HRF estimation . . . 326

5 Hemodynamic evoked optical response: real data . . . 329

5.1 Phase-Locking and HRF estimation: the response in a visual experiment . . . 330

5.2 Phase-Locking and contrast: a motor task experiment . . . 335

6 Discussion and conclusion . . . 338

6.1 Wavelet analysis of random stimulus . . . 339

6.2 Conclusion : new perspectives in wavelet analysis of DOI . . 341

Annexe II **$1/f$ Noise in Diffuse Optical Imaging and Wavelet-Based Response Estimation** . . . 342

1 Introduction . . . 343

2 Discrete Wavelet Transform . . . 346

3 Methods . . . 348

3.1 General linear model . . . 349

3.2 Model Selection . . . 351

3.3 Noise Parameter Estimation 352
4 Experiments 355
4.1 Simulated evoked response 355
4.2 Experimental DOI data 362
5 Conclusion 364

Annexe III Base en harmoniques sphériques 365
1 Définitions et propriétés 365

Annexe IV Intégration numérique et traitement des singularités 367
1 Introduction 367
2 Intégration numérique 368
2.1 Intégrale non singulière 368
2.2 Intégrale singulière 370

Annexe V Intégration numérique du terme $\widetilde{Q}_p$ 374
1 Approche 374

Partie I

Contexte général

Introduction

1 Orientation générale de la thèse

Ce travail de thèse a été réalisé au département de génie électrique et à l'Institut de génie biomédical (IGB) de l'École Polytechnique de Montréal sous la direction du professeur FRÉDÉRIC LESAGE, la codirection du professeur MICHEL DELFOUR du département de mathématiques et de statistiques de l'Université de Montréal et la codirection industrielle de ROCH M. COMEAU président de Rogue-Research Inc (`http://www.rogue-research.com/`).

L'imagerie optique diffuse (IOD) est une modalité d'imagerie médicale fonctionnelle qui permet d'estimer les propriétés optiques des tissus cérébraux à partir de la lumière transmise dans le tissu et mesurée à différents endroits sur la surface de la tête. Ces mesures peuvent alors être utilisées pour retrouver les distributions spatiales et temporelles des coefficients d'absorption et de diffusion de la lumière à l'intérieur du cerveau. Via les propriétés optiques, cette modalité non-invasive permet d'estimer les changements dans les concentrations d'hémoglobines oxygénée (HbO_2) et désoxygénée (HbR). Ces dernières étant reliées au volume sanguin cérébral (CBV) et au métabolisme d'oxygénation cérébral ($CMRO_2$), l'IOD permet ainsi une observation indirecte de l'activité neuronale. La faible résolution spatiale et la quantification des images sont cependant les principales difficultés en imagerie optique diffuse. Étant donné que la faible résolution spatiale de l'IOD est une conséquence physique de la diffusion de la lumière dans les tissus biologiques, il devient pertinent d'explorer le développement de méthodes visant à améliorer la quantification des images. La conception d'une approche méthodologique efficace et précise du calcul des intensités lumineuses transmises pour un sujet soumis à un stimulus, soit le problème direct en IOD, représente alors un défi considérable.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir une vue 2D ou 3D d'une partie du corps, en particulier le cerveau et est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire. L'IRM anatomique (IRMa) de la tête fournit des informations sur l'anatomie des tissus cérébraux avec une grande précision spatiale inférieure au millimètre cube. Typiquement, l'imagerie par résonance magnétique se base sur les propriétés magnétiques des atomes et essentiellement de leurs noyaux que l'on analyse par l'entremise d'un champ magnétique et d'une onde de radiofréquence. Tout comme l'IOD, l'IRM fonctionnelle (IRMf) est une modalité d'imagerie basée sur les changements hémodynamiques qui suivent une activation neuronale. L'effet BOLD ("Blood-oxygen-level dependent") mesuré en IRMf représente le signal qui reflète les variations, ou le rapport de la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale du cerveau.

Le but principal de cette thèse est de développer des méthodes de fusion de données (optique-IRM) visant à améliorer la quantification des images et l'analyse des signaux en imagerie optique diffuse. L'ensemble de la thèse est principalement écrit dans le but de développer des techniques d'analyse du signal et d'améliorer le problème direct en imagerie, soit la génération de mesures. En effet, nous pensons que la quantification des images doit premièrement être approchée via la définition de modèles de problèmes directs fiables et réalistes étant donné que la génération de mesures est un prérequis à la reconstruction des coefficients optiques. Entre autres, l'ajout d'information anatomique IRMa *a priori* au problème direct pourrait améliorer la localisation de l'activité cérébrale tout en évitant de procéder à l'acquisition de données fonctionnelles optiques à l'intérieur de l'aimant. Ces informations anatomiques seront également utilisées dans la modélisation géométrique du problème direct via la segmentation des tissus cérébraux. Cette segmentation est essentielle en vue de l'obtention de données quantitatives, puisque le cerveau est composé de différents tissus ayant tous des

propriétés physiques et métaboliques qui diffèrent suffisamment pour ne pas être négligées.

L'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle est utilisée afin de mesurer avec une grande précision spatiale les activations neuronales lors de stimulations. Toutefois, seul le sang désoxygéné peut être mesuré et l'exécution de tâches complexes est difficile à l'intérieur du scanner. L'imagerie optique diffuse, quant à elle, permet l'intégration de données additionnelles mais la mise en place des fibres optiques dans le système à fort champ magnétique et la mesure simultanée de l'optique infrarouge et des séquences IRMf est complexe. Des problèmes expérimentaux apparaissent ici car les fibres doivent être amenées en dehors de la cage de Faraday qui isole la pièce et les détecteurs positionnés sur la tête ne doivent pas être sensibles au champ magnétique. De plus, certaines aires cérébrales telles les aires visuelles primaires sont pratiquement inatteignables puisque les fibres optiques doivent être placées sur la tête du sujet à l'intérieur de l'antenne de détection IRM. Étant donné que le sujet est couché sur le dos et que la tête repose sur un coussin durant l'acquisition de données, toute la région occipitale est cachée et pratiquement impossible à imager. Progressivement, les dernières années ont vu l'émergence de nouveaux outils permettant aux chirurgiens de positionner leurs instruments sur des images anatomiques de leurs patients en temps réel. Ces images fournissent ainsi un guide interactif lors des procédures chirurgicales. Ces outils stéréotaxiques commencent aussi à apparaître hors des salles d'opération. En particulier, dans le cadre de l'IOD, le positionnement des sondes optiques est crucial pour certaines études cognitives. **On fait alors l'hypothèse que l'intégration d'un appareil permettant de localiser ces sondes à partir d'images IRMa pourrait aider de façon significative le positionnement sur le crâne.** En effet, la localisation en temps réel et le recalage des sources et des détecteurs permettent la localisation des aires cérébrales à imager étant donné une tâche cognitive spécifique.

L'analyse des données optiques ou l'estimation des concentrations d'hémoglobines représente également un défi important dans le processus de compréhension du métabolisme cérébral. Étant donné que les mesures sont prises sur la surface de la tête et non directement sur le cortex, plusieurs signaux *extra-cérébraux* sont enregistrés en même temps que l'activation et viennent ainsi contaminer l'analyse. Il existe plusieurs techniques de filtrage de données allouant la possibilité de soustraire entièrement ou en partie une ou plusieurs sources de bruit, lesquelles permettent de retrouver la faible portion du signal représentant le paradigme d'activation cérébrale. En effet, la bande fréquentielle associée au paradigme d'activation est partagée avec plusieurs sources de signaux *physiologiques*. Entre autres, les signaux recueillis par les détecteurs optiques proviennent de plusieurs sources physiologiques telles la respiration pulmonaire, le rythme cardiaque, les *ondes de Mayer*, les mouvements corporels et bien d'autres signaux provenant de la région contenue entre la surface du cortex et la surface intérieure du crâne. Par exemple, il semble que l'estimation des concentrations d'hémoglobine oxygénée (HbO_2) est très sensible aux signaux optiques provenant des vaisseaux sanguins cérébraux (veines cérébrales, artères et artérioles cérébrales et capillaires intra-cérébraux) [1] lesquels constituant le système de transport sanguin entre les différentes aires cérébrales du cortex tout entier. **On fait l'hypothèse que l'étude des phénomènes physiologiques intervenant au niveau des vaisseaux sanguins cérébraux et l'analyse des signaux qui en résulte pourraient aider à la détection et à la compréhension de l'activité cérébrale.**

La modélisation de la propagation de la lumière infrarouge et la reconstruction d'images sont facilitées par la présence d'information *a priori* provenant de l'IRMa qui peut être utilisée afin de mieux cerner le problème inverse. En effet, il a été démontré par l'entremise de mesures expérimentales que les tissus cérébraux

[1] Dans la littérature, l'ensemble des vaisseaux sanguins cérébraux fait souvent référence à la "vasculature cérébrale".

possédaient des propriétés optiques (typiquement la dispersion et l'absorption) significativement différentes entre elles pour induire des erreurs de modélisation considérables si cette différentiation n'était pas prise en compte. La modélisation de la propagation de la lumière est en général calculée à partir d'une approximation effectuée sur un plan semi-infini (courbure nulle) couvrant une région d'intérêt ayant des propriétés optiques homogènes. Une approche plus réaliste est développée ici en utilisant une méthode pour éléments de frontière (BEM) pour résoudre l'équation de diffusion associée à la propagation de la lumière. Cette technique permet de modéliser de façon indépendante les différentes couches de la tête (cuir chevelu, crâne, liquide cérébro-spinal (CSF pour "cerebral spinal fluid"), matières grise et blanche) en préservant leurs géométries, et ce, à partir de segmentations d'images IRMa. La formulation BEM nous permet de tenir compte de l'hétérogénéité des propriétés optiques entre les couches. **On fait l'hypothèse qu'une modélisation plus réaliste de la propagation de la lumière améliore la définition du problème direct et ainsi la quantification des images.**

Durant la performance d'une tâche cognitive provoquant une activation cérébrale, un phénomène neurovasculaire se produit et a pour but de fournir l'oxygène dans les régions cérébrales activées. L'IOD ne permet pas la détection directe de l'électrophysiologie neuronale, mais fournit une information sur le comportement hémodynamique via les changements dans l'absorption [2] de la lumière par l'hémoglobine. En général, les modèles de propagation de la lumière décrivant une perturbation dans le coefficient d'absorption, i.e. qui modélise l'activation cérébrale, sont relativement simples et non réalistes ou requiert des ressources informatiques trop importantes. **On fait l'hypothèse que le modèle mathématique développé dans le cadre de cet ouvrage permet l'écriture d'une formulation intégrale perturbatrice qui tient compte de l'hétérogénéité des tissus cérébraux.**

[2] La diffusion de la lumière est également mesurable.

Finalement, l'intégration de données IRMa couplée à l'aspect fonctionnel de l'IOD permettront de proposer une structure quantitative pour comparer les données IRMf avec celles de l'IOD. En effet, les données fusionnées pourront bénéficier des caractéristiques temporelles et fonctionnelles de l'imagerie optique diffuse, et spatiales de l'imagerie par résonance magnétique. La projection des données IOD sur les segmentations volumétriques des tissus pourra également permettre la localisation précise de l'activité cérébrale et la comparaison avec celle provenant de l'IRM fonctionnelle. Le signal BOLD ayant longuement été controversé et critiqué dans la littérature scientifique, ces travaux permettront, dans une perspective optimiste, de fournir des outils pour mieux comprendre ce signal provoqué par les changements des concentrations en sang désoxygéné et les différents systèmes biologiques qui y sont impliqués.

2 Plan de la thèse

La thèse se divise en six parties distinctes mais intimement reliées. La première partie expose les motivations qui ont poussé les travaux accomplis dans cette thèse. En deuxième partie, la physiologie humaine cérébrale est traitée, principalement les mécanismes liés au métabolisme de régulation organique et d'équilibre énergétique, en passant par le couplage neurovasculaire cérébral. Par la suite, la théorie de l'imagerie optique diffuse et certaines techniques d'analyse du signal qui y sont employées constituent la troisième partie de cet ouvrage. Elle se termine par deux collaborations publiées dans des journaux scientifiques situées en annexe. Les éléments de la théorie de l'imagerie par résonance magnétique anatomique et fonctionnelle, complétés par la description de la technique de neuronavigation sont brièvement exposés dans la quatrième partie. Cette partie comprend également un article soumis à un journal scientifique. La dernière partie regroupe la modélisation de la propagation de la lumière dans sa forme perturbatrice à l'aide d'une formulation

intégrale BEM et son analyse expérimentale. Elle se termine par un autre article de journal. La thèse s'achève avec la conclusion, la liste des contributions scientifiques reliées au doctorat, la bibliographie et les annexes. Notons que chaque chapitre inclus dans une des différentes parties décrites précédemment, propose sa propre revue de littérature. La section suivante présente une brève revue de la littérature de la thèse.

3 Brève revue de littérature

Depuis à peu près deux décennies, l'imagerie optique diffuse suscite un intérêt marqué auprès des chercheurs à travers le monde entier (e.g. Chance [1989], Arridge et al. [1991], Yodh et Chance [1995], Kolehmainen et al. [2000], Yodh et Boas [2003], Gibson et al. [2005]). Ces groupes de recherche contribuent à l'avancement des connaissances dans la compréhension de l'activité cérébrale et des techniques d'analyse de données optiques et de reconstruction d'images.

Un désavantage majeur de l'IOD est sa faible résolution spatiale [Boas et al. 2004a,b] et la difficulté de reconstruire des images volumétriques sans *a priori* anatomique. La nature diffuse de la propagation des photons à travers les tissus biologiques limite la profondeur de pénétration de ceux-ci ainsi que la sensibilité à l'activité cérébrale se produisant dans le cortex. De plus, cette sensibilité est compromise par la contamination des signaux physiologiques (e.g. respiration, battements cardiaques, ondes de Mayer) qui peuvent représenter une fraction significative des variations enregistrées et peuvent même se mettre en phase avec la stimulation [Franceschini et al. 2003, Obrig et al. 2000, Toronov et al. 2000]. L'estimation des concentrations d'oxy- et de déoxyhémoglobine représente également un défi de taille car elle demeure très sensible aux erreurs de mesures et aux erreurs systématiques résultant de choix de paramètres (e.g. les longueurs

d'ondes et le positionnement des sondes optiques) plus ou moins arbitraires. Ces erreurs peuvent être partiellement réduites par un choix judicieux de plusieurs facteurs [Sato et al. 2004, Strangman et al. 2003, Uludag et al. 2002, Yamashita et al. 2001].

Des études récentes montrent que l'apport de l'IRM anatomique et la fusion de données pourraient contribuer à augmenter la précision spatiale des images générées par l'IOD (e.g. Boas et Dale [2005], Montcel et al. [2005], Joseph et al. [2006], Huppert et al. [2006a], Intes et al. [2004]). Une façon de résoudre le problème direct avec l'équation de diffusion consiste à représenter localement la tête comme un plan semi-infini contenant les sources et les détecteurs. Cette hypothèse permet entre autres de résoudre analytiquement l'équation de diffusion couplée d'une condition de Robin [Bonner et al. 1987, Haskell et al. 1994, Kienle et Patterson 1997b]. Cette solution de référence permet de tester la précision et la résolution avec diverses expérimentations en IOD [Culver et al. 2001, Koizumi et al. 2000] mais reste une approximation peu quantitative. Cependant, en segmentant les différents tissus cérébraux à partir des données IRM anatomiques et en leur associant des propriétés optiques mesurées expérimentalement (e.g. Strangman et al. [2002b]), la construction du problème direct devient plus réaliste et ainsi la reconstruction d'images plus quantitative (e.g. Boas et al. [2002], Sikora et al. [2006]).

Parallèlement, l'IRM fonctionnelle est aussi utilisée afin de mesurer les activations neuronales lors de stimulations. Cette modalité, quoique très précise spatialement, a des lacunes, notamment l'interprétation du signal BOLD et l'exécution de tâches complexes qui est difficile à l'intérieur du scanner. L'imagerie optique, elle, permet l'intégration de données physiologiques additionnelles. Par exemple, la fusion des deux modalités serait avantageuse au niveau des résolutions spatiale et temporelle. Une autre application intéressante de cette intégration est la modélisation de la physiologie neuronale pour laquelle des travaux récents émergent [Boas et Dale

2005]. L'IOD est apte à distinguer le flux sanguin et les changements de consommation d'oxygène sans procéder à l'acquisition d'images de flux contrairement à l'IRMf [Davis et al. 1998, Hoge et al. 1999]. Cet avantage est relativement crucial dans plusieurs études sur le cerveau, principalement dans le développement de maladies cérébrales et leur potentiel en tant qu'outils de diagnostic en étude clinique (e.g. Luker et Luker [2008], Bremer et al. [2003], Meyer et al. [2007], Hassan et Klaunberg [2004]).

Il existe plusieurs approches numériques pour résoudre le problème direct en imagerie optique diffuse. Entre autres, la solution peut être obtenue par des méthodes de différences finies [Barnett et al. 2003, Hielscher et al. 1995], par des méthodes d'éléments finis [Arridge et al. 1993, Okada et al. 1996a, Paulsen et Jiang 1995] et par des méthodes de Monte Carlo [Boas et al. 2002, Graaff et al. 1993, Hayakawa et al. 2001, Hiraoka et al. 1993, Wang et al. 1995]. La méthode d'éléments de frontière (BEM), quant à elle, a été utilisée dans plusieurs applications biomédicales telles l'électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG) [Mosher et al. 1999, Kybic et al. 2005] et la tomographie par impédance électrique (EIT) [de Munck et al. 2000, Duraiswami et al. 1998]. Pour les applications en IOD, la formulation intégrale a été introduite par Ripoll [Ripoll et Nieto-Vesperinas 1999, Ripoll et al. 2000] et est basée sur le théorème d'extinction. Récemment, la BEM a été appliquée en IOD sur un modèle de régions concentriques [Sikora et al. 2006] et en fluorescence diffuse [Fedele et al. 2005].

4 Objectifs de la thèse

Tout d'abord, le projet de doctorat est fait en collaboration avec Rogue-Research Inc. Certaines parties du travail sont maintenant ou seront intégrées à l'environnement *Brainsight*^{TM} de la compagnie.

Objectif 1. Développer la localisation des sondes optiques à l'extérieur du scanner IRM

Problématique : La difficulté à intégrer les fibres optiques, le positionnement précis de celles-ci sur la tête et la limitation des aires cérébrales pouvant être étudiées par l'IOD dans le scanner IRM.

Hypothèse : L'intégration de l'appareil de neuronavigation et le développement d'algorithmes permettant de localiser les sondes optiques à partir de données IRMa peut répondre au problème du positionnement et ouvre la porte à un gain sur la précision de l'imagerie résultante.

Justification de l'originalité : L'utilisation d'un système de neuronavigation pour faciliter le positionnement des sondes optiques et améliorer la localisation de l'activité cérébrale n'a pas été testée.

Falsifiabilité : L'hypothèse sera réfutée si le positionnement des sondes optiques et la localisation de l'activité cérébrale ne sont pas facilités par comparaison aux études optiques sans l'intégration d'un système de neuronavigation.

Objectif spécifique 1. Comprendre et utiliser le logiciel de neuronavigation et de visualisation d'images médicales *Brainsight*^{TM} développé par la compagnie Rogue-Research Inc. ainsi que l'équipement de recalage tel que la caméra infrarouge et les outils de localisation. Tester la fiabilité et la précision du recalage sur différents ensembles de données IRMa (et de différents formats informatiques). Tester la précision des reconstructions tridimensionnelles du cerveau et du cuir chevelu.

Objectif spécifique 2. Développer des algorithmes utilisant les coordonnées des sondes optiques obtenues par recalage pour le calcul de la matrice de sensibilité du problème direct en IOD.

Objectif spécifique 3. Concevoir et développer des outils destinés à l'intégration de l'imagerie optique diffuse et de la spectroscopie proche infrarouge dans l'environnement *Brainsight*™.

Les algorithmes de visualisation et leur intégration dans le logiciel permettront de valider l'hypothèse si le positionnement des sondes optiques est facilité par la localisation des sources et des détecteurs sur les régions cérébrales désirées.

Publications reliées

- COMEAU R.M., DEHAES M. AND LESAGE F., *Improved Neuronavigation Tool for Co-Registration of NIRS (DOI) and Magnetic Resonance Imaging*, 13th annual meeting of the OHBM, available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 36(S1), (2007).
- DEHAES M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *MRI/DOI Neuronavigation : Revisiting the negative BOLD response through diffuse optical imaging*, 2007 IEEE ISBI, pp. 960–963, (2007).
- DEHAES M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *MRI/DOI Neuronavigation*, 12th annual meeting of the OHBM, available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 31(S1), (2006).

Objectif 2. Développer des méthodes d'analyse du signal adaptées aux signaux optiques

Problématique : Les signaux optiques sont contaminés par plusieurs sources de bruits physiologiques et extra-cérébraux.

Hypothèse : L'analyse du signal peut permettre la différenciation des

sources de bruits physiologiques et ainsi aider à la détection de l'activité cérébrale et à la caractérisation des bruits physiologiques.

Justification de l'originalité : Les signaux optiques ont une structure et une fenêtre spectrale particulière et les différentes techniques provenant de la littérature n'exploitent pas entièrement ces caractéristiques de façon adéquate.

Falsifiabilité : L'hypothèse sera réfutée si les techniques d'analyse du signal ne permettent pas de faciliter la détection de l'activité cérébrale.

Objectif spécifique 1. Utiliser des techniques temps-fréquence basées sur les ondelettes pour différencier les sources de bruits physiologiques de l'activité cérébrale évoquée par un stimulus.

Objectif spécifique 2. Utiliser une approche multi-résolution basée sur la propriété de blanchiment de la transformée en ondelettes discrètes pour effectuer l'estimation de la réponse hémodynamique (l'estimation des concentrations d'hémoglobines).

Les techniques développées permettront de proposer des critères d'estimation de l'activité cérébrale et de caractériser à l'aide de propriétés spectrales les différentes sources de signaux physiologiques.

Publications reliées

- Matteau Pelletier C., Dehaes M., Lesage F. and Lina J.-M., *1/f noise in diffuse optical imaging and wavelet-based response estimation*, IEEE Trans. Med. Imag., (2008), (accepté).
- Matteau Pelletier C., Dehaes M., Lesage F. and Lina J.-M., *Wavelet-based estimation of long-memory noise in diffuse optical imaging*, 2008 IEEE ISBI, pp. 400–403, (2008).

- LINA J.-M., DEHAES M., MATTEAU PELLETIER C. AND LESAGE F., *Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection*, Optics Express, 16(2), pp. 1029-1050, (2008).

Objectif 3. Développer des outils de segmentation des tissus cérébraux à partir de données IRMa

Problématique : L'équation différentielle associée à la résolution de la propagation de la lumière dans un milieu homogène où les tissus cérébraux ne sont pas segmentés est peu quantitative et peu précise.

Hypothèse : La segmentation des tissus cérébraux à partir de données IRMa permettra de tenir compte de l'hétérogénéité des propriétés optiques entre les tissus et d'améliorer la quantification des images optiques.

Justification de l'originalité : Les modèles directs de résolution de la propagation de la lumière présentement utilisés considèrent la tête comme un plan semi-infini où les propriétés optiques sont homogènes. Cette modélisation ne reflète pas la réalité.

Falsifiabilité : L'hypothèse sera réfutée si la segmentation des tissus cérébraux n'améliore pas significativement la quantification des images optiques reconstruites.

Objectif spécifique 1. Utiliser des logiciels de segmentation comme *BrainVisa*, *BrainSuite2* et *SPM5* et tenter d'incorporer les différentes informations qu'ils peuvent fournir.

Objectif spécifique 2. Développer des algorithmes automatiques ou semi-automatiques permettant la segmentation des tissus de façon volumétrique et surfacique.

Comprendre et utiliser les différents formats d'IRM tels le format NIfTI (*.nii), MINC (*.mnc), Analyse (*.hdr et *.img) et DICOM (*.dcm).

Objectif spécifique 3. Créer et manipuler des réseaux complexes surfaciques et volumétriques provenant des segmentations des tissus cérébraux.

La segmentation des tissus cérébraux permettra la fusion de l'information anatomique IRMa à la simulation de la propagation de la lumière dans un milieu hétérogène où les propriétés optiques des tissus diffèrent.

Publication reliée

- LESAGE F., GAGNON L. AND DEHAES M., *Diffuse optical-MRI fusion and applications*, Invited paper in SPIE Symposium on Biomedical Optics (BiOS) 2008, Progress in Biomedical Optics and Imaging, Fred S. Azar and Xavier Intes eds., vol. 9, No. 9, paper 6850-11, (2008).

Objectif 4. Simuler la propagation de photons à partir de méthodes de Monte Carlo

Problématique : Les méthodes de Monte Carlo, basées sur la théorie du transport radiatif, sont précises lorsque le nombre de photons simulés est relativement grand, mais requièrent des ressources informatiques importantes.

Hypothèse : La simulation de la propagation de photons par des méthodes de Monte Carlo permettra de valider ou d'invalider la technique de résolution du problème direct en IOD développée dans le cadre de cette thèse. Elle permettra également d'étudier l'effet des vaisseaux sanguins cérébraux situés dans le cortex occipital sur les signaux détectés en IOD.

Justification de l'originalité : Les méthodes de Monte Carlo sont précises et constituent un critère de validation.

Falsifiabilité : L'hypothèse sera réfutée si la simulation de la propagation de photons à partir de techniques de Monte Carlo ne permet pas de valider ou d'invalider les reconstructions optiques de la méthode développée dans le cadre de cet ouvrage.

Objectif spécifique 1. Lancer des simulations de la propagation de photons à partir de méthodes de Monte Carlo.

Objectif spécifique 2. Comparer les simulations de Monte Carlo avec les résultats obtenus par la technique développée dans cet ouvrage.

Les méthodes de Monte Carlo permettront de valider l'hypothèse si les résultats de comparaison sont significativement similaires.

Publication reliée

- DEHAES M., GAGNON L., DESJARDINS M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *Inverted responses in diffuse optical imaging and their correlation with negative BOLD signal*, J. Biomedical Optics, (en révision).

Objectif 5. Développer la formulation intégrale perturbatrice en IOD dans un milieu multi-couche à l'aide d'une méthode d'éléments de frontière

Problématique : La formulation homogène du problème direct en imagerie optique diffuse provenant de la littérature ne permet pas de tenir compte d'une perturbation du coefficient d'absorption.

Hypothèse : Le formalisme et le développement du problème direct avec perturbation en IOD dans un milieu multi-couche en utilisant la

méthode BEM permettront d'améliorer la quantification des images.

Justification de l'originalité : Le formalisme et le développement du modèle direct avec perturbation en IOD dans un milieu multi-couche en utilisant la méthode BEM n'ont jamais été ni décrits ni testés.

Falsifiabilité : L'hypothèse sera réfutée si le formalisme et le développement du modèle direct avec perturbation en IOD en utilisant la méthode BEM n'améliorent pas significativement la quantification des images optiques reconstruites par comparaison aux modélisations précédentes.

Objectif spécifique 1. Comprendre et réécrire la formulation intégrale du problème direct sans perturbation en IOD à l'aide de la méthode d'éléments de frontière BEM provenant des travaux de Sikora et al. [2006].

Objectif spécifique 2. Formaliser et construire la formulation intégrale du problème direct avec perturbation du coefficient d'absorption en IOD avec la méthode BEM.

Objectif spécifique 3. Développer le programme du problème direct avec perturbation sur les réseaux complexes segmentés construits à l'Objectif 2. Comparer les résultats aux simulations obtenues à partir des méthodes de Monte Carlo.

Objectif spécifique 4. Résoudre le problème inverse, valider les hypothèses de base et améliorer le modèle à partir de données optiques réelles acquises lors d'études cognitives.

Le programme de simulation de la propagation de la lumière permettra de valider l'hypothèse si la quantification des images optiques est significativement meilleure lorsque l'on redéfinit le problème direct avec perturbation et à partir d'une méthode BEM.

Publication reliée

- DEHAES M. AND LESAGE F., *Hybrid boundary element method applied to volumetric diffuse optical tomography*, Phys. Med. Biol., (soumis).

Partie II

Physiologie

Chapitre 1

Physiologie cérébrale humaine

Liste des symboles

α	exposant de Grubb
C_a	concentration en oxygène artérielle
E	fraction d'oxygène extraite
f	flux sanguin normalisé
I	fonction d'inhibition
m	consommation en oxygène normalisée
N	réponse neuronale évoquée
q	concentration totale en déoxyhémoglobine normalisée
s	protocole de stimulation
τ_{MTT}	temps de transition dans le ballon au repos
τ_{visc}	terme de viscosité
v	volume sanguin normalisé

1 Introduction

Le fonctionnement du cerveau est fortement dépendant de son alimentation continue en sang. Le couplage entre les réponses neuronale évoquée [1], métabolique et vasculaire implique l'interaction étroite entre plusieurs systèmes biologiques. En effet, les vaisseaux sanguins cérébraux sont munis de mécanismes neurovasculaires de contrôle qui assurent que l'alimentation sanguine cérébrale est proportionnelle à la demande énergétique cellulaire. Lors d'une activité cérébrale accrue, une série d'évènements biologiques se produit :

[1] On entend par réponse neuronale *évoquée* la réponse neuronale induite ou provoquée par une stimulation cérébrale, i.e. par un stimulus (e.g. de type visuel, auditif ou moteur).

1) L'augmentation de la demande énergétique conduit à une consommation additionnelle en glucose et en oxygène. Ces consommations sont décrites par le taux métabolique cérébral en glucose (CMRGlu) et par le taux métabolique cérébral en oxygène ($CMRO_2$). Ces molécules sont en partie extraites du sang par leur passage à travers la paroi capillaire.

2) L'activité neuronale conduit à des changements au niveau du tonus vasculaire dans les artères exprimés par la dynamique par laquelle les muscles lisses se dilatent ou se contractent.

3) Cette dilatation artérielle provoque une augmentation du flux sanguin, du volume sanguin et de l'oxygénation sanguine. L'augmentation de flux sanguin cérébral (CBF) est plus importante que les consommations en CMRGlu et $CMRO_2$ et ce mécanisme semble être plus complexe et non uniquement relié au manque de glucose et d'oxygène. Le *modèle du ballon* décrit partiellement la relation entre le volume sanguin cérébral (CBV) et le CBF.

4) Finalement, la différence entre les changements en consommation d'oxygène extra-vasculaire et l'apport d'oxygène intravasculaire résulte en un changement d'oxygénation du sang. La diminution de la concentration en déoxyhémoglobine (HbR) est alors expliquée par le fait que les effets du CBF prédominent ceux du $CMRO_2$ et du CBV, ce qui entraîne une dilution du HbR puisque l'oxygénation du sang entrant est plus importante. En d'autres termes, l'hémoglobine désoxygénée se "noie" dans le sang oxygéné. Une *activation* [2] cérébrale est alors définie par une augmentation de la concentration en oxyhémoglobine (HbO_2) conjointe à une diminution de la concentration en HbR.

[2]Il existe aussi la contre-partie de l'activation, soit la déactivation qui sera définie au Chapitre 5 sous forme de contribution scientifique.

Cette suite d'évènements désigne la *réponse hémodynamique* (notée HRF) et intervient à la suite d'une décharge neuronale (voir la Figure 1.1 qui résume les phénomènes décrits ci-haut). Elle se caractérise par des changements dans la fraction d'oxygène extraite (E) et dans le volume cérébral sanguin. Malgré les avancées en imagerie cérébrale fonctionnelle, les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents au signal détecté restent toujours largement incompris.

Les modalités d'imagerie cérébrale vasculaire telle l'IRM fonctionnelle et les techniques optiques (IOD et l'optique intrinsèque par exemple) permettent entre autres de mesurer les changements au niveau des compartiments sanguins. Par exemple, la mesure du signal IRMf dépend de la concentration en déoxyhémoglobine qui possèdent des propriétés paramagnétiques. Comme le sang est beaucoup plus oxygéné lors d'une activation, il y a diminution de la concentration en déoxyhémoglobine. Ceci réduit les distorsions du champ magnétique dans le scanner RM ("résonance magnétique") et l'intensité du signal détecté augmente légèrement. Ce signal est appelé le signal *BOLD* ("blood oxygenation level dependent") et est devenu au cours de la dernière décénie le signal principalement utilisé en IRMf. Les techniques optiques, quant à elles, permettent non seulement la mesure des changements de concentrations en HbR mais aussi ceux en HbO_2. Par ailleurs ces types de signaux (optiques et IRMf) ne mesurent pas directement l'activité neuronale. Le signal retrouvé est sensible à plusieurs sources de changements, entre autres venant du CBF, $CMRO_2$, CBV et tous les signaux physiologiques intra- et extra-cérébraux.

D'autres modalités d'imagerie fonctionnelles, telle la tomographie par émission de positron (PET), permettent d'imager l'activité métabolique des tissus comme la consommation locale en glucose ou en oxygène. Finalement, l'étude de l'activité neuronale peut s'accomplir en mesurant les courants électriques neuronaux (ou les champs magnétiques associés) qui se propagent à la surface de la peau par des techniques d'EEG et de MEG.

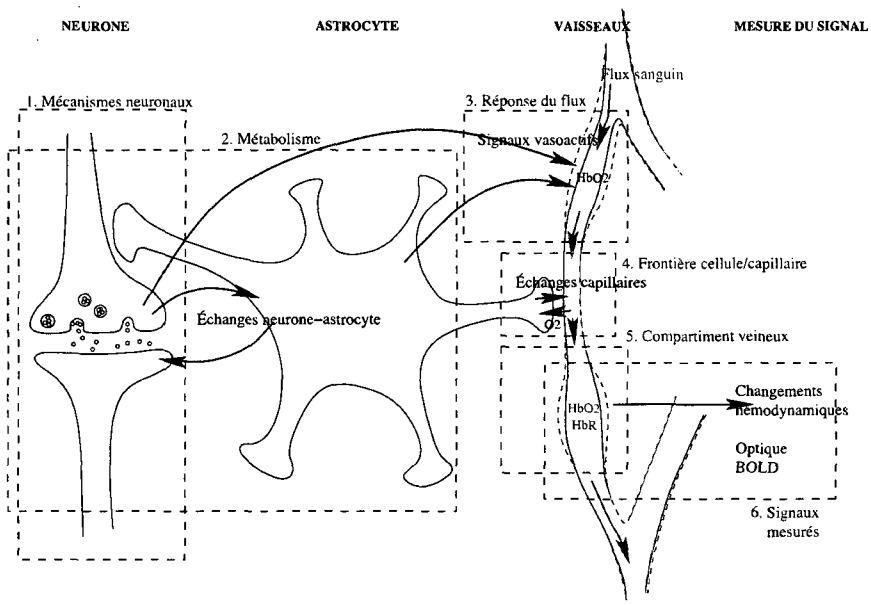


Figure 1.1 Le couplage neurovasculaire et la mesure résultante du BOLD : l'intime relation structurelle et fonctionnelle entre les neurones, la glie et les cellules vasculaires lors de l'activité cérébrale (adaptée de Deneux [2006]).

Ce chapitre traite des différents mécanismes neuronaux, métaboliques et hémodynamiques intervenant lors d'une activité cérébrale. La prochaine section de ce chapitre (section 2) est consacrée à une revue de littérature traitant de la physiologie cérébrale humaine. Par la suite, les différents mécanismes intervenants lors de la réponse hémodynamique seront étudiés. Nous tenterons d'expliciter les différents phénomènes le plus complètement possible malgré la complexité de ceux-ci. La section 3 est consacrée au couplage neurovasculaire, i.e. les interactions temporelles et spatiales entre la réponse neuronale et les changements hémodynamiques vasculaires qui suivent la décharge neuronale. La dernière section complète la sous-section 3.1.1 et traite des vaisseaux sanguins cérébraux, en particulier des principaux sinus appartenant à la *dure-mère*.

2 Revue de littérature

Même s'il existe une quantité impressionnante de documentation reliée à la physiologie cérébrale humaine, encore aujourd'hui plusieurs questions restent sans réponse. Cette courte revue de littérature est construite de façon à encourager le lecteur vers des ouvrages de revue qui traitent des questions ouvertes relativement récentes.

La section 3 qui traite du couplage neurovasculaire présente la théorie sur la base neuronale, la structure des vaisseaux sanguins [Girouard et Iadecola 2006] et le métabolisme cérébral dont la consommation en glucose et en oxygène [Magistretti et Pellerin 1997, Raichle 2006, Raichle et Mintun 2006, Shulman et al. 2002]. Le lecteur est renvoyé aux travaux de Toda et Okamura [1993], par exemple, en ce qui concerne des changements anatomiques des artères et veines lors des contractions ou dilatations.

Buxton et al. [2004] ont publié une excellente revue sur la modélisation de la réponse hémodynamique. En effet, dans cette thèse, ces travaux sont utilisés pour expliquer les différents phénomènes hémodynamiques. Le lecteur est également renvoyé aux nombreuses revues traitant du couplage neurovasculaire et de son implication dans la mesure du signal BOLD [Girouard et Iadecola 2006, Heeger et Ress 2002, Logothetis et Wandell 2004, Nair 2005].

La littérature sur la réponse hémodynamiques et sa modélisation en IRMf peuvent être récupérées dans Arthurs et Boniface [2002], Attwell et Iadecola [2002], Buxton [2001b], Heeger et Ress [2002], Logothetis [2002], Logothetis et Wandell [2004], Ugurbil et al. [2003] et en IOD dans Villringer et Dirnagl [1995], Villringer [1997b,a].

3 Couplage neurovasculaire

Il est concevable d'affirmer que l'activité neuronale est intimement liée au flux sanguin cérébral. L'étroite relation temporelle et spatiale entre l'activité neuronale et le CBF, défini comme le *couplage neurovasculaire*, est à la base des principes fondamentaux des techniques de neuroimagerie qui mesurent les changements cérébrovasculaires ou hémodynamiques reflétant indirectement l'activité neuronale.

3.1 Base neuronale

La base neuronale en imagerie fonctionnelle du cerveau repose sur les mécanismes contrôlant le flux sanguin et les processus cellulaires consommant de l'énergie. En effet, le signal BOLD par exemple, devrait refléter les activités cellulaires qui consomment le plus d'énergie. En d'autres termes, l'exigence énergétique associée à l'activité synaptique représente l'indicateur détecté par les techniques d'imagerie fonctionnelle. Deux questions se posent : (1) cette hypothèse tient-elle toujours, et si c'est le cas, quels sont les mécanismes sous-jacents au couplage neurovasculaire? (2) quels sont les différents acteurs spécifiques de la transmission synaptique qui activent les réponses métabolique et du flux sanguin? Des travaux récents ont suggéré que la majeure partie de l'énergie cérébrale est utilisée pour générer les courants postsynaptiques et les potentiels d'action plus que l'activité gliale et présynaptique (génération des pointes ou "spikes" en anglais [3]). De plus, la réponse hémodynamique serait véhiculée davantage par les neurotransmetteurs reliés au signal que par la source de la demande en énergie cérébrale (revue dans Magistretti et Pellerin [1999], Nair [2005]).

[3] On défini la *pointe* par une augmentation spontanée du courant électrique et de sa descente. i.e. des potentiels d'action qui sont pratiquement invisibles en EEG ou en MEG

3.1.1 Structures des vaisseaux sanguins cérébraux

L'augmentation du CBF produite par l'activité cérébrale ou par *hyperémie* [4] est un exemple de l'intime relation entre les neurones, la glie et les cellules vasculaires. La Figure 1.2 décrit l'anatomie et la fonctionnalité de l'unité neurovasculaire Elle illus-

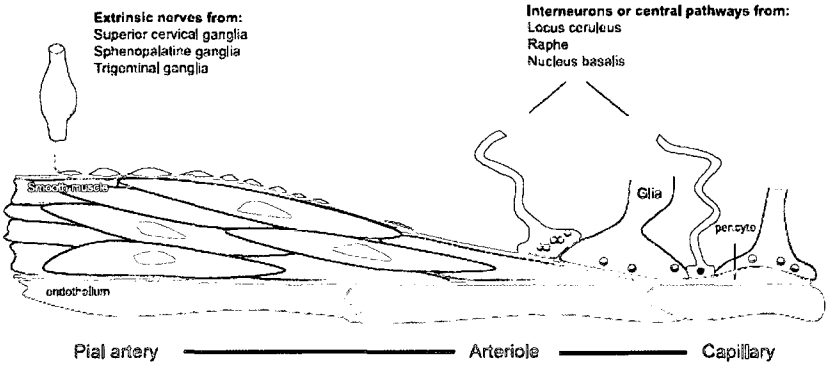


Figure 1.2 Relation entre les cellules cérébrovasculaires et les neurones, la glie et les nerfs périvasculaires. (provenant de Girouard et Iadecola [2006]). Le terme *unité neurovasculaire* a été introduit dans le but de définir les étroites relations structurelles et fonctionnelles intervenant entre les cellules cérébrales et vasculaires.

tre les artères de grande taille qui se divisent en artéres pie-mériennes et artérioles qui traversent la surface du cerveau à travers la méninge sub-arachnoïde. Ce sont ces artéres et artérioles qui pénètrent le cerveau. Elles sont formées d'une couche de cellules endothéliales, d'une couche de muscles lisses et d'une couche externe, appelée *aventice*, contenant des cellules de collagène, de fibroblaste et de nerfs périvasculaires.

Les vaisseaux pénétrant le cerveau sont séparés par l'*espace de Virchow-Robin* qui contient le liquide cérébro-spinal (CSF) comme le montre la Figure 1.3. Les cellules astrocytes se retrouvent sur la membrane gliale sur la couche externe de l'espace de Virchow-Robin. À mesure que les artérioles pénétrent profondément dans cerveau,

[4] L'hyperémie est définie comme l'augmentation de la quantité de sang dans les capillaires d'une partie du corps.

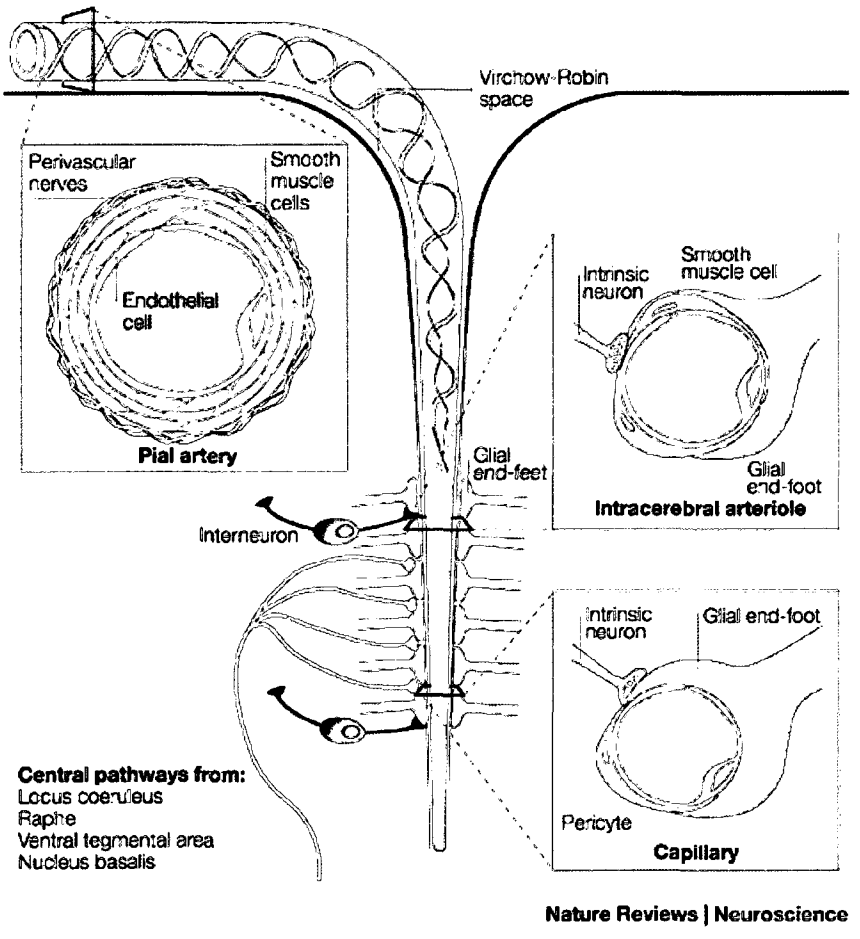


Figure 1.3 Des signaux chimiques sont envoyés par les cellules endothéliales, les neurones et les astrocytes aux cellules péricytes et aux cellules de muscles lisses qui les convertissent en changements dans le diamètre vasculaire (provenant de Iadecola [2004]).

l'espace de Virchow-Robin disparaît et la membrane vasculaire entre en contact direct avec les prolongements astrocytaires. On note alors que les artérioles deviennent de plus en plus fines et perdent la couche de muscles lisses pour devenir des capillaires cérébraux. Ces capillaires cérébraux sont caractérisés par leur densité. Dans Ward et Lamanna [2004], il est montré que la densité des capillaires cérébraux dans le cerveau est localement hétérogène et varie selon le flux sanguin local et la demande métabolique locale.

Les capillaires sont constitués de cellules endothéliales, de cellules péricytes et de capillaires basaux en forme de lame sur lesquels les prolongements des astrocytes s'attachent. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire en libérant de puissants facteurs vasoactifs spécifiés au Tableau 1.1 et dans Faraci et Heistad [1998]. Les cellules pérycites et de muscles lisses convertissent les signaux chimiques provenant des cellules endothéliales, des neurones et des astrocytes en changements dans le tonus vasculaire (diamètre vasculaire). Ces signaux provoquent des dilatations et contractions au niveau des cellules de muscles lisses régulant le flux sanguins cérébral. L'étroite relation entre les artéres, artérioles, capillaires cérébraux et les nerfs provenant des sources centrales et périphériques est très bien détaillée dans Iadecola [2004].

3.2 Métabolisme

Comme mentionné précédemment, une masse importante de références sur le métabolisme cérébral ont montré que le mécanisme qui consomme le plus d'énergie lors de l'activité cérébrale serait relié à l'activité synaptique plus qu'à l'activité du spike. Selon Creutzfeld [1975], l'activité du spike représente un maximum de 3% de la consommation énergétique corticale. L'activité synaptique se traduit par (1) la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique lorsque le poten-

Tableau 1.1 Facteurs impliqués dans le couplage neurovasculaire (provenant de Girouard et Iadecola [2006]).

Agent	Références
Ions vasoactifs	
K^+	[Kuschinsky et al. 1972]
H^+	[Kuschinsky et al. 1972]
Ca^{2+}	[Heuser 1978]
Facteurs métaboliques	
Lactate, CO_2	[Roy et Sherrington 1890, Schmidt 1950]
Hypoxie	[Schmidt 1950]
Adénosine	[Rubio et al. 1975]
Neurotransmetteurs vasoactifs	
Dopamine	[Krimer et al. 1998]
GABA	[Fergus et Lee 1997a]
Acétylcholine	[Scremin et al. 1973]
Peptide intestinal vasoactif	[Yaksh et al. 1987]
Autres facteurs	
NO (oxyde nitrique)	[Northington et al. 1992]
COX-2 composés (cyclooxygénase-2)	[Niwa et al. 2000]
P450 composés	[Peng et al. 2002]
CO (monoxyde de carbone)	[Montécot et Pinard 1998]

tiel d'action arrive au neurone source et (2) ces neurotransmetteurs [5] sont ensuite responsables de l'activation des récepteurs appartenant au neurone cible et des gradients ioniques induits. Des processus actifs consommant de l'énergie telle la restauration des gradients ioniques et le ré-assemblage des neurotransmetteurs sont nécessaires à la maintenance de l'activité neuronale continue [Nair 2005].

3.2.1 Mécanisme de consommation en glucose et en oxygène

Quels sont les mécanismes de couplage entre l'activité neuronale et l'augmentation de la consommation en glucose non-oxydatif? Pour répondre à cette question, il faut tout d'abord comprendre le mécanisme principal de consommation en glucose lié à l'activité cérébrale, soit l'activité du Na^+/K^+-ATP-ase. Les travaux de Sokoloff et collègues ont montré *in vivo* que le principal mécanisme d'absorption du 2-déoxyglucose réside dans l'activité de la pompe [Mata et al. 1980, Sokoloff 1991]. Un grand éventail d'études ont montré que l'énergie nécessaire pour supporter l'augmentation de l'activité du Na^+/K^+-ATP-ase provient principalement du mécanisme de glycolyse que celui de la phosphorylation oxydative [Lipton et Robacker 1983, Lynch et Balaban 1987, Parker et Hoffman 1967, Paul et al. 1979]. Le lecteur est invité à lire Magistretti et Pellerin [1999] pour une revue sur le métabolisme énergétique du cerveau vu du plan moléculaire.

Ces mécanismes font intervenir non seulement les neurones mais aussi les astrocytes et certaines cellules vasculaires. Les astrocytes sont très nombreuses dans le cerveau, soit environ 10 fois plus que les neurones. Elles consistent en des cellules stellaires et leur proximité aux synapses et aux capillaires permet de supposer qu'elles jouent un rôle plus qu'important dans le couplage neurovasculaire [Girouard et Iadecola 2006, Nair 2005]. Il a été montré que les contacts synaptiques des as-

[5] Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur.

trocytes possèdent des récepteurs pour les neurotransmetteurs, principalement le glutamate, qui agit sur le neurone cible et participe également à la ré-absorption près du neurone source.

La Figure 1.4 provenant de Magistretti et Pellerin [1999] résume les différents processus. L'énergie est fournie par la consommation en glucose qui est accomplie via des processus d'aérobie et d'anaérobie. Le processus d'aérobie est caractérisé par la glycolyse et se produit dans l'astrocyte tandis que le processus d'anaérobie (aussi appelé la *respiration*) s'effectue dans la mitochondrie du neurone. Le glucose est transformé en lactate, ce qui entraîne une augmentation de la concentration en lactate qui servira à produire des molécules ATP qui apporterons l'énergie nécessaire aux pompes Na^+ et K^+ qui s'occupent de la restauration des gradients ioniques et le ré-assemblage des neurotransmetteurs (en particulier le glutamate). Le sang circulant dans les capillaires situés près des connexions synaptiques permet de transporter le glucose et l'oxygène nécessaire à l'activation de ces processus et permet la conversion du lactate en pyruvate.

En général, le métabolisme cérébral est défini par la consommation en glucose (CMRGLu) et en oxygène ($CMRO_2$). En IRMf, le signal BOLD dépend principalement du $CMRO_2$. Lors d'une activité cérébrale, la consommation en oxygène est supposée augmenter avec la concentration en HbR. Évidemment, ce n'est pas ce qui se produit puisque l'augmentation en CBF excède la consommation en oxygène et ainsi la concentration en HbR diminue dans le sang oxygéné. Selon Fox et al. [1988], la consommation en glucose n'a pas le même comportement et semble compenser la demande en glucose.

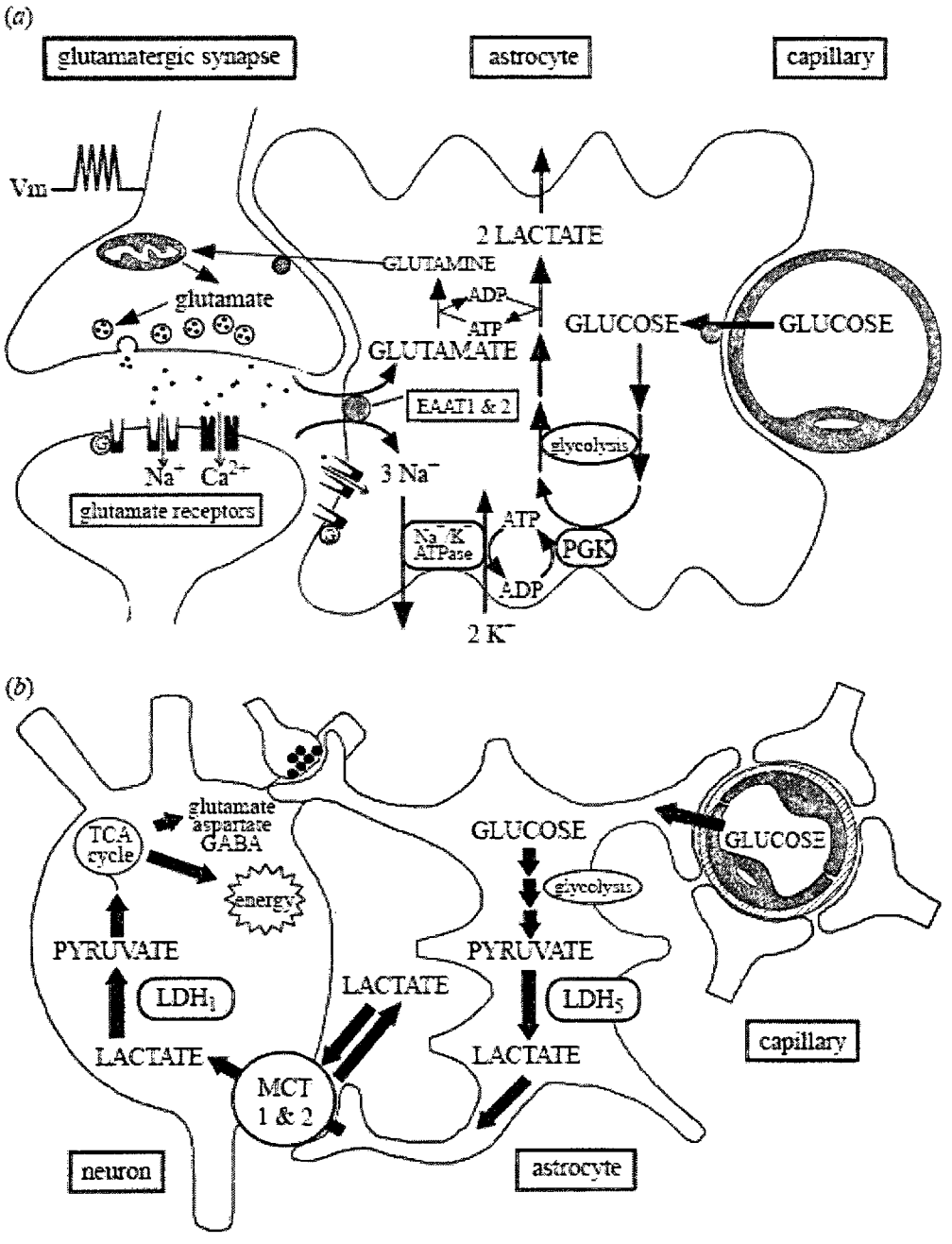


Figure 1.4 (*a*) Représentation schématique du mécanisme de la glycolyse dans les astrocytes et de la neurotransmission du glutamate et (*b*) de la production de lactate lors du métabolisme cérébral (provenant de [Magistretti et Pellerin 1999]).

3.3 Flux sanguin cérébral

Lors d'une activation cérébrale, le CBF augmente beaucoup plus que le $CMRO_2$ ce qui résulte en des diminutions de la fraction en oxygène extraite (E) et de la concentration locale en HbR [Fox et Raichle 1986, Hoge et al. 1999]. Ces résultats ont motivé la construction de modèles décrivant la réponse hémodynamique puisque c'est ce phénomène biologique qui cause les principaux changements dans le signal BOLD. La demande cérébrale en substrat exige une livraison adéquate en oxygène et en glucose via les mécanismes qui régulent le flux sanguin cérébral. Ces mécanismes sont étroitement liés à l'activité neuronale locale et sont principalement contrôlés par des substances vasodilatatrices qui assurent la contraction et la dilatation des muscles lisses qui entourent l'artériole (revoir la Figure 1.2).

Le relation entre le flux sanguin cérébral et la consommation en oxygène est source de nombreux travaux. Par exemple, Buxton et al. [2004] ont étudié la possibilité que l'inconsistence entre les changements en CBF et en $CMRO_2$ pourrait provenir du fait que la propagation de l'oxygène dans les tissus cérébraux soit difficile. Selon cette hypothèse, tout porte à croire que l'augmentation en CBF doit nécessairement être plus importante que celle du $CMRO_2$ pour maintenir les échanges en glucose et en oxygène nécessaires à l'oxygénation adéquate du tissu. Par exemple, une stimulation visuelle soutenue (25 minutes) est associée à une augmentation en CBF excessivement supérieure à la consommation en oxygène. Par contre, en analysant le décours temporel, le $CMRO_2$ commence à augmenter lorsque le flux sanguin diminue. Ces observations de Mintun et al. [2002] montrent que l'augmentation en CBF conjointe à l'activité cellulaire n'est pas inévitablement causée par une augmentation de la demande en oxygène.

Il n'est pas exclu d'envisager que le cerveau augmente adéquatement l'apport en oxygène à chaque fois que l'activité cérébrale augmente subitement. Étant donné

que la réponse du flux sanguin est relativement lente (elle atteint son maximum entre 4-6 sec), il est difficile de concevoir que ce type de réponse pourrait assurer la demande en oxygène plusieurs fois par milliseconde [Boynton et al. 1996]. Il serait plus intuitif de penser que le cerveau puisse simplement extraire l'oxygène directement de la circulation sanguine courante. Justement, par des techniques d'imagerie optique, Vanzetta et Grinvald [1999] ont conjecturé qu'approximativement 40% de l'oxygène disponible est retiré de la circulation sanguine du cerveau, laissant une quantité importante pour assurer les augmentations subites. D'autres études (par exemples Kasischke et al. [2004], Offenhauser et al. [2005]) ont montré des résultats semblables à partir de techniques de mesure permettant d'atteindre une excellente résolution temporelle. Les auteurs de ces recherches ont observé le *dip initial* ("initial dip") qui décrit une légère augmentation de la déoxyhémoglobine dans les premières secondes de l'activité neuronale, probablement causée par l'augmentation prématurée du $CMRO_2$, avant que le flux sanguin ait eut le temps d'amener l'oxygène. Par contre, ce phénomène reste controversé puisqu'il n'est pas constamment observé et reproductible [Buxton 2001a, Kim et al. 2000, Logothetis 2000, Thompson et al. 2004].

Il semble que le flux sanguin n'est pas uniquement contrôlé via le métabolisme cérébral et que la réponse hémodynamique serait davantage initialisée par les communications synaptiques (neurotransmetteurs) que par la demande énergétique cérébrale [Attwell et Iadecola 2002]. Il y a de plus en plus de preuves confirmant que, dans l'hippocampe, le néocortex et le cervelet, le flux sanguin est contrôlé localement par le glutamate et le neuromédiateur GABA. Dans le cortex cérébelleux par exemple, l'activation des fibres parallèles libère le glutamate et entraîne la déporalisation des cellules Purkinje et des interneurones qui libèrent à leur tour le GABA (Figure 1.5). L'augmentation du flux sanguin suite à cette activation est bloquée par des inhibiteurs qui identifient des récepteurs glutamatergiques de type non-NMDA, NOS et adénosine [Iadecola 1994] pendant que le glutamate exogène

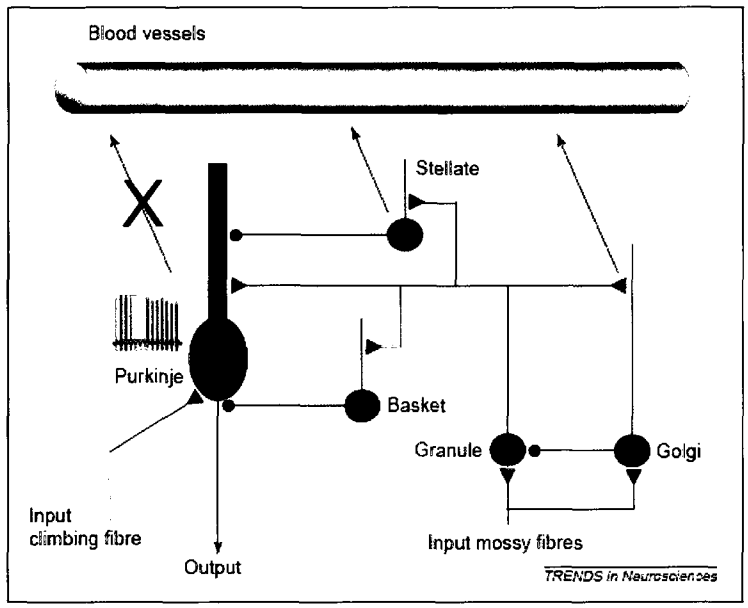


Figure 1.5 Représentation schématique de l'activation des fibres parallèles libérant le glutamate et entraînant la déporalisation des cellules Purkinje d'après les travaux de [Attwell et Iadecola 2002].

provoque des effets vasculaires semblables à ceux observés lors de l'activation des fibres parallèles [Yang et Iadecola 1996]. Dans le néocortex et l'hippocampe, les microinjections de neurotransmetteurs dilatent les artères pie-mériennes et/ou les précapillaires résultant en un effet atténué par les substances NOS [Faraci et Breese 1993, Fergus et Lee 1997b]. Ces résultats suggèrent que le flux sanguin serait contrôlé par des neurotransmetteurs de signalement corrélés par la consommation d'énergie mais non initialisé par cette dernière.

3.4 Fraction d'oxygène extraite

Un autre acteur indispensable au couplage neurovasculaire intervient à la barrière cellule/capillaire où se produit les échanges entre le sang et le cerveau comme le montre l'encadré 4 de la Figure 1.1. Comme il a été mentionné précédemment, le flux amenant le sang au cerveau était conçu comme étant étroitement lié à la

consommation en glucose et oxygène. Cependant, des mesures PET prises durant l'activité neuronale ont montré pour la première fois que l'augmentation du flux sanguin cérébral (ou le *taux de perfusion*) était supérieure comparativement à celle de la consommation en oxygène [Fox et Raichle 1986, Fox et al. 1988]. En d'autres termes, il y a moins d'oxygène soustrait du sang et ce déséquilibre cause une diminution dans la *fraction d'oxygène extraite nette* (OEF). Cette quantité est très importante pour les chercheurs en IRMf et en IOD puisque l'extraction d'oxygène à partir des molécules d'hémoglobine (Hb) forme les molécules de déoxyhémoglobine (HbR), lesquelles possèdent des propriétés paramagnétiques qui agissent sur les champs magnétiques et sur le signal BOLD. Dans le sang, la majeure partie des molécules d'oxygène O_2 sont liées à celles d'hémoglobine et seulement une petite partie est libre dans le plasma sanguin. Ces molécules peuvent alors accéder aux tissus cérébraux en passant par les pores des parois des capillaires. Finalement, lorsque l'OEF diminue, la concentration locale en déoxyhémoglobine diminue également et le BOLD augmente.

Buxton et Frank [1997] ont proposé un modèle mathématique qui estime l'apport en molécules O_2 aux tissus cérébraux basé sur deux hypothèses principales : (a) tous les capillaires sont perfusés au repos et (b) tout l'oxygène extrait à partir des capillaires est métabolisé. Le modèle proposé prédit adéquatement le déséquilibre entre les augmentations en CBF et en $CMRO_2$ qui est mesuré expérimentalement. De plus, les auteurs proposent un modèle pour décrire la fraction d'oxygène qui traverse les parois des capillaires et qui est disponible pour la métabolisation. Les hypothèses du modèles sont les suivantes :

(1) Il n'y a pas de recrutement capillaire : lorsque le flux sanguin augmente, le CBV reste constant (V_c = cte) dans les capillaires et les changements se situent dans le compartiment veineux (V_v). Ces conditions s'ajoutent à l'hypothèse (a);

(2) Hypothèse (b) ci-dessus (également montrée dans Kassissia et al. [1995]);

(3) L'échange d'oxygène entre les mélanges d'O_2 libre [6] et d'O_2 qui ne peut se lier à l'hémoglobine est très rapide. En d'autres termes, le ratio entre ces deux mélanges doit rester relativement constant;

(4) Chaque molécule d'O_2 dans le plasma a une probabilité par unité de temps k d'être extraite. En d'autres termes, la diffusion de l'oxygène le long des parois capillaires doit rester constante.

À partir de ces hypothèses et d'une équation qui définit la dynamique capillaire en fonction du temps, les auteurs proposent un modèle de la fraction d'oxygène extraite par la relation non-linéaire :

$$E = 1 - (1 - E_0)^{\mathrm{CBF_0/CBF}},$$

où E_0 est la fraction d'oxygène extraite au repos et $\mathrm{CBF_0}$, le flux sanguin cérébral au repos.

En tenant compte de ces hypothèses, Buxton et Frank [1997] ont montré que l'oxygène livré aux tissus cérébraux va augmenter un peu plus lentement que le flux sanguin parce que la quantité E diminue lorsque le CBF augmente. Dans ce travail, les auteurs critiquent leur modèle et sont conscients que ce dernier n'explique pas le couplage précis entre le flux et la consommation en oxygène. En effet, les observations du dip initial, discuté brièvement à la section 3.3, contredisent ce couplage. Cependant, quelques années plus tard, Buxton et al. [2004] ont proposé un nouveau modèle qui permet le découplage entre l'extraction en oxygène et le flux sanguin. Ce modèle sera détaillé à la section 3.5. Notons que d'autres modèles ont été proposés dans la littérature, particulièrement celui de Zheng et al. [2002] où les

[6] Le mélange d'oxygène *libre* est celui qui contient les molécules pouvant accéder aux tissus cérébraux.

hypothèses (1)-(4) de ce modèle sont relaxées. Ce type de modèle se nomme OTT ("oxygen tissue transport").

3.5 Modèle biomécanique de la réponse hémodynamique

Il existe plusieurs modèles reliant le flux sanguin, le volume sanguin, l'oxygénation et les changements de concentrations d'hémoglobines (par exemple Ogawa et al. [1993], Davis et al. [1998]). Entre autres, le modèle du ballon de Buxton et al. [1998] et le modèle de compliance ("windkessel")[7] de Mandeville et al. [1999] sont reconnus pour incorporer les changements dans l'oxygénation sanguine et le CBV dans le but d'estimer les changements dans les concentrations de déoxyhémoglobine. Basés sur des observations expérimentales venant d'études reliant le flux sanguin et le signal BOLD (ou les changements dans les concentrations HbR et HbO_2), ces différents modèles sont motivés par plusieurs résultats [Buxton et al. 2004]. Dans cet ouvrage, on met l'accent sur le *modèle du ballon* de Buxton et al. [1998].

La Figure 1.6 présente la dynamique de la réponse hémodynamique sous la forme d'un diagramme liant le stimulus aux phénomènes physiologiques jusqu'à la mesure du BOLD.

(1) L'application d'un protocole de stimulation $s(t)$ provoque une réponse neuronale évoquée $N(t)$;

(2) La réponse neuronale évoquée $N(t)$ entraîne des changements au niveau du flux sanguin $f(t)$ et de la consommation en oxygène $m(t)$;

(3) Les réponses en flux sanguin $f(t)$ et en consommation en oxygène $m(t)$ provoquent les dilatations ou contractions des artérioles qui entraînent à leur tour

[7]Notons que Huppert et al. [2007] ont proposé récemment un nouveau modèle de compliance à plusieurs compartiments vasculaires.

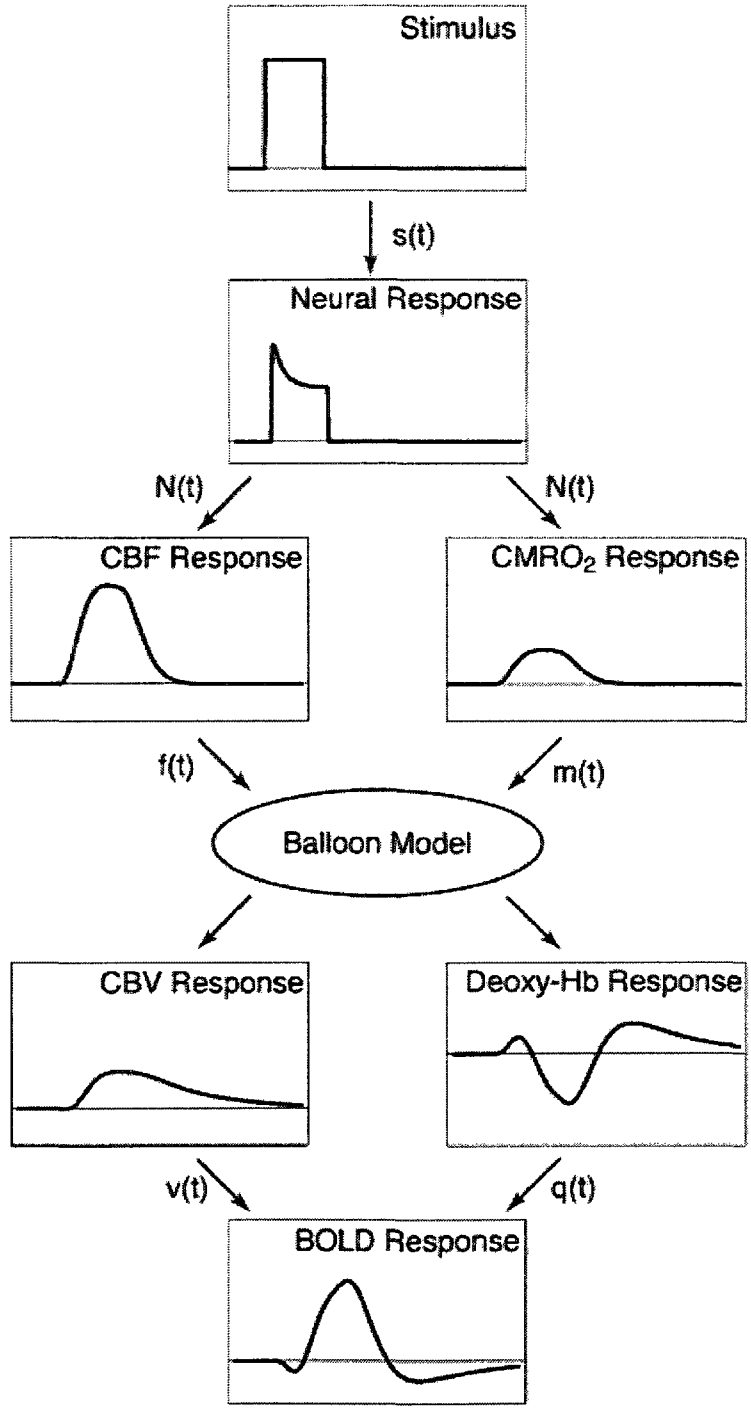


Figure 1.6 Diagramme décrivant le modèle de la réponse hémodynamique tiré des travaux de Buxton et al. [2004]).

des changements au niveau du volume sanguin $v(t)$ et de la concentration totale en déoxyhémoglobine $q(t)$;

(4) La combinaison des changements du volume sanguin $v(t)$ et de la concentration totale en déoxyhémoglobine $q(t)$ produit le signal BOLD.

Remarque 3.1 *Notons premièrement que les quantités physiologiques en CBF (f), $CMRO_2$ (m), CBV (v) et déoxyhémoglobine (q) sont normalisées à leur niveau au repos ("baseline") respectif (en lettres minuscules) tandis que les lettres majuscules sont utilisées pour des quantités absolues. Par exemple, au repos, la relation est donnée par $f = m = q = v = 1$ et la fraction d'oxygène extraite devient $E = E_0$.*

Dynamique du volume sanguin cérébral

Lors d'une activité cérébrale, l'augmentation en CBF est engendrée par les dilatations ou contractions des muscles lisses situés autour des artérioles illustrés à la Figure 1.2. Les parois des artérioles possèdent des propriétés viscoélastiques qui permettent de fournir plus de résistance dans l'axe du vaisseau et fournir une façon de diminuer rapidement la résistance vasculaire en se dilatant. Ces mécanismes dynamiques caractérisent la densité volumétrique de sang dans un volume fixe, dénoté par le volume sanguin cérébral (CBV) aussi appelé *perfusion.*

La relation entre le CBF et le CBV en régime permanent ("steady-state") est décrite par la loi de puissance [8]

$$v = f^{\alpha}, \tag{3.1}$$

où l'exposant $\alpha \in [0.25, 0.4]$ a été calculé expérimentalement [Grubb et al. 1974] et est défini dans tout le volume [9]. Cependant, lorsque le signal BOLD est modélisé,

[8] Cette loi est aussi connue sous le nom de *relation de Grubb.*

[9] La valeur $\alpha = 0.04$ est souvent utilisée dans la modélisation du signal BOLD [Buxton et al.

seul le compartiment veineux est intéressant puisque la déoxyhémoglobine s'y trouve. Cette relation n'est pas respectée lorsque le volume varie. En d'autres termes, la variation de v en fonction du temps est proportionnelle à la différence du flux entrant ($f_{\text{in}} \overset{\text{déf}}{=} f$) et du flux sortant ($f_{\text{out}}$) en phase transitoire tel que

$$\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{\tau_{\text{MTT}}}\Big(f(t) - f_{\text{out}}(v,t)\Big) \qquad \text{avec} \qquad \tau_{\text{MTT}} = \frac{\text{CBV}_0}{\text{CBF}_0},$$

où τ_{MTT} est le temps de transition dans le ballon au repos.

Dans la formulation initiale du modèle du ballon [Buxton et al. 1998], le flux sortant était modélisé uniquement en fonction du volume sanguin, i.e. principalement en fonction de la pression à l'intérieur du compartiment veineux. L'hypothèse sous-jacente repose sur le fait que seul le volume veineux est modifié dans le temps puisque celui-ci ne contient pas de muscles lisses et est compliant. Les auteurs supposent que le flux entrant dans le capillaire est le même que celui entrant dans le compartiment veineux. Conséquemment, le volume veineux gonfle comme un ballon sous la pression d'un flux plus important comme le montre la Figure 1.7.

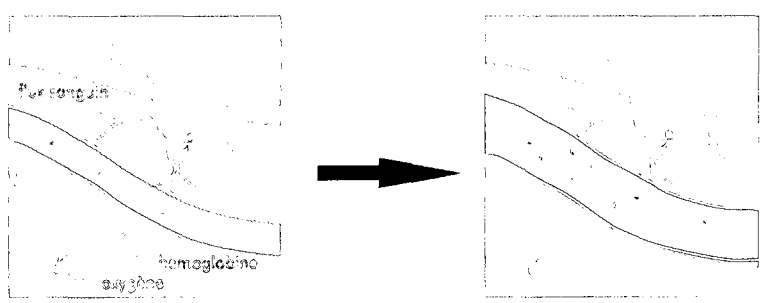


Figure 1.7 Comportement veineux gonflant selon le modèle de Buxton et al. [1998].

La définition de f_{out} dépend des auteurs dans la littérature mais habituellement s'écrit en fonction de la relation de Grubb. Par exemple, Friston et al. [2000] ont développé un modèle en prenant $f_{\text{out}} \overset{\text{déf}}{=} v^{1/\alpha}$. Buxton et al. [2004] ont proposé

2004].

quant à eux un modèle de flux sortant similaire mais qui prend maintenant en considération les propriétés viscoélastiques du tissu

$$f_{\text{out}}(v) = v^{1/\alpha} + \tau_{\text{visc}} \frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} \qquad \text{avec} \qquad \tau_{\text{visc}} = \begin{cases} \tau^{+} = \text{Dilatation} \\ \tau^{-} = \text{Contraction} \end{cases}.$$

Cette écriture admet le contrôle de la variation du volume veineux et satisfait les conditions expérimentales de Grubb et al. [1974]. Notons que le terme de viscosité τ_{visc} se comporte sensiblement de la même façon que le terme de *compliance* utilisée dans les modèles de compliance [Mandeville et al. 1999]. De façon similaire, il existe des modèles à trois compartiments [Kong et al. 2004, Zheng et al. 2005] et plus [Huppert et al. 2007] proposant une modélisation des flux entrants et sortants de chacun des compartiments (artère, capillaire et veine par exemple). La section suivante traite de la relation existante entre le CBF et le CMRO_2.

Consommation en oxygène

En régime permanent, la relation entre le CBF et le CMRO_2 fait intervenir la concentration en oxygène artérielle C_{a} et la fraction d'oxygène extraite E et est donnée par

$$\text{CMRO}_2 = E \cdot C_{\text{a}} \cdot \text{CBF} \qquad \Longleftrightarrow \qquad m = \frac{E}{E_0} f. \tag{3.2}$$

Rappelons que la concentration en oxygène dans le volume veineux dépend directement de la fraction d'oxygène extraite E puisque cette dernière est responsable de la formation de la déoxyhémoglobine dans ce compartiment.

La relation entre le CBF et le CMRO_2 peut aussi être modélisée linéairement via les concentrations au repos et les changements de concentrations en définissant la

pente n par

$$n \overset{\text{déf}}{=} \frac{\Delta \text{CBF}/\text{CBF}_0}{\Delta \text{CMRO}_2/\text{CMRO}_{20}} \qquad \Longleftrightarrow \qquad n = \frac{f-1}{m-1} \tag{3.3}$$

Des résultats expérimentaux montrent que $n \in [2,3]$ [Davis et al. 1998, Hoge et al. 1999] et pour d'autres n plus grand [Fox et Raichle 1986]. Lorsque $n > 1$, la fraction d'oxygène extraite E diminue, ce qui entraîne la formation de molécules de déoxyhémoglobine [Fox et Raichle 1986]. Finalement, l'équation (3.2) est issue d'un raisonnement biomécanique tandis que les relations (3.1) et (3.3) sont construites empiriquement.

Concentration en déoxyhémoglobine

Le calcul de la concentration de déoxyhémoglobine dans le compartiment veineux est déterminé par la différence entre des quantités entrantes et sortantes (conservation de masse). En supposant que le sang appartenant au compartiment veineux est mélangé assez rapidement pour être homogène, la relation de la variation de la déoxyhémoglobine dans le temps est donnée par

$$\frac{\mathrm{d}q}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{\tau_{\text{MTT}}} \left(\frac{E(t)}{E_0} f(t) - \frac{q(t)}{v(t)} f_{\text{out}}(v,t) \right)$$

où $q(t)$ est la concentration en déoxyhémoglobine.

Couplage neurovasculaire

Quelques modèles décrivent le flux sanguin cérébral en fonction de l'activité neuronale. Par exemple, Friston et al. [2000] ont proposé un modèle en introduisant

la notion de "flow inducing signal" définie comme la dérivée du flux

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}t} &= s(t) \\ \frac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t} &= \varepsilon\, u - \kappa_s\, s - \kappa_f (f-1) \end{aligned}$$

où u est l'activité neuronale (prend la valeur nulle au repos), f est la valeur relative du flux et ε, κ_s et κ_f des constantes reliées à ces variables. Comme la plupart des systèmes différentiels construits à partir d'observations, la calibration des coefficients représente un défi considérable.

Buxton et al. [2004] ont proposé des expressions similaires entre le CBF, $CMRO_2$ et l'activité neuronale :

$$\begin{aligned} f(t) &= 1 + (f_1 - 1)\, h(t - \delta t_f) * N(t) \\ m(t) &= 1 + (m_1 - 1)\, g(t - \delta t_m) * N(t) \end{aligned}$$

qui s'apparente à l'expression de Friston et al. [2000]. Ici, la fonction $h(t)$ définie la forme du flux tandis que $g(t)$ contrôle l'amplitude, la largeur et le décours temporel du flux.

Pour modéliser la réponse neuronale $N(t)$, Buxton et al. [2004] propose un simple système inhibiteur de feedback dans lequel la réponse neuronale est définie par la différence entre la fonction de stimulation $s(t)$ et la fonction d'inhibition $I(t)$. Cette dernière est décrite à son tour par la réponse neuronale par le système d'équations

$$\begin{aligned} N(t) &= s(t) - I(t), \\ \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \frac{\kappa\, N(t) - I(t)}{\tau_I}. \end{aligned}$$

Ce système décrit la réponse neuronale comme la combinaison d'un maximum initial suivi d'une décroissance et d'un plateau où κ détermine la différence d'amplitudes

entre le maximum et le plateau.

Ce modèle regroupe les modélisations des différents phénomènes biologiques de la réponse hémodynamique. La dernière étape de la modélisation concerne la mesure du signal BOLD.

Le signal BOLD

La dernière phase de la modélisation de la réponse hémodynamique consiste à exprimer le signal BOLD avec les quantités définies auparavant. Ce signal est principalement dû aux changements dans la concentration en déoxyhémoglobine locale dans le compartiment veineux qui provoquent une décroissance rapide dans le signal RM. La concentration en déoxyhémoglobine peut à la fois se modifier par un changement dans la fraction d'oxygène extraite et par un changement dans le volume sanguin cérébral. Le CBV doit alors faire partie du modèle [Boxerman et al. 1995, Ogawa et al. 1993, Yablonskiy et Haacke 1994]. De plus, les effets de diffusion dans les plus petits vaisseaux doivent aussi être considérés dans la modélisation. Ainsi, le signal BOLD dépend non seulement de la susceptibilité magnétique intravasculaire mais aussi du comportement dynamique des phénomènes physiologiques du CBF, CBV et du $CMRO_2$. En effet, l'oxygénation du sang est donnée par le flux sanguin cérébral et le $CMRO_2$ tandis que le volume sanguin cérébral détermine la concentration de sang désoxygéné dans les veines. Cette section est complétée au Chapitre 3 qui traite de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

La prochaine section présente brièvement les principaux vaisseaux sanguins superficiels au cortex. Ces vaisseaux sanguins de plus grande taille contribuent aux bruits physiologiques contenus dans le signal détecté en imagerie médicale. Par exemple, ces signaux existent forcément en imagerie optique diffuse puisque le trajet

de la lumière emprunté à partir d'une source lumineuse vers un détecteur traverse plusieurs tissus dont ces sinus.

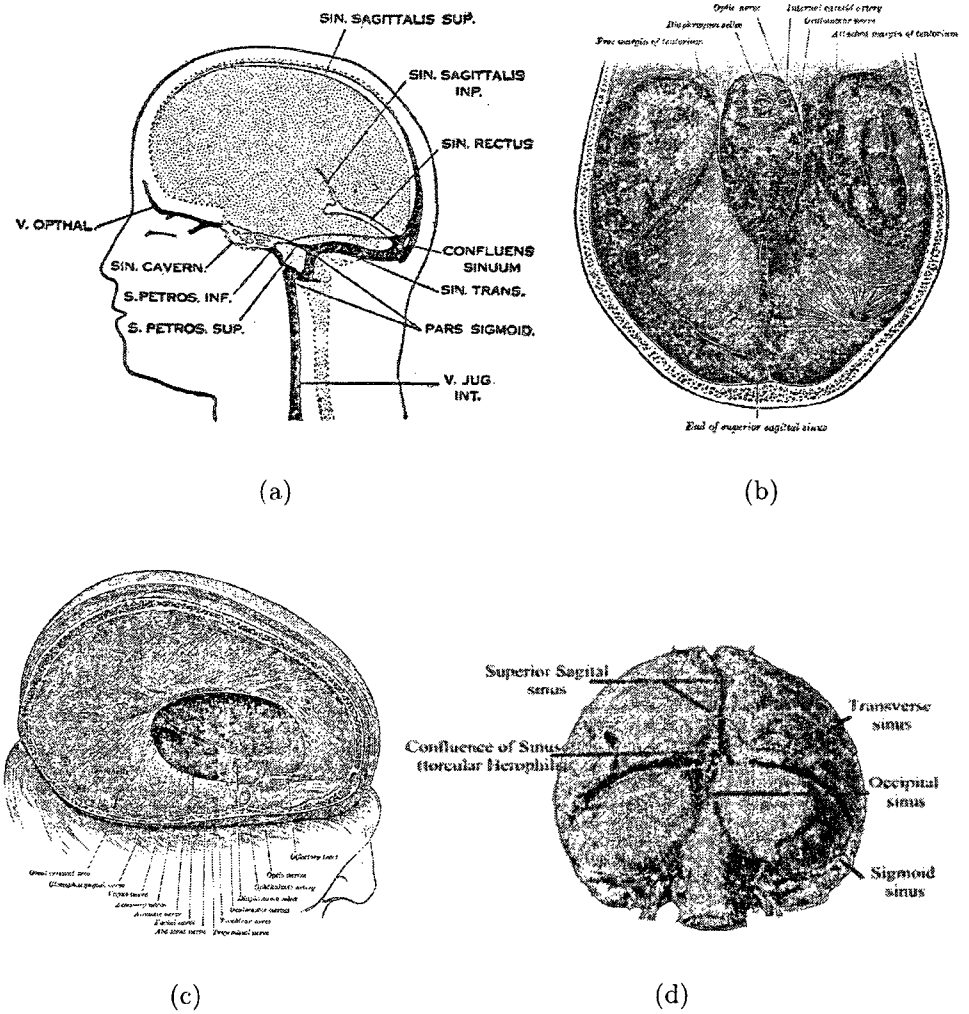
4 Les vaisseaux sanguins cérébraux : les principaux sinus

Pour compléter la sous-section 3.1.1 traitant de la structure des vaisseaux sanguins, il peut être intéressant d'étudier l'effet que ceux-ci peuvent avoir sur les signaux mesurés en imagerie optique comme en IRMf. En effet, ces veines provoqueraient des bruits physiologiques importants dans le signal et ainsi dissimuleraient ou cacheraient les signaux liés à l'activation. Cette section présente les vaisseaux sanguins cérébraux, en particulier les principales "grosses veines" appelées *sinus* qui sont situées sur la surface du cortex dans la dure-mère et qui drainent le flux sanguin cérébral.

Les sinus sont des circuits veineux qui sont constitués d'une couche externe de dure-mère et d'une couche interne qui relie la membrane veineuse [Gray et al. 1973]. Ils sont disposés relativement asymétriquement sur le cortex et varient d'un sujet à l'autre. Dans le contexte de l'imagerie optique et de l'IRMf, il existe 5 sinus principaux sur le cortex illustrés en Figure 1.8 [Gray et al. 1973].

- **Le sinus sagittal supérieur** parcourt le *falx cerebri* [10] du dessus de l'avant de la tête jusqu'à l'arrière et entre les deux hémisphères. Ce sinus draine la confluence des sinus (*torcular herophili*) de la région postérieure et s'élargit vers l'arrière. Il accueille la majorité des veines cérébrales superficielles;
- **Le sinus sagittal inférieur** parcourt le long de la paroi inférieure du *falx cerebri*, supérieur au corps calleux (*corpus callosum*). Il reçoit le sang des aires profondes et médiales des hémisphères et le draine dans le sinus *tentorial*;

[10] Le panneau appartenant à la dure-mère qui divise les deux hémisphères.



(a) (b)

(c) (d)

Figure 1.8 Système de sinus appartenant à la dure-mère drainant le sang dans le cerveau entier. (a) Schéma représentatif des différents sinus. (b) Coupe axiale. (c) Coupe sagittale/axiale (provenant de Gray et al. [1973]). (d) Vue postérieure issue de Huppert [2007].

- **Le sinus transverse** parcourt de façon transverse au sinus sagittal supérieur à partir du *torcular herophili* jusqu'au sinus sigmoïde;
- **Le sinus sigmoïde** commence sous l'os temporal et continu sa course jusqu'au *foramen jugulaire*. Il draine le sang à partir du sinus transverse (sous l'arrière du cerveau) jusqu'à la veine jugulaire interne;
- **Le sinus occipital** commence à la frontière du *foramen magnum* par un ensemble de petites veines, la partie finale du sinus transverse et termine sa course dans la confluence des sinus.

Dans le cas de l'étude du Chapitre 5 sur la région occipitale, le sinus sagittal supérieur a un impact important sur les signaux détectés. En effet, les sinus contribuent de façon importante au signal détecté en imagerie optique diffuse. L'IOD est en effet très sensible aux comportements hémodynamiques extra-cérébraux.

5 Sommaire

Il est important de retenir que l'étude des phénomènes biologiques participant au concept de la réponse hémodynamique constitue la fondation de l'imagerie médicale cérébrale. Le but ultime consiste en la mesure quantitative et non invasive des mécanismes biologiques se produisant au tout début de la suite d'évènements physiologiques présentée à la section 1. En effet, la mesure et la caractérisation des mécanismes se situant à l'origine de la réponse hémodynamique conduira systématiquement à l'amélioration de leur compréhension et à celles des phénomènes qui les succèdent. À ce jour, les techniques d'imagerie cérébrale ne permettent qu'une mesure indirecte de l'activité neuronale par l'entremise d'un ou des mécanismes biologiques spatio-temporels tels le flux sanguin cérébral, la perfusion, les changements dynamiques des concentrations en hémoglobine ou le métabolisme de con-

sommation en oxygène et en glucose, alors que seuls l'EEG (de scalp ou intracérébral) et la MEG permettent une mesure directe de l'activité neuronale. Pour analyser adéquatement ces phénomènes via les mesures prises en imagerie, le chercheur doit combiner plusieurs informations autant de type fonctionnelles que structurelles ou anatomiques. La fusion de données médicales représente ainsi une excellente méthodologie pour partiellement remédier au fait que les mesures consistent en des conséquences indirectes d'une cascade de phénomènes biologiques spatio-temporels.

Les deux prochaines parties de la thèse présentent deux techniques d'imagerie cérébrale. Tout d'abord, l'imagerie optique diffuse (IOD) est présentée au Chapitre 2. Les chapitres I et II exposent par la suite deux méthodes associées à l'analyse du signal détecté en IOD sous forme de contributions scientifiques. La seconde partie débute avec le Chapitre 3 qui décrit l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le signal BOLD introduit dans le présent chapitre. Elle se termine par la présentation d'une publication scientifique (Chapitre 5) exploitant la haute résolution spatiale de l'IRM et la capacité à mesurer les deux types d'hémoglobine par l'IOD dans une investigation sur les réponses fonctionnelles inversées.

Partie III

Imagerie optique diffuse et analyse du signal

Chapitre 2

Imagerie optique diffuse

Liste des symboles

Coefficients optiques	
c	vitesse de la lumière
κ	coefficient de diffusion
g	facteur d'anisotropie
μ_a	coefficient d'absorption
μ_s	coefficient de dispersion
μ'_s	coefficient de dispersion réduit
μ_t	coefficient de transport
$\boldsymbol{n}$, $\boldsymbol{n}'$	vecteur normal unitaire sortant
ω	fréquence de modulation
q	source optique
$\boldsymbol{r}$, $\boldsymbol{r}'$, $\boldsymbol{r}_s$	vecteur position
$\hat{\boldsymbol{s}}$, $\hat{\boldsymbol{s}}'$	vecteur direction
Quantités ou fonctions	
δ	source lumineuse ponctuelle
G	fonction de Green
$\boldsymbol{J}$	flux lumineux
Φ	fluence
φ	radiance
Θ	fonction de phase normalisée
$Y_{\ell,m}$	harmonique sphérique
Espaces fonctionnels et définitions	
D	opérateur des conditions frontières
$\Gamma \stackrel{\text{déf}}{=} \partial\Omega$	frontière de Ω
Ω	milieu de propagation
G	espace des solutions de Green
$\mathcal{H}^{\mathcal{M}}$	opérateur de Dirichlet-Neumann
$\mathcal{L}$	opérateur de Green
$\mathcal{P}$	Opérateur projection
Q	espace des sources
$\mathrm{X}^{(\cdot)}$	espace des propriétés optiques
$\mathrm{Y}^{\mathcal{M}}$	espace des mesures

1 Introduction

De nombreuses techniques en neuroimagerie non ou minimalement invasives pour étudier l'activité cérébrale sont présentement utilisées par les communautés en neuroscience et cliniques. Historiquement, l'EEG a été la toute première à être utilisée suivie par d'autres modalités dont la tomographie par émission de positrons (PET), la MEG et plus récemment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). On différencie ces techniques en considérant le type d'information, directe ou indirecte, qu'elles fournissent sur la fonctionnalité du cerveau. Les méthodes directes comme l'EEG et la MEG sont reconnues pour capter des conséquences directes de l'activité électromagnétique du cerveau. En particulier, l'EEG enregistre les signaux électriques émis par l'activité neuronale tandis que la MEG enregistre le champ magnétique généré par une telle activité. La PET et l'IRMf sont quant à elles des méthodes indirectes au sens où elles détectent les changements hémodynamiques ou métaboliques associés à l'activité électrique du cerveau. La PET consiste en l'injection d'un marqueur faiblement radioactif qui émet de façon temporaire un rayonnement que l'on peut suivre dans le cerveau. L'IRMf, au contraire, localise les zones d'activité cérébrale en mesurant l'effet BOLD lié à l'aimantation de l'hémoglobine désoxygénée contenue dans les globules rouges du cerveau. Les techniques optiques permettent de fournir une information indirecte de l'activité neuronale. Tout comme l'IRMf, l'*imagerie optique diffuse* (IOD) permet de mesurer les variations dans les concentrations en HbR mais aussi en HbO_2.

On classifie habituellement les principales techniques d'imagerie cérébrale par trois critères spécifiques :

- **Résolution spatiale** : quelle est la précision spatiale des signaux détectés par rapport au niveau de référence?

- **Résolution temporelle** : à quelle vitesse les signaux sont acquis selon la dynamique du phénomène biologique étudié?
- **Caractère invasif** : la technique est-elle menaçante ou agressive pour le sujet?

Malheureusement, aucune technique d'imagerie cérébrale possède les meilleures résolutions spatiale et temporelle et est en même temps non invasive. Chacune d'entre elle possède ses propres inconvénients et avantages. La Figure 2.1 présente les résolutions spatiale et temporelle des principales techniques d'imagerie cérébrale utilisées chez l'humain. Par exemple, la MEG et l'EEG offrent une bonne résolution temporelle mais une faible résolution spatiale. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle offre une excellente résolution spatiale mais une faible résolution temporelle et la tomographie par émission de positrons (PET) offre une faible résolution autant en temps qu'en espace. En comparaison avec ces différentes modalités, l'IOD fournit une excellente résolution temporelle pour une résolution spatiale raisonnable [Strangman et al. 2002b]. La résolution spatiale est approximativement de 1 cm dans le plan parallèle au cuir chevelu chez l'humain adulte tandis qu'elle diminue rapidement dans le sens de la profondeur du cerveau [Boas et al. 2004a]. La résolution en profondeur limitée est la principale cause des erreurs de volume partiel.

L'imagerie optique diffuse [1] est une nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle qui permet de mesurer l'activité cérébrale humaine de façon non invasive à travers le cuir chevelu et le crâne. Elle mesure l'intensité lumineuse provenant des changements des propriétés optiques (principalement l'absorption) induits par des activités locales dans le cortex. Dans sa forme classique, l'IOD permet de mesurer

[1] Il existe plusieurs terminologies attribués à la technique, telles la tomographie optique diffuse (DOT), la spectroscopie proche infrarouge (NIRS) ou l'imagerie proche infrarouge (NIRI). Chacune d'entre elles se différencie légèrement, mais se base sur la propagation des photons dans les tissus hautement diffuseurs.

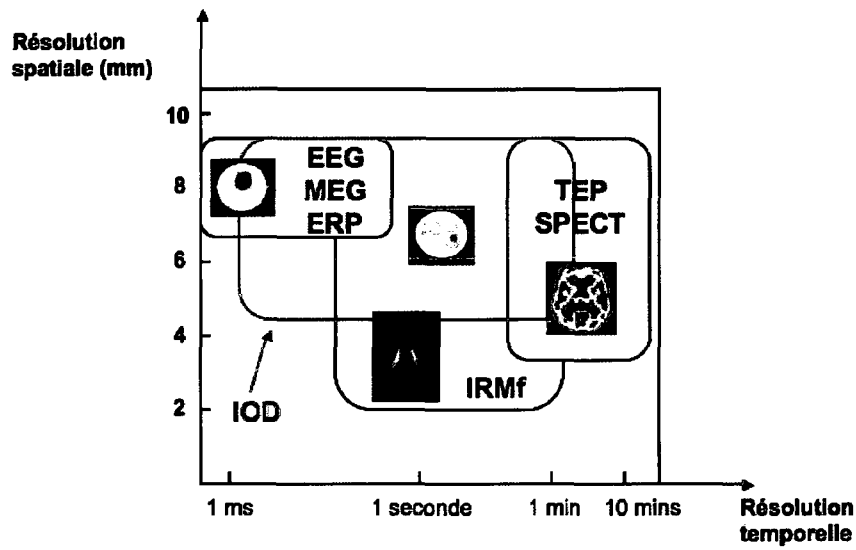


Figure 2.1 Comparaison des résolutions spatiales et temporelles pour différentes modalités d'imagerie cérébrale [Strangman et al. 2002b]. Ici, l'ERP ("event-related potential") est une forme d'EEG événementiel et la SPECT est une forme de PET appelée tomographie à émission monophotonique.

les changements du volume sanguin dans les régions cérébrales du cerveau grâce à la transmission de la lumière dans les tissus biologiques. Une fenêtre d'opportunité s'offre avec l'utilisation du spectre infrarouge grâce à une absorption amoindrie de la lumière à ces longueurs d'ondes. En effet, la lumière infrarouge se propageant dans un milieu est principalement absorbée par l'hémoglobine oxygénée (HbO_2 ou HbO) et désoxygénée (HbR ou Hb) et de façon moindre par l'eau et les lipides comme le montre la Figure 2.2. Quoique limitée, la fenêtre permissible est assez large pour permettre la différentiation des différentes molécules par spectroscopie. L'utilisation de plusieurs longueurs d'onde permet d'obtenir de l'information spectroscopique et ainsi de différencier les changements en concentrations d'oxy- et de déoxyhémoglobine et de leur somme, l'hémoglobine totale (HbT). De plus, il a été montré que HbT est proportionnelle au volume sanguin cérébral [Huppert et al. 2006a].

En enregistrant simultanément les données à l'aide de plusieurs longueurs d'ondes,

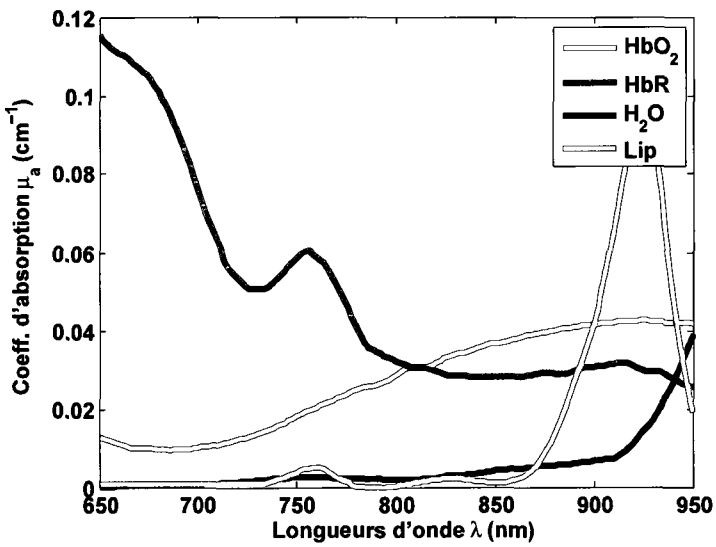
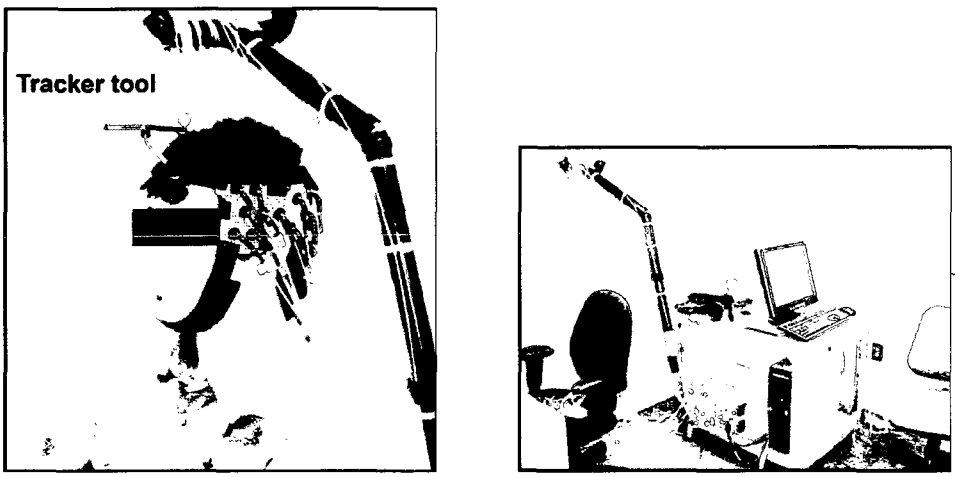


Figure 2.2 Coefficients d'absorption de certains chromophores (HbO_2, HbR, H_2O et lipides) en fonction de la longueur d'onde du spectre infrarouge (données expérimentales provenant de Takatani et Graham [1987], Hale et Querry [1973]). Dans cette fenêtre thérapeutique ($\lambda \in [650, 950]$), l'estimation des concentrations en hémoglobine est possible puisque ceux-ci sont dominants au niveau du spectre d'absorption.

l'imagerie optique diffuse peut mesurer des concentrations non hémodynamiques telles les lipides (Lip), l'eau (H_2O) et la protéine cytochrome-c-oxydase [Boas et al. 2004a]. Étant donné sa résolution temporelle très précise, il est aussi possible de détecter les gonflements cellulaires ayant lieu entre 50 et 200 millisecondes après la décharge neuronale. Ce type de signal, appelé *signal rapide* dans la littérature, est beaucoup plus difficile à détecter que l'hémodynamique : il représente un changement d'environ 0.01% du signal et doit être détecté avec un équipement électronique suffisamment sensible. Ce type de signal ne fera pas l'objet d'investigation dans cette thèse.

Les principaux avantages de l'IOD ne sont pas représentés en Figure 2.1. Entre autres, l'instrumentation, qui est non invasive, portable, à prix modeste, à basse puissance et peut même être robuste aux artéfacts de mouvements [Totaro et al. 1998]. Cette dernière caractéristique permet l'imagerie sur les nouveaux-nés, petits enfants ou même les personnes ayant des troubles moteurs sans l'injection d'un quelconque sédatif. La portabilité de l'équipement, comme le montre la Figure 2.3 et la rapidité à laquelle les données peuvent être générées permet l'imagerie à domicile ainsi que sur de longues périodes. Finalement, étant donné que le spectre de la lumière propagée dans les tissus se situe dans le proche infrarouge, donc non ionisante et non invasive pour le sang, il est possible de procéder à plus d'une acquisition optique sur le même sujet sur de courts intervalles.

La suite du chapitre décrit plus en détails l'imagerie optique diffuse et l'analyse de son signal. Une revue de littérature (section 2) sera suivie de la théorie de l'imagerie optique (sections 3, 4 et 5), en passant par les définitions des problèmes direct et inverse jusqu'à la physique du phénomène. La dernière partie (section 6) est consacrée à l'analyse du signal détecté par cette modalité d'imagerie. Les annexes I et II présentent des méthodes spécifiques d'analyse des mesures acquises en IOD qui exploitent la présence de signaux de sources physiologiques.



(a) (b)

Figure 2.3 (a) Exemple de configuration optique et d'outil de neuronavigation. (b) Appareil de propagation de lumière infrarouge et système d'acquisition de données (Techen CW5 Continuous Wave 32 canaux).

2 Revue de littérature

Les expériences de pionniers comme Millikan [1937] et Kelin [1925] ont permis de montrer que des changements dans les quantités hémodynamiques comme l'hémoglobine entraînaient des changements dans la lumière réfléchie. Beaucoup plus tard, dans les années 70 et 80, les travaux de Jöbsis [1977] sur la transillumination continue (CW pour "continuous wave") du sein ont attiré une brève attention sur la technique en introduisant des sources de lumière proche infrarouges (NIR pour "near infrared") [2].

Vers la fin des années 90 des revues sur l'"imagerie optique clinique" [Hebden et al. 1997, Arridge et Hebden 1997] résument l'*état de l'art* de l'imagerie optique

[2]Ces travaux ont sérieusement influencé les avancées en optique biomédicale, comme en font foi certains ouvrages dédiés aux travaux de Frans Jöbsis [Delpy et al. 2007, Piantadosi 2007, LaManna 2007].

médicale à cette époque. La première revue [Hebden et al. 1997] présente les aspects reliés à l'instrumentation et à l'expérimentation tandis que la seconde [Arridge et Hebden 1997] décrit la modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus ainsi que les méthodes de reconstruction d'images. On retrouve aussi la physique du transport de la lumière dans plusieurs travaux [Arridge 1999, Boas et al. 2001, Schweiger et al. 2003]. Certains auteurs discutent de plus en plus du potentiel que l'imagerie optique aurait au niveau clinique [Hoshi 2007, Hebden et Delpy 1997]. Par exemple, la NIRS a été appliquée à la prévention et au traitement d'attaques ou convulsions soudaines (crises) [Adelson et al. 1999, Buchheim et al. 2004, Sokol et al. 2000, Watanabe et al. 2000, 2002], pour la maladie d'Alzheimer [Fallgatter et al. 1997, Hanlon et al. 1999] et pour des troubles psychiatriques tels la schizophrénie [Takizawa et al. 2008, Fallgatter et Strik 2000, Kubota et al. 2005, Okada et al. 1996b, Suto et al. 2004] et la dépression [Kameyama et al. 2006, Matsuo et al. 2002, Suto et al. 2004]. De plus, la NIRS peut fournir un outil potentiel pour superviser la réhabilitation après un arrêt cardiaque [Chen et al. 2000, Liebert et al. 2005, Nemoto et al. 2000, Terborg et al. 2004] et permet d'étudier l'épilepsie chez les enfants [Gallagher et al. 2008] (voir aussi la revue sur l'imagerie optique des nouveaux-nés par Hebden [2003]).

On retrouve différentes façon de procéder à la propagation de la lumière diffuse dans les tissus biologiques. Par exemple, il existe les *systèmes temporels* (TD pour "time domain"). Brièvement, ces appareils permettent de récupérer une distribution temporelle photonique (TPSF pour "temporal point spread function") produite par une courte durée (quelques picosecondes) de lumière pulsée à travers les tissus. Par exemple, Ntziachristos et al. [1998], Pifferi et al. [2003] ont utilisé un système temporel pour effectuer la *transillumination* où les détecteurs et les sources sont positionnés de chaque côté d'une portion de tissu (e.g. le sein). Notons que la transillumination peut s'effectuer à partir de différents systèmes.

Une autre approche d'imagerie est la *tomographie optique* [3] et consiste à placer les sources et les détecteurs optiques à la surface du tissu dans le but de créer un ensemble de *canaux optiques* (paires source-détecteur) qui traversent le volume simultanément. Les images sont par la suite reconstruites selon différentes méthodes. Dans le cadre de la thèse, cette technique a été utilisée et les acquisitions de données optiques ont été réalisées sur un appareil *CW5* [4] construit au Massachusetts General Hospital (MGH). Ce système est basé sur le multiplexage fréquenciel, c'est-à-dire qu'il permet de reconnaître l'origine de chaque signal puisqu'une fréquence (ou une bande) spécifique est attribuée à chaque source. Par exemple, ce système possède 32 sources laser multiplexées en fréquence tel que $s_1 = 2.0$ kHz, $s_2 = 2.1$ kHz, $s_3 = 2.2$ kHz et ainsi de suite. Ces sources peuvent ensuite être distinguées entre elles en prenant la transformée de Fourier et en analysant les pics en fréquence. Ce système est également muni de 32 détecteurs utilisant des *photodiodes à avalanche.*

Parmi les autres types de systèmes optiques, les *systèmes fréquenciels* (FD pour "frequency domain") sont utilisés autant pour la *topographie optique*[5] [Franceschini et al. 2000] que pour la tomographie optique [Pogue et al. 2001]. Dans [Chance et al. 1998], les auteurs ont décrit la science et la technologie de la mesure de la phase pour la NIRS et l'imagerie optique. Certains systèmes possèdent les deux technologies. Par exemple, Culver et al. [2003b] ont construit un système hybride CW/FD pour la tomographie qui permet de bénéficier de la vitesse et du faible coût du CW combiné à la capacité à mesurer non seulement l'absorption (μ_a) mais aussi la diffusion (donné en fonction de la dispersion μ_s) à partir de l'amplitude et de la phase données par le système FD. La Figure 2.4 présente l'émission de

[3] La terminologie *imagerie optique* est également utilisée.

[4] Ce type d'appareil est également nommé *système DC* (DC pour "direct current").

[5] La topographie optique consiste en l'estimation des concentrations d'hémoglobine via l'absorption de la lumière basée sur la loi de Beer-Lambert présentée à la section 4.4. Les systèmes CW et FD peuvent également être utilisés pour cette application.

lumière selon les systèmes TD et FD.

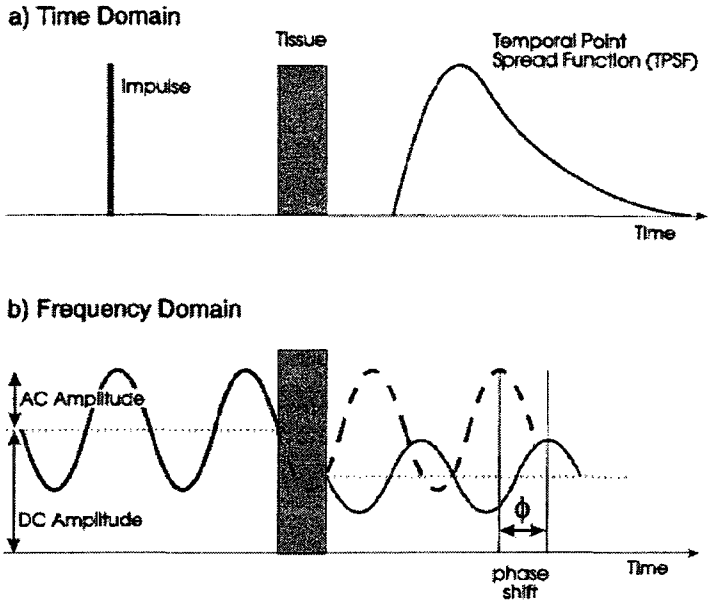


Figure 2.4 Propagation de la lumière dans un tissu hautement diffusant lorsque la source est (a) ponctuelle et (b) modulée en intensité (schéma provenant d'Hebden et al. [1997]).

Le choix optimal des longueurs d'ondes et son intervalle spectral ont fait l'objet de plusieurs travaux [Yamashita et al. 2001, Strangman et al. 2003, Boas et al. 2004a, Pifferi et al. 2003, Taroni et al. 2003]. Il existe des méthodes théoriques et expérimentales pour minimiser l'interférence ("cross-talk") entre l'estimation des concentrations en HbO_2 et HbR et contrôler le bruit et les erreurs systémiques dans les mesures [Uludag et al. 2004]. Les auteurs ont montré que le choix de longueurs d'ondes non optimales pouvaient non seulement causer de l'interférence dans les mesures mais également provoquer des modifications dans la forme des courbes temporelles estimées.

Depuis déjà un peu plus de deux décennies, l'imagerie optique diffuse ou la spectroscopie proche infrarouge progresse au sein des communautés scientifiques en tant que méthode d'imagerie fonctionnelle non invasive pour l'étude des comportements hémodynamiques associés à l'activité cérébrale [Boas et al. 2004a, Arridge 1999,

Gibson et al. 2005, Gratton et al. 2005, Villringer et Chance 1997]. Plusieurs études ont montré que l'activité cérébrale humaine pouvait être évaluée *indirectement* et surtout non invasivement [Chance et al. 1993, Hoshi et Tamura 1993, Gratton et al. 1995a, Maki et al. 1995]. Par exemple, plusieurs études ont porté sur le cortex moteur [Maki et al. 1995, Hirth et al. 1996, Gratton et al. 1995b, Obrig et al. 1997], le cortex visuel [Kato et al. 1993, Gratton et al. 1995a, Meek et al. 1995], chez le nouveau-né [Karen et al. 2008] et l'enfant prématuré [Roche-Labarbe et al. 2007], le cortex auditif [Hoshi et Tamura 1993], sur la performance de tâches cognitives et préfrontales [Chance et al. 1993, Kameyama et al. 2006, Nagamitsu et al. 2006, Okamoto et al. 2006] et sur le système de language [Sato et al. 1999]. Basée sur l'absorption et la diffusion de la lumière, l'imagerie optique diffuse permet de mesurer des changements dans (1) l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée, (2) le gaz carbonique (CO) et (3) le signal rapide, dont l'origine reste encore controversée [Boas et al. 2004b].

La popularité grandissante de l'imagerie optique diffuse est principalement due aux avantages qu'elle offre comparativement aux autres appareils fonctionnels comme le scanner IRM. Les appareils NIRS sont moins coûteux, plus petits et portables, permettant ainsi une plus grande liberté sur l'emplacement et le type d'étude à entreprendre. Une liste des principaux appareils disponibles sur le marché se trouve au Tableau 2.1. Les scanners NIRS sont également plus conviviaux et ergonomiques, beaucoup moins bruyants et non ionisants [6]. Étant donné que le sujet n'est pas confiné à être couché sur le dos dans le scanner, la NIRS facilite les études sur le cortex occipital, une région cérébrale difficile à atteindre dans le scanner IRM en raison de l'emplacement de l'antenne et du manque d'espace à l'intérieur. Cependant, la sensibilité aux fluctuations de type physiologique dans les signaux mesurés est plus importante qu'en IRMf. Malgré tout, l'imagerie optique diffuse regroupe

[6] Voir la norme Table D1: ANSI Z136.1 (Table 5) - MPE determination, *American National Standard for the Safe Use of Lasers*, ANSI Z136.1-1993, 4.6.2 Protective Eyewear, Table 4.

de plus en plus de chercheurs et laboratoires grâce aux différents avantages cités précédemment et se crée immanquablement une niche au sein de la communauté de neuroimagerie fonctionnelle.

Pour une revue complète et récente sur l'imagerie optique, le lecteur peut se référé à Obrig et Villringer [2003], Villringer et Chance [1997], Boas et al. [2004a], Strangman et al. [2002a], Villringer [1997a].

Tableau 2.1 Principaux constructeurs et appareils disponibles sur le marché pour l'IOD et la NIRS.

Constructeur	Appareil
Hamamatsu NIRO systems	NIRO
NIRx Medical technologies	Dynot
Hitachi Medical Corporation	ETG Optical Topography system
ISS Inc.	Imagent
Techen Inc.	NIRS et CW systems

3 Définition du problème

Typiquement, les signaux enregistrés lors d'une étude utilisant l'IOD proviennent des changements de l'absorption de la lumière dans les tissus biologiques. Les changements dans les concentrations d'hémoglobine induisent des changements dans la lumière mesurée à la surface du cuir chevelu. La présente section présente les aspects physiques et mathématiques des problèmes direct et inverse dans un contexte général lors d'une acquisition de mesures. Le lecteur peut se référer à des ouvrages académiques sur l'imagerie biomédicale [Webb 2003, Prince et Links 2006, Kak et Slaney 1988] et optique [Wang et Wu 2007].

Dans la plupart des techniques d'imagerie biomédicale, la *création d'une image* requiert la compréhension de la relation entre la sonde et le milieu, i.e. le *problème direct.* Il fait correspondre une mesure aux propriétés optiques du milieu. Une

fois que le problème direct est résolu et qu'une série de mesures a été prise, elles sont employées conjointement pour reconstruire une cartographie des propriétés optiques du milieu, i.e. le *problème inverse.*

3.1 Espaces fonctionnels

La tomographie optique diffuse constitue un exemple typique d'un problème inverse défini dans deux espaces de solutions indépendants $(\mathrm{X}^{(a)}, \mathrm{X}^{(b)})$ représentant les espaces des propriétés à reconstruire interagissant avec l'espace des sources Q, l'espace des solutions de l'équation G et les espaces de données $\mathrm{Y}^{\mathcal{M}_d}$ pour $d \in [1, \ldots, T]$. On note $\mathcal{G} : \mathrm{Q} \rightarrow \mathrm{G}$ la fonction de Green associée aux espaces de solutions $(\mathrm{X}^{(a)}, \mathrm{X}^{(b)})$ et $\mathcal{M}_d : \mathrm{G} \rightarrow \mathrm{Y}^{\mathcal{M}_d}$ les opérateurs de mesures. De plus,

$$\mathcal{P} : (\mathrm{X}^{(a)}, \mathrm{X}^{(b)}) \rightarrow \mathrm{Y}^{\mathcal{M}} \qquad \text{avec} \qquad \mathrm{Y}^{\mathcal{M}} \stackrel{\text{déf}}{=} \bigcup_{d=1}^{T} \mathrm{Y}^{\mathcal{M}_d},$$

désigne l'opérateur appliqué à partir de la solution vers les données sans passer par le biais des fonctions de Green. Finalement, l'opérateur $\mathcal{H}^{\mathcal{M}_d}$ peut être vu comme un opérateur Dirichlet-Neumann [Arridge 1999] et il agit au niveau des données $\mathcal{M}_d$, $d \in [1, \ldots, T]$. La Figure 2.5 montrent les interactions décrites précédemment entre les différents espaces.

Étant donné ce cadre fonctionnel, l'identification du problème de transport de photons basé sur l'équation de Boltzmann et celle du problème de diffusion découlant de la plus simple approximation non triviale en harmoniques sphériques [7] sont possibles. Dans ce problème, les propriétés optiques du milieu sont définies par

$$(a, b) \stackrel{\text{déf}}{=} (\mu_a, \mu_s),$$

[7] Voir l'Annexe III pour une brève description des harmoniques sphériques.

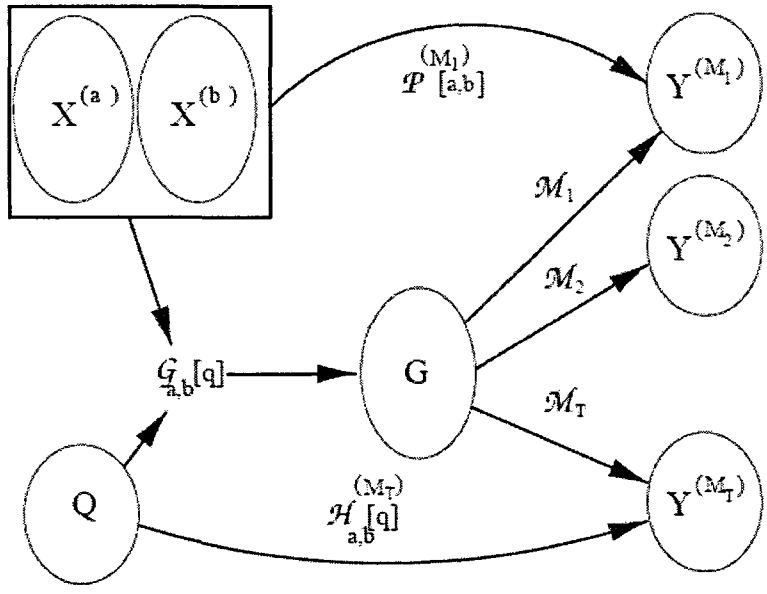


Figure 2.5 Espaces et opérateurs intervenant dans les définitions des problèmes direct et inverse en imagerie optique diffuse (schéma issue d'Arridge [1999]).

où μ_a est le *coefficient d'absorption* et μ_s le *coefficient de dispersion*. Dans le problème de diffusion, on pose $b \stackrel{\text{déf}}{=} \kappa$, le *coefficient de diffusion* (que l'on verra à la section 4.1). La propagation des photons peut alors se définir dans un contexte global par la définition suivante [8].

Définition 3.1 *Soit un sous-ensemble* $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ *non-vide et sa frontière notée* $\partial\Omega$. *Le* problème direct *lié au transport de photons est alors défini par*

Étant donné un ensemble de sources $\{q\} \in Q$ *définies sur la frontière* $\partial\Omega$ *et* $(a,b) \in (X^{(a)}(\Omega), X^{(b)}(\Omega))$, *calculer les mesures* $\{y\} \in Y^{\mathcal{M}}$ *définies sur* $\partial\Omega$. (3.1)

[8] Le problème de diffusion et le problème de Boltzmann se distinguent principalement par la description du milieu associé. En d'autres mots, le problème de Boltzmann décrit le transport de photons dans des milieux où les évènements photoniques se produisent à très petite échelle, de l'ordre du mm. Le problème de diffusion, quant à lui, consiste en une approximation raisonnable lorsque le domaine étudié se situe à l'ordre du cm. Ces deux problèmes seront décrits dans les prochaines sections.

À partir de la définition du problème direct, le problème inverse *est formulé par*

> *Étant donné un ensemble de sources* $\{q\} \in \mathrm{Q}$ *définies sur la frontière* $\partial\Omega$ *et les mesures* $\{y\} \in \mathrm{Y}^{\mathcal{M}}$ *définies sur* $\partial\Omega$, *retrouver* $(a, b) \in (\mathrm{X}^{(a)}(\Omega), \mathrm{X}^{(b)}(\Omega))$. (3.2)

Remarque 3.1 *Il peut être utile de préciser que pour l'exemple de l'imagerie optique diffuse cérébrale,* Ω *est considéré comme la tête entière et sa frontière* $\partial\Omega$, *le cuir chevelu et le visage. Les mesures* $\{y\}$ *sont donc bel et bien définies sur* $\partial\Omega$.

Considérons N_s sources et M_j mesures de positions $\boldsymbol{m}_{j,i} \in \partial\Omega$ pour la j-ième source avec $i = 1, \ldots, M_j$, donnant un nombre total de mesures distinctes

$$M_T = \sum_{j=1}^{N_s} M_j.$$

Le problème direct (3.1) est de nature non-linéaire et peut s'écrire sous la forme

$$\boldsymbol{y} = \mathcal{P}[a, b] \quad \Longleftrightarrow \quad \boldsymbol{y} = \mathcal{P}_j(\boldsymbol{m}_{j,i})[a, b] \quad \Longleftrightarrow \quad \boldsymbol{y} = \mathsf{A}\,\boldsymbol{x}$$

où $\mathsf{A} \overset{\text{déf}}{=} \mathcal{P}_j(\boldsymbol{m}_{j,i})$ est la *matrice de sensibilité* et $\boldsymbol{x} \overset{\text{déf}}{=} [a, b]$ est défini par les coefficients optiques du milieu [9]. La matrice A est aussi appelé l'*opérateur direct* et est spécifique aux longueurs d'ondes des lumières propagées. Elle est formée des profils de sensibilité des mesures pour chaque *paire source-détecteur*. Le problème inverse (3.2) est alors équivalent et s'écrit

$$\boldsymbol{x} = \mathsf{A}^{-1}\boldsymbol{y} \quad \Longleftrightarrow \quad \mathsf{A} \text{ est inversible}$$

[9] Cette dernière définition introduit un léger abus de notation puisque le vecteur $\boldsymbol{x}$ peut décrire l'absorption (a), la diffusion/dispersion (b) ou les deux (a, b). Le vecteur $\boldsymbol{x}$ est construit selon le problème à résourdre et l'information disponible.

où A^{-1} est l'*opérateur inverse* du problème. L'opérateur inverse est appliqué sur les mesures dans le but de reconstruire les coefficients optiques. La section 5 présente les techniques de résolution du problème inverse. Du point de vue mathématique, chacun des problèmes direct et inverse doit être défini dans des espaces fonctionnels permettant l'existence de solutions.

Remarque 3.2 *L'existence de bornes inférieure et supérieure strictement positives pour* (a, b) *est forcée en choisissant* $(\mathrm{X}^{(a)}(\Omega), \mathrm{X}^{(b)}(\Omega)) = (L^\infty(\Omega), L^\infty(\Omega))$. *C'est une façon de relaxer les hypothèses du problème. De plus, dans le problème de transport,* $\mathrm{G} = L^1(\Omega \times S^{n-1})$ *dans le domaine des fréquences et* $\mathrm{G} = L^1(\Omega \times S^{n-1} \times [0, T])$ *dans le domaine temporel. Par contre, dans le problème de diffusion, l'espace à utiliser reste* encore *une question non résolue et fait l'objet de recherches actuelles. Par ailleurs, il est habituellement conseillé de travailler avec* $\mathrm{G} = H^1(\Omega)$, $\mathrm{Q} = H^{\frac{1}{2}}(\Omega)$ *et* $\mathrm{Y} = H^{-\frac{1}{2}}(\Omega)$.

Ces espaces fonctionnels possèdent des caractéristiques qui satisfont les exigences des problèmes. On conclut la section par une brève définition.

Définition 3.2 *Étant donné un sous-ensemble* $\Omega \subset \mathbb{R}^{\mathrm{N}}$ *non-vide, un entier* $s \geq 0$ *et un nombre réel* $p \geq 1$, *les* espaces de Sobolev *sont définis par*

$$W^{s,p}(\Omega) \stackrel{déf}{=} \{f \in L^p(\Omega) : \partial^\alpha f \in L^p(\Omega), \forall \alpha, 0 \leq |\alpha| \leq s\},$$

où les dérivées de f *sont prises au sens des* distributions. *Voir Adams [1975] pour détails et prolongement de la définition dans le cas où* s *n'est pas un entier. La notation* $H^s(\Omega)$ *est utilisée lorsque* $p = 2$.

4 Problème direct

Le problème direct consiste à relever des mesures de l'intensité lumineuse sur la tête du sujet en connaissant la source lumineuse et en supposant les valeurs des coefficients d'absorption et de dispersion dans le milieu. La génération de ces mesures est décrite par le transport de photons dans le tissu et par la théorie de la diffusion.

4.1 Propagation de la lumière

Cette section présente les équations qui décrivent le transport des photons. Le lecteur est renvoyé aux revues de la théorie sur la propagation de la lumière dans des milieux hautement diffusants, principalement Arridge [1999], Arridge et Schweiger [1997], Boas et al. [1993], Okada et Delpy [2003a,b], les thèses de Boas [1996] et d'O'Leary [1996] et certains livres, par exemple Chandrasekhar [1960], Ishimaru [1978], Chance [1989], Wang et Wu [2007].

L'*équation de transport* de photons dans un milieu qui disperse et absorbe les photons est donnée par[10]

domaine temporel :

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

domaine fréquentiel :

$$\left(\frac{i\omega}{c} + \hat{\boldsymbol{s}}\cdot\nabla + \mu_t(\boldsymbol{r})\right)\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},\omega) = \mu_s(\boldsymbol{r})\int_{S^{n-1}}\Theta(\hat{\boldsymbol{s}}'\cdot\hat{\boldsymbol{s}})\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}}',\omega)\,\mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}}' + q(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},\omega), \tag{4.1}$$

où $\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},t)$ (resp. $\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},\omega)$) est la quantité de photons par unité de volume (*ray-*

[10]Cette équation est également appelée l'*équation de transport de Boltzmann* ou l'*équation du transport radiatif* (RTE).

onnement lumineux ou *radiance*) à la position $\boldsymbol{r}$, au temps t (resp. à la fréquence ω) voyageant dans la direction $\hat{\boldsymbol{s}}$. La fonction $\Theta(\hat{\boldsymbol{s}}', \hat{\boldsymbol{s}}) \stackrel{\text{déf}}{=} \Theta(\hat{\boldsymbol{s}}' \cdot \hat{\boldsymbol{s}})$ est la *fonction de phase normalisée* représentant la probabilité de dispersion des photons dans la direction $\hat{\boldsymbol{s}}$ à partir de la direction $\hat{\boldsymbol{s}}'$. De plus, c est la vitesse de la lumière et $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ est le *coefficient de transport* [11] où μ_s est le *coefficient de dispersion* [12] et μ_a le *coefficient d'absorption* [13]. Finalement, $q(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t)$ (resp. $q(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, \omega)$) est la distribution spatiale et angulaire de la source lumineuse.

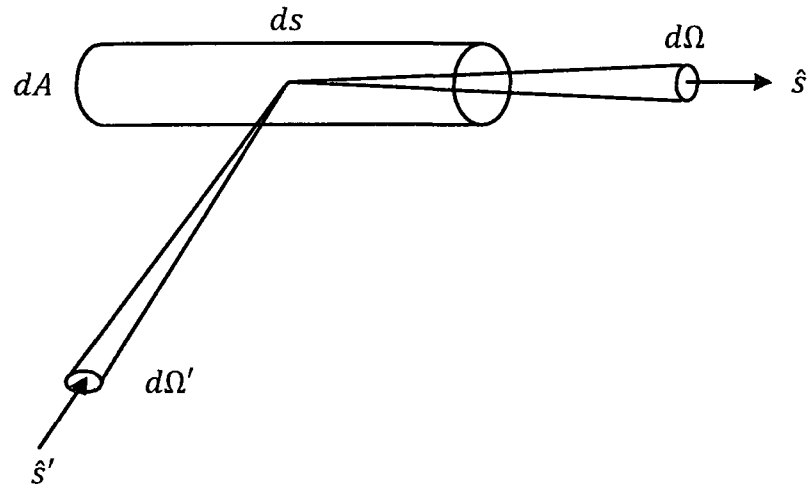


Figure 2.6 Élément cylindrique de volume stationnaire. Ici, ds est l'élément de longueur du cylindre le long de la direction de propagation $\hat{\boldsymbol{s}}$; dA est l'élément d'aire du cylindre perpendiculaire à $\hat{\boldsymbol{s}}$. dΩ et dΩ' sont les éléments d'angle solide autour des directions $\hat{\boldsymbol{s}}$ et $\hat{\boldsymbol{s}}'$ respectivement.

Remarque 4.1 *Tous ces phénomènes se produisent dans un élément cylindrique de volume stationnaire illustré à la Figure 2.6. L'équation de transport de Boltz-*

[11] Aussi appelé le *coefficient d'interaction totale.*

[12] Le coefficient de dispersion est défini par la probabilité de dispersion d'un photon dans un milieu par unité de longueur de distance parcourue (par unité infinitésimale de longueur de distance parcourue). Il prend la valeur représentative de 100 cm^{-1} dans un tissu biologique. Sa réciproque est appelée *parcours libre moyen.*

[13] Le coefficient d'absorption est défini par la probabilité de l'absorption d'un photon dans un milieu par unité de longueur. Il prend la valeur représentative de 0.1 cm^{-1} dans un tissu biologique. Sa réciproque est appelée la *parcours d'absorption moyen.*

mann est une équation de type conservative, i.e. qui suit les lois de la conservation d'énergie où la cohérence, la polarisation et la non linéarité sont négligées. Les contributions de chacun des membres de l'équation sont explicitées au Tableau 2.2. Notons aussi que les propriétés optiques du milieu sont invariantes en temps mais sont fonction de la position $\boldsymbol{r}$.

Tableau 2.2 Contributions associées au transport de photons de Boltzmann (4.1) dans le domaine temporel.

Contributions	Opérateur ou expression
Membre de gauche	
Taux de variation dans le temps	$c^{-1}\partial/\partial t$
Transmission directe (divergence)	$\hat{\boldsymbol{s}} \cdot \nabla$
Transport (absorption et dispersion)	$\mu_t(\boldsymbol{r})$
Membre de droite	
Dispersion	$\Theta(\hat{\boldsymbol{s}}' \cdot \hat{\boldsymbol{s}})$
Source lumineuse	$q(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t)$

Remarque 4.2 *Notons la relation*

$$\frac{\partial}{\partial t} \quad \Leftrightarrow \quad i\omega$$

dans l'équation (4.1) *pour passer du domaine temporel (par rapport au temps* t*) au domaine fréquentiel (par rapport à la fréquence* ω*).*

Deux phénomènes optiques peuvent être dérivés de l'équation de Boltzmann : l'*intensité lumineuse* ou la densité photonique [14] donnée par

$$\Phi(\boldsymbol{r}, t) = \int_{S^{n-1}} \varphi(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t)\, \mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}} \tag{4.2}$$

[14] Certains auteurs renvoient à la *fluence*.

et définie comme le flux énergétique par unité d'aire par unité de temps. Notons que cette quantité est maintenant invariante selon la direction du flux. Le *flux lumineux* ou le courant photonique, donné par

$$\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},t) = \int_{S^{n-1}} \hat{\boldsymbol{s}}\,\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},t)\,\mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}}. \tag{4.3}$$

est défini comme le flux énergétique net par unité d'aire par unité de temps. Le tableau 2.3 résume les différentes unités de mesure de chacune des quantités définies dans les équations (4.1), (4.2) et (4.3).

Tableau 2.3 Résumé des différentes quantités utilisées dans la formulation du problème ainsi que leur signification et leur unité de mesure (si applicable), où W (Watt), m (mètre) et sr (stéradian) est l'unité de l'angle solide unitaire.

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

En revenant sur la forme conservative brièvement introduite ci-haut, on remarque que le membre gauche de l'équation (4.1) représente la sortie des photons d'un élément différentiel $\mathrm{d}\boldsymbol{r}$ en position $\boldsymbol{r}$ d'angle solide $\hat{\boldsymbol{s}}$ au temps t tandis que le second terme du membre de droite représente les photons qui entrent dans ce petit élément. En fait, le terme

$$\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},t)$$

représente le taux de variation du rayonnement φ au temps t, i.e. la quantité de photons entrants dans l'élément $\mathrm{d}\boldsymbol{r} \overset{\text{déf}}{=} \mathrm{d}A\mathrm{d}s$ moins la quantité sortante. Le deuxième terme $\hat{\boldsymbol{s}}\cdot\nabla\varphi = \nabla\cdot\varphi\,\hat{\boldsymbol{s}}$ représente le flux de photons dans la direction $\hat{\boldsymbol{s}}$ et le terme $\mu_t\varphi$ explique le transport des photons dans l'élément $\mathrm{d}\boldsymbol{r}$, i.e. la dispersion μ_s combinée avec l'absorption μ_a des photons à la position $\boldsymbol{r}$. L'intégrale du côté

droit de l'équation (4.1)

$$\mu_s(\boldsymbol{r}) \int_{S^{n-1}} \Theta(\hat{\boldsymbol{s}}' \cdot \hat{\boldsymbol{s}})\, \varphi(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}', t)\, \mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}}' \tag{4.4}$$

est appelée le *terme de collisions*[15] et est relié aux évènements photoniques dispersifs. Il expose l'équilibre entre 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 situés à la position $\boldsymbol{r}$ sont dispersés à partir de toutes les directions $\hat{\boldsymbol{s}}'$ dans la direction $\hat{\boldsymbol{s}}$. Finalement, la fonction q du membre droit de l'équation représente la source lumineuse.

Les rayonnements lumineux qui ne dépendent pas du temps, i.e.

$$\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\varphi(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t) = 0$$

requièrent l'utilisation d'une source invariante en temps, e.g. un faisceau de lumière continue à puissance constante. Dans le cas d'une source lumineuse pulsée, il est encore possible d'obtenir un rayonnement qui ne dépend pas du temps en considérant l'intégration dans le temps des quantités physiques.

L'équation de Boltzmann est valide sous certaines hypothèses de transport. Les principales difficultés rencontrées dans la résolution de l'équation de Boltzmann non linéaire sont largement dues à la nature mathématique complexe du terme de collisions [Rouse et Simons 1978]). La forme détaillée de ce terme dépend de la nature précise du potentiel intermoléculaire, mais dans la majorité des cas, l'intégrande de ce terme a deux caractéristiques principales :

- la nature non linéaire particulière impliquée dans la fonction de distribution,

[15] On appelle également le terme de collisions, l'*opérateur de collisions* [Cercignani 1988].

- la forme conservative correspondante de certaines quantités physiques telle la masse, l'énergie et le moment, lors d'une collision.

Il est donc difficile d'obtenir des solutions analytiques de l'équation de Boltzmann et son implémentation numérique, par exemple par des méthodes de Monte Carlo, requiert des ressources informatiques importantes. Il a été montré qu'il n'existe des solutions que pour des cas de géométries simples, telles des géométries planes [Chandrasekhar 1960], des géométries sphériques [Aronson 1984] et dans d'autres cas spéciaux [Alexandrov et al. 1993]. Ces difficultés sont réduites lorsque l'on considère des techniques d'approximation.

4.2 Théorie de la diffusion

L'équation de Boltzmann est difficile à résoudre puisqu'elle fait intervenir plusieurs variables indépendantes. Habituellement, l'équation de Boltzmann est approchée via l'approximation de diffusion qui suppose que le rayonnement est pratiquement *isotropique* après quelques évènements dispersifs, lorsque l'on considère un milieu hautement diffusant, i.e. où $\mu_a \ll \mu_s$. Cette approximation requiert une décomposition en harmoniques sphériques des quantités intervenant dans l'équation du transport radiatif.

4.2.1 Décomposition en harmoniques sphériques

Une première méthode d'approximation consiste à développer les quantités de l'équation de transport (4.1) en base d'*harmoniques sphériques* définies par

$$Y_{\ell,m}(\hat{\boldsymbol{s}}) = Y_{\ell,m}(\theta,\phi) \stackrel{\text{déf}}{=} \left[\left(\frac{2\ell+1}{4\pi}\right)\frac{(\ell-|m|)!}{(\ell+|m|)!}\right]^{\frac{1}{2}} (-1)^{\frac{1}{2}(m+|m|)} P_\ell^{|m|}(\cos\theta) e^{im\phi}$$

où P_ℓ^m est le *polynôme de Legendre de première espèce* associé

$$P_\ell^m(x) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{(1-x^2)^{\frac{m}{2}}}{2^\ell \ell!} \frac{d^{m+\ell}}{dx^{m+\ell}} (x^2-1)^\ell \tag{4.5}$$

pour m, ℓ des entiers non négatifs. En utilisant les propriétés des harmoniques sphériques, on peut montrer que le terme de rayonnement et le terme de source de l'équation de Boltzmann temporelle (4.1) s'écrivent comme

$$\varphi(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t) = \sum_{\ell}^{\infty} \sum_{m=-\ell}^{\ell} \left(\frac{2\ell+1}{4\pi}\right)^{\frac{1}{2}} \psi_{\ell,m}(\boldsymbol{r}, t)\, Y_{\ell,m}(\hat{\boldsymbol{s}}) \tag{4.6}$$

$$q(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t) = \sum_{\ell}^{\infty} \sum_{m=-\ell}^{\ell} \left(\frac{2\ell+1}{4\pi}\right)^{\frac{1}{2}} q_{\ell,m}(\boldsymbol{r}, t)\, Y_{\ell,m}(\hat{\boldsymbol{s}}), \tag{4.7}$$

où $\psi_{\ell,m}$ et $q_{\ell,m}$ sont des *coefficients de développement* réels associés au polynôme de Legendre de première espèce P_ℓ^m défini par l'équation (4.5). On remarque que ces coefficients sont dépendants de la position dans l'espace $\boldsymbol{r}$ et du temps t. Le terme pour $\ell = 0$ et $m = 0$ dans (4.6) représente le cas isotropique tandis que les termes pour $\ell = 1$ et $m = 0, \pm 1$ représentent le cas anisotropique.

Notons également que le terme $\left(\frac{2\ell+1}{4\pi}\right)^{\frac{1}{2}}$ représente un facteur de normalisation. Il est introduit dans le but de simplifier certaines expressions. La fonction de phase $\Theta(\hat{\boldsymbol{s}}, \hat{\boldsymbol{s}})$ peut être développée en harmoniques sphériques en utilisant la *propriété d'addition* de l'Annexe III, i.e.

$$\begin{aligned} \Theta(\hat{\boldsymbol{s}}, \hat{\boldsymbol{s}}') &= \sum_{\ell}^{\infty} \left(\frac{2\ell+1}{4\pi}\right) \gamma_\ell\, P_\ell(\cos\theta) \\ &= \sum_{\ell}^{\infty} \sum_{m=-\ell}^{\ell} \gamma_\ell\, Y_{\ell,m}^*(\hat{\boldsymbol{s}}')\, Y_{\ell,m}(\hat{\boldsymbol{s}}), \end{aligned} \tag{4.8}$$

où γ_ℓ est un coefficient réel associé au polynôme de Legendre défini par l'équation (1.1) de l'Annexe III.

Lorsque $\ell = N$ dans les expressions (4.6), (4.7) et (4.8), l'approximation est connue sous le nom d'*approximation* P_N, tandis que le cas $\ell = 1$ consiste en l'*approximation de diffusion* également connue sous le nom d'*approximation* P_1.

4.2.2 Approximation de diffusion

Les harmoniques sphériques appropriées pour le cas $\ell = 1$ sont

$$\begin{aligned} Y_{0,0}(\theta,\phi) &= \frac{1}{\sqrt{4\pi}} & Y_{1,0}(\theta,\phi) &= \sqrt{\frac{3}{4\pi}}\cos\theta \\ Y_{1,-1}(\theta,\phi) &= \sqrt{\frac{3}{8\pi}}\sin\theta\, e^{-i\phi} & Y_{1,1}(\theta,\phi) &= -\sqrt{\frac{3}{8\pi}}\sin\theta\, e^{-i\phi} \end{aligned}$$

avec lesquelles les propriétés de *symmétrie* et d'*orthonormalité* ont été utilisées :

$$\begin{aligned} Y_{\ell,-m}(\theta,\phi) &= (-1)^m\, Y^*_{\ell,m}(\theta,\phi) \\ \int_{S^{n-1}} Y^*_{\ell,m}(\hat{\boldsymbol{s}})\, Y_{\ell',m'}(\hat{\boldsymbol{s}})\, \mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}} &= \delta_{\ell\ell',mm'}. \end{aligned} \tag{4.9}$$

Ici, $\delta_{\ell\ell',mm'}$ est la *fonction delta de Krönecker* qui est égale à 1 lorsque $\ell = \ell'$ et $m = m'$ et vaut 0 dans les autres cas. L'intégrale dans (4.9) renvoie à la définition du *produit scalaire* généralement utilisé dans L^2. En utilisant les décompositions en harmoniques sphériques (4.6), (4.7) et (4.8), l'intensité lumineuse Φ et le flux lumineux J des équations (4.2) et (4.3) deviennent

$$\begin{aligned} \Phi(\boldsymbol{r},t) &= \psi_{0,0}(\boldsymbol{r},t), \\ \boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},t) &= \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}}\left(\psi_{1,-1}(\boldsymbol{r},t) - \psi_{1,1}(\boldsymbol{r},t)\right) \\ \frac{1}{i\sqrt{2}}\left(\psi_{1,-1}(\boldsymbol{r},t) + \psi_{1,1}(\boldsymbol{r},t)\right) \\ \psi_{1,0}(\boldsymbol{r},t) \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

En remplaçant ces nouvelles expressions dans l'équation de Boltzmann temporelle (4.1), on a

$$\begin{aligned}\left(\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}+\mu_a(\boldsymbol{r})\right)\Phi(\boldsymbol{r},t)+\nabla\cdot\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},t)&=q_0(\boldsymbol{r},t),\\ \left(\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}+\frac{1}{3\kappa(\boldsymbol{r})}\right)\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},t)+\frac{1}{3}\nabla\Phi(\boldsymbol{r},t)&=q_1,\end{aligned} \tag{4.10}$$

en supposant que la source $q_0 \overset{\text{déf}}{=} q_{0,0}$ est isotropique [16] et que $\gamma_0 = 1$. Une dernière étape avant de construire l'équation de diffusion est de donner l'expression de deux autres coefficients. Le but est de regrouper des coefficients représentant des propriétés optiques et ainsi diminuer le nombre de variables dépendantes dans le modèle. On définit μ_s', le *coefficient de dispersion réduit* et κ le *coefficient de diffusion* par

$$\mu_s'(\boldsymbol{r}) \overset{\text{déf}}{=} (1-g)\,\mu_s(\boldsymbol{r}) \qquad \text{et} \qquad \kappa(\boldsymbol{r}) \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{3\left(\mu_a(\boldsymbol{r})+\mu_s'(\boldsymbol{r})\right)} \tag{4.11}$$

respectivement, avec g le *facteur d'anisotropie.* Notons que les nouveaux coefficients sont toujours dépendants de la position dans l'espace $\boldsymbol{r}$.

4.2.3 Équation de diffusion

La décomposition en harmoniques sphériques et l'approximation de diffusion ont permis de perdre la dépendance à la direction $\hat{\boldsymbol{s}}$. Le système d'équations (4.10) est fonction de deux quantités $\Phi(\boldsymbol{r},t)$ et $\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},t)$ et on est intéressé à construire une expression étant seulement fonction de la fluence $\Phi(\boldsymbol{r},t)$. En supposant que le taux de variation dans le temps du flux lumineux $\boldsymbol{J}$ soit nul (le lecteur est renvoyé à la

[16] Cette hypothèse est relativement forte puisqu'une source collimée peut être *approximativement* convertie en une source isotropique. Cependant, elle permet de perdre la dépendance sur la direction $\hat{\boldsymbol{s}}$.

loi de Fick) et que la source lumineuse q_1 soit de nature isotropique, i.e.

$$\frac{\partial \boldsymbol{J}}{\partial t} = 0 \quad \text{et} \quad q_1 = \int_{S^{n-1}} \hat{\boldsymbol{s}}\, q(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, \omega)\, \mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}} = 0,$$

la deuxième équation de (4.10) devient

$$\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r}, t) = -\kappa(\boldsymbol{r}) \nabla \Phi(\boldsymbol{r}, t). \tag{4.12}$$

Le signe négatif provient du fait que le flux lumineux est toujours défini le long du gradient négatif. La loi de Fick décrit la diffusion des photons dans un milieu diffusant. Cette loi ne décrit pas uniquement la diffusion des photons, mais aussi la diffusion d'un polluant dans l'air, la diffusion de l'encre dans l'eau et la diffusion de la chaleur dans un métal. En remplaçant (4.12) dans (4.10), on obtient

$$\boxed{\left(-\nabla \cdot \kappa(\boldsymbol{r})\, \nabla + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right) \Phi(\boldsymbol{r}, t) = S(\boldsymbol{r}, t)} \tag{4.13}$$

qui correspond à l'*équation de diffusion*. Si le coefficient d'absorption est nul, l'équation de diffusion est remplacée par l'équation de transfert de chaleur. Dans le cas où la diffusion est homogène (une simplification régulièrement utilisée), on trouve

$$\left(-\kappa \nabla^2 + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right) \Phi(\boldsymbol{r}, t) = \delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_{\mathrm{sct}}). \tag{4.14}$$

où $S(\boldsymbol{r}, t) = \delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_{\mathrm{sct}})$ est une source lumineuse ponctuelle située à $\boldsymbol{r} = \boldsymbol{r}_{\mathrm{sct}}$ avec $\boldsymbol{r}_{\mathrm{sct}}$, la *distance de dispersion* (environ 1 mm) sous la surface externe [Ishimaru 1978]. L'équation de diffusion est dépendante de seulement quatre facteurs en comparaison avec le modèle de Boltzmann qui dépendait de 6 variables. De plus, l'équation de diffusion ne dépend pas de μ_s et g indépendamment mais conjointement, les deux variables étant cachées dans le coefficient de dispersion réduit μ_s' de l'équation (4.11). Cette interaction est appelée la *relation de similarité* et est valide dans un milieu hautement diffusant sous l'hypothèse de départ ($\mu_a \ll \mu_s$).

Les deux hypothèses considérées dans le déroulement de l'approximation de diffusion, soit

(1) le développement en harmoniques sphériques limité à la première harmonique permettant de qualifier la radiance comme presqu'isotropique (ou omnidirectionnelle),

(2) le taux de variation dans le temps du flux lumineux égal à zéro permettant un élargissement temporaire de ce dernier par rapport au *temps de transport libre moyen*,

peuvent être réunies en une seule hypothèse, soit $\mu_a \ll \mu_s'$ puisque tous les photons diffusés doivent avoir subi un nombre suffisant d'évènements dispersifs avant d'être absorbés dans le milieu. L'addition de conditions frontières améliore la définition de l'équation de diffusion et est présentée à la prochaine section.

4.2.4 Conditions frontières

Lorsque le milieu ambiant (non diffusant) et le milieu de diffusion des photons sont les mêmes, ou possèdent des indices de réfraction égaux, on parle alors de *couplage d'indices de réfraction à la frontière.* Dans ce cas, il n'y pas de lumière qui peut se propager du milieu ambiant dans le milieu diffusant. Cette condition à la frontière peut être écrite par

$$\varphi(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t) = 0 \quad \text{pour} \quad \hat{\boldsymbol{s}} \cdot \hat{\boldsymbol{n}} < 0$$

où $\boldsymbol{r} \in \partial\Omega$ et $\hat{\boldsymbol{n}}$ est le *vecteur normal unitaire sortant* à l'interface de Ω, un milieu diffusant. L'équation de diffusion ne peut satisfaire cette condition frontière exactement et une condition équivalente peut s'écrire par

$$\int_{\hat{\boldsymbol{s}} \cdot \hat{\boldsymbol{n}} < 0} \hat{\boldsymbol{s}}\, \varphi(\boldsymbol{r}, \hat{\boldsymbol{s}}, t)\, \mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}} = 0 \tag{4.15}$$

signifiant que le flux lumineux directionnel *total* (i.e. dépendant d'une direction $\hat{\boldsymbol{s}}$) entrant dans le milieu diffusant est nul. Dans l'approximation de diffusion, cette condition frontière mène à la *condition de Robin*

$$\Phi(\boldsymbol{r},t) + 2\,\kappa\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi(\boldsymbol{r},t) = 0. \tag{4.16}$$

Lorsque les milieux ambiant et diffusant ont des indices de réfraction différents, on parle alors de *découplage d'indices de réfraction à la frontière* et la condition (4.15) doit être modifiée en considérant les réflections de la lumière à l'interface par l'égalité

$$\int_{\hat{\boldsymbol{s}}\cdot\hat{\boldsymbol{n}}<0} \hat{\boldsymbol{s}}\,\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},t)\,\mathrm{d}\hat{\boldsymbol{s}} = \int_{\hat{\boldsymbol{s}}\cdot\hat{\boldsymbol{n}}>0} R_F(\hat{\boldsymbol{s}}\cdot\hat{\boldsymbol{n}})\,\hat{\boldsymbol{s}}\,\varphi(\boldsymbol{r},\hat{\boldsymbol{s}},t)\,\mathrm{d}^2\hat{\boldsymbol{s}}$$

où R_F est la *réflexion de Fresnel* de la lumière à la frontière supposée non polarisée. Cette nouvelle condition mène alors à la condition

$$\Phi(\boldsymbol{r},t) + 2\,C_R\,\kappa\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi(\boldsymbol{r},t) = 0 \quad \text{avec} \quad C_R \overset{\text{déf}}{=} \frac{1+R_F}{1-R_F} \tag{4.17}$$

où $C_R \simeq 3.25$ est appelé le *terme de découplage* [Schweiger et al. 1995]. En combinant l'équation de diffusion (4.14) et sa condition de Robin (4.17), on obtient le système différentiel

$$\boxed{\begin{aligned} &\left(-\kappa\nabla^2 + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right)\Phi(\boldsymbol{r},t) = \delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}_{\text{sct}}) \\ &\Phi(\boldsymbol{r},t) + 2\,C_R\,\kappa\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi(\boldsymbol{r},t) = 0, \end{aligned}} \tag{4.18}$$

et ce dernier est suffisant pour définir le modèle du problème direct.

Remarque 4.3 *Indépendamment de la condition disant que μ_a ne soit pas beaucoup plus petit que μ_s', il y a deux problèmes majeurs lorsque l'on utilise l'approxima-*

tion de diffusion : les régions claires ou non diffusantes et les singularités. Si Ω est une région continue par morceaux, alors la condition frontière de l'équation de transport ne peut pas s'appliquer exactement à l'interface [Anikonov et al. 1998, Davison 1957]. Dans ce cas, on doit considérer des approximations d'ordre supérieur. Par exemple, Hielscher et al. [1995] ont utilisé une méthode numérique pour résoudre l'équation de transport dans le but de comparer la solution du problème direct avec l'approximation de diffusion dans un modèle continu par morceaux du cerveau.

L'autre problème, beaucoup plus sérieux, fait référence aux régions où il n'y a pas de diffusion. Quelques résultats sont donnés dans Davison [1957]. La plupart des solutions numériques de l'équation de transport, à l'exception des méthodes de Monte Carlo, ne peuvent s'ajuster à ce cas et des méthodes plus sophistiquées doivent être développées [Firbank et al. 1996, Okada et al. 1997].

4.2.5 Solution de l'équation de diffusion dans un milieu homogène infini

La solution de l'équation de diffusion (4.14) dans un milieu diffusant homogène et infini est donnée par

$$\Phi(\boldsymbol{r}, t) = \frac{c}{(4\pi\kappa ct)^{3/2}} \exp\left(-\frac{|\boldsymbol{r}|^2}{4\kappa ct} - \mu_a ct\right) \tag{4.19}$$

représentant la *réponse à l'impulsion* aussi appelée la *fonction de Green* associée à l'équation de diffusion. Le deuxième terme de la décroissance exponentielle $\exp(\mu_a ct)$ représente la contribution de la *loi de Beer*[17] par rapport au temps

[17]Brièvement, la loi de Beer est donnée par

$$\Phi(\boldsymbol{x}) = \Phi_0 \exp(-\mu_a \boldsymbol{x})$$

signifiant que la lumière est atténuée en fonction de la distance qu'elle parcourt dans un milieu uniquement absorbant selon une décroissance exponentielle. Ici, Φ_0 est l'intensité lumineuse à l'origine $\boldsymbol{x} = 0$.

d'absorption tandis que le premier terme représente l'élargissement du flux lumineux dû à la dispersion.

Remarque 4.4 *Notons également que la solution de l'équation de diffusion en milieu homogène et infini donnée par la fonction de Green* (4.19) *ne satisfait pas le* principe de causalité *puisque qu'elle ne prédit pas correctement une intensité lumineuse non nulle en* $t = 0^+$. *L'addition d'une dérivée seconde en temps corrige ce problème, et l'équation résultante est donnée par*

$$\left(-\nabla \cdot \kappa\nabla + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t} + 3\kappa\frac{1}{c^2}\frac{\partial^2}{\partial t^2}\right)\Phi(\boldsymbol{r},t) = S(\boldsymbol{r},t)$$

*connue sous le nom d'*équation de télégraphie.

La fonction de Green (4.19) jouit également de la propriété de *réciprocité*. Supposons une source lumineuse ponctuelle localisée en $\boldsymbol{r}'$ de maximum à t', alors l'équation de diffusion (4.14) devient

$$\left(-\kappa\nabla^2 + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right)\Phi(\boldsymbol{r},t;\boldsymbol{r}',t') = \delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')\delta(t-t')$$

et la solution prend alors la forme

$$\Phi(\boldsymbol{r},t;\boldsymbol{r}',t') = \frac{c}{(4\pi\kappa c|t-t'|)^{3/2}}\exp\left(-\frac{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'|^2}{4\kappa c|t-t'|} - \mu_a c|t-t'|\right) \quad \Longleftrightarrow \quad t > t'.$$

La réciprocité peut alors s'exprimer par le fait que la position de la source $\boldsymbol{r}'$ et la position de l'observation $\boldsymbol{r}$ sont interchangeables et donc indépendants du rôle de source ou détecteur. La valeur de la solution est alors la même si les points sont interchangés.

Dans le cas général, le *théorème de Green* fournit la solution de l'équation de diffusion. Définissons tout d'abord le cadre de travail. Soit $\mathcal{L}$ l'opérateur défini par

$$\mathcal{L} \stackrel{\text{déf}}{=} \nabla\Big(p(\boldsymbol{r})\,\nabla\Big) + q(\boldsymbol{r}) \quad \text{avec} \quad Du \stackrel{\text{déf}}{=} \alpha\, u + \beta \left.\frac{\partial u}{\partial \boldsymbol{n}}\right|_{\partial\Omega}$$

où D est l'opérateur des conditions frontières et soit $f(\boldsymbol{r})$ une fonction continue dans Ω.

Théorème 4.1 *Il existe une unique solution $u(\boldsymbol{r})$ qui satisfait*

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\,u &= f \\ Du &= 0 \end{aligned}$$

et elle donnée par

$$u(\boldsymbol{r}) = \int_\Omega G(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}')\, f(\boldsymbol{r}')\; d\boldsymbol{r}' \tag{4.20}$$

où $G(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}')$ est une fonction de Green *et satisfait les conditions suivantes :*

(1) $G(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}')$ est continue en $\boldsymbol{r}$ et $\boldsymbol{r}'$;

(2) Pour $\boldsymbol{r} \neq \boldsymbol{r}'$, $\mathcal{L}\,G(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}') = 0$;

(3) Pour $\boldsymbol{r}' \notin \partial\Omega$, $DG(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}') = 0$;

(4) La singularité du gradient doit satisfaire $\nabla G(\boldsymbol{r}'_{0^+},\boldsymbol{r}') - \nabla G(\boldsymbol{r}'_{0^-},\boldsymbol{r}') = 1/p(\boldsymbol{r})$;

(5) Symétrie (réciprocité) $G(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}') = G(\boldsymbol{r}',\boldsymbol{r})$.

Dans le cas de l'équation de diffusion, le théorème de Green permet d'écrire la distribution de l'intensité lumineuse $\Phi(\boldsymbol{r},t)$ comme

$$\Phi(\boldsymbol{r},t) = \int_0^t \int_0^\infty \Phi(\boldsymbol{r},t;\boldsymbol{r}',t')\, S(\boldsymbol{r}',t')\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}'\, \mathrm{d}t' \tag{4.21}$$

pour toute source $S(\boldsymbol{r}', t')$, représentant la superposition de réponses à l'impulsion pondérées par la distribution de la source, sous forme de convolution.

4.3 Approximations de la solution de l'équation de diffusion

Dans cette section, on présente deux approximations de la solution de l'équation de diffusion (4.21) pour résoudre le problème direct lors d'une perturbation des coefficients optiques dans un milieu homogène. Dans l'approximation de Born en section 4.3.1, la distribution de l'intensité lumineuse (i.e. la solution du système différentiel (4.18)) est donnée par la somme d'une quantité *incidente* (homogène) et d'une quantité *dispersée*. Dans le cas de l'approximation de Rytov (section 4.3.2), la solution est exprimée par le produit des deux quantités mentionnées ci-haut. Pour chacune d'entre elles, on suppose que l'objet à imager subit uniquement un changement dans l'absorption $\Delta\mu_a$. En effet, on pourrait supposer que l'objet en question subit également un changement au niveau du coefficient de dispersion $\Delta\mu_s'$, caché par un changement dans le coefficient de diffusion $\Delta\kappa$.

4.3.1 Approximation de Born du premier ordre

L'approximation de Born consiste à faire subir une perturbation au coefficient d'absorption telle que

$$\mu_a(\boldsymbol{r}) \stackrel{\text{déf}}{=} \mu_{a_0}(\boldsymbol{r}) + \Delta\mu_a(\boldsymbol{r}) \tag{4.22}$$

où $\mu_{a_0}(\boldsymbol{r})$ est le *coefficient d'absorption homogène* et $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})$ la perturbation du coefficient d'absorption dans le milieu. Soit $\Phi_0(\boldsymbol{r}, t)$ la solution de l'équation (4.18) pour le coefficient d'absorption homogène $\mu_{a_0}(\boldsymbol{r})$ et $\Phi(\boldsymbol{r}, t)$ l'intensité lumineuse solution du système différentiel pour $\mu_a(\boldsymbol{r})$ et la même source que le problème homogène. On peut alors écrire $\Phi(\boldsymbol{r}, t)$ comme la somme de l'intensité lumineuse

homogène et de l'intensité lumineuse *perturbée* telle que

$$\Phi(\boldsymbol{r},t) \stackrel{\text{déf}}{=} \Phi_0(\boldsymbol{r},t) + \Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t). \tag{4.23}$$

En remplaçant les perturbations (4.22) et (4.23) dans le système différentiel (4.18), on obtient

$$\begin{aligned}
&\left(-\kappa\nabla^2 + \mu_{a_0}(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right)\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) = -\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\Big(\Phi_0(\boldsymbol{r},t) + \Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t)\Big)\\
&\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) + 2\,C_R\,\kappa\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) = 0.
\end{aligned}$$

L'approximation de Born du premier ordre consiste donc à garder seulement le premier terme du développement et de négliger le terme $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\,\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t)$ qui est de l'ordre de $\mathcal{O}(\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})^2)$. L'hypothèse sous-jacente à cette approximation est de supposer que $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r}) \ll \mu_{a_0}(\boldsymbol{r})$ ce qui dans le cas de l'imagerie cérébrale est valide [18]. Ceci entraîne que $\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) \ll \Phi_0(\boldsymbol{r},t)$ et ainsi que $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\,\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) \sim \mathcal{O}(\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})^2)$. L'approximation de Born du premier ordre donne donc le système différentiel suivant

$$\begin{aligned}
&\left(-\kappa\nabla^2 + \mu_{a_0}(\boldsymbol{r}) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right)\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) = -\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\Phi_0(\boldsymbol{r},t)\\
&\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) + 2\,C_R\,\kappa\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t) = 0,
\end{aligned}$$

que l'on résout pour la perturbation dans l'intensité lumineuse $\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},t)$. On utilise le théorème de Green (4.20) en remplaçant $S(\boldsymbol{r},t) \stackrel{\text{déf}}{=} -\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\Phi_0(\boldsymbol{r},t)$ et en introduisant une source ponctuelle en $\boldsymbol{r}_s$, ce qui permet d'écrire la solution comme

$$\boxed{\Phi_\Delta(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}_s,t) = \int_0^t \int_\Omega G(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')\,\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\,\Phi_0(\boldsymbol{r}',\boldsymbol{r}_s,t')\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}'\,\mathrm{d}t'} \tag{4.24}$$

[18] Cette hypothèse permet, en d'autres termes de linéariser la solution de l'équation de diffusion. Une grande perturbation entraîne un problème direct non linéaire [Arridge 1999, Gibson et al. 2005].

ou dans le domaine des fréquences

$$\Phi_\Delta(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r}_s, \omega) = \int_\Omega G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}', \omega)\, \Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\, \Phi_0(\boldsymbol{r}', \boldsymbol{r}_s, \omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}'$$

avec la *fonction de Green* associée

$$G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s, \omega) = \frac{1}{4\pi\,|\,\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s\,|}\, e^{-\rho_0\,|\,\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s\,|} \quad \text{avec} \quad \rho_0 \stackrel{\text{déf}}{=} \sqrt{\frac{\mu_{a_0} + i\omega/c}{\kappa}}$$

solutionnant l'*équation de Helmholtz*

$$\nabla^2 G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s, \omega) - \rho_0^2\, G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s, \omega) = -\delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s). \tag{4.25}$$

L'interprétation physique de ce résultat peut être visualisée à la Figure 2.7. En effet, $\Phi_0(\boldsymbol{r}', \boldsymbol{r}_s)$ représente la propagation de la lumière à partir de la source jusqu'à l'endroit où la perturbation se produit. Par la suite, $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})\, \Phi_0(\boldsymbol{r}', \boldsymbol{r}_s)$ devient la nouvelle source de la prochaine propagation et cette propagation est décrite par $G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}')$ jusqu'au détecteur.

Remarque 4.5 *Il est important de noter ici que* $\Phi_0(\boldsymbol{r}', \boldsymbol{r}_s)$ *et* $G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}')$ *ont la même structure, i.e.*

$$\Phi_0(\boldsymbol{r}', \boldsymbol{r}_s) = \frac{1}{4\pi\,|\,\boldsymbol{r}' - \boldsymbol{r}_s\,|\,\kappa}\, e^{-\rho_0\,|\,\boldsymbol{r}' - \boldsymbol{r}_s\,|} \quad \textit{avec} \quad \rho_0 \stackrel{\text{déf}}{=} \sqrt{\frac{\mu_{a_0} + i\omega/c}{\kappa}},$$

puisque l'équation de diffusion (4.13) *est équivalente à l'équation d'Helmholtz* (4.25) *dans un milieu homogène au moins* C^1 *et peut s'écrire*

$$\nabla^2 \Phi_0(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s, \omega) - \rho_0^2\, \Phi_0(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s, \omega) = -\frac{\delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s)}{\kappa}. \tag{4.26}$$

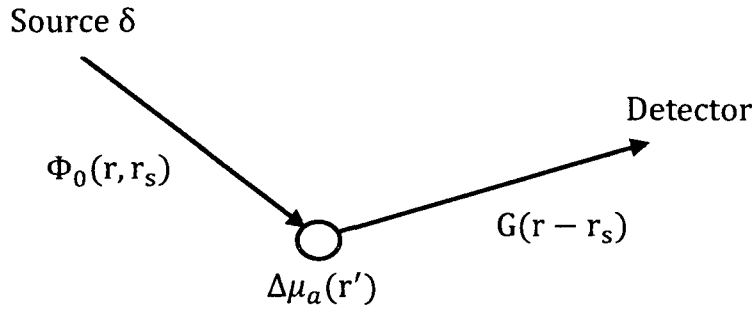


Figure 2.7 Interprétation physique du théorème de Green.

4.3.2 Approximation de Rytov du premier ordre

L'approximation de Rytov du premier ordre pour résoudre le système différentiel (4.18) dans le domaine temporel consiste à poser

$$\Phi(\boldsymbol{r}, t) \stackrel{\text{déf}}{=} \Phi_0(\boldsymbol{r}, t)\, e^{-\Phi_\Delta(\boldsymbol{r}, t)}.$$

Les hypothèses sont légèrement différentes [Kak et Slaney 1988]. Suivant la même logique que pour l'approximation de Born, le système différentiel (4.18) devient alors

$$\left(-\kappa\nabla^2 + \mu_{a_0} + \Delta\mu_a(r) + \frac{i\omega}{c}\right)\left(\Phi_0(\boldsymbol{r}, t)\, e^{-\Phi_\Delta(\boldsymbol{r}, t)}\right) = \delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s)$$
$$\Phi_0(\boldsymbol{r}, t)\, e^{-\Phi_\Delta(\boldsymbol{r}, t)} + 2C_R\, \kappa \frac{\partial}{\partial n}\left(\Phi_0(\boldsymbol{r}, t)\, e^{-\Phi_\Delta(\boldsymbol{r}, t)}\right) = 0.$$

Après quelques manipulations de calcul différentiel (le lecteur est renvoyé à Kak et Slaney [1988] pour le développement complet), l'élimination des termes d'ordres supérieurs à 1 et en posant $\boldsymbol{r}_s$ la position d'une source et $\boldsymbol{r}_d$ la position d'un détecteur, l'*approximation de Rytov du premier ordre* s'écrit

$$\boxed{\Phi_\Delta(r_s, r_d, t) = \frac{1}{\Phi_0(r_s, r_d)} \int_0^t \int_\Omega \frac{\Delta\mu_a(\boldsymbol{r})}{\kappa}\, G(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_d, t')\, \Phi_0(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r}_s, t')\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}\, \mathrm{d}t'.} \quad (4.27)$$

Ce résultat survient en supposant que

$$(\nabla\Phi_\Delta(\boldsymbol{r}))^2 \ll \Delta\mu_a(\boldsymbol{r})$$

et ne nécessite pas que la perturbation du coefficient d'absorption soit beaucoup plus petite que le coefficient d'absorption homogène. Cependant il est possible de montrer que l'approximation de Rytov est équivalente à l'approximation de Born lorsque $\Delta\mu_a(\boldsymbol{r}) \ll \mu_{a_0}(\boldsymbol{r})$ [Kak et Slaney 1988].

4.4 Spectroscopie proche infrarouge (NIRS)

Lorsque l'activité cérébrale augmente lors de l'exécution d'une tâche, les changements dans l'absorption de la lumière dans le tissu proviennent des changements fonctionnels dans les concentrations en oxy- et désoxyhémoglobine. Étant donné les changements dans l'absorption $\Delta\mu_a$, on est intéressé à connaître les changements dans les concentrations d'hémoglobines $\Delta C_{\mathrm{HbO_2}}$ et ΔC_{HbR}. La *loi de Beer-Lambert* décrit l'absorption optique dans un certain *chromophore* [19], ce dernier étant la substance traversée par la lumière. L'intensité lumineuse détectée Φ dépend de l'intensité lumineuse au temps initial Φ_0 (où l'*intensité d'illumination*), le coefficient d'absorption μ_a (qui à son tour dépend de la concentration du chromophore visé C) et du parcours emprunté par la lumière L de la source vers le détecteur selon une loi de puissance décroissante donnée par

$$\Phi = \Phi_0\, e^{-\mu_a L}. \tag{4.28}$$

Le coefficient d'absorption est fonction de la longueur d'onde et est proportionnel aux concentrations des différents chromophores dans le milieu. Dans la fenêtre

[19] Le chromophore est la substance ou la molécule qui absorbe la lumière en fonction de la longueur d'onde utilisée.

thérapeutique de la lumière infrarouge ($\lambda \in [650, 950]$ nm) l'hémoglobine oxygénée (HbO_2) et désoxygénée (HbR) sont les principaux chromophores (revenir à la Figure 2.2). Le coefficient d'absorption peut alors s'écrire

$$\mu_a(\lambda) = \xi^{\lambda}_{\mathrm{HbO_2}} C_{\mathrm{HbO_2}} + \xi^{\lambda}_{\mathrm{HbR}} C_{\mathrm{HbR}}$$

où λ est la longueur d'onde de la lumière et ξ les coefficients d'extinction associés aux chromophores et dépendants de la longueur d'onde [20].

Les changements dans l'intensité lumineuse, notés ΔOD ("delta optical density") peuvent être calculés à partir des changements dans le coefficient d'absorption avec $\Delta\mu_a \ll \mu_a$, et à partir de l'équation (4.28) on obtient

$$\Phi_\Delta = \Delta\mathrm{OD} \stackrel{\text{déf}}{=} -\ln\left(\frac{\Phi(t,\lambda)}{\Phi_0(\lambda)}\right) = \Delta\mu_a(t,\lambda)\, L(\lambda)$$

où $L(\lambda)$ est le *parcours effectif moyen* de la lumière qui traverse le tissu et subit la perturbation $\Delta\mu_a(t,\lambda)$ [Cope et Delpy 1988, Delpy et al. 1988]. Dans le cas où les changements d'absorption temporels sont petits $\Delta\mu_a \ll \mu_a$, le parcours effectif moyen est indépendant du temps et n'est pas modifié par la perturbation. Cette approximation, qui est supposée vraie pour une activité cérébrale modérée, compte pour seulement un petit pourcentage (de l'ordre du micromolaire) et représente une très petite perturbation du milieu homogène. Par rapport à la précision des mesures que l'on peut prendre en imagerie optique, il est justifié de négliger cet effet et de prendre le chemin effectif moyen $L(\lambda)$ pour la majorité des études fonctionnelles. Les changements dans l'intensité lumineuse Φ_Δ mesurés à chacune des longueurs d'ondes sont donnés par la *loi de Beer-Lambert modifiée* (MBLL) [Cope et Delpy

[20] Depuis plusieurs années les chercheurs procèdent à des mesures des coefficients d'extinction des différents chromophores, tels HbO_2 et HbR mais aussi les lipides, l'eau et certaines molécules comme la cytochrome oxydase [Uludag et al. 2002, Wobst et al. 2001, Wray et al. 1988]. Les méthodes de spectroscopie doivent évidemment être très précises et non invasives. Le lecteur est renvoyé sur le site internet de Scott Prahl qui en consacre un historique détaillé [Prahl 1998].

1988, Kocsis et al. 2006, Sassaroli et Fantini 2004]

$$\Phi_{\Delta}^{\ell}(t,\lambda) \stackrel{\text{déf}}{=} \sum_{i} L^{i,\ell}(\lambda)\, \Delta\mu_a^i(t,\lambda), \tag{4.29}$$

pour un changement dans le coefficient d'absorption $\Delta\mu_a^i$. Ici $L^{i,\ell}$ est le parcours effectif moyen de la lumière dans le tissu dans le $i^{\text{ième}}$ voxel pour la $\ell^{\text{ième}}$ mesure (paire source-détecteur) [Arridge et al. 1992, Delpy et al. 1988] et défini par

$$L^{i,\ell} \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{\Phi_0(\boldsymbol{r}_s^j, \boldsymbol{r}_d^k)}\, G(\boldsymbol{r}_s^j, \boldsymbol{r}^i)\, \Phi_0(\boldsymbol{r}^i, \boldsymbol{r}_d^k),$$

où $\boldsymbol{r}_s^j$ et $\boldsymbol{r}_d^k$ sont les positions des sources et des détecteurs respectivement, Φ_0 et G sont les distributions de l'intensité lumineuse pour la source et le détecteur présentées à l'équation (4.27).

En observant la solution de l'équation de diffusion (4.27) et les changements dans l'intensité lumineuse donnés par la MBLL (4.29), on constate que la seule différence est que l'approximation de Rytov du premier ordre (méthode des perturbations) prend en considération la diffusion κ tandis que la MBLL est strictement valide dans des milieux sans dispersion (revu dans Kocsis et al. [2006], Sassaroli et Fantini [2004]). Évidemment, ce n'est pas le cas pour les milieux hautement diffusants comme la tête. Une façon d'inclure les effets de la dispersion optique lors de la propagation de la lumière entre la source et le détecteur est de multiplier (4.29) par un *facteur différentiel de parcours* D_{dpf} de la lumière. Cette variante de la MBLL est basée sur le fait que l'atténuation de l'intensité due à la dispersion est constante et s'écrit

$$\Phi_{\Delta}^{\ell}(t,\lambda) \stackrel{\text{déf}}{=} \sum_{i} L^{i,\ell}(\lambda)\, \Delta\mu_a^i(t,\lambda)\, D_{\text{dpf}}^{\ell}(\lambda), \tag{4.30}$$

avec D_{dpf} qui dépend de la longueur d'onde, de la mesure (principalement la dis-

tance entre la source et le détecteur) [Boas et al. 2004b, Kocsis et al. 2006, Sassaroli et Fantini 2004, Strangman et al. 2003, Essenpreis et al. 1993] et de l'âge du sujet [Duncan et al. 1995]. La quantification des changements absolus d'hémoglobine dépend de la connaissance du facteur différentiel de parcours et des *effets de volume partiel* provenant de la fraction de la lumière qui n'atteindra jamais le cortex [Boas et al. 2001, Hoshi 2003]. En effet, la plupart des appareils de CW basée sur la NIRS ne fournissent pas ces informations et plusieurs groupes ont publié différentes valeurs des facteurs de parcours [Delpy et al. 1988, Huppert et al. 2006a, Kohl et al. 1998, Strangman et al. 2003, Sato et al. 2004, Uludag et al. 2004, Yamashita et al. 2001]. Évidemment, l'incertitude sur les valeurs de ces facteurs limite la quantification des concentrations absolues mesurées par la NIRS. De plus, le problème direct posé pour un milieu homogène n'est pas réaliste. En effet, les tissus inclus dans la tête (généralement, le cuir chevelu, le crâne, le CSF et les cortex gris et blanc) n'ont pas les mêmes propriétés optiques, qui dépendent à leur tour de la longueur d'onde. Cette hypothèse d'homogénéité entraîne des erreurs d'interférences ("cross-talk") lors de la séparation des estimations des concentrations en HbO_2 et HbR [Boas et al. 2004b, Strangman et al. 2003]. Toutefois, ces erreurs d'interférence peuvent être minimisées par un choix *optimal* de la paire de longueurs d'ondes et de la distance entre les sources et les détecteurs [Boas et al. 2004b, Sato et al. 2004, Strangman et al. 2003].

Le but principal de cette thèse est de définir le problème direct de façon à améliorer la quantification des images reconstruites. Sous forme matricielle l'équation (4.27) ou (4.30) s'écrit

$$\boldsymbol{y} = \mathsf{A}\,\boldsymbol{x} \quad \Longleftrightarrow \quad \begin{cases} \boldsymbol{y} \overset{\text{déf}}{=} \Phi^{\ell}_{\Delta}(t,\lambda) & \forall \ell \in [1,\ldots,N_{\ell}] \\ \boldsymbol{x} \overset{\text{déf}}{=} \Delta\mu^{i}_{a}(t,\lambda) & \forall i \in [1,\ldots,N_{\text{vox}}] \\ \mathsf{A} \overset{\text{déf}}{=} L^{i,\ell}(\lambda)\, D^{\ell}_{\text{dpf}}(\lambda) & [N_{\ell} \times N_{\text{vox}}] \end{cases} \tag{4.31}$$

avec N_ℓ le nombre de mesures total, N_{vox} le nombre de voxels dans Ω et A la *matrice de sensibilité* illustrée à la Figure 2.8. Elle est formée des profils de sensibilité de chacune des paires source-détecteur (mesures). Étant donné la définition de ce système matriciel (i.e. le problème direct), la reconstruction d'images peut alors être effectuée en inversant la matrice A.

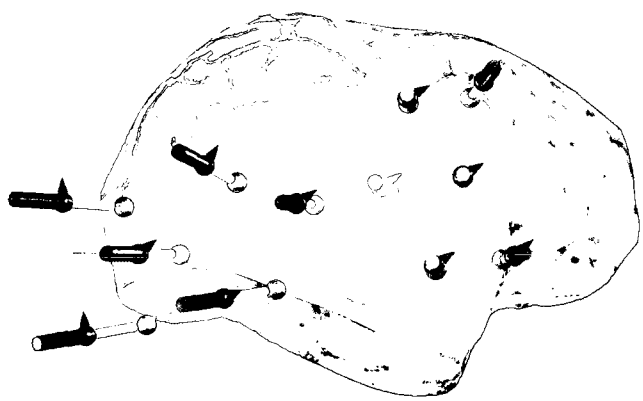


Figure 2.8 Matrice de sensibilité calculée pour une source particulière (tige et boule jaune) et recalée sur une interpolation du cortex. La sensibilité augmente du bleu au rouge (provenant de Dehaes et al. [2007a]).

5 Problème inverse

Cette section fournit la théorie et des méthodes pour effectuer la reconstruction de $\Delta\mu_a$ à l'aide des mesures $\boldsymbol{y}$ et de l'inverse de la matrice de sensibilité A^{-1}, si et seulement si elle existe. On parle alors de *problème inverse*. Cependant, le problème inverse est mal posé et sous-déterminé puisqu'il y a beaucoup plus d'inconnues ($\Delta\mu_a^i$ pour chaque voxel) que de mesures ($\boldsymbol{y}$) [Arridge 1999, Arridge et Schweiger 1997]. La matrice de sensibilité A ne peut, en pratique, être inversée directement. Il existe plusieurs méthodes de reconstruction, et le choix de la méthode dépend de la complexité et du temps de calcul pour estimer la matrice A^{-1}. Ce domaine de recherche est très actif (résumé au Tableau 2.4 et revu dans Arridge [1999], Arridge et Schweiger [1997], Arridge et al. [1991], Gibson et al. [2005], Boas et al. [2004b]).

Tableau 2.4 Méthodes de reconstruction en imagerie, imagerie optique diffuse et NIRS avec quelques références.

Méthodes	Références
Imagerie	
Tomographie de diffraction	[Cheng et Boas 1998, Li et al. 1997]
Perturbation	[Arridge 1995, Barbour et al. 1995]
Développement de Taylor	[Jiang et al. 1996, Paulsen et Jiang 1995]
Gradient conjugué	[Arridge et Schweiger 1998]
Système elliptique	[Gryazin et al. 1999, Klibanov et al. 1997]
Bayesienne	[Barnett et al. 2003, Dougherty et al. 1999]
IOD et NIRS	
Plan semi-infini	[Kienle et Patterson 1997a]
Rétro-projection	[Franceschini et al. 2000, Maki et al. 1995]
Perturbation	[Arridge 1999]
GMRES	[Sikora et al. 2006]

Une méthode habituelle pour inverser le problème direct réside dans l'*inversion de Tikhonov régularisée* qui consiste à régulariser l'inverse de A par l'ajout d'un paramètre de lissage. L'estimation des changements dans le coefficient d'absorption $\hat{\boldsymbol{x}}$ est donnée par

$$\hat{\boldsymbol{x}} = \left(\mathsf{A}^T\mathsf{A} + \alpha\,\mathsf{I}\right)^{-1}\mathsf{A}^T\,\boldsymbol{y} \quad \Longleftrightarrow \quad ||\,\boldsymbol{y} - \mathsf{A}\,\boldsymbol{x}\,||^2 + \alpha||\,\boldsymbol{x}\,||^2 = 0.$$

où I est la matrice identité. Cette matrice peut également être pondérée par une valeur α, comme la plus grande valeur propre de la matrice de covariance de A [Boas et al. 2004b]. Cette expression provient entre autres de la minimisation de la norme au carré.

Habituellement, la solution du problème inverse en imagerie optique diffuse n'est pas unique à cause de l'inégalité entre le nombre d'inconnus et le nombre de mesures. Une méthode pour améliorer la reconstruction des images est d'incorporer des informations *a priori* de type fonctionnel ou anatomique tels que des images IRM qui possèdent une résolution spatiale supérieure [Barbour et al. 1995, Boas

et Dale 2005, Pogue et Paulsen 1998]. Cette technique est utilisée au Chapitre 6 pour la segmentation des différents tissus et la création de surfaces ou de volumes. Actuellement, il n'existe pas de méthode permettant l'estimation des concentrations d'hémoglobine de façon quantitative et ayant une sensibilité moindre aux erreurs de volume partiel.

6 Méthodes d'analyse en imagerie optique diffuse

Les méthodes d'analyse du signal en imagerie optique sont principalement basées sur l'analyse spatiale et temporelle du signal et sur la détection des changements (fluctuations) dans le signal. L'analyse des données NIRS peut s'effectuer sous forme de moyennage de courbes temporelles filtrées et les statistiques sont par la suite produites à l'aide de tests de Student sur les intégrales par exemple (section 6.3). Le cadre d'analyse habituellement utilisé est le *modèle linéaire généralisé* (GLM pour "general linear model") et les hypothèses et la méthodologie sont sensiblement les mêmes que pour l'IRM fonctionnelle (revu dans Friston et al. [1995], Worsley et Friston [1995], Friston et al. [2005] et développé en optique dans Koh et al. [2007]). Notons cependant que seulement quelques études en NIRS [Lina et al. 2008, Matteau-Pelletier et al. 2008, Cohen-Adad et al. 2007, Koh et al. 2007, Plichta et al. 2007, Cheng et Chen 2006, Schroeter et al. 2004] ont utilisé le concept du GLM pour l'analyse des données (section 6.4). L'hypothèse principale du GLM est basée sur la linéarité des changements biologiques intervenant lors d'une activité cérébrale. Le GLM est employé pour un protocole expérimental utilisant une série de stimulations disposées aléatoirement dans le temps tandis que l'analyse par moyennage peut s'effectuer lorsque les stimulations sont séparées par une condition de repos de même durée.

Les sections 6.1 et 6.2 introduisent les motivations pour lesquelles des méthodes

d'analyse de signaux optiques ont été développées dans cet ouvrage. En particulier, les annexes I et II présentent deux contributions spécifiques [Lina et al. 2008, Matteau-Pelletier et al. 2008] associées à un objectif général de cette thèse, i.e. la compréhension des signaux détectés en imagerie optique diffuse.

6.1 Sources de bruit

En plus des erreurs d'interférences et de parcours effectif moyen mentionnées précédemment, il existe plusieurs sources de bruits physiologiques (aussi appelés bruits *systémiques*) contribuant au signal détecté en optique. Celles-ci réduisent la sensibilité à la détection d'activité cérébrale et affaiblissent la quantification des concentrations d'hémoglobines estimées. Il est alors impératif de construire une méthodologie permettant de retrouver les signaux reliés à l'activité cérébrale. Cette "sursensibilité" provient entre autres du passage de la lumière dans les régions extracérébrales tels le cuir chevelu, le crâne et le CSF résultant en une absorption de celle-ci à l'intérieur de ces régions. Cependant, ces signaux physiologiques ne sont pas uniquement des bruits qui contaminent le signal optique car ils sont effectivement utilisés dans des études portant sur l'autorégulation ou les vaisseaux sanguins cérébraux. Dans cette section, nous décrivons les principales sources de bruit enregistrées dans les données optiques. Il existe trois principaux types de bruit en imagerie optique, soit de source *instrumentale*, *expérimentale* ou *physiologique*.

6.1.1 Source instrumentale

Le bruit instrumental provient principalement de l'équipement d'instrumentation optique (dans le notre cas, le CW5 de TechEn), des ordinateurs à proximité et du matériel informatique. Puisque les instruments en NIRS échantillonnent les signaux à des taux beaucoup plus rapides que la réponse hémodynamique, les

signaux de hautes fréquences sont surtout ceux provenant de l'instrumentation. Habituellement, les bruits instrumentaux de hautes fréquences sont dissociés à l'aide d'un filtre passe-bas ou par moyennage sur le nombre de mesures. Ces bruits sont pratiquement négligeables et sont beaucoup plus facilement séparables que les sources de bruits physiologiques.

6.1.2 Source expérimentale

Les bruits expérimentaux sont principalement liés aux erreurs ou évènements ayant lieu lors une acquisition de données. Entre autres, ils peuvent être générés par un mouvement du sujet, par exemple lorsqu'il se déplace ou lorsqu'il parle de façon volontaire ou involontaire. D'autres types d'erreurs peuvent également être provoquées par l'opérateur ou le chercheur qui procède à l'acquisition. Par exemple, le choix des positions et distances des sources et des détecteurs sur le casque optique peut avoir de lourdes répercussions sur le signal détecté. Comme on l'a mentionné plus haut, la distance entre la source et le détecteur est reliée à l'intensité du signal détecté et à sa provenance. Plus la distance est grande, plus la lumière se propage profondément mais moindre est l'intensité du signal à la sortie (voir Figure 2.9). De la même manière, plus la distance est petite, et plus la lumière reste en surface du cortex et plus l'intensité du signal détecté est importante. Le positionnement du casque optique peut aussi être problématique. En effet, les sources et les détecteurs optiques doivent épouser le cuir chevelu du sujet de façon à optimiser la quantité de lumière propagée dans la tête et celle détectée. Par exemple, le positionnement peut être difficile lorsque le sujet possède une chevelure dense et sombre, ce qui peut induire des erreurs de volume partiel discutées précédemment.

Le choix du protocole expérimental (présenté à la section 6.2) est également très important. Un design inadéquat peut provoquer des erreurs importantes en relation

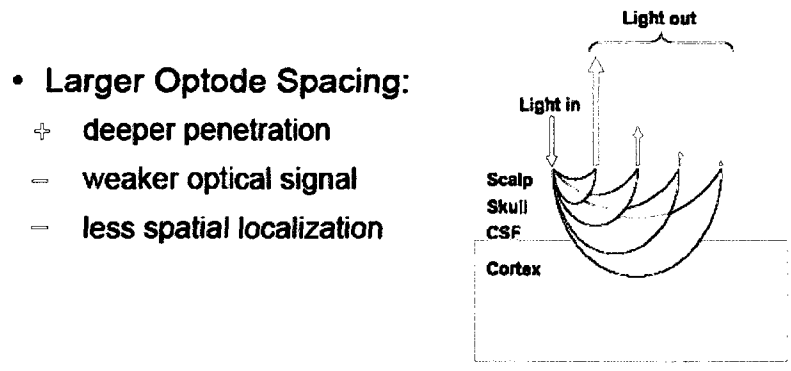


Figure 2.9 Relation entre la distance source-détecteur, la profondeur d'imagerie et l'intensité du signal détecté.

avec le modèle d'estimation choisi (par exemple le GLM). Entre autres, l'opérateur peut choisir un mauvais couple (temps de stimulation vs temps de repos) et induire des erreurs dans l'estimation. Les temps de stimulation et de repos sont très importants dans le design du protocole puisqu'ils sont directement reliés à la durée de la réponse hémodynamique elle-même (maximum entre 6-7 sec et redescente d'environ 8 sec pour une durée d'environ 15 sec [21]). Il est également important de considérer l'hypothèse de linéarité sous-jacente à l'analyse par régression et à la linéarité du modèle [Cannestra et al. 1998]. Cette hypothèse spécifie entre autres que le signal détecté représente la *somme* de toutes les activités neuronales impliquées dans les changements au niveau des métabolismes d'oxygénation et de consommation de glucose, des mécanismes physiologiques et de la circulation sanguine à travers les régions activées.

Une autre source d'erreur provenant de l'opérateur est reliée à la reproductibilité des résultats lors d'études inter- et multi-sujets. Encore une fois, le positionnement

[21] La durée de la réponse hémodynamique dépend également de la durée de stimulation. Les chiffres donnés plus haut sont à titre d'exemple pour montrer l'importance accordée à la description du protocole expérimental.

du casque doit obligatoirement être répété avec une précision exemplaire pour imager les mêmes aires. Ceci peut entre autres être effectué à l'aide d'équipement de *neuronavigation* discuté au Chapitre 3. Les différences anatomiques, vasculaires et de signaux au repos entre les sujets affectent les comparaisons dans l'analyse des résultats [Huppert et al. 2006b]. Une bonne partie de ces erreurs expérimentales peuvent être contrôlées mais celles reliées aux différences entre les sujets ne peuvent être complètement éliminées.

6.1.3 Source physiologique

Les signaux physiologiques proviennent principalement du rythme cardiaque, de la respiration, de la pression sanguine (incluant les *ondes de Mayer* [Julien 2006]) et via d'autres variations plus lentes (Tableau 2.5). Ces signaux sont les plus difficiles à éliminer lorsque l'on est intéressé à retrouver les signaux reliés à l'activité cérébrale. Typiquement, la pression sanguine varie selon plusieurs échelles incluant la pulsation cardiaque, la respiration, les ondes de Mayer de 10 sec [Obrig et al. 2000] et d'autres variations de 50 sec et plus.

Tableau 2.5 Signaux physiologiques et leur période approximative chez l'humain adulte [Boas et al. 2004b].

Signaux	Période approximative
Rythme cardiaque	0.7 à 1.5 sec
Respiration	3 à 8 sec
Ondes de Mayer	environ 10 sec
Variations lentes	plus de 50 sec

La Figure 2.10, provenant de Boas et al. [2004b], présente une série de signaux enregistrés lors d'une acquisition optique et de mesures indépendantes prises à l'aide d'instruments médicaux. On retrouve le même type d'analyse à l'Annexe I à l'aide d'une technique d'ondelettes complexes. La détection de ces fluctuations

physiologiques n'est pas uniquement désavantageuse, comme le montre certaines études qui emploient la NIRS sur la physiologie vasculaire comme la vasomotion et l'autorégulation cérébrale [Diamond et al. 2006, Franceschini et al. 2006]. Le lecteur est renvoyé à l'Annexe II qui présente une contribution scientifique de cet ouvrage sur les bruits de type $1/f$ et à certains travaux récents en imagerie optique diffuse [Barbour et al. 2001, Prince et al. 2003a, Zhang et al. 2005b]. Un autre problème qui caractérise les signaux physiologiques est la fréquence à laquelle ils surviennent. Il arrive que ces signaux se synchronisent avec certains types de stimuli empêchant la distinction de ceux-ci avec les signaux provenant de l'activité cérébrale [Boas et al. 2004b, Obrig et al. 2000, Elwell et al. 1999]. Ceci mène alors à des comportements hémodynamiques spatio-temporels erronés. La construction du protocole expérimental devient alors capitale.

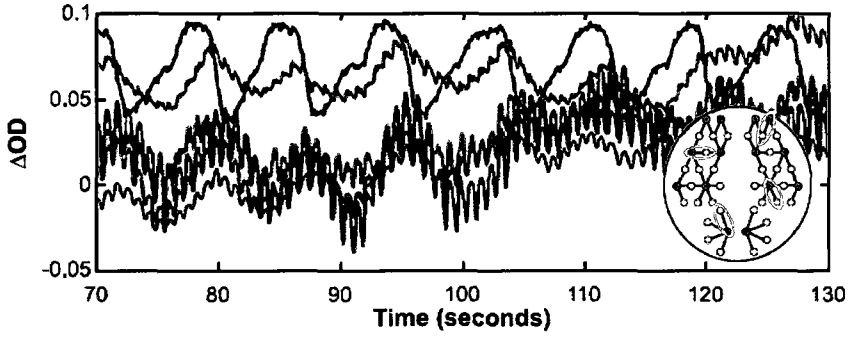


Figure 2.10 Exemple des différents signaux physiologiques inclus dans le signal optique détecté (provenant de Boas et al. [2004b]). On remarque la pression sanguine (en rouge) et la respiration (en bleu). Les oscillations très lentes (30-40 sec), lentes (environ 8 sec) et rapides (1 sec) sont toutes fortement corrélées avec les oscillations de la pression sanguine mesurée indépendamment avec un tensiomètre (pression de manchette).

6.2 Protocole expérimental

Puisque les études fonctionnelles en imagerie optique diffuse et en IRMf se basent sur une analyse spatio-temporelle des variations dans le signal pour déduire l'activité

cérébrale sous-jacente, il est important que le *protocole expérimental* soit composé de conditions de contrôles associées aux conditions expérimentales, lesquelles se distinguent uniquement par la présence d'une stimulation ou d'une tâche cognitive. Le protocole expérimental est habituellement constitué par l'alternance de périodes où le sujet doit exécuter une tâche (condition expérimentale) et de périodes où le sujet est au repos (condition de contrôle), i.e. où il n'accomplit pas la tâche en question. Comme on l'a mentionné précédemment, en IRMf comme en NIRS, les changements fonctionnels enregistrés sont de type vasculaire et proviennent de l'activité neuronale, i.e. que l'on ne mesure pas l'activité électrique directement comme en EEG mais bien les comportements hémodynamiques. La durée de la réponse hémodynamique est donc un facteur très important à considérer dans l'élaboration du protocole expérimental. En effet, les périodes alternant les conditions de contrôles et expérimentales doivent respecter la suite de processus biologiques qui constitue la HRF et évidemment, le temps qu'elle prend pour revenir à l'état de repos. Ces périodes sont appelées *époques* [22] et sont contituées d'une période de stimulation suivie d'une période de repos. Elles peuvent être de durée égale (lorsque l'on moyenne les évènements d'un sujet par exemple) ou de durée aléatoire (lorsque l'on utilise le GLM par exemple). La Figure 2.11 (a) présente un exemple d'un stimulus visuel et (b) d'un protocole expérimental (b), laquelle est tirée de travaux contribuant à cette thèse (voir le Chapitre 5 pour la contribution scientifique complète). Cette condition expérimentale est dite *paramétrique* puisque qu'un paramètre ou plusieurs paramètres (excentricité et position du disque dans ce cas) varient lors de l'expérimentation. Les stimuli peuvent également faire intervenir les aires motrices, auditives, de langage, etc.

Il existe différents types de protocoles expérimentaux en imagerie médicale. Certains sont construits par la suite d'évènements très rapides (quasi-instantanés) par

[22]Le lecteur est renvoyé au mot anglais "epoch" qui est défini de façon similaire.

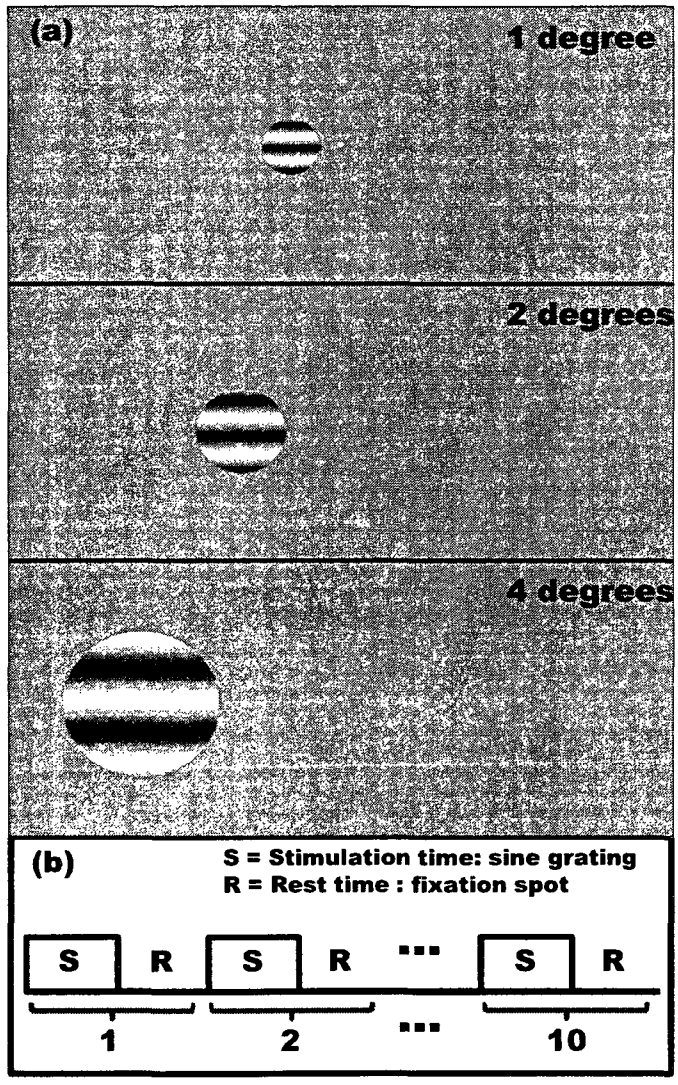


Figure 2.11 (a) Stimulation visuelle selon trois eccentricités (dimension du disque) différentes. (b) Protocole expérimental utilisé pour chacune des 6 conditions expérimentales, i.e. pour les trois excentricités présentées à gauche et à droite du point de fixation (provenant du Chapitre 5).

exemple lors de transition entre deux conditions. La stimulation n'a même pas besoin de provenir d'une stimulation externe, par exemple lors d'études sur les différentes ondes (principalement beta, alpha, theta et delta) enregistrées en EEG ou sur des patients épileptiques. Dans tous les cas, le protocole expérimental est fonction du temps et est construit par une suite de conditions. L'étape suivante dans la compréhension des signaux optiques correspond à la modélisation de la réponse hémodynamique.

6.3 Analyse temporelle

Dans cette section, on présente la technique habituellement utilisée pour l'analyse des signaux optiques, soit le *moyennage par bloc*. Certaines techniques de prétraitement de données et les tests d'hypothèses pouvant être accomplis lors d'une analyse de données NIRS sont également exposés. Cependant, la dépendance entre les types d'hémoglobine n'est pas encore clairement connue et les tests d'hypothèses, qui sont habituellement utilisés pour le signal BOLD en IRMf par exemple, ne peuvent pas être exactement répétés sans l'addition d'hypothèses. En effet, on a mentionné que les changements hémodynamiques mesurés en NIRS/IRMf proviennent des vaisseaux sanguins cérébraux sous-jacents et sont causés par les effets du métabolisme d'oxygénation sanguine et de volume sanguin lors d'une "activation/désactivation" cérébrale. Notons également que dans le cadre de cette thèse, cette technique a été utilisée au Chapitre 5 sous forme d'une contribution scientifique.

Comme on l'a mentionné à la section 4.4, les concentrations des types d'hémoglobine sont récupérés via la MBLL (4.29) à partir d'au moins deux longueurs d'ondes différentes λ_1 et λ_2 appartenant au spectre de lumière proche infrarouge par la

formule

$$\begin{aligned}\Delta\mu_a(\lambda_1) &= \xi^{\lambda_1}_{\mathrm{HbO_2}}\Delta C_{\mathrm{HbO_2}} + \xi^{\lambda_1}_{\mathrm{HbR}}\Delta C_{\mathrm{HbR}} \\ \Delta\mu_a(\lambda_2) &= \xi^{\lambda_2}_{\mathrm{HbO_2}}\Delta C_{\mathrm{HbO_2}} + \xi^{\lambda_2}_{\mathrm{HbR}}\Delta C_{\mathrm{HbR}}\end{aligned}$$

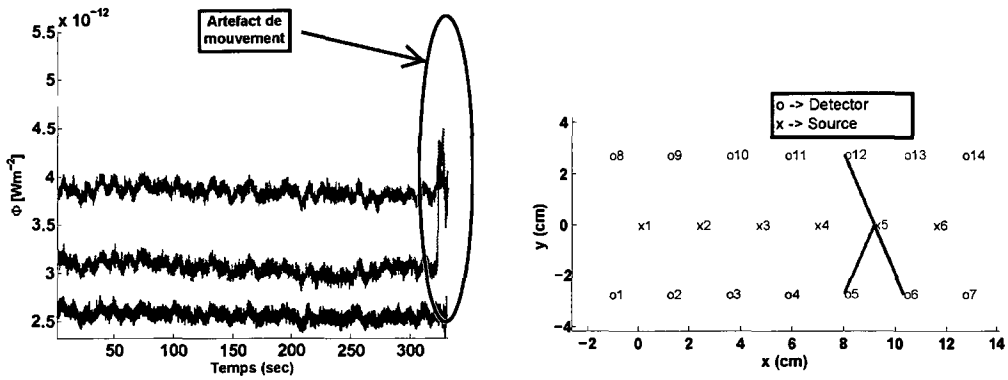
où les coefficients d'extinction ξ sont tirés d'ouvrages provenant de Prahl [1998]. L'analyse est suivie par l'addition des facteurs de volume partiel et de correction de parcours discutés plus haut. Les prochains paragraphes présentent des prétraitements de données pouvant être effectués dans le but de supprimer des artefacts de mouvements et des bruits pouvant provenir de sources instrumentale et physiologique.

6.3.1 Artefacts de mouvement

Lors d'une acquisition de données, il est possible que le sujet/patient se déplace ou parle de façon volontaire ou involontaire. Par exemple, le contrôle de patients tels les enfants ou les personnes agées est beaucoup plus difficile qu'avec des adultes sains. En effet, lors de la présentation du stimulus, certains sujets deviennent anxieux ou stressés, de ne pas réussir la tâche par exemple, provoquant du même coup une accélération de leur rythme cardiaque et de leur respiration. Du même point de vue, les expériences animales sont également délicates et complexes à reproduire sur un échantillon important.

Ces types d'artefacts sont relativement faciles à repérer dans les données brutes. En effet, des logiciels comme HOMER (pour "Hemodynamic Optically Measured Evoked Response") [23] permettent de visualiser relativement facilement les signaux

[23]HOMER est un logiciel gratuit provenant du *Photon Migration Imaging Laboratory at the Massachusetts General Hospital* `http://www.nmr.mgh.harvard.edu/PMI/` développé dans l'environnement `Matlab`.



(a) (b)

Figure 2.12 (a) Signaux optiques bruts démodulés et exemple d'un artefact de mouvement. (b) Configuration des sources et détecteurs dans le cas d'un protocole expérimental d'une étude dans la région occipitale (provenant du Chapitre 5).

bruts démodulés pour chaque paire source détecteur [24]. On pourrait également procéder uniquement avec `Matlab` par exemple. La Figure 2.12(a) présente des signaux bruts temporels où il est relativement facile de détecter l'artefact de mouvement reflèté par un saut en intensité lumineuse vers la fin de la stimulation. La Figure 2.12(b) présente quant à elle l'emplacement des paires d'où proviennent les signaux montrés en (a). Généralement ces artefacts sont visibles sur toutes les paires de la configuration. Le logiciel HOMER permet entre autres d'exclure les séquences contenant ce type d'artefacts et ainsi de ne pas fausser l'estimation des concentrations d'hémoglobine.

Il est également possible de procéder à la correction des artefacts de mouvement en utilisant une décomposition en valeurs singulières (SVD). En effet, la matrice de covariance des signaux de toutes les paires source-détecteur pour toutes les longueurs d'ondes représente la covariance spatiale existante pour une configuration optique

[24]On entend par signaux bruts, les signaux d'intensité lumineuse Φ sortant du CW5 et démodulés selon la configuration des paires source-détecteur.

donnée. On utilise ce type d'algorithme dans le cas où il y a déplacement physique de la configuration optique sur le cuir chevelu du sujet. Ce type d'artefact de mouvement provoque de grandes fluctuations dans le signal dans tous les canaux source-détecteur, ou au moins dans un ensemble relativement large. La méthode est relativement aggressive puisqu'elle affecte entièrement l'espace des mesures. Cet algorithme est efficace lorsque les artefacts de mouvement affectent une région beaucoup plus large que la région fonctionnelle. Si le nombre de canaux source-détecteur affectés couvrent une aire comparable à la région fonctionnelle étudiée, la méthode corrigera de façon négative et l'estimation des concentrations sera faussée. Ce type d'effets négatifs se produit parce que les signaux de l'activité fonctionnelle possèdent également une covariance spatiale. On peut remédier à ces situations en estimant le nombre de valeurs singulières qui maximisent la probabilité de représenter l'activité cérébrale. Cette technique s'effectue via un test statistique de Fisher, lequel est brièvement détaillé en section 6.4.2.

6.3.2 Filtre passe-bande

Le filtrage passe-bande permet d'atténuer des bruits provenant de sources instrumentale et physiologique tels que des hautes fréquences provenant de l'instrumentation et des dérives de basses fréquences. Ce type de dérives peut introduire des oscillations dans le signal qui peuvent être mal interprétées [Müller et al. 2003]. Le filtre passe-bas permet d'enlever les hautes fréquences associées aux battements cardiaques (environ 1 Hz), à la pression sanguine et à la respiration (entre 0.08-0.12 Hz). Le filtre passe-haut permet quant à lui d'atténuer les ondes reliées aux artefacts de mouvement lent et autres variations très lentes. Il est vraiment important de bien choisir les fréquences associées aux types de filtres pour ne pas supprimer les fréquences associées à la réponse hémodynamique, laquelle dépend nécessairement du protocole expérimental. Le choix du filtre peut

également influencer l'estimation des concentrations d'hémoglobine. Le paquet `SignalProcessingToolbox` de `Matlab` contient la plupart des outils de filtrage nécessaires.

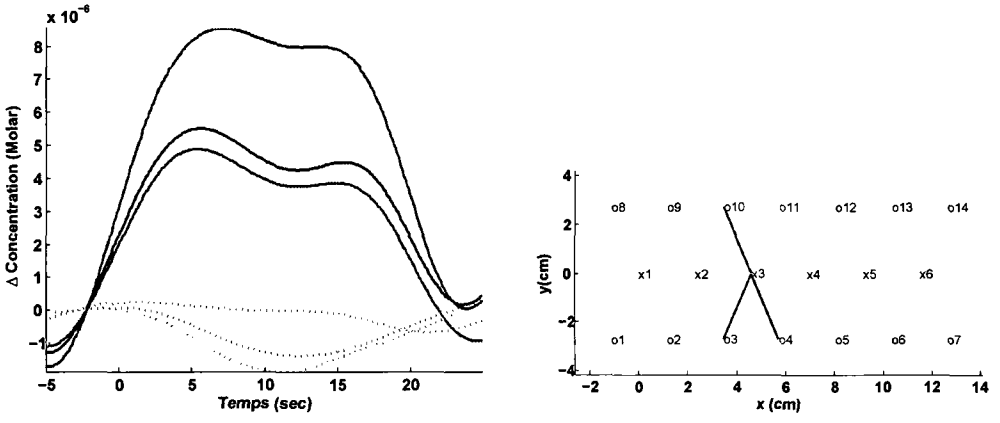
6.3.3 Séparation des bruits physiologiques

Il existe quelques techniques pour "isoler" la fraction de signal qui contient les bruits physiologiques. Ce sont principalement des méthodes associées à l'analyse en composantes principales (PCA) ou indépendantes (ICA), en ondelettes (ou dimensions fractales) et au moyennage. Elles ont été utilisées en neuroimagerie, en particulier sur des données EEG/MEG [De Clercq et al. 2005], IRMf [Tohka et al. 2008, Lee et al. 2008, Kochiyama et al. 2005] et NIRS [Matteau-Pelletier et al. 2008, Lina et al. 2008, Wilcox et al. 2005, Zhang et al. 2005b]. Ces méthodes de traitement de signaux sont utilisées pour diminuer la covariance des canaux source-détecteur. Cette matrice de covariance peut être décomposée en vecteurs propres et en valeurs propres. Ces vecteurs expliquent dans une certaine mesure les tendances principales du signal. En faisant l'hypothèse que le signal détecté transporte majoritairement les bruits physiologiques du sujet, on peut projeter le vecteur propre qui possède la valeur propre la plus grande dans l'espace orthogonal. Cette projection est interprétée comme le bruit physiologique global (ou le comportement moyen) de toutes les paires source-détecteur. On peut par la suite soustraire cette projection au signal et estimer la fraction du signal reliée à l'activation cérébrale. Les techniques utilisant les ondelettes analytiques et la transformée en ondelettes discrètes sont présentées aux Annexes I et II.

6.3.4 Analyse temporelle des concentrations d'hémoglobine moyennées

Après avoir inspecté les signaux bruts et avoir enlevé les périodes de stimulations qui contenaient des artefacts de mouvement et par la suite effectué le filtrage passe-bande, on peut passer à l'étape du moyennage des concentrations d'hémoglobine. Étant donné la description du protocole, le moyennage peut s'effectuer entre les temps de pré- et post-stimulation. Ces temps sont évidemment choisis en fonction du temps de stimulation de la condition expérimentale. Habituellement, le temps de pré-stimulation peut être égal à $t_{\text{pre}} = -5$ sec tandis que le temps de post-stimulation doit être égal $t_{\text{post}} = t_{\text{stim}} + t_{\text{var}}$ sec où t_{stim} est la durée de la condition expérimentale et $t_{\text{var}} = [8, 9, 10]$ est la durée de la variation de la post-stimulation. On choisi d'ajouter de 8 à 10 sec à t_{post} pour laisser la réponse hémodynamique revenir au repos. Le moyennage est donc appliqué sur l'intervalle $[t_{\text{pre}}, t_{\text{post}}]$ pour toutes les paires source-détecteur. À l'aide des signaux des deux longueurs d'ondes, les concentrations d'hémoglobine sont estimées via la loi de Beer-Lambert modifiée pour chaque paire source-détecteur. La Figure 2.13(a) présente des concentrations en HbO_2 et HbR moyennées pour les paires source-détecteur présentées sur la Figure 2.13(b).

Le moyennage par bloc possède également la caractéristique d'atténuer les dérives de basses fréquences et certains bruits hautes fréquences non-corrélés [Koh et al. 2007]. Après avoir effectué ces opérations de prétraitement, il est important de déterminer quels canaux source-détecteur ou quelle mesure reflètent une activité cérébrale ou non. Cette comparaison peut s'exprimer sous forme d'un test d'hypothèse confrontant l'hypothèse nulle qui admet qu'il n'y a aucun effet (dans ce cas, l'effet est défini par l'activité cérébrale) contre l'hypothèse alternative admettant l'effet avec un pourcentage d'erreur. Ces tests statistiques seront explicités à la section 6.4.2. Une façon de définir ces tests requiert la mise en place d'un certain cadre, soit le modèle linéaire généralisé.



(a) (b)

Figure 2.13 (a) Concentrations moyennées en HbO_2 (trait plein) et en HbR (trait pointillé). (b) Configuration des sources et détecteurs pour les concentrations d'hémoglobine respective. Notons que dans ce cas, la condition de stimulation était de 15 sec (provenant des données du Chapitre 5).

6.4 Modèle linéaire généralisé

Dans cette section, le modèle linéaire généralisé est brièvement présenté puisqu'il est également présenté aux Annexes I et II dans le cadre de contributions scientifiques spécifiques à cette thèse. Ce dernier est habituellement utilisé pour les analyses en IRMf, comme en témoigne la gamme d'études utilisant l'environnement d'analyse SPM ou AFNI [25] mais aussi pour les analyses en imagerie optique, en EEG/MEG et pour d'autres modalités d'imagerie fonctionnelle. Ce type d'analyse est principalement basé sur l'hypothèse d'addition linéaire des changements hémodynamiques se provoquant dans une région donnée.

[25]Le terme SPM renvoie à "Statistical Parametric Mapping", une méthode d'analyse de données statistiques et le nom d'un programme implémenté dans l'environnement `Matlab` par des chercheurs du *Wellcome Trust Centre for Neuroimaging* à UCL (`http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/`), [Friston 2003]. AFNI ("Analyis of Functional NeuroImages") est un ensemble de programmes en C utilisés pour le prétraitement, l'analyse et la visualisation de données IRM et IRMf. NeuroLens peut aussi être considéré (`www.neurolens.org/`).

6.4.1 Construction du GLM

En principe, le modèle GLM prédit l'amplitude de la réponse hémodynamique, en concentrations HbO_2 comme en HbR, dans le cas où les mesures proviennent d'une acquisition en NIRS. Dans le cas où les données proviennent d'une étude IRMf, le GLM prédit l'amplitude et la forme de la réponse BOLD. Supposons que l'on ait procédé à l'acquisition de signaux et que l'on désire estimer la réponse de la concentration C. Il est possible de considérer la HRF $\boldsymbol{H}(t)$ comme la convolution du protocole expérimental $s(t)$ et de la *réponse hémodynamique canonique* $h(t)$ telle que

$$\boldsymbol{H}(t) \stackrel{\text{déf}}{=} \sum_k h_k \, s_{t-k}. \tag{6.1}$$

Dans cette définition, $h(t)$ prend en considération les facteurs métaboliques, hémodynamiques et physiques impliqués dans le comportement vasculaire. De plus, elle est souvent décrite par la différence de deux fonctions Gamma [Evans et al. 1993] paramétrisée pour coller à la forme générale empirique. En supposant que le signal hémodynamique étudié (le signal BOLD, la concentration en HbR ou HbO_2) s'interprète de façon *linéaire* [26] avec l'activité neuronale, la concentration $\boldsymbol{C}(t)$ pour une paire source-détecteur peut s'écrire comme

$$\boldsymbol{C}(t) = \boldsymbol{\beta}\, \boldsymbol{H}(t) + B\theta + \boldsymbol{\varepsilon}(t) \tag{6.2}$$

où $\boldsymbol{\beta}$ est la quantité à estimer représentant l'amplitude de la HRF due aux conditions expérimentales $\boldsymbol{s}$, B est la matrice exprimant les *dérives* associées aux basses fréquences pondérées par θ et $\boldsymbol{\varepsilon}$ est la somme des autres composantes du signal, incluant les bruits physiologiques et physiques. Généralement le *terme résiduel* $\boldsymbol{\varepsilon}$ est un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et de variance σ^2. Sous forme compacte

[26] Notons ici que les variations dans le signal hémodynamique sont traduites par la *somme* de toutes les activités neuronales qui sont responsables des changements dans le métabolisme, les mécanismes physiologiques et le flux sanguin qui draine la région activée (Chapitre 1).

et simplifiée, on peut écrire l'équation (6.2) par

$$\boxed{\boldsymbol{C} = \mathsf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}}$$

où la *matrice de design* X regroupe la contribution hémodynamique $\boldsymbol{H}$ et celle exprimant les dérives (ou régresseurs) $B\theta$. On pourrait également inclure dans X les contributions de signaux physiologiques comme le rythme cardiaque, la respiration et la pression sanguine.

La régression linéaire consiste à estimer le vecteur $\boldsymbol{\beta}$ étant donné les mesures C. Sous les hypothèses gaussienne et de blanchiment pour $\boldsymbol{\varepsilon}$, l'*estimateur du maximum de vraisemblance* est donné par

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathsf{X}^T\mathsf{X})^{-1}\mathsf{X}^T\boldsymbol{C} \quad \Longleftrightarrow \quad \mathsf{X}^T\mathsf{X} \text{ existe.}$$

Dans le cas où la matrice $\mathsf{X}^T\mathsf{X}$ n'est pas de plein rang, i.e. n'est pas inversible, il existe une infinité d'ensembles de paramètres décrivant le même modèle. Ce type d'estimation est connue sous le nom de *surdéterminée*. Nous allons y revenir à la section 6.4.2 lors de la description des tests d'hypothèses associés à l'estimateur.

Notons que la variance de l'estimateur $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ est donnée par

$$\mathbb{E}\left(\hat{\boldsymbol{\beta}}\hat{\boldsymbol{\beta}}^T\right) = \sigma^2(\mathsf{X}^T\mathsf{X})^{-1}.$$

6.4.2 Tests d'hypothèses

Dans cette section, deux tests d'hypothèses sont dérivés du cadre du GLM et sont utilisés pour vérifier l'hypothèse de linéarité du modèle. Le lecteur est renvoyé aux travaux de Frackowiak et al. [2003].

Notons que la variance résiduelle $\hat{\sigma}^2$ est estimée par

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{n-p} \quad \text{avec} \quad e \overset{\text{déf}}{=} (\boldsymbol{C} - \mathsf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})$$

suit une loi χ^2 avec $n-p$ degrés de liberté où p est le rang de la matrice X et n le nombre de points échantillonnés dans la mesure C. Notons que e est la projection orthogonale du bruit $\boldsymbol{\varepsilon}$ dans un sous-espace de dimension $n-p$.

Test de Student Le test de Student est utilisé pour tester s'il existe une combinaison linéaire des paramètres du modèle. Par exemple, on peut utiliser ce test pour vérifier si un paramètre en particulier est significativement positif ou significativement plus grand qu'un autre. Définissons la variable $\boldsymbol{c}$ comme étant un *contraste* [27] sur le paramètre $\boldsymbol{\beta}$ de telle sorte que l'on est intéressé à savoir si $\boldsymbol{c}^T\boldsymbol{\beta}$ est significativement plus grand qu'un vecteur $\boldsymbol{d}$. L'*hypothèse nulle* correspondante est alors $\mathcal{H}_0 : \boldsymbol{c}^T\boldsymbol{\beta} = \boldsymbol{d}$ et le test consiste à calculer la probabilité sous $\mathcal{H}_0$ de la valeur $\boldsymbol{c}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}$ après estimation. La statistique de Student correspondante est alors donnée par le calcul de

$$T = \frac{\boldsymbol{c}^T\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{d}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2\, \boldsymbol{c}^T(\mathsf{X}^T\mathsf{X})^{-1}\boldsymbol{c}}} \sim \mathcal{T}_{n-p}$$

où la statistique T suit une loi de Student avec $n-p$ degrés de liberté.

Test de Fisher Le test de Fisher permet de vérifier si une partie du modèle est présente dans les mesures. En particulier, tester le modèle au complet permet de vérifier si l'activité contenue dans un voxel [28], est expliquée par le protocole expérimental. Brièvement, supposons que le vecteur $\boldsymbol{\beta}$ peut être partitionné en

[27] On peut aussi employer le terme *combinaison linéaire.*

[28] Dans le cas de l'imagerie optique, le voxel est remplacé par une paire source-détecteur.

deux parties tel que $\boldsymbol{\beta} = [\boldsymbol{\beta}_1\, \boldsymbol{\beta}_2]$ et que l'hypothèse nulle $\mathcal{H}_0$ précise que les mesures peuvent être expliquées uniquement par une partie du protocole expérimental, disons $\boldsymbol{\beta}_2 \Rightarrow \boldsymbol{\beta}_1 = 0$, tel que

$$\boldsymbol{C} = \mathsf{X}_2\, \boldsymbol{\beta}_2 + \boldsymbol{\varepsilon}$$

où $p_2 < p$ est le rang de la matrice X_2 pour laquelle son image existe dans un sous-espace de l'image de X. Les mesures peuvent alors être expliquées par 3 termes orthogonaux (en notant S par la somme des carrés résiduels) :

$$\begin{aligned} \boldsymbol{C} &= S(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2) + S(\hat{\boldsymbol{\beta}}_1|\hat{\boldsymbol{\beta}}_2) + S(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \\ &= \mathsf{X}_2\, \hat{\boldsymbol{\beta}}_2 + (\mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}} - \mathsf{X}_2\, \hat{\boldsymbol{\beta}}_2) + (\boldsymbol{C} - \mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}}). \end{aligned}$$

Le premier terme correspond à la partie qui est expliquée par les deux modèles, le deuxième terme correspond à la partie qui est expliquée par le modèle original sans la contribution du modèle simplifié tandis que le troisième terme représente la partie inexpliquée par les deux modèles. Sous l'hypothèse nulle $\mathcal{H}_0$, le terme $(\mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}} - \mathsf{X}_2\, \hat{\boldsymbol{\beta}}_2)$ possède une distribution chi-carré non centrée et est indépendant du terme gaussien $(\boldsymbol{C} - \mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}})$. Le ratio des sommes de carrés résiduels corrigé par les degrés de liberté respectifs suit une loi de Fisher dont la statistique F est donné par

$$F = \frac{n-p}{p-p_2} \frac{(\mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}} - \mathsf{X}_2\, \hat{\boldsymbol{\beta}}_2)^T (\mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}} - \mathsf{X}_2\, \hat{\boldsymbol{\beta}}_2)}{(\boldsymbol{C} - \mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}})^T (\boldsymbol{C} - \mathsf{X}\,\hat{\boldsymbol{\beta}})} \sim \mathcal{F}_{p-p_2, n-p}\,. \tag{6.3}$$

La valeur de F et le seuil de significativité choisi va déterminer si l'hypothèse nulle $\mathcal{H}_0$ est acceptable. Ceci se fait en comparant la valeur F avec la distribution de Fisher appropriée. Si la valeur est plus grande que le seuil de significativité choisi, l'hypothèse nulle est rejetée. En résumé ces tests statistiques de Fisher sont relativement puissants grâce à l'utilisation des contrastes c.

Brièvement, il y a deux principales limitations au test de Fisher. Premièrement, deux modèles (complet et simplifié) doivent être ajustés successivement, ce qui

en pratique implique un ensemble de données relativement large. Deuxièmement, l'expression (6.3) n'est pas unique car il existe plus d'une façon de partitionner X.

Il est important de préciser que les tests sont effectués en chaque au voxel et que le seuil de significativité est choisi de façon à minimiser le taux de faux positifs. Par contre, en considérant tous les voxels de la tête entière, le seuil de significativité doit être corrigé (diminué) pour effectuer le test pour le même taux de faux positifs. En d'autres mots, le fait de considérer un plus grand échantillon augmente la probabilité de refuser l'hypothèse nulle alors qu'elle était vraie. Ce phénomène est connu sous le nom de *comparaisons multiples* ou encore *régularisation spatiale* en IRMf [Worsley et al. 1996b,a].

6.4.3 Comparaisons multiples

En IOD, le nombre de méthodes statistiques testant simultanément les distributions temporelle et spatiale est limité. L'approche classique consiste à comparer deux états d'activité cérébrale, soit le protocole expérimental (la tâche) contre la condition de contrôle (le repos) sous forme d'un t-test de Student. Habituellement le t-test est effectué contre l'hypothèse nulle qui admet qu'il n'y a aucun effet (contraste entre la condition expérimentale et celle de contrôle). Pour tester contre l'hypothèse nulle, la valeur de la statistique est comparée à la *distribution nulle* (habituellement la distribution temporelle au repos), laquelle renvoie à la distribution où il n'est pas supposé y avoir d'effet. En utilisant cette distribution, il est possible d'estimer quelle est la probabilité que l'effet se soit réellement manifesté et ainsi rejeter ou non l'hypothèse nulle.

Étant donné le comportement temporel particulier de la réponse hémodynamique, le temps de repos est habituellement constant et le moyennage par bloc s'effectue temporellement. Cependant, cette technique suppose que chaque mesure source-

détecteur est spatialement indépendante. Puisque l'activité cérébrale est spatialement corrélée entre les différentes aires du cerveau, la sensibilité des t-tests est réduite et le nombre de faux positifs augmente. Ce phénomène est connu sous le nom de *comparaisons multiples* et doit être corrigé pour que la statistique ne soit pas sous-estimée puisque les fluctuations systémiques affectent les estimations de façon globale. Cette situation est compliquée puisqu'il y a plusieurs canaux source-détecteur (ils peuvent être vus comme des volumes) [29] et donc plusieurs valeurs statistiques. Dans le cas où la région où l'activité cérébrale se manifeste est inconnue, l'hypothèse nulle renvoie au cerveau entier. Le rejet de l'hypothèse nulle serait alors interprété comme si le cerveau entier se comportait soit selon la distribution nulle, soit le repos. Le concept de volume ou *famille* de voxels statistiques doit alors être défini pour différencier certaines aires du cerveau où l'activité cérébrale (ou l'effet) est attendue. Une méthodologie doit également être développée pour connaître le risque d'erreur *acceptable* pour une certaine famille. Cette erreur est connue sous le nom de FWE pour "family-wise error", laquelle est la probabilité (vraisemblance) que la famille de voxels en question se soit réellement manifestée par hasard.

Certaines techniques peuvent être appliquées, par exemple en IRMf et en PET, où il a été montré que la *théorie des champs aléatoires* (RFT pour "Random Field Theory") [Worsley 1994] est plus appropriée et plus sensible que la *correction de Bonferroni* puisqu'elle est définie à partir des corrélations spatiales entre les voxels voisins. Selon Koh et al. [2007] et à l'époque de l'écriture de cette thèse, les hypothèses de la RFT sont supposées satisfaites pour des données provenant de l'IOD. Cette méthode est basée sur l'écriture du modèle linéaire généralisé (GLM, explicité à la section 6.4) et la technique de cartographie cérébrale (SPM, également introduite à la section 6.4).

[29] En IRMf par exemple, la notion de mesure renvoie à tous les voxels du volume, soit le cerveau entier.

Les changements régionaux dans la variance et les corrélations spatiales peuvent provoquer des *non-sphéricités* [30] sur les termes d'erreurs calculés. Cette non-sphéricité engendre le calcul de plusieurs paramètres d'estimation (à chaque voxel) lorsque des techniques d'analyse multivariée conventionnelles (*manova* pour "multivariate analysis of variance" par exemple) sont appliquées. Encore mieux, la technique SPM permet de paramétriser seulement deux paramètres, soit la variance et l'estimateur de régularité, et ce pour chaque voxel grâce à l'utilisation de la RFT. Cette technique permet alors de corriger les erreurs reliées aux comparaisons multiples en imposant une contrainte sur la non-sphéricité spatiale. La technique consiste à corriger le seuil de significativité en considérant que les canaux optiques ne sont pas indépendants en raison des corrélations spatiales entre eux.

La théorie des champs aléatoires est un domaine des mathématiques relativement récent qui fournit certains résultats pour analyser les cartographies statistiques régularisées. Parmi l'ensemble d'applications de cette théorie, elle permet de corriger le seuil de significativité pour une FWE donnée. Elle utilise la *caractéristique d'Euler* (EC) pour une cartographie statistique régularisée qui a été seuillée. Brièvement, la EC espérée fournit directement le nombre de régions ("clusters") se situant sous un certain seuil, qui en retour est considéré comme le seuil de significativité corrigé.

La méthode est construite suivant une suite d'opérations : (1) l'estimation de la régularité (corrélation spatiale) de la cartographie statistique, (2) le calcul de la EC à différents seuils pour une régularité donnée et (3) le calcul du seuil de significativité corrigé pour effectuer le test d'hypothèse.

[30] Ce terme renvoie à l'opposé de l'hypothèse que le terme d'erreur est *identiquement et indépendamment distribué* (iid).

Régularité Habituellement, la *régularité* d'une image n'est pas connue *a priori* mais elle peut être estimée à l'aide de la corrélation spatiale observée dans les images. Dans le cas d'une image, la régularité peut être définie à partir de la largeur du *noyau gaussien*. Par exemple, le noyau gaussien FWHM ("full width at half maximum") présente des caractéristiques de régularité satisfaisantes. Lors de l'application d'un noyau de taille ℓ sur une image, les pixels situés à $\ell/2$ pixels du centre seront régularisés par la moitié du maximum du noyau. Ce type de noyau a pour effet de diminuer la définition de l'image (opération de lissage spatial "blurring") et de réduire le nombre d'observations indépendantes.

Caractéristique d'Euler La caractéristique d'Euler est une propriété d'une image seuillée. La EC peut être vue comme le nombre de régions distinctes (ou "blobs") d'une image après seuillage. Par exemple, une image déjà régularisée peut être seuillée à une valeur z_t impliquant que tous les pixels en-dessous de cette valeur prennent la valeur zéro et les autres sont mis à un. Ceci permet de former des régions distinctes et le nombre de ces régions est considéré comme la caractéristique d'Euler.

La FWE est reliée à la EC par son espérance

$$\text{FWE} \approx \mathbb{E}(\text{EC}) = R(4\ln 2)(2\pi)^{-\frac{3}{2}} z_t \, e^{-\frac{1}{2}z_t^2} \tag{6.4}$$

et correspond à la probabilité de déceler une région distincte dans la cartographie statistique [Worsley et al. 1992]. Dans l'équation (6.4), R représente le nombre de "resels" (pour "resolution elements" introduit par Worsley et al. [1992]) défini comme le nombre de régions de même largeur que la FWHM et z_t la valeur du seuil.

6.4.4 Analyse SPM-optique

En pratique, la technique précédente nécessite la considération d'un volume de recherche défini comme la région d'intérêt où l'activation est attendue. Cette restriction entraîne habituellement la diminution du seuil de significativité pour une FWE donnée. La régularité est par la suite calculée à partir des valeurs résiduelles de l'analyse statistique. Par exemple, Kiebel et al. [1999] ont montré que la régularité peut être estimée à partir des valeurs résiduelles du GLM avec au moins 20 degrés de liberté et la taille du noyau FWHM. Cette technique peut également être étendue dans un cadre plus large en considérant des groupes ("clusters-level") et des ensembles ("set-level") de voxels.

L'analyse *SPM-optique* peut s'effectuer en 3 étapes :

(1) Construire une cartographie (ou une carte topographique) des signaux hémodynamiques (HbR, HbO_2 et HbT) en considérant chaque canal source-détecteur comme un pixel (exemple illustré en Figure 2.14);

(2) Effectuer l'analyse statistique et les tests d'hypothèses sur les images 2D;

(3) Interpréter les statistiques en 3D étant donné les coordonnées tridimensionnelles d'un pixel donné.

L'étape (3) requiert la présence d'un système de neuronavigation permettant le recalage des sources et détecteurs dans l'espace du sujet. Dans le cadre de cette thèse, le recalage est effectué à l'aide des équipements fournis par la compagnie *Rogue-Research Inc.* et détaillée au Chapitre 4.

Cette démarche a été réalisée dans le cadre d'une publication scientifique et est présentée au Chapitre 5.

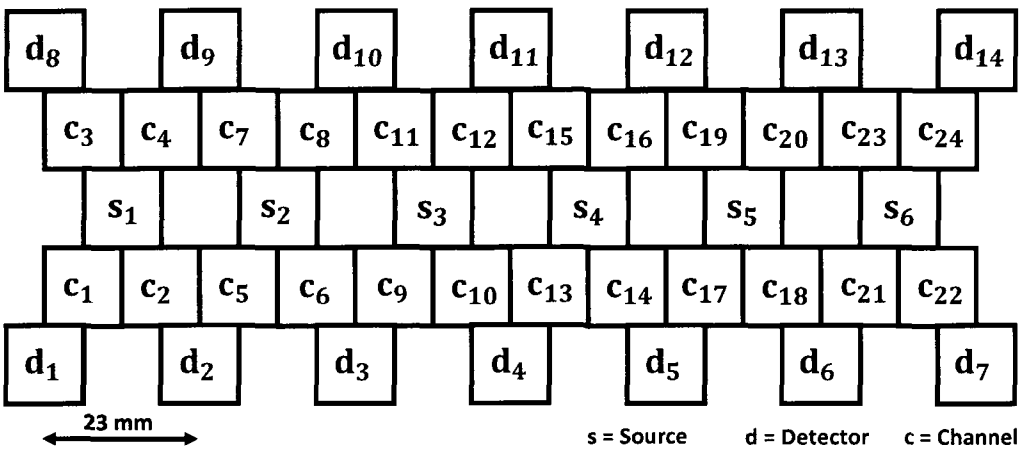


Figure 2.14 Schéma optique comprenant 6 sources, 14 détecteurs et 24 canaux optiques. Chaque source et détecteur sont interpolés pour être interprétés comme un *pixel*. La distance minimale entre une source et un détecteur correspond à 30 mm et cette cartographie provient de l'étude effectuée au Chapitre 5.

7 Sommaire

En imagerie optique diffuse, l'analyse du signal consiste à modéliser les dérives et faire l'estimation dans le sous-espace orthogonal. Cette méthode est considérée comme étant un filtrage et permet de supprimer les dérives corrélant avec le protocole, i.e. en s'assurant de minimiser le recouvrement entre le filtre et la réponse attendue. Cette technique a été développée par Marrelec et al. [2003] en IRMf et appliquée en imagerie optique diffuse par Cohen-Adad et al. [2007].

Cependant, l'utilisation du GLM implique quelques précautions. En IRMf, les tests statistiques sont effectués sur un seul type de signal (i.e le BOLD) tandis qu'en imagerie optique diffuse, les données sont composées de deux signaux multi-spectraux, soient le HbO_2 et HbR. En IRMf, seulement *une* base canonique doit être choisie pour exprimer le comportement hémodynamique tandis qu'en NIRS, pour de multiples réponses mesurées, le choix d'une ou de deux bases canoniques peut influencer l'efficacité de l'estimation et entraîner des comportements hémodynamiques tem-

porels erronés. Par exemple, si la base canonique de l'équation (6.1) choisie à partir de la littérature IRMf (i.e. pour le signal BOLD) est utilisée, l'estimation de la concentration en HbR sera probablement fiable mais sous-estimera la pondération des changements en HbO_2. Le choix des modèles canoniques doit alors être fait consciencieusement pour fournir un support adéquat aux réponses des concentrations d'oxy- et de désoxyhémoglobine dans le but d'uniformiser la sensibilité et de permettre la comparaison entre les deux concentrations [Plichta et al. 2007].

Partie IV

Neuronavigation IRM-IOD

Chapitre 3

IRM fonctionnelle

Liste des symboles

α	angle de l'impulsion RF
ω	fréquence de Larmor
γ	rapport gyromagnétique
ϕ	déphasage
ρ	densité de proton
B	amplitude du champ
G	amplitude du gradient
M	amplitude de la magnétisation
S	amplitude du signal RM
T_1	temps de relaxation longitudinal
T_2	temps de relaxation transverse
$\boldsymbol{r}$	vecteur position
(k_x, k_y)	espace-k

1 Introduction

Dans ce chapitre, la théorie de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est brièvement introduite. Cette théorie permet entre autres de produire des images anatomiques des tissus biologiques avec une très bonne résolution spatiale de l'ordre du millimètre. Ces images fournissant la structure des tissus du cerveau sont d'une très grande importance en imagerie optique diffuse. En effet, par l'utilisation d'un système de neuronavigation, lequel sera présenté au Chapitre 4, le recalage des sources et des détecteurs optiques dans l'espace anatomique du sujet permet de localiser les aires fonctionnelles précisément. L'utilisation d'informations de nature *anatomique* (IRMa) permet de réaliser une première avancée vers la quantification

en imagerie optique diffuse. La théorie de l'IRM est également essentielle à la présentation du signal fonctionnel principalement étudié en IRM fonctionnelle, soit le signal BOLD ("blood oxygen level dependent"). Il a été montré que les variations de ce signal, de nature hémodynamique, sont intimement corrélées avec les changements de concentrations du sang désoxygéné (HbR) détectés en imagerie optique diffuse. L'utilisation d'informations *fonctionnelles* provenant de l'IRMf, comme le signal BOLD ou ASL ("arterial spin labeling") par exemple permet de combiner la résolution spatiale de l'IRMf et les aspects temporels et spectroscopiques de l'imagerie optique diffuse dans le but d'effectuer une validation croisée entre les deux techniques.

La section 2 expose tout d'abord la physique de la résonance magnétique nucléaire. Les principes généraux de l'IRM, les définitions des temps de relaxation qui sont à l'origine des contrastes en IRM et le concept d'encodage spatial sont par la suite présentés dans les sous-sections. Pour cette première partie, le lecteur est renvoyé à plusieurs ouvrages étant donné l'ample littérature récente reliée à cette technique, par exemples Prince et Links [2006], Webb [2003], Jezzard et Clare [2001]. La section 3 introduit brièvement la physique de l'IRMf et la biophysique du contraste BOLD. Dans ce cas, les références aux différents ouvrages sont directement incluses dans le texte. Le lecteur est tout de même renvoyé à plusieurs revues sur le sujet, par exemple Arthurs et Boniface [2002], Attwell et Iadecola [2002], Buxton [2001b], Heeger et Ress [2002], Logothetis [2002], Logothetis et Wandell [2004], Nair [2005], Norris [2006], Ugurbil et al. [2003].

2 Physique de l'IRM

Typiquement, le signal en imagerie par résonance magnétique émerge de l'interaction entre le champ magnétique et les noyaux d'hydrogène, i.e. les protons

qui proviennent principalement des molécules d'eau (H_2O) et des lipides (LI). Le phénomène physique de base sous-jacent est connu sous le nom de *résonance magnétique nucléaire* (RMN) et peut être décrit autant à partir d'une approche en mécanique quantique que par la théorie classique. Chaque proton est une particule *chargée* possèdant un *moment angulaire* (appelé *spin*) et peut être considéré comme un petit aimant. Brièvement, sous l'effet d'un puissant champ magnétique constant (statique) créé par le scanner IRM comme celui schématisé à la Figure 3.1, les protons s'alignent en deux configurations possibles, soit parallèlement ou antiparallèlement à la direction du champ. Les protons précessent (mouvement de rotation) autour de la direction du champ comme un gyroscope sous l'influence de la gravité. L'application d'une faible perturbation dans le champ magnétique appelée *impulsion radio-fréquence* (RF) induit un alignement cohérent des protons et l'acquisition de données consiste en la mesure du voltage (i.e. la radio-fréquence) induit par la somme de tous les protons précessant. Le contraste de l'image résultante provient de la différence entre les temps de retour à l'équilibre des différents tissus après la perturbation. En variant les paramètres d'acquisition, différents contrastes entre les tissus peuvent être appliqués générant ainsi toute une gamme d'images. Le lecteur est renvoyé à plusieurs ouvrages de référence sur la physique de l'IRM, par exemple Prince et Links [2006], Webb [2003], Jezzard et Clare [2001].

2.1 Principes généraux de l'IRM

En général, le noyau ne possède pas d'orientation privilégiée dans un matériau donné. Les spins individuellement et aléatoirement orientés s'éliminent entre eux macroscopiquement et le système résultant ne possède pas de champ magnétique macroscopique. Cependant, le système de spins devient magnétisé lorsqu'il est placé dans un champ magnétique puisque chacun des spins tend naturellement à s'aligner dans la direction du champ en question. Cette propriété se nomme le

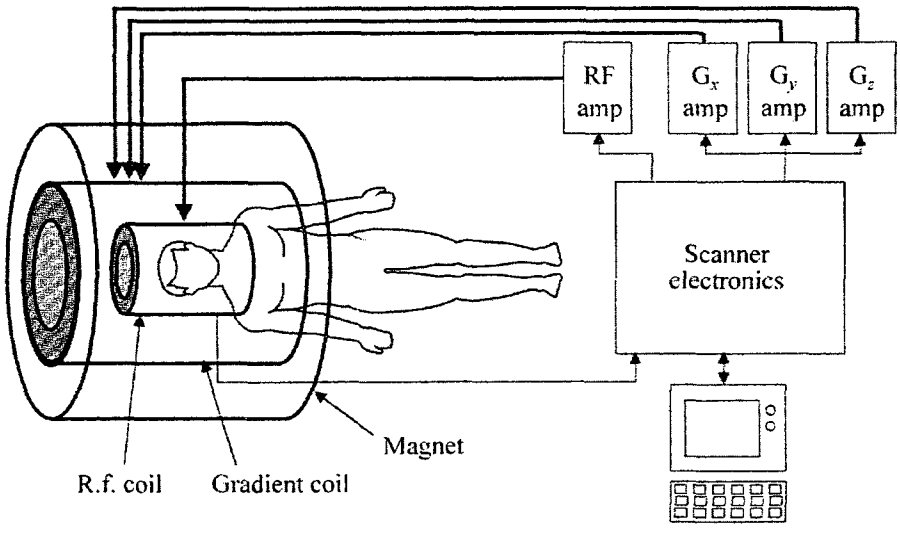


Figure 3.1 Schéma IRM et ses composantes (adapté de Jezzard et Clare [2001]).

magnétisme nucléaire. L'amplitude et la direction d'un champ magnétique peuvent être représentés par $\boldsymbol{B}_0 \stackrel{\text{déf}}{=} B_0\hat{\boldsymbol{z}}$ où B_0 est l'amplitude en tesla et $\hat{\boldsymbol{z}}$ le vecteur unitaire pointant dans la direction positive de l'axe des z. Intuitivement, le comportement des spins suggère que chacun d'eux pointe dans la même direction lors de l'application du champ magnétique. Cependant l'approche quantique prédit un comportement différent. En effet, chaque noyau possède un spin qui est de direction parallèle ou antiparallèle. En équilibre, la magnétisation peut seulement pointer dans une des directions et la direction parallèle est légèrement privilégiée en raison de son état d'énergie plus bas. De plus, l'orientation autour de l'axe des z (la phase) est aléatoire. Étant donné ces arguments, le système de spins devient légèrement magnétisé dans l'orientation de $\hat{\boldsymbol{z}}$.

L'imagerie par résonance magnétique est basée sur la *loi de Larmor* qui soutient que la fréquence de résonance d'un spin ω est proportionnelle au champ magnétique $\boldsymbol{B}_0$ telle que

$$\omega = \gamma B_0$$

où γ est le *rapport gyromagnétique* du noyau. La création d'un tel champ magnétique requiert de l'équipement appelé *antenne gradient* illustrée à la Figure 3.1. La *fréquence de Larmor* ω est exprimée en unité de cycles par seconde ou Hertz. Habituellement, la fréquence de Larmor est constante pour un système de spins (par exemple pour le noyau d'hydrogène) dans un échantillon donné. C'est également le cas pour le rapport gyromagnétique. Par ailleurs, l'amplitude du champ B_0 ne peut être constante. En réalité, il y a trois sources de fluctuations pouvant affecter B_0, soient (1) les hétérogénéités dans le champ magnétique, (2) la susceptibilité magnétique et (3) les changements chimiques. Les fluctuations de type (1) sont de l'ordre de quelques parties par million et sont faibles par rapport au champ total étant donné un champ de vision (FOV pour "field of view") donné [1]. Elles peuvent donc être ignorées ou traitées en post-traitement des données. La susceptibilité magnétique (2) est reliée au matériau ou à la substance qui a la propriété d'augmenter ou de diminuer légèment le champ magnétique dans lequel il est plongé. Par exemple, un matériau *diamagnétique* provoque une légère diminution dans le champ tandis qu'un matériau *paramagnétique* a pour effet d'augmenter légèrement ce dernier. La structure paramagnétique de la déoxyhémoglobine est la base du signal BOLD détecté en IRM fonctionnelle qui sera l'objet de la section 3. Les fluctuations de type (3) proviennent de la mesure des changements de la fréquence de Larmor causés par l'environnement chimique du noyau imagé. Ces changements peuvent être modélisés par des changements dans l'amplitude du champ magnétique et sont sensiblement les mêmes pour un système de spins donné (pour plus de détails, le lecteur est renvoyé à Prince et Links [2006]).

Dans le but d'obtenir un signal IRM, le système de spins est excité par une impulsion radio-fréquence et réagit en induisant à son tour un signal RF comme signal

[1] Brièvement, le FOV est défini comme la taille en deux (mm^2) ou trois dimensions (mm^3) qui contient l'objet d'intérêt à imager. Plus le FOV est petit et plus la résolution sera grande. Cependant, la diminution de la taille des voxels entraîne également la diminution de l'amplitude du signal détecté.

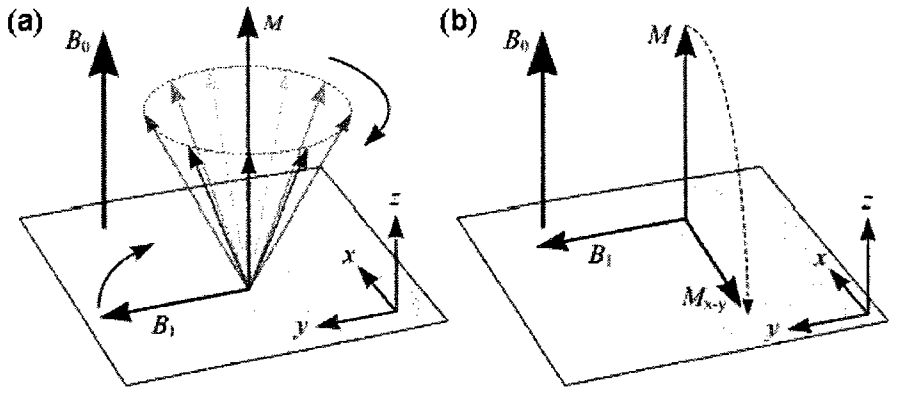


Figure 3.2 (a) Moments magnétiques alignés de façon parallèle, légèrement plus nombreux que ceux alignés antiparallèlement et (b) vecteur de magnétisation nette possèdant une composante dans la direction longitudinale z mais aucune dans le plan transverse xy (adaptée de Webb [2003]).

de sortie. Soit le système en équilibre, i.e. que la magnétisation est alignée au champ B_0. Si un faible champ $\boldsymbol{B}_1 \stackrel{\text{déf}}{=} B_1\hat{\boldsymbol{x}}$ orienté dans la direction transverse [2] (orthogonale à B_0) est appliqué au système à la fréquence de Larmor, l'excitation devient alors une *excitation RF* et le système est cohérent. L'application de $\boldsymbol{B}_1$ dans la direction transverse à B_0 a pour effet de créer une composante dans l'axe des y à la magnétisation. Les noyaux sont alors alignés de façon cohérente (en termes de phase) puisque chaque vecteur pointe dans la même direction, résultant en un vecteur de magnétisation nette tournant à la fréquence de Larmor (voir Figure 3.2(a)). L'angle dans lequel les moments magnétiques tournent est proportionnel à l'amplitude du champ RF appliqué. Par exemple, une inclinaison de $\pi/2$ produit une magnétisation maximale dans la direction y tandis qu'une inclinaison de π résulte en une magnétisation transverse nulle et inversion dans la magnétisation dans l'axe des z, i.e. selon $-z$. Après que l'impulsion RF soit mise à zéro, la magnétisation nette retourne à son état d'équilibre alignée au champ B_0 et le signal RF de sortie s'atténue également à zéro, comme illustrée à la Figure 3.2(b).

[2]Ce champ aurait pu également être appliqué dans la direction de l'axe des y tel que $\boldsymbol{B}_1 \stackrel{\text{déf}}{=} B_1\hat{\boldsymbol{y}}$, comme le montre la Figure 3.2(a).

Ces temps d'évolution sont le sujet de la prochaine section.

2.2 Temps de relaxations T_1 et T_2

L'effet d'une impulsion RF réside dans le transfert d'énergie à partir de l'antenne de transmission jusqu'aux protons. Le signal RF récupéré provient de la composante transverse de la magnétisation. Chacune des composantes de la magnétisation retourne à son état d'équilibre dans un temps donné. Ces temps d'évolution sont décrits par les *équations différentielles de Bloch* et sont appelés *temps de relaxations.* Ils sont à l'origine des contrastes en IRM.

Le *temps de relaxation longitudinal* T_1 (ou "spin-lattice" en anglais) est le temps qui caractérise le retour à l'équilibre de la composante longitudinale de la magnétisation. Après un temps t et sous l'effet d'une impulsion RF d'angle arbitraire α, la magnétisation selon l'axe z est donnée par

$$M_z(t) = M_0 \cos\alpha + (M_0 - M_0 \cos\alpha)\left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right)$$

où M_0 est l'amplitude de la magnétisation lorsque le système est à l'équilibre. Les valeurs de T_1 diffèrent selon les tissus et le champ magnétique comme le montre le Tableau 3.1.

Le *temps de relaxation transverse* T_2 (ou "spin-spin" en anglais) est le temps qui caractérise la perte de cohérence de phase de la composante transverse de la magnétisation. Ce dernier provoque tout d'abord une décroissance dans le signal détecté. Il est causé par des perturbations du champ magnétique dues aux spins localisés à proximité. Dans ce cas, certains spins accélèrent ou ralentissent momentanément changeant leurs phases par rapport aux phases des spins à proximité. Ce *déphasage* provoque la perte de cohérence du signal RF qui coïncide avec la perte

de signal à l'antenne de réception. Le signal résultant est connu sous le nom de *décroissance d'induction libre* (FID pour "free induction decay") et est modélisé suivant une décroissance exponentielle telle que

$$M_{xy}(t) = M_0 \sin\alpha \, e^{-i(\omega t - \phi)} \, e^{-\frac{t}{T_2}}. \tag{2.1}$$

où ϕ est la phase accumulée durant la perte de signal. Le temps de relaxation T_2 possède également des valeurs différentes selon le tissu comme le montre le Tableau 3.1.

En fait le signal décroît plus rapidement que T_2, soit $T_2^* < T_2$, et la perte de cohérence de phase est due à deux différents mécanismes. Le premier mécanisme est relié au temps de relaxation discuté ci-haut, i.e. T_2. Le deuxième provient des fluctuations spatiales du champ magnétique dans le corps. Ces fluctuations sont provoquées principalement par les hétérogénéités dans le champ magnétique B_0 et par les variations locales dans le champ dues à la susceptibilité magnétique des différents tissus. Ces dernières sont souvent accentuées aux frontières air/tissu et os/tissu. Globalement, ces effets sont modélisés par un nouveau temps constant T_2^+ et la relation entre les trois temps de relaxation transverse est donnée par

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^+}.$$

En IRM, la valeur de T_2^+ peut être de 10 à 100 fois celle de T_2 et donc le temps de relaxation T_2^* doit être substitué à la place du temps T_2 dans l'équation (2.1).

2.3 Encodage spatial

Trois différentes antennes gradients sont nécessaires pour encoder *précisémment* les trois dimensions spatiales tel qu'illustré à la Figure 3.1. Puisque seulement la com-

Tableau 3.1 Temps de relaxation de certains tissus à 1.5 T (tirés de Webb [2003]). Ces temps sont à la base du contraste BOLD en IRMf.

Tissu	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Lipide	260	80
Muscle	870	45
Matière grise	900	100
Matière blanche	780	90
CSF	2400	160

posante en z interagit avec le moment magnétique du proton, c'est seulement cette variation dans le champ magnétique qui est considérée. La reconstruction d'images est généralement simplifiée lorsque les variations dans le champ magnétique sont constantes, i.e.

$$\frac{\partial B_z}{\partial z} = G_z, \qquad \frac{\partial B_z}{\partial x} = G_x, \qquad \frac{\partial B_z}{\partial y} = G_y$$

et ainsi $\boldsymbol{G} \stackrel{\text{déf}}{=} (G_x, G_y, G_z)$ est l'*amplitude du gradient* dont les unités sont en Gauss par centimètre. Étant donnée une position spatiale $\boldsymbol{r} \stackrel{\text{déf}}{=} (x, y, z)$, la fréquence de Larmor est donnée par

$$\omega(\boldsymbol{r}) = \gamma(B_0 + \boldsymbol{G} \cdot \boldsymbol{r}).$$

Ce concept nommé *encodage en fréquence* est utilisé pour encoder une position spatiale en IRM et décrit à la section 2.6. Typiquement, il est employé pour la sélection des tranches (section 2.4) et pour la lecture d'une position dans l'espace de Fourier. Un autre concept, l'*encodage en phase* est utilisé pour sélectionner une position dans l'espace de Fourier et décrit à la section 2.5.

2.4 Sélection des tranches

En IRM, il est possible d'exciter une seule tranche à la fois et de retrouver par la suite le signal provenant de cette tranche particulière. Il est également possible d'exciter le volume entier et par la suite extraire les tranches choisies. En

d'autres mots, il est possible d'imager en deux et trois dimensions. En pratique, la sélection de la tranche ne peut être accomplie en appliquant une impulsion RF à une fréquence spécifique donnée. En fait, l'impulsion RF doit exciter un *intervalle* de fréquence créant ainsi une tranche d'épaisseur connue du corps. De plus, le choix de la direction d'une impulsion détermine l'orientation de la tranche : une coupe en x donne une tranche *sagittale*, une coupe en y donne une tranche *coronale* et une coupe en z donne une tranche *axiale* ou *transverse*, illustrées en Figure 3.3 sur un sujet ayant participé à l'expérience accomplie au Chapitre 5.

Par exemple, par l'application d'un champ dans la direction longitudinale z, i.e. $\boldsymbol{G} = (0, 0, G_z) = G_z$, la fréquence de Larmor devient

$$\omega(z) = \gamma(B_0 + zG_z).$$

L'application d'une impulsion RF d'intervalle de fréquence spécifique $\omega_0 \pm \omega_s$ excite les tranches

$$z^- = \frac{(\omega_0 - \omega_s) - \gamma B_0}{\gamma G_z} \quad \text{et} \quad z^+ = \frac{(\omega_0 + \omega_s) - \gamma B_0}{\gamma G_z}$$

et la position de la tranche est donnée par

$$\bar{z} = \frac{2\omega_0}{\gamma G_z}.$$

Habituellement, l'excitation est modélisée à l'aide de fonctions sinus cardinaux qui, dans l'espace de Fourier, sont représentées par des *fonctions de Heaviside* qui distribuent uniformément la magnétisation à l'intérieur de l'intervalle de fréquences $\omega_0 \pm \omega_s$. En changeant ω_0, différentes parties du corps peuvent être imagées et en modifiant ω_s, l'épaisseur de la tranche varie.

Après avoir sélectionné la tranche, le signal détecté à l'antenne peut être représenté

par

$$S \propto \int_{\text{tranche}} \int_{\text{tranche}} \rho(x, y)\, \mathrm{d}x\, \mathrm{d}y$$

où $\rho(x, y)$ est la densité de protons en position (x, y).

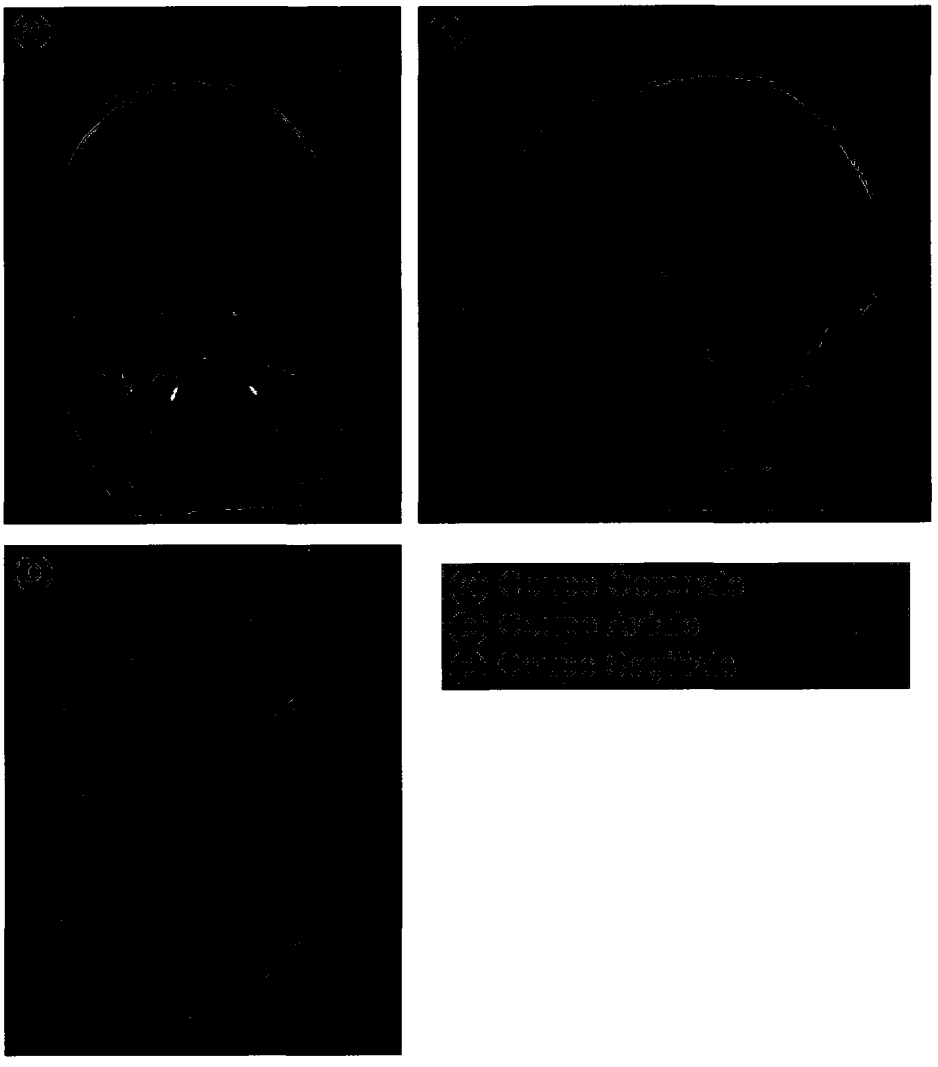


Figure 3.3 Tranches spécifiques d'IRM selon la coupe (a) coronale, (b) axiale et (c) sagittale d'un sujet particulier.

2.5 Encodage en phase

La tranche étant sélectionnée dans une direction donnée, les deux autres dimensions doivent également être encodées. L'une des dimensions, disons y, est spatialement encodée par l'application d'un y-gradient d'amplitude G_y et de durée T_p. Sa fréquence de Larmor est alors $\omega_y = \gamma y G_y$. Lorsque le gradient d'encodage en phase est appliquée avant le début de l'acquisition et après l'impulsion de sélection de la tranche, une phase variant dans l'espace est introduite et s'écrit

$$\phi_y(y) = \gamma G_y T_p y.$$

L'effet net provenant de la tranche excitée, après que le gradient d'encodage de phase soit mis à zéro entraîne que

$$S(G_y, T_p) \propto \int_{\text{tranche}} \int_{\text{tranche}} \rho(x, y)\, e^{-i\gamma G_y T_p y}\, \mathrm{d}x\, \mathrm{d}y.$$

La seconde dimension doit également être encodée et la procédure est d'appliquer un gradient dans l'autre dimension qui dépend spatialement de la fréquence.

2.6 Encodage en fréquence

L'encodage en fréquence, aussi appelé la *lecture*, s'effectue *pendant* l'acquisition de données contrairement au gradient d'encodage de phase. Dans ce cas, la dimension x est encodée spatialement selon différentes fréquences sous l'application du x-gradient. En supposant que seul l'effet de l'encodage est considéré, le signal détecté est donné par

$$S(G_x, t) \propto \int_{\text{tranche}} \int_{\text{tranche}} \rho(x, y)\, e^{-i\gamma G_x t x}\, \mathrm{d}x\, \mathrm{d}y.$$

La combinaison des encodages en phase et en fréquence produit alors le signal

$$S(G_y, T_p, G_x, t) \propto \int_{\text{tranche}} \int_{\text{tranche}} \rho(x,y)\, e^{-i\gamma G_x t x}\, e^{-i\gamma G_y T_p y}\, \mathrm{d}x\, \mathrm{d}y. \qquad (2.2)$$

La reconstruction de l'image est alors accomplie dans le plan 2D et l'objectif est de retrouver la densité de protons ρ pour tous les couples (x, y).

2.7 Reconstruction de l'image : l'espace-k

Dans le cas de séquences conventionnelles comme la séquence *écho de gradient* (ou "gradient-echo" en anglais) et *écho de spin* (ou "spin-echo" en anglais), illustrées aux Figures 3.4 et 3.5 et permettant d'acquérir les données de façon *rectiligne*, le signal détecté est dépendant de G_y, T_p, G_x et t comme le montre l'équation (2.2). L'outil conventionnel pour traiter la reconstruction de l'image est connu sous le nom du *formalisme de l'espace-k* et a été développé par Ljunggren [1983]. Par convention, les notations suivantes

$$k_x \overset{\text{déf}}{=} \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_x(v)\, \mathrm{d}v = \frac{\gamma}{2\pi} G_x t \quad \text{et} \quad k_y \overset{\text{déf}}{=} \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^{T_p} G_y(v)\, \mathrm{d}v = \frac{\gamma}{2\pi} G_y T_p$$

sont utilisées pour représenter deux variables reliées aux encodages en fréquence et en phase respectivement. L'équation (2.2) devient alors

$$S(k_x, k_y) \propto \int_{\text{tranche}} \int_{\text{tranche}} \rho(x,y)\, e^{-i(k_x x + k_y y)}\, \mathrm{d}x\, \mathrm{d}y.$$

Il existe plusieurs types de séquences IRM et par le fait même, plus d'une solution envisageable pour procéder au remplissage de l'espace-k. Brièvement, la méthode consiste à démoduler le signal par la fréquence de Larmor ω et de prendre des mesures aux fréquences k_x et k_y échantillonnées dans l'espace-k. L'image est alors formée par les valeurs de la densité de protons ρ en prenant la transformée de

Fourier inverse bidimensionnelle des mesures remplissant l'espace-k en question. L'image résultante de la transformée de Fourier inverse $\mathcal{F}^{-1}$ est alors donnée par

$$\rho(x,y) = \mathcal{F}^{-1}(S(k_x,k_y)) \stackrel{\text{déf}}{=} \int_{-\infty}^{+\infty}\int_{-\infty}^{+\infty} S(k_x,k_y)\, e^{i2\pi(k_x x + k_y y)}\, \mathrm{d}k_x\, \mathrm{d}k_y.$$

Pour éclaicir les notions discutées auparavant, deux séquences bien connues sont présentées, soient les séquences écho de gradient et écho de spin accompagnées de la description de l'acquisition des données IRM et de la construction de l'espace-k de chacune d'entre elles. Notons que ces séquences remplissent aussi l'espace-k de façon rectiligne.

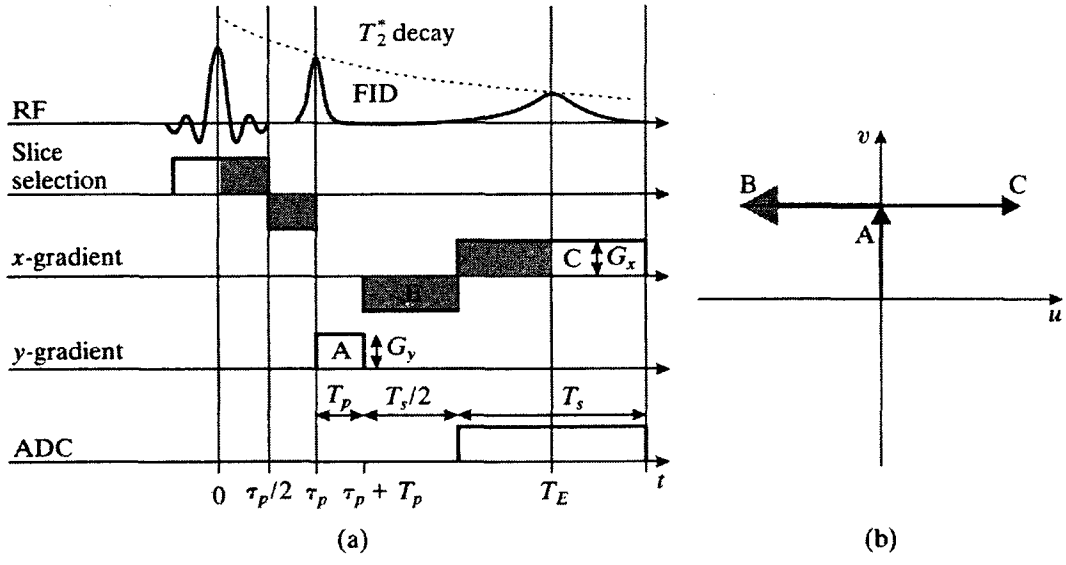


Figure 3.4 (a) Séquence d'une impulsion écho de gradient et (b) sa procédure de remplissage de l'espace-k avec $u = k_x$ et $v = k_y$ (adaptée de Prince et Links [2006]).

Séquence écho de gradient La description suivante est accompagnée par la Figure 3.4 qui illustre le décours temporel de la séquence en (a) et les déplacements dans l'espace-k en (b). Cette séquence débute par la sélection des tranches en appliquant un gradient dans la direction longitudinale z durant l'impulsion RF comme à la section 2.4. Cette sélection de tranches est immédiatement suivie par

un refocus négatif du gradient. Ceci assure que les spins du haut et du bas de la tranche ont la même phase, en sachant que les effets d'hétérogénéité du champ magnétique initial provoque un déphasage. L'étape suivante correspond au choix de la ligne dans l'espace-k et est accomplie par l'encodage en phase discuté à la section 2.5. Ceci correspond à l'application d'un gradient-y de force G_y et de durée T_p et est symbolisé par le mouvement (A) dans l'espace-k. L'action suivante consiste en l'application d'un gradient opposé ou négatif dans la direction x qui est symbolisé par le mouvement (B). Durant l'acquisition (de durée T_s), un autre gradient-x est appliqué mais dans la direction standard (ou positive) qui entraîne l'acquisition d'une ligne complète de l'espace-k, symbolisé par (C). Cette étape renvoie à l'encodage en fréquence décrit à la section 2.6.

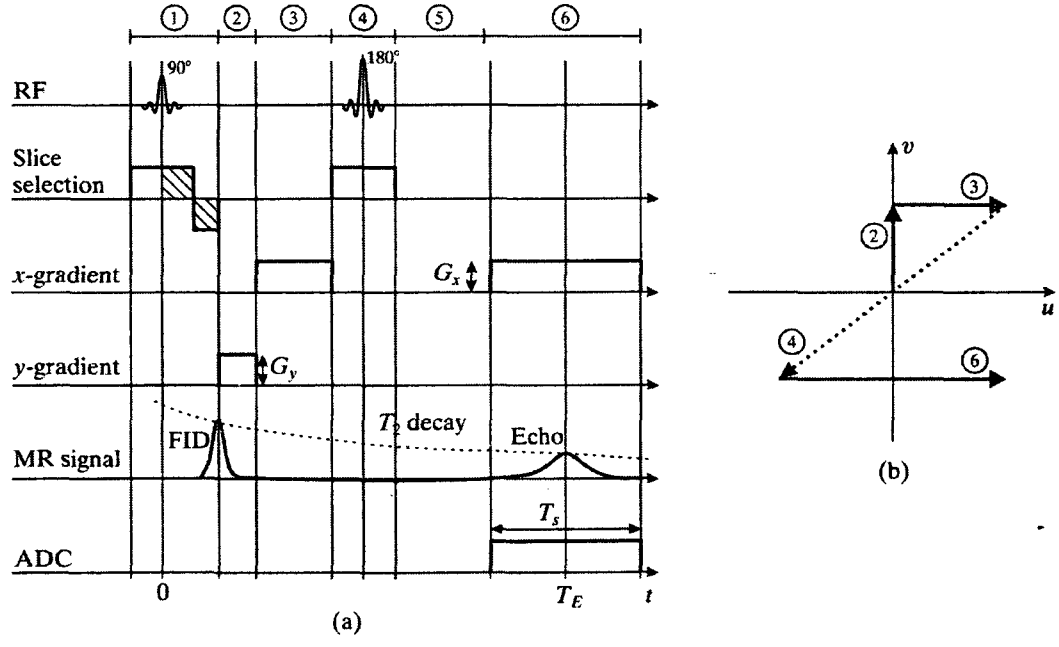


Figure 3.5 (a) Séquence d'une impulsion écho de spin et (b) sa procédure de remplissage de l'espace-k avec $u = k_x$ et $v = k_y$ (adaptée de Prince et Links [2006]).

Séquence écho de spin Comme pour la séquence précédente, la description de la séquence écho de spin est présentée à l'aide de son décours temporel et de son

parcours dans l'espace-k, qui sont illustrés à la Figure 3.5. La séquence débute par la sélection habituelle des tranches symbolisée par la section (1) de la Figure 3.5. La section (2) décrit l'encodage en phase par l'application d'un gradient-y créant un mouvement positif dans la direction $v \stackrel{\text{déf}}{=} k_y$ dans l'espace-k. Par la suite en section (3), un gradient-x de préphasage est appliqué dans le but de déplacer la localisation dans le premier quadrant de l'espace de Fourier. La section (4) consiste en l'application d'une impulsion RF de π durant la sélection des tranches. Dans ce cas, le refocus n'est pas nécessaire puisque la phase accumulée dans la première moitié d'une impulsion compense celle de la seconde partie étant donné que les spins sont inversés. La section (5) est la période pendant laquelle l'écho est formé et se nomme la *période morte*. Finalement, durant l'acquisition de données (section(6)), un gradient-x est appliqué dans la direction x permettant l'encodage en fréquence.

Ces séquences sont régulièrement utilisées en IRMf parce qu'elles ont l'avantage d'être très rapide, soit de 30 à 100 ms par tranche ou de 2 à 4 sec pour le cerveau entier. Ces exemples complètent la section sur la théorie de l'IRM et préparent le terrain pour l'analyse du signal BOLD en IRMf, lequel est relié au contraste T_2^*.

3 IRM fonctionnelle

Étant donné une brève introduction du signal BOLD à la section 3.5 du Chapitre 1 portant sur la physiologie humaine, cette section présente plus en détails la mesure du signal BOLD en IRM fonctionnelle. Entre autres, les caractéristiques et la détection du BOLD sont les principaux sujets présentés. La section 3.1 revient rapidement sur les relations entre le BOLD et les phénomènes physiologiques explicités au Chapitre 1. Par la suite, les différents mécanismes de contraste contribuant au signal BOLD sont exposés à la section 3.2. Il est important de souligner que

l'étude du signal BOLD n'est pas un objectif principal de cet ouvrage. Elle correspond, dans une certaine mesure, à contribuer à la compréhension du processus de l'imagerie cérébrale qui consiste à utiliser une technique d'imagerie pour comprendre les différents phénomènes reliés à l'activité cérébrale et à la physiologie humaine.

Les mécanismes et la méthode du signal BOLD en IRMf ont tout d'abord été proposés par [Ogawa et al. 1990, Belliveau et al. 1991, Kwong et al. 1992, Ogawa et al. 1992] dans le début des années 90. Depuis l'introduction de l'IRMf, près de 10 000 études basées sur le contraste BOLD ont été publiées dans le domaine des neurosciences cognitives mais également dans des applications comme la planification de chirurgie [Vlieger et al. 2004]. En comparaison avec des modalités comme l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG), l'IRMf offre une excellente résolution spatiale pour une résolution temporelle moindre. Cependant, la localisation des sources d'activation en MEG/EEG peut être ambigüe due à la résolution du problème inverse. Comme la mesure du BOLD est de type hémodynamique, la résolution temporelle ne pourrait être meilleure que celle en MEG/EEG où la réponse mesurée est électrique ou magnétique. Quoique moins rapide que la résolution temporelle en IOD, celle en IRMf est tout de même suffisante pour capter la réponse hémodynamique.

3.1 Le BOLD et les phénomènes biologiques

Comme il a été mentionné au Chapitre 1, les changements dans le contraste BOLD proviennent des changements dans les concentrations en déoxyhémoglobine contenues dans le tissu. Ce contraste provient de la nature paramagnétique du HbR qui perturbe le champ magnétique provoquant une diminution locale du signal détecté. L'origine du contraste BOLD provient du temps de relaxation T_2^* mentionné en sec-

tion 2.2 et mesuré habituellement à l'aide de séquences écho de spin, aussi appelées EPI ("echo planar imaging") développé par Mansfield [1977] pour l'imagerie *rapide.* Rappelons brièvement que, suite à une activation cérébrale accrue, le $CMRO_2$ et le CMRGlu augmentent. Les changements dans le tonus vasculaire entraînent par la suite des augmentations en flux sanguin et en volume sanguin. Cette augmentation du flux entraîne une dilution du HbR en raison de l'oxygénation du sang entrant qui est plus importante. Le lecteur est invité à revenir sur ces phénomènes physiologiques explicités au Chapitre 1. Retenons seulement que la mesure du BOLD se situe à la toute dernière étape de cette cascade d'évènements.

Temporellement, la réponse BOLD est habituellement caractérisée par 3 phases distinctes qui sont illustrées à la Figure 3.6. La première phase consiste en une légère et courte diminution du signal, nommée le "dip" initial ou le *signal rapide.* Ce phénomène est encore controversé et son origine exacte n'est toujours pas connue. Notons qu'il est situé temporellement en (1) sur la figure mais n'a pas été modélisé sur la courbe étant donné son statut incertain. Cependant, Buxton [2001a] a montré que ce phénomène est manifestement difficile à reproduire. Selon lui, cet évènement temporel serait plus facile à détecter par l'usage de scanners IRM à fort champ magnétique. Une explication possible serait qu'il est causé par une augmentation de $CMRO_2$ sans aucun changements dans le flux et/ou volume sanguin [Devor et al. 2003, Buxton et al. 2004]. Il est suivi par la réponse BOLD principale (2) avec un maximum atteint entre 5 et 7 sec et de FWHM d'environ 4-5 sec [de Zwart et al. 2005]. La troisième phase consiste à un sous-dépassement du post-stimulus qui peut durer jusqu'à plus d'une minute pour retrouver la valeur au repos [Frahm et al. 1996]. Buxton et al. [1998] ont suggéré que ce phénomène est causé par un retour au repos du CBV retardé.

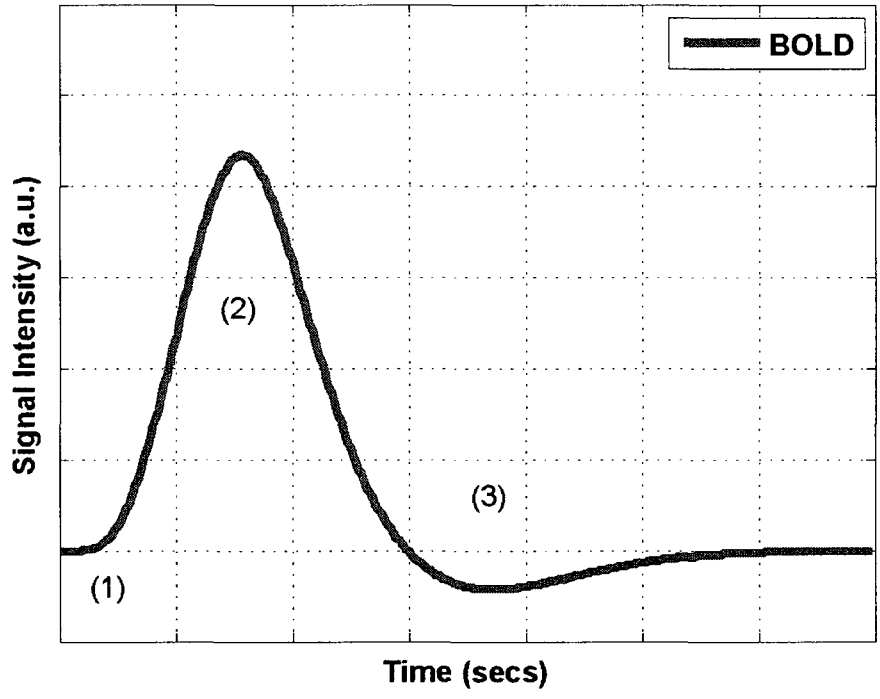


Figure 3.6 Décours temporel attendu de la réponse BOLD calculée à l'aide du paquet SPM5 (`http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/`) implémenté sur `Matlab`. On distingue 3 phases dans la réponse : (1) une courte et légère diminution dans le signal dans les premiers instants, appelée "dip" initial ou signal rapide (qui n'est pas modélisé sur la courbe); (2) la réponse principale avec un maximum atteint entre 5 et 7 secondes; (3) le sous-dépassement du post-stimulus.

3.2 Mécanismes biophysiques du BOLD

Ce sont les travaux des pionniers Pauling et Coryell [1936] qui ont été les premiers à montrer que la déoxyhémoglobine est paramagnétique et que la propriété magnétique du sang dépend du taux d'oxygénation et donc de la physiologie. Ces résultats ont fourni les bases de l'IRMf et sont à l'origine du contraste BOLD. En effet, l'IRMf mesure les changements provenant de la déoxyhémoglobine à partir de deux sources distinctes, soient les compartiments intra- et extravasculaire au vaisseau sanguin. En fait, la propriété paramagnétique du HbR produit des différences de susceptibilité entre le vaisseau sanguin et son environnement proche, résultant en des changements dans la fréquence de résonance des molécules à l'extérieur du vaisseau. La distinction principale entre les deux environnements vient du fait que la diffusion de la molécule d'eau (noyau d'hydrogène) est forte dans les capillaires cérébraux mais qu'elle est négligeable pour les veines avoisinantes et n'agit pas de façon déterminante sur le signal déphasé par la déoxyhémoglobine. De plus, les interactions à travers la paroi du vaisseau sanguin sont très lentes et négligeables par rapport au temps d'écho TE en EPI. Grâce à ces caractéristiques, les environnements intra- et extravasculaire provoquent des réponses différentes quant aux changements dans la susceptibilité magnétique et sont donc distincts. En termes de déphasage, l'environnement intravasculaire est caratérisé par un *déphasage dynamique* tandis que l'environnement extravasculaire renvoie à la terminologie de *déphasage statique.*

BOLD extravasculaire : déphasage statique Dans cet environnement, les spins ont une fréquence de Larmor qui dépend de la position, ce qui revient au mécanisme de relaxation T_2^* classique. Pendant l'évolution du signal transverse, les spins perdent de la cohérence dans la phase. C'est le mécanisme extravasculaire qui domine dans le cas de vaisseaux dont le diamètre est plus grand que 20 μm

[Ogawa et al. 1993].

BOLD intravasculaire : déphasage dynamique Dans ce cas, la valeur attendue pour le déphasage dû à la diffusion de la molécule d'eau durant le temps d'écho (TE) est proportionnelle à la taille de la région avoisinant le vaisseau où le champ est perturbé. Ceci entraîne que les molécules d'eau ne sont pas confinées dans une région où le champ magnétique est élevé ou réduit durant TE, mais subissent un ensemble de champs magnétiques qui dépendent de leur trajectoire individuelle. Encore une fois les spins perdent de la cohérence au niveau de leur phase et le signal subit une atténuation. Il s'agit du mécanisme intravasculaire le plus important dans le cas de capillaires sanguins et de post-capillaires plus petits.

La sensibilité vasculaire du BOLD dépend donc de la force du champ magnétique et du type d'acquisition (écho, par exemple). En utilisant une séquence écho de gradient, la sensibilité du signal BOLD est biaisée pour des vaisseaux de plus 10 μm incarnant habituellement des veines de drainage [Boxerman et al. 1995].

4 Sommaire

En résumé, le signal BOLD fournit une information sur les changements hémodynamiques dans le cerveau tout comme l'imagerie optique diffuse. Les mécanismes biophysiques du signal BOLD fournissent un moyen d'étudier ou de vérifier la véracité des modèles de la réponse hémodynamique proposés dans la littérature.

Chapitre 4

Neuronavigation

1 Introduction

Cette section présente brièvement la technique et l'équipement permettant la fusion des données fonctionnelles provenant de l'imagerie optique diffuse et celles anatomiques provenant de l'imagerie par résonance magnétique. La méthode consiste à prendre des mesures IOD dans le référenciel fourni par les données IRMa. Entre autres, le recalage des sources lumineuses et des détecteurs optiques s'effectue via une caméra infrarouge et des outils de localisation développés par Rogue-Research Inc. (`http://www.rogue-research.com/`).

2 Équipement de neuronavigation et de visualisation

L'équipement de neuronavigation se divise en trois branches : l'ordinateur, la caméra infrarouge et les outils de localisation. Tout l'équipement est inter-connecté à travers le logiciel *Brainsight*^{TM} qui permet en autres la visualisation des données IRMa et les procédures du recalage. La Figure 4.1 illustre une capture d'écran du logiciel de neuronavigation et de visualisation de données IRMa.

La Figure 4.2 présente l'équipement nécessaire à la neuronavigation IRM/IOD. Chacun des composants y est illustré : le logiciel *Brainsight*^{TM}, les outils de localisation et la caméra infrarouge. Il est important de remarquer que les instruments stéréotaxiques fournissent un support comfortable au sujet. Ces instruments sont très précis pour le calcul des coordonnées de la position du sujet. Ces positions sont

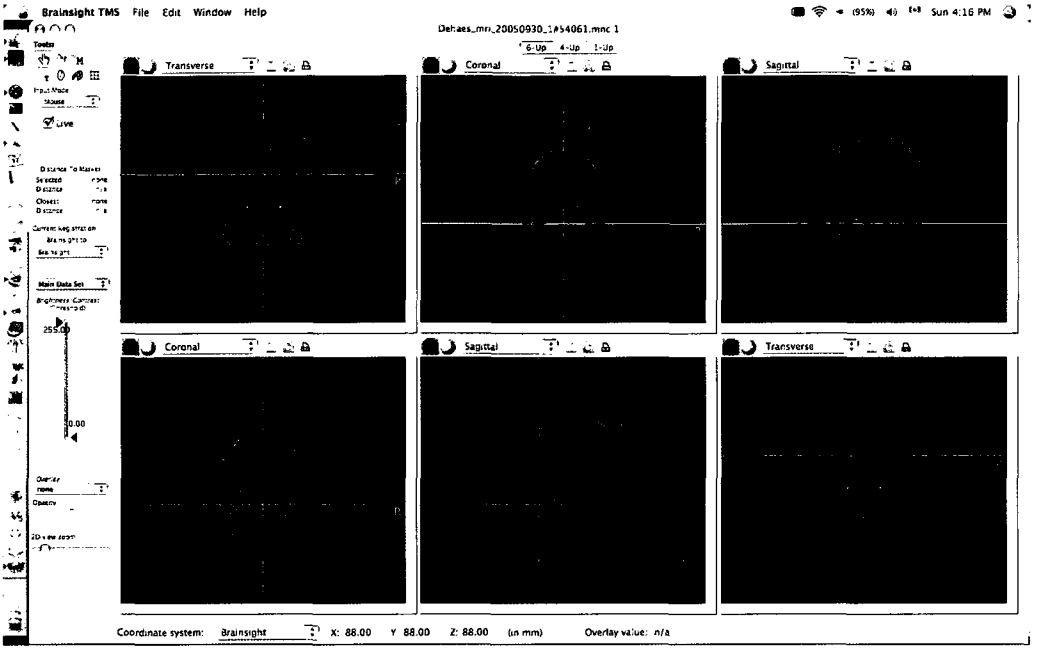


Figure 4.1 Logiciel permettant la neuronavigation et la fusion des données anatomiques de l'IRM et les données fonctionnelles de l'IOD.

alors transformées dans l'espace IRMa du logiciel et sont disponibles pour effectuer l'étude fonctionnelle. Par exemple, l'étude portant sur les réponses fonctionnelles inversées du Chapitre 5 repose sur le recalage des sources et des détecteurs à l'aide de ce système.

La prochaine section présente une méthode d'analyse de la matrice se sensibilité du problème direct en IOD. Cette méthode est principalement utilisée pour valider la région fonctionnelle à imager et l'emplacement précis pour positionner les sondes optiques. Cette méthode est présentée dans Dehaes et al. [2006]

3 Analyse de la sensibilité

Dans cette section, le développement d'une nouvelle approche permettant d'améliorer la définition du problème direct et le positionnement du casque optique est présenté.

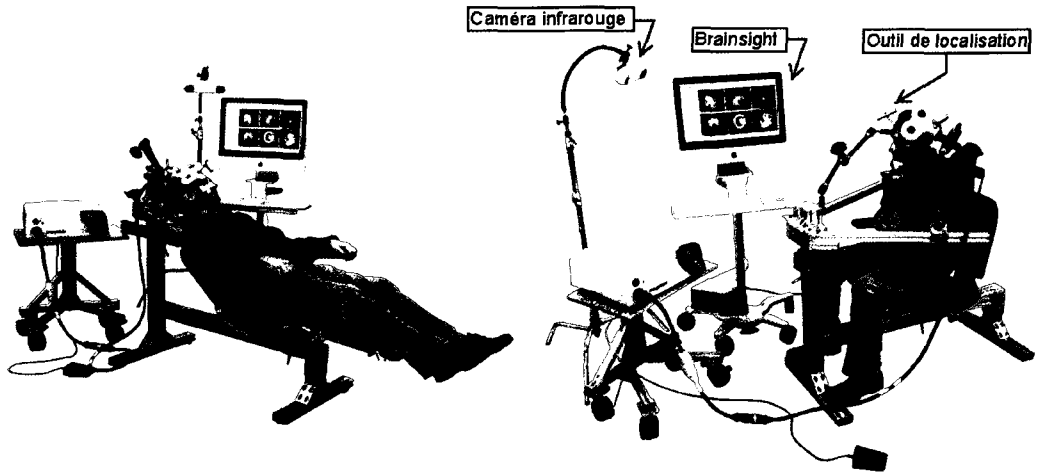


Figure 4.2 Description de l'équipement de neuronavigation durant une étude de type TMS ("transcranial magnetic stimulation"). Cette image est adaptée et provient du site de Rogue-research Inc. `http://www.rogue-research.com/TMS.html`.

Le système de neuronavigation décrit précédemment est utilisé pour le recalage des sources et détecteurs et permet le calcul du profil de sensibilité des mesures optiques couplés à des images IRMa.

Le problème consiste à visualiser la matrice de sensibilité A de l'équation (4.31) sur des images anatomiques avant une acquisition optique pour permettre un meilleur positionnement sur la région fonctionnelle du cerveau à imager.

Premièrement, la région d'intérêt à imager doit être localisée et l'emplacement des sources et détecteurs sur la tête du sujet doit être déterminé. Le système d'équations (4.18) relié à l'IOD est résolu par une méthode homogène qui considère la tête du sujet comme un plan semi-infini. L'approximation de la courbure de la tête est réalisée en calculant les meilleures approximations des plans semi-infinis P appartenant au sous-ensemble contenant une source et ses plus proches détecteurs S (dans un rayon de 3 à 4 cm).

La matrice S de dimension $N \times 3$ avec $N \overset{\text{déf}}{=} N_d + 1$ est définie comme la matrice contenant la source étudiée et ses détecteurs. Cette approximation est effectuée dans le but de satisfaire aux conditions d'existence et d'unicité du système différentiel (4.18). En effet, ce système ne peut être solutionné analytiquement sur des géométries dont la courbure n'est pas constante. Une analyse en composantes principales est originellement produite pour construire chacun des plans P associé à chacune des sources de la configuration optique (par exemple celle illustrée à la Figure 4.3).



Figure 4.3 Configuration optique d'une étude motrice sur une reconstruction du cerveau par interpolation linéaire et d'une segmentation du visage. Les sources lumineuses sont représentées par les points rouges tandis que les points bleus représentent les détecteurs. On remarque également que la reconstruction du cerveau est recouverte d'une cartographie cérébrale de Brodmann.

Pour déterminer le plan optimal, le calcul de la *matrice de covariances* de S est effectué à l'aide la formule

$$\Sigma_S \overset{\text{déf}}{=} \text{covar}(S) = \left[(S - \mathbb{E}[S])(S - \mathbb{E}[S])^T\right].$$

L'espace orthonormal associé à chaque sous-ensemble source-détecteurs est défini

en prenant les vecteurs propres de Σ_S. Cet espace est formé d'une base $(\boldsymbol{b}_1, \boldsymbol{b}_2)$ et d'un vecteur normal unitaire sortant $\boldsymbol{n} \overset{\text{déf}}{=} (n_1, n_2, n_3)$. Ils sont par la suite utilisés pour définir la transformation T telle que

$$\begin{array}{rccl} T: & \mathbb{R}^3 & \to & \mathbb{R}^3 \\ & x & \mapsto & T(\boldsymbol{x}) \overset{\text{déf}}{=} \psi \circ \varphi \circ \chi(\boldsymbol{x}) \end{array}$$

où $(x_1, x_2, x_3) \overset{\text{déf}}{=} \boldsymbol{x} \in S \subset \mathbb{R}^3$ peut représenter une source ou un détecteur, χ est une translation dans $\mathbb{R}^3$ à partir de la source $\boldsymbol{s} \overset{\text{déf}}{=} (s_1, s_2, s_3)$ vers l'origine $\mathcal{O} \overset{\text{déf}}{=} (0, 0, 0)$ du repère cartésien où la matrice de sensibilité sera calculée. Elle est définie par

$$\chi(x) \overset{\text{déf}}{=} \boldsymbol{x} - \boldsymbol{s}\,.$$

φ est une rotation d'angle α définie par

$$\varphi(\boldsymbol{x}) \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\alpha & -\sin\alpha \\ 0 & \sin\alpha & \cos\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix},$$

et ψ est une autre rotation d'angle β définie par

$$\psi(\boldsymbol{x}) \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix} \cos\beta & 0 & -\sin\beta \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin\beta & 0 & \cos\beta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix}.$$

Ainsi T s'écrit

$$T(\boldsymbol{x}) \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix} \cos\beta & 0 & -\sin\beta \\ -\sin\alpha\sin\beta & \cos\beta & -\sin\alpha\cos\beta \\ \cos\alpha\sin\beta & \sin\alpha & \cos\alpha\cos\beta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 - s_1 \\ x_2 - s_2 \\ x_3 - s_3 \end{bmatrix}$$

où

$$\begin{cases} \alpha \overset{\text{déf}}{=} \tan^{-1}\left(\dfrac{n_2}{n_1 \sin\beta + n_3 \cos\beta}\right) \\ \beta \overset{\text{déf}}{=} \tan^{-1}\left(\dfrac{n_1}{n_3}\right). \end{cases}$$

Le calcul de la matrice de sensibilité A est effectué à partir du système linéaire (4.31) et le volume de sensibilité résultant est recalé sur l'anatomie du sujet tel que montré à la Figure 2.8. Ces manipulations sont relativement simples mais très pertinentes lorsqu'une étude IOD doit être effectuée. La visualisation de la matrice de sensibilité sur les images anatomiques du sujet permet de valider la position des sources et détecteurs et donc de minimiser les erreurs reliées aux régions à imager.

4 Sommaire

Comme pour la plupart des équipements de localisation, ce système peut, dans certaines situations, être imprécis. En effet, la localisation à partir des outils dépend fortement de la position de la caméra infrarouge. Pour limiter le temps du recalage, l'utilisateur est conseillé de libérer le plus d'espace possible autour du sujet pour valider les mesures des positions des sondes optiques. La collecte de ces positions ne doit pas prendre trop de temps puisque le sujet doit demeurer stable. Par ailleurs, lorsque le recalage est effectué de manière précise et méthodique, la localisation des régions fonctionnelles est grandement améliorée.

La prochaine partie de la thèse présente les avancées scientifiques les plus significatives de cet ouvrage : la quantification des images optiques approchée par la définition du problème direct dans un milieu hétérogène.

Chapitre 5

Inverted responses in diffuse optical imaging and their correlation with negative BOLD signal

Référence : DEHAES M., GAGNON L., DESJARDINS M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *Inverted responses in diffuse optical imaging and their correlation with negative BOLD signal*, J. Biomedical Optics, (en révision).

Cet article est en révision depuis le 15 juillet 2008 pour publication dans le journal scientifique *J. Biomedical Optics* (`http://spie.org/x866.xml`). Il traite de l'observation de réponses fonctionnelles négatives lors d'une étude cognitive en spectroscopie proche infrarouge. Il semblerait que ce type d'activité cérébrale s'observe que sous certains protocoles et ne se présente pas dans toutes les aires cérébrales du cortex. Cet article tente de relier les réponses fonctionnelles inverses observées en IOD avec le signal du *BOLD négatif* relativement bien connu dans la littérature IRMf mais dont l'origine est encore controversée à ce jour. Les auteurs réutilisent un protocole de stimulation visuelle ayant déjà provoqué l'observation de telles réponses en IRMf et tente de démontrer la reproductibilité des réponses. Les résultats montrent des augmentations statistiquement significatives des concentrations en déoxyhémoglobine dans des régions occipitales similaires à celles observées dans la littérature. Par contre, les auteurs observent également des augmentations des concentrations en oxyhémoglobine qui contredit le paradigme standard de la réponse hémodynamique. De plus, des simulations Monte Carlo de la propagation de photons et des reconstructions en 3 dimensions ont été effectuées pour justifier que les augmentations des concentrations en HbO_2 pourraient être causées par des phénomènes physiologiques systématiques.

Abstract : Diffuse optical imaging (DOI) is an imaging modality using near-infrared light to estimate changes in deoxy-hemoglobin (HbR) and oxy-hemoglobin (HbO_2) concentrations. It thus indirectly provides information on neuronal activity. Models of functional activity predict a vascular behavior leading to an increased HbO_2 and decreased HbR concentrations in activated areas. However, as in functional magnetic resonance imaging (fMRI), under certain conditions inverted or negative responses are also pervasive in optical imaging. These inverted signals are still not fully understood in humans. In this work we aim to relate these DOI signals with negative blood oxygen level dependent (BOLD) signal from the literature to determine whether they have similar origins. We repeat a visual stimulation paradigm used in fMRI which demonstrated reproducible negative BOLD responses (NBR) and show, with statistical significance, increased HbR changes in similar regions where fMRI literature showed NBR. Contrary to previous work, increased HbO_2 changes are also observed in the same regions. Using Monte Carlo photon propagation simulations and 3D reconstructions, we rule out partial volume effects and argue that these HbO_2 increases are due to the vasculature structure, i.e. a systemic physiological response in the occipital cortex.

Keywords : DOI, NIRS, functional imaging, negative response, BOLD signal, fMRI.

1 Introduction

DOI is a relatively new functional imaging modality using near-infrared (NIR) light propagation (600–900 nm) in biological tissues. This technique can image *in vivo* hemodynamic changes through centimeters of tissue using non-ionizing, low dose radiation [Yodh et Chance 1995, Arridge 1999, Intes et Chance 2005, Boas et al.

2003, Culver et al. 2003b]. By acquiring data with two wavelengths, DOI can record simultaneous changes in oxy-hemoglobin and in deoxy-hemoglobin concentrations, the latter being the dominant component in the BOLD signal. Compared to fMRI techniques, the main weaknesses of DOI are spatial resolution and image quantification. However, the temporal accuracy of DOI is higher (milliseconds). The resulting physiological noise can thus be better identified and is void of aliasing artifacts. DOI is gaining interest in neuroscience where it is mostly used in conjunction with task-induced hemodynamic responses to detect changes in neuronal activity. For example, many researchers have employed DOI and near-infrared spectroscopy (NIRS) to study cerebral response to visual stimulation [Heekeren et al. 2002, Meek et al. 1995, Ruben et al. 1997].

While DOI is finding a niche because of its ease of use and cost, to this day, fMRI remains the main technique used to obtain information on functional activity. fMRI can, for instance, measure the cerebral blood flow (CBF) [Raichle et al. 1983] or the BOLD signal which inversely depends on the localized, relative changes in deoxy-hemoglobin concentrations [Ogawa et al. 1992, Kwong et al. 1992, Ogawa et al. 1990]. It is now well established that there is a relationship between localized increases in neuronal activity, the corresponding increases in CBF [Mathiesen et al. 1998] and BOLD [Logothetis et al. 2001, Devor et al. 2003, Kayser et al. 2004, Sheth et al. 2003] supporting the hypothesis that positive BOLD responses (PBR) can be interpreted in terms of neuronal activation.

In some cases, triggered by specific stimuli, observations of negative BOLD or inverted responses have been reported. To date, the origin of negative functional responses, interpreted here either as a NBR or inverted hemodynamic response (decreased HbO_2 and increased HbR concentrations), is still unclear though recent studies have been shedding light on those signals. For example, in Wenzel et al. [2000] the authors showed a fMRI-BOLD decrease corresponding to a decrease

in oxy- and an increase in deoxy-hemoglobin during the performance of acoustically cued saccades. In addition they showed that this behavior was dependent on the frequency of the saccades. In that work, the increase in HbR concentration accompanied by a decrease in HbO_2 concentration was interpreted as a focal hypooxygenation as opposed to the hyperoxygenation that was seen during brain activation (for instance Buxton et Frank [1997]).

From previous studies, two main hypothesis have emerged to explain this behaviour : 1) the origin of the negative functional response could be vascular through either a vascular blood steal (for instance Tootell et al. [1998], Saad et al. [2001], Harel et al. [2002], Devor et al. [2005]) or blood sharing [Smith et al. 2004] and 2) the negative functional response reflects a decrease (or suppression) in neuronal activity (for instance Smith et al. [2004], Shmuel et al. [2002, 2006]) and concurrent arteriolar vasoconstriction [Devor et al. 2007]. The latter argument has been strongly supported by animal studies where fMRI and electrophysiological recordings were simultaneously measured [Shmuel et al. 2006]. In humans, prolonged NBR in early visual area that were also associated with reductions in CBF and with decreases in oxygen consumption ($CMRO_2$) were demonstrated Shmuel et al. [2002]. Some studies have also reported negative functional responses in humans when using PET [Shulman et al. 1997] and NIRS [Wenzel et al. 2000], and also with intrinsic optical imaging of the rat [Devor et al. 2003].

Recent multi-modal studies [Huppert et al. 2006b, Steinbrink et al. 2006, Strangman et al. 2002b, Toronov et al. 2001] have provided strong support that the BOLD signal seen through fMRI correlates with changes in HbR concentrations measured in DOI. In particular, [Wenzel et al. 2000] showed that NBR correlates with an increase in HbR accompanied by a decrease in HbO_2 concentration changes. The iconic optical imaging response to activation can be described by the balloon model of Buxton [Buxton et al. 1998] and activation results are well interpreted when the

latter leads increases in HbO_2 and decreases in HbR. On the other hand, as with fMRI, hemodynamic changes that are more confounding are also observed. For example one could see some regions experiencing a decrease of HbO_2, or an increase in HbR Wenzel et al. [2000]. Even more confounding is that these inversions may appear only in a single signal (HbO_2 or HbR) and not necessarily for both simultaneously (for example in patients with strokes and brain tumors [Sakatani et al. 2007, Murata et al. 2006, Fujiwara et al. 2004] and in the prefrontal cortex [Sakatani et al. 1998]) and in these cases a clear interpretation is still lacking.

These alternative patterns are referred to as "deactivations" or "negative activation" Seiyama et al. [2004], Hanaokaa et al. [2007] but it is not clear whether this is the same phenomenon as the one observed in fMRI (for instance Raichle et al. [2001], Kobayashi et al. [2006]) because of a lack of co-registration between the modalities. It thus becomes important to study these responses more thoroughly to get insight on the underlying neuronal activity and gain better control of diffuse optical acquisitions. It should be noted however that the poor spatial resolution of optical imaging might not bring as clear a result spatially for these inverted responses and spatial cross-talk will become a factor that must be controlled. Our approach to overcome these problems will be to simulate the effect of cross-talk on the source-detector configuration by using a Monte Carlo model of photon propagation. Although this loss in spatial resolution might diminish the interest in using DOI to study this phenomenon, we think it is compensated by the added value in measuring the HbO_2 concentration simultaneously and the ease with which EEG or MEG measurements can be integrated with DOI for further studies. It should be noted that the main goal here was not to understand the negative BOLD signal, but rather to observe the link between this signal and the inverted responses seen in DOI (as in [Wenzel et al. 2000]) and to investigate the contributions of the physiology and the local vasculature structure.

The aim of the current study was, as a first investigation, to measure functional responses with DOI in the occipital cortex in a task known to induce NBR in fMRI [Smith et al. 2004, Shmuel et al. 2002]. Given that some correlation of DOI with fMRI has been established [Boas et al. 2003], we hypothesized that this task may elicit inverted responses in optical imaging. The use of the specific task has the following purposes : 1) it will provide a solid ground on which to understand the inverted curves originating in optical imaging (given there is fMRI results for the same task), 2) it opens the door for human EEG-optical studies of these deactivations which is easier to perform than fMRI-EEG due to the absence of artifacts.

2 Materials and methods

2.1 Near-infrared spectroscopy

Photon propagation in biological tissue can be modeled by the diffusion approximation to the photon transport model Ishimaru [1978]. In the therapeutic window ($\lambda \in [690, 870]$ nm), HbR and HbO_2 are the principal chromophores in the near-infrared and measured absorption μ_a (at two different wavelengths λ_1 and λ_2) is related to the chromophore concentrations by

$$\begin{cases} \mu_a(\lambda_1) = \xi^{\lambda_1}_{\mathrm{HbO_2}} C_{\mathrm{HbO_2}} + \xi^{\lambda_1}_{\mathrm{HbR}} C_{\mathrm{HbR}} \\ \mu_a(\lambda_2) = \xi^{\lambda_2}_{\mathrm{HbO_2}} C_{\mathrm{HbO_2}} + \xi^{\lambda_2}_{\mathrm{HbR}} C_{\mathrm{HbR}} \end{cases} \tag{2.1}$$

with the extinction coefficients ξ of hemoglobin known spectrally (see Table 5.1 and Prahl [1998]). When well conditioned, the above linear system enables the estimation of $C_{\mathrm{HbO_2}}$ and C_{HbR}, as they vary in space and time.

Changes in light intensity detected during a given DOI acquisition are mapped to

Tableau 5.1 Molar extinction coefficients ξ [cm^{-1}/(moles/liter)] function of wavelength and chromophore type.

	HbO_2 conc.	HbR conc.
$\lambda_1 = 690$ nm	276	2051.96
$\lambda_2 = 830$ nm	974	693.04

changes in optical density Φ_Δ, and using the modified Beer-Lambert law [Cope et Delpy 1988, Delpy et al. 1988], we have

$$\Phi_\Delta^\ell(t,\lambda) \stackrel{\text{déf}}{=} \sum_i L^{i,\ell}(\lambda)\, \Delta\mu_a^i(t,\lambda), \tag{2.2}$$

for a change in the absorption coefficient $\Delta\mu_a^i$. Here $L^{i,\ell}$ is the effective pathlength of light in the tissue in the ith voxel for the ℓth measurement (source-detector pair) [Arridge et al. 1992, Delpy et al. 1988] and defined by

$$L^{i,\ell} \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{G_0(r_s^j, r_d^k)}\, G(r_s^j, r^i)\, G(r^i, r_d^k), \tag{2.3}$$

where r_s^j and r_d^k are the positions of the source and the detector respectively and G is the photon fluence distribution for both the source and the detector.

2.2 Monte Carlo Simulation

In this paper, we will first work in a topographic framework (temporal hemoglobin estimation), i.e. use equation (2.2) on each optode. When more precise computations will be needed (spatial hemoglobin estimation), we will move to the image formation problem in 3D by modeling the above equation (2.3) in heterogeneous medium with a Monte Carlo simulation. The latter technique requires an MRI anatomical 3D segmentation (SPM5; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) of the tissues considered (scalp, skull, CSF, grey and white matters). Optical properties are then assigned to each compartment for simulation.

Table 5.2 reports values that were used in the simulations for absorption μ_a and scattering μ_s' coefficients from [Strangman et al. 2003] along with the wavelength dependence.

Tableau 5.2 Optical properties for $\lambda = 690, 830$ nm and a refractive index $n = 1.4$ [Strangman et al. 2003]. Brain here includes both grey and white matters.

	$\lambda = 690$ nm		$\lambda = 830$ nm	
Tissues	μ_a (mm^{-1})	μ_s' (mm^{-1})	μ_a (mm^{-1})	μ_s' (mm^{-1})
Scalp	0.0159	0.8	0.0191	0.66
Skull	0.0101	1.0	0.0136	0.86
CSF	0.0004	0.01	0.0026	0.01
Brain	0.0178	1.25	0.0186	1.11

The forward problem (2.2) is solved by computing the sensitivity matrix (2.3). This estimation was performed using the Monte Carlo code from [Boas et al. 2002] where the procedure is described in more details. We simulated propagation for each optode and each wavelength. Typically we used 10^9 photons (constant intensity, 30 gates, gate width = 0.2×10^{-9} sec). Three-dimensional optode positions were co-registered during the data acquisition and used to simulate photon propagation.

2.3 Subjects

Seven healthy volunteers were recruited for the study, six males and one female, all right-handed (age mean : 28, range : 23–38 years) and had no history of any major psychiatric disorder. This study was approved by the institutional review board of the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle/Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (UNF/CRIUGM). Written consent was obtained from all subjects prior to the study and subjects received financial compensation after the study. No subject failed to show significant hemodynamic activity and no subject repeated the DOI data acquisition. All subjects were right-eye dominant.

2.4 Visual stimulation protocol

The visual task chosen was similar to the one of Smith et al. [2004] where NBR was observed and localized by a fMRI study. The participants were seated in front of a computer screen (1024×768 resolution) at a distance of 65 cm. The source-detector patch was positioned over the occipital cortex and subjects were asked to look at the stimulation on the screen with the dominant eye. The non-dominant eye was blocked by an eye-piece.

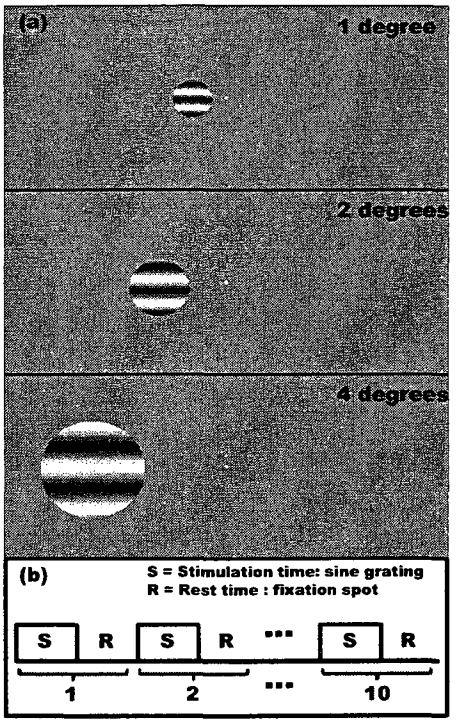


Figure 5.1 (a) Visual stimulus used in three different eccentricities described in Table 5.3. Left and right stimulations were done. (b) Block stimulation design for each of the 6 different conditions.

The visual stimulation consisted of a horizontally oriented sine grating presented to the left or right side of the fixation spot (Fig. 5.1(a)). The grating moved continuously and changed direction, up or down, randomly with 50% probability every 0.86 sec. The block design (Fig. 5.1(b)) was 15 seconds of stimulation (sine grating) followed by a rest time period (fixation spot) and repeated 10 times (10

blocks = total 325 seconds per condition). The rest time was designed to avoid attentional mechanisms by alternating the time period (15, 17 or 18 sec) between blocks. The technique was identically applied to all subjects. The experiment consisted of three distinct stimulations on each side : the grating was presented with three different eccentricities, diameters and spatial frequencies as shown in Table 5.3 for a total of 6 different conditions. In all cases, the vertical drift of the gratings is maintained at 5 Hz by increasing the drift speed with eccentricity.

Tableau 5.3 Sine grating properties.

Eccentricity	Diameter	Spatial frequency
1°	1.5°	2.0 c/°
2°	2.3°	1.3 c/°
4°	4.0°	0.74 c/°

To insure that the subject's attention was not interrupted during the visual stimulation, the subject was asked to count the number of up and down grating direction changes. The data were rejected if the count was not within 10% of the correct number of changes. The data were recorded from the beginning to the end of each condition, i.e. for 10 blocks per condition (total 6×10 blocks per subject) as shown on Fig 5.1(b).

In order to improve localization and validate findings with the literature Smith et al. [2004], Shmuel et al. [2002], the optodes (source or detector) were co-registered on individual anatomical MRI images. Using a neuronavigation system, the optodes configuration was centered on the occipital cortex above the inion in order to cover the region of interest. The system enabled us to monitor the operation in real-time and display the precise location of each optode on the MRI images.

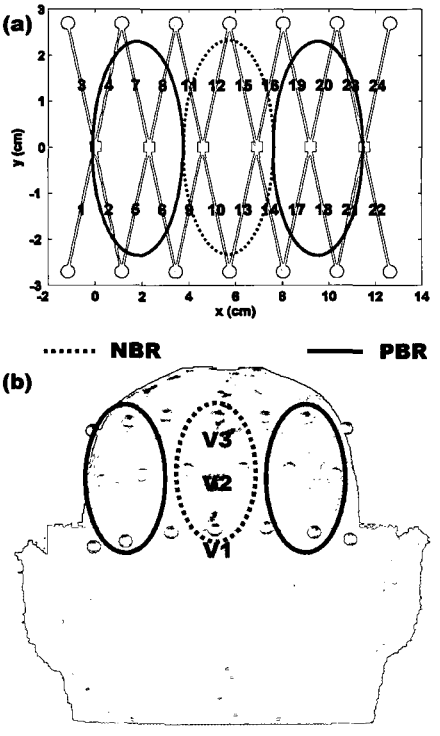


Figure 5.2 (a) Optodes configuration and annotation of each source-detector channel (green lines). Note that each source (red squares) consist of two optical fibers of 690 and 830 nm, while photon detectors are represented by blue balls. (b) Spatial co-registration on a reconstruction (by interpolation) of the cortex with the Brodmann functional map deformed on the individual subject's anatomy (subject 5 in this case). Note that dotted (NBR) and solid (PBR) regions overlayed on the visual cortex correspond roughly to regions (V1-V3) identified in literature [Smith et al. 2004, Shmuel et al. 2002].

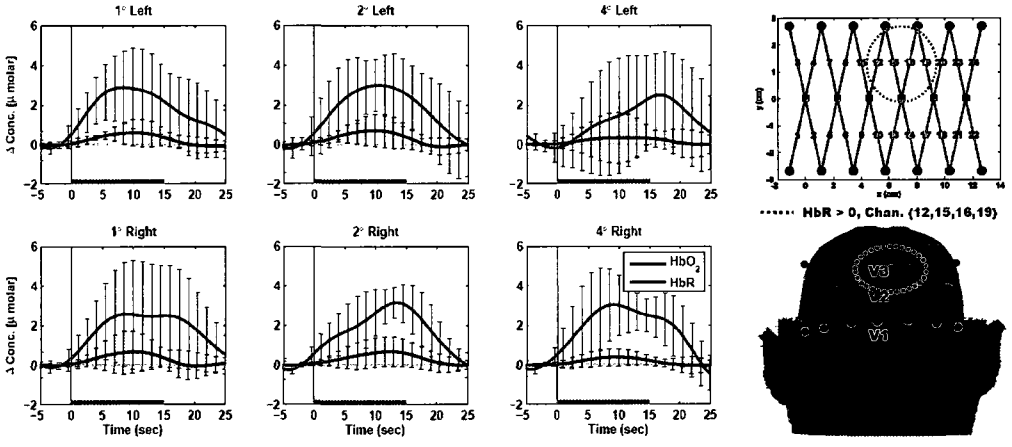
2.5 Instrumentation for data acquisition

A continuous wave optical imaging system (CW5, TechEn Inc., Milford, MA) with 16 lasers and 16 detectors was used to perform the measurements. The optodes configuration was designed to image both hemispheres of the occipital cortex. It consisted of 6 optical fiber pairs of 690 and 830 nm respectively and 14 avalanche photodiode detectors. The wavelengths are optimal to reduce cross-talk errors in estimating hemoglobin concentrations [Boas et al. 2004a]. The source-detector distance for each pair was 3 cm. The DOI data analysis for this experiment were performed with a subset of 48 (24×2 wavelengths) source-detector pairs detailed in Fig. 5.2.

The neuronavigation was done with *Brainsight*^{TM} (Rogue-Research Inc., Montréal, Qc) and it is expected that the locations of sources and detectors is accurately positioned on the desired cortex areas (for instance Gugino et al. [2001]) when the co-registration is done carefully. The co-registration between subjects could be slightly different up to few millimeters and did not involve any significant errors since the sampled volumes are relatively large due to the diffusive nature of DOI. The derived pairs were thus expected to be well localized.

2.6 Data analysis

Time series were first visually inspected (with HomER, PMI Lab, MGH Boston, MA) for movement artifacts and if necessary, the block was removed. Hemoglobin concentration changes were band-pass filtered between 0.02 and 0.08 Hz since the stimulation time was 15 seconds and the convolution with the hemodynamic response function (HRF; designed with SPM5) is expected to yield support in that frequency range. Raw data was filtered to remove slow artifact movement, Mayer



(a) (b)

Figure 5.3 (a) Results of changes in HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations during left (top) and right (bottom) stimulations for each eccentricity taken separately on source-detector channels $\{12, 15, 16, 19\}$. Clearly, each stimulation shows inverted changes in HbR but also positive changes in HbO_2 concentrations (p-values reported in Table 5.4). However the latter are smaller when compared to amplitudes present on channels having standard activation response (Fig. 5.4). Gray shades indicate stimulation time. (b) Positive HbR regions (NBR) identified on the optodes configuration and the visual cortex.

band and high-frequency artifacts. Filtered data are then time-block averaged in a window of $[-5, 25]$ seconds around the stimuli onset. Group averages were then performed for all source-detector channels. The co-registration done here insures the optodes are measuring similar functional regions. In order to assess whether a positive or negative response was present, the time series were first integrated over a window between $[1, 16]$ seconds (the stimulation time was 15 sec).

The resulting quantities were then tested with a one-tailed Student t-test on the mean where the null hypothesis H_0 was formulated such that the data comes from a distribution with mean that was lower or equal to zero ($\mu \leq 0$). The statistical significance level was set to $\alpha = 0.05$ and the p-value was the probability that a statistical test at least as significant as the one observed would be obtained assuming that H_0 was true.

3 Results

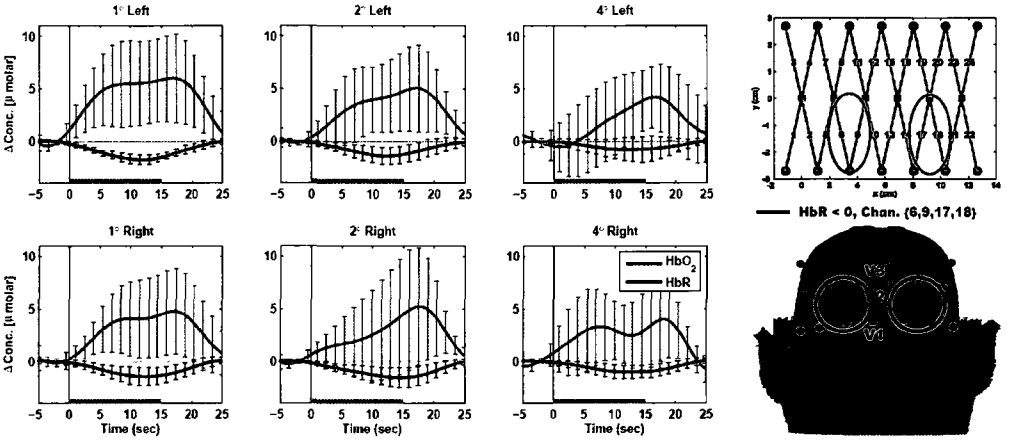
3.1 Temporal hemoglobin estimations

Fig. 5.3 and Fig. 5.4 show averaged hemoglobin concentration changes for the 6 stimulus conditions described in section 2.4 across the seven subjects.

Tableau 5.4 p-values associated with statistical t-test (degrees of freedom = 6, $\alpha = 0.05$) described in section 2.6 and curves on Fig. 5.3 (channels $\{12, 15, 16, 19\}$).

Condition	Left stimulation		Right stimulation	
Eccentricity	HbO_2	HbR	HbO_2	HbR
1°	0.0009	0.0055	0.0156	0.0537
2°	0.0011	0.0231	0.0003	0.0356
4°	0.0908	0.2354	0.0020	0.0363

Averages in Fig. 5.3 were performed on source-detector channels for which there was significant positive HbR concentration changes (channels $\{12, 15, 16, 19\}$). For each



(a) (b)

Figure 5.4 (a) Results of changes in HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations away from the inverted response channels during left (top) and right (bottom) stimulations for each eccentricity taken separately on source-detector channels $\{6, 9, 17, 18\}$. Clearly, each stimulation shows standard activation response (p-values reported in Table 5.5). Gray shades indicate stimulation time. (b) Negative HbR regions (PBR) identified on the optodes configuration and the visual cortex.

condition taken separately, the location of increased HbR concentration changes is similar. These are also located in regions where NBR were observed in fMRI literature. In order to assess the validity of the observed HbR increases, a one-tailed Student t-test was performed. The p-values for both HbO_2 and HbR are provided in Table 5.4. Remark that except for the 4° left stimulus condition, all p-values are under or very close to the threshold $\alpha = 0.05$ (i.e. $p = 0.0537$ in one case). The HbO_2 results are also shown to be positive with high probability.

Tableau 5.5 p-values associated with statistical t-test (degrees of freedom = 6, $\alpha = 0.05$) described in section 2.6 and curves on Fig. 5.4 (channels $\{6, 9, 17, 18\}$).

Condition	Left stimulation		Right stimulation	
Eccentricity	HbO_2	HbR	HbO_2	HbR
1°	0.0042	1.0000	0.0083	0.9980
2°	0.0048	0.9970	0.0500	0.9981
4°	0.0805	0.9386	0.0140	0.9961

Fig. 5.4 shows averaged hemoglobin concentration changes for source-detector channels having significant activation (channels $\{6, 9, 17, 18\}$) for each condition taken separately. The p-values for both HbO_2 and HbR are provided in Table 5.5. Remark that except for the 4° left stimulus condition, all p-values are under or very close to the threshold $\alpha = 0.05$ (i.e. $p = 0.0500$ in one case). At these locations, we observe increases in HbO_2 and decreases in HbR, the usual behavior for a standard activation.

Fig. 5.5 shows results of group analysis for each stimulus eccentricity averaged for left and right stimulations taken together for source-detector channels associated with positive HbR signal (channels $\{12, 15, 16, 19\}$). The p-values for both HbO_2 and HbR are provided in Table 5.6. Remark that except for the HbR concentration changes during the 4° stimulus condition, all p-values are under the threshold $\alpha = 0.05$.

Tableau 5.6 p-values associated with statistical t-test (degrees of freedom = 13, $\alpha = 0.05$) described in section 2.6 and curves on Fig. 5.5 (channels $\{12, 15, 16, 19\}$). Here the t-test was performed on the mean of hemoglobin concentration changes for left and right stimulations taken together for each eccentricity.

Condition	Left and right stimulations together	
Eccentricity	HbO_2	HbR
1°	0.00007	0.0022
2°	7×10^{-7}	0.0022
4°	0.0014	0.074

Finally we validate the localization of increasing HbR signals using the MRI anatomical co-registration. In Shmuel et al. [2002], regions demonstrating NBR were mostly anterior and dorsal to the focus of PBR, in regions corresponding anatomically to V1, V2 and V3. Authors described results on two parasagittal slices next to the midline (distance of 3 and 6 mm) in the occipital cortex. Same visual areas are reported in [Smith et al. 2004]. These regions correspond approximately to source-detector channels $\{10, 12, 13, 15\}$ from Fig. 5.2(a). Note that significant positive

HbR signals were observed (Fig. 5.3) in source-detector channels $\{12, 15, 16, 19\}$, which correspond to visual areas V2, V3 and around the upper bank of the calcarine sulcus. This suggests that increased HbR concentration changes observed in the data are in similar regions than NBR in [Smith et al. 2004, Shmuel et al. 2002].

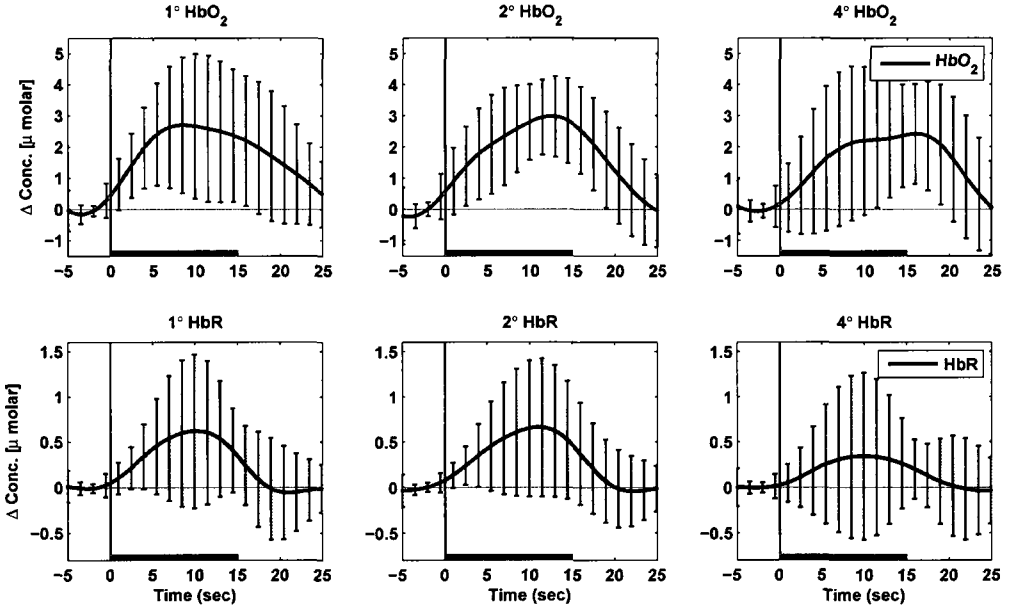


Figure 5.5 Results of group analysis for left and right conditions taken together for each eccentricity. Plots are organized in columns : 1st column correspond to 1° eccentricity and so on. HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations are top and bottom respectively for the same source-detector channels $\{12, 15, 16, 19\}$ as Fig. 5.3(b) (p-values reported in Table 5.6). Gray shades indicate stimulation time.

3.2 Mystery of increasing HbO_2

In this section, we try to explain the mysterious increasing behavior of HbO_2 concentrations in positive HbR areas. Indeed, if the positive HbR signal results from vasoconstriction, the HbO_2 observations do not correlate with the existing biomechanical models of the HRF [Buxton et al. 1998, Mandeville et al. 1999]. Two hypothesis emerge : 1) the HbO_2 increases could be interpreted in terms of sys-

temic physiological signals, 2) their origin could also come from adjacent activated areas since each channel incorporate signal originating from a large volume. The first hypothesis will be investigated by a physiological correction, while the second by Monte Carlo photon propagation simulations and 3D reconstructions.

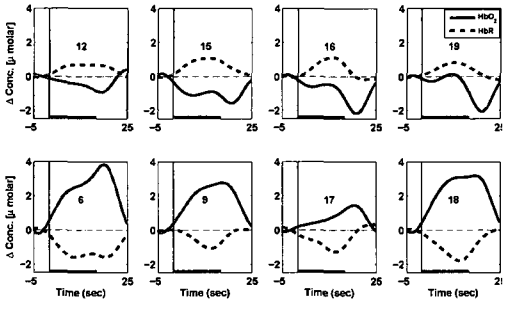


Figure 5.6 Particular case of systemic physiological signal hypothesis : 1° left stimulus condition. Sub-plots correspond to group averaged HbO_2 (red) and HbR (blue) concentrations from which the mean signals have been removed (the mean signals were computed from all source-detectors channels for both hemoglobin types). Channels are numbered in the center of each sub-plot : top sub-plots correspond to the channels $\{12, 15, 16, 19\}$ where positive HbR was observed (Fig. 5.3), while bottom sub-plots correspond to channels having standard activation response $\{6, 9, 17, 18\}$ (Fig. 5.4). Gray shades indicate stimulation time.

3.2.1 Systemic physiological signal

Systemic signals, such as cardiac pulsations (period between [0.7,1.5] sec), respiration (period between [3,8] sec), Mayer waves (approximately 10 sec, [Obrig et al. 2000]), and other slower variations are always present in DOI measurements. Although it is possible to filter some of these, others, such as Mayer waves, are more difficult to eliminate. For example, some systemic signals can phase-lock with the stimulus, thus compromising the analysis of spatio-temporal maps of brain activation. In order to study this phenomenon, we can look at the signal common to all channels simultaneously. Given that activation is expected to be localized, the average over all channels should contain the activation from some channels but

mostly, it should carry physiology. In order to confirm this, let us study the effect of subtracting the mean signal for both HbO_2 and HbR on all channels.

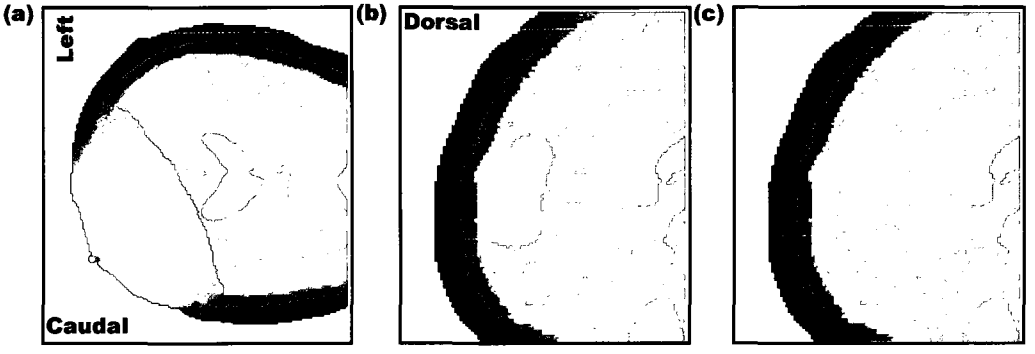


Figure 5.7 (a) Green's function volume for a particular source overlaid the anatomy (subject 4 in this case). (b) Sagittal view of simulated changes in the absorption coefficient (red inclusions with $\Delta\mu_a = 0.001$ mm^{-1} Huppert et al. [2006b]) used to calculate the forward problem and (c) reconstructed absorption coefficients (λ = 690 nm).

Fig. 5.6 shows the resulting signals in the case of 1° left stimulus condition. We observe that by removing the mean signal from all source-detector channels of this particular condition, the activations are still visible on channels $\{6, 9, 17, 18\}$ (bottom sub-plots) while for the channels $\{12, 15, 16, 19\}$ (top sub-plots), we observe the inverted curves. These results are compelling since they now provide a basis for agreement with the literature (for example [Wenzel et al. 2000]). Some discussion is in order to understand the origin of this signal. The small jitter built in the protocol between events does not support a physiological phase-lock to the induced response. However, in region where we imaged, there are large veins which may contribute to the optical measurements. If the activation signal is strong, which is the case here, there will be a local response in the micro-vasculature but also some amount of signal in the larger veins due to flushing (blood drain). This latter signal will also be measured by DOI. On the central channels $\{12, 15, 16, 19\}$ for example, changes in larger veins will be observed independently of the localization of the activation.

Removing the mean signal makes a strong assumption about the distribution of vasculature in the visual cortex. For example, partial volume errors due to the mismatch between the volume sampled and the activated regions could alter the sign and/or modify the relative amplitude resulting in an underestimation of hemoglobin concentration changes. In order to validate the physiological hypothesis and handle partial volume effects we propose to simulate photon propagation with the Monte Carlo technique described in section 2.2. This phenomenon has been studied in a theoretical framework (for example, [Okada et Delpy 2003a, Strangman et al. 2002b]). In summary, the quantification of hemoglobin concentration changes is strongly increased when : 1) the sampled volume is modeled via a segmentation of individual anatomical MRI, 2) the spatial extend of focal activation is provided via fMRI study [Strangman et al. 2002b]. Here, partial volume errors cannot be corrected by using fMRI priors (i.e. activation support) but one can validate some aspects of the problem by Monte Carlo simulations.

3.2.2 Adjacent areas : validation by Monte Carlo simulations

To confirm the physiological interpretation proposed above we needed to assess whether we are not merely observing an artefact of the low spatial resolution of DOI. Adjacent activated areas could lead to cross-talk to the central/right channels where positive HbR concentrations were observed and generate positive HbO_2 signals. To explore this possibility, we performed Monte Carlo simulations and 3D reconstructions.

Since optimal wavelength combination, as assessed in literature [Boas et al. 2004a], and anatomical MRI was used during DOI acquisitions and analysis, wavelength cross-talk is expected to be minimized down to a few percent. To estimate the spatial cross-talk, two simulations were performed. In a first simulation we created

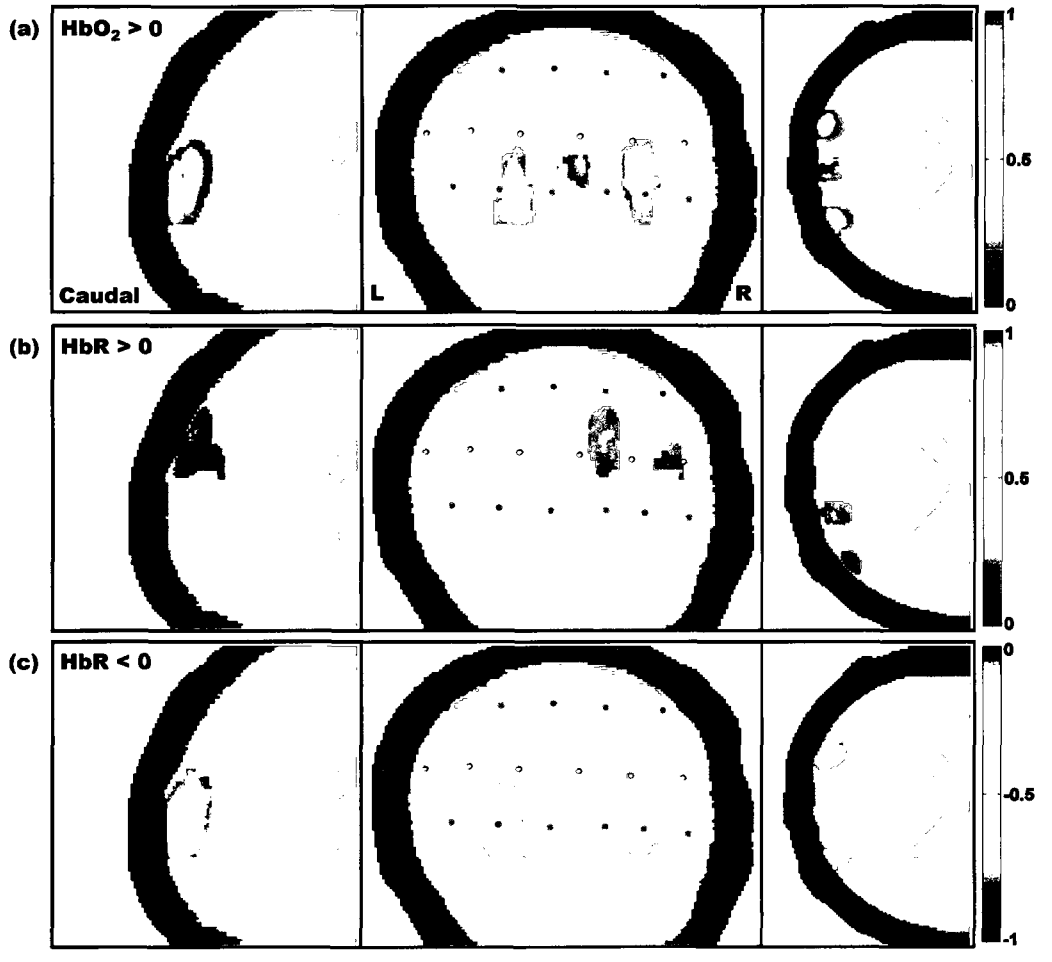


Figure 5.8 Reconstructed hemoglobin concentration changes using maximum intensity projection (MIP) overlaid on anatomical MRI (subject 4 in this case) in sagittal, coronal and axial views respectively. (a) Positive HbO_2 concentration changes. (b) Positive HbR concentration changes. (c) Negative HbR concentration changes. Remarks : all concentration changes come from real data (1° left stimulus condition) with mean physiology removed. Units are arbitrary except for the sign. Red and blue dots on coronal views correspond to co-registered sources and detectors respectively. One can compare with temporal concentration changes from Fig. 5.6 and observe that reconstruction method correlates with spatial HbO_2 and HbR concentration changes.

a phantom by activating voxels in the brain at locations that are coherent with previous fMRI studies and data. Fig. 5.7(a) shows a Green's function for a particular source and Fig. 5.7(b) shows the simulated absorption distribution for $\lambda = 690$ nm. Absorption inclusions were approximatively placed in three connected areas in the occipital cortex of both hemispheres : 1) the left and right dorsal visual area V3 around the parieto-occipital sulcus; 2) in the four quadrants of visual area V2, i.e. the dorsal and ventral representations in the left and the right hemispheres; 3) around the upper bank of the calcarine sulcus, witch corresponds to a region contained in visual area V1 (cuneus gyrus). These regions also correspond roughly to the standard activated regions seen in temporal hemoglobin concentration changes showed in Fig. 5.4 from section 3.1. With this configuration at hand, we recreated photon fluence measurements on all channels by doing the forward problem (2.2) at two wavelengths (690 and 830 nm), i.e. using different optical properties for each tissue (see Table 5.2).

Spatial cross-talk can then be evaluated [Boas et al. 2001, Uludag et al. 2002] by estimating the ratio of the amplitude response in HbO_2 between the activated channels and those having positive HbR. If the positive HbO_2 signal observed on channels having positive HbR originated from cross-talk, then the ratios computed in this simulation should be similar to that observed in the data. We observe in the experimental data (i.e. 1° left stimulus condition) a ratio of 2.0452 while it is 3.9539 in the simulation. This supports the fact that the positive HbO_2 signal does not have its origin in cross-talk. The estimation based on localization from fMRI literature is not complete however.

To further validate the above finding (cross-talk evaluation), we then performed an inverse problem to recover the full 3D distribution for hemoglobin concentration changes. The reconstruction was performed using a Tikhonov regularization [Boas et Dale 2005] on the sensitivity matrix and geometrically constrained the solution

to the brain, i.e. not allowing voxels behave outside the brain to contribute to the solution. The inverse problem was computed with 3 mm^3 voxels to reduce numerical errors due to large dimensions and reconstructed images were interpolated to be visualized in 1 mm^3 resolution.

To validate our reconstruction, we first applied it to the simulated data of Fig. 5.7(b). Fig. 5.7(c) shows the reconstructed absorption coefficients for the simulated measures (690 nm) confirming that the reconstruction procedure is apt at finding the activations. We then performed the same evaluation but on real data. Here we show results for the 1° left stimulus condition. This time, the inverse problem is done on both wavelengths (690 and 830 nm; optical properties are described in Table 5.2) and hemoglobin concentration estimates are recovered for each voxel by using the extinction coefficients from Table 5.1. Reconstructions were performed for each subject yielding a set of hemoglobin concentrations for each voxel. To determine if the voxel is statistically significant, a Student t-test on the mean was performed where the statistical significance level was set to $\alpha = 0.02$ and the degrees of freedom = 6. Figs. 5.8(a-c) show statistically significant voxels for estimated (a) positive HbO_2, (b) positive HbR and (c) negative HbR concentration changes, displayed on anatomical MRI segmentation. Remark that negative HbO_2 concentration changes are not shown since no significant voxels were found in region of interest (i.e. where HbR > 0, Fig. 5.8(b)). On the other hand, significant negative HbO_2 voxels were observed in other non relevant areas (between positive HbO_2 blobs, Fig. 5.8(a)).

4 Discussion

Our primary goal in this paper was to provide an explanation of the increases in HbO_2 compartments accompanied with increases in HbR in the same cortical

regions. Here we argue that these behaviors are due to the vascular structure in the occipital cortex. The pervasiveness of inverted responses in DOI with human subjects justified this study. The goal was not to understand NBR itself, as fMRI and electrophysiology methods seem to be the best approaches in this case, but rather to provide a guide for the interpretation of DOI data. To approach this problem we chose to revisit a visual task eliciting NBR and for which the literature can provide a partial interpretation.

An important aspect of the work was to be able to compare observations with the literature. Here, the combination of a neuronavigation system and DOI measurements has made this possible without resorting to collect data inside the MR scanner. By using the real-time display of the optodes on the subject specific anatomy, we ensured that the optical configuration was placed precisely over the occipital cortex. This enabled us to partly validate the localization of hemodynamic responses seen through DOI with localization of BOLD responses seen through fMRI [Shmuel et al. 2002, Smith et al. 2004]. In particular, we observed positive HbR concentration changes in the visual cortex (approximately in central/right V3 and V2 areas), as shown in Fig. 5.3, Fig. 5.5 and Fig. 5.8(b). These are in agreement with NBR seen through fMRI by [Shmuel et al. 2002, Smith et al. 2004]. Separately, negative HbR responses, associated with neuronal activations, were also observed in the visual cortex on both hemispheres, as shown in Fig. 5.4 and Fig. 5.8(c). This is also consistent with previous fMRI observations of PBR in [Shmuel et al. 2002, Smith et al. 2004].

In all conditions, we also found standard activations, i.e. negative changes in HbR and positive changes in HbO_2, distributed on both hemispheres. For these, different source-detector channels displayed activation (Fig. 5.4 and Figs. 5.8(a,c)). These observations are also consistent with the fMRI [Shmuel et al. 2002, Smith et al. 2004] and NIRS [Wenzel et al. 2000] results.

In regions with positive HbR changes, an interpretation problem arose with the HbO_2 responses. From previous studies done with separate modalities, we would expect the HbO_2 to decrease (for example [Wenzel et al. 2000]). Here we observed in those regions a statistically significant increase in HbO_2 though smaller than that observed in activated regions (see relative extends in Fig. 5.3 versus Fig. 5.4 and p-values from Tables 5.4, 5.5 and 5.6). Initially the origin was thought to be spatial cross-talk but this option was ruled out by a series of Monte Carlo simulations (Figs. 5.7 and 5.8) showing that the activated regions could not contribute such a large signal approximately in central/right V3 and V2 areas. Moreover, it is unlikely that the cross-talk would only be observed on HbO_2 and it is curious that no such phenomenon is present for HbR concentration changes.

We argue here that the positive HbO_2 signal is rather a physiological effect generated by the large veins which are integrated in the DOI measures (i.e. signal comes from intra- and extra-cerebral compartments [Boden et al. 2007]). If the activation recruits a large neuronal area (or additional areas), as is the case here, then there will be a global increase in blood flow and oxygenation in the larger veins due to flushing. These will be measured by DOI but not necessarily in fMRI since when using small voxels, the latter is more immune to partial volume effects. For example, the fact that optodes was placed near the sagittal sinus may affect the detected light. On the other hand the observed increase in HbR cannot be explained by the presence of large veins. This provides further support that we indeed are observing the counterpart to the negative BOLD signal.

Separately, the HbO_2 compartment may also be affected by other physiological phenomena. It is known [Boas et al. 2004a] that the presence of task-induced neuronal activity may have an influence on physiological compartments such as heart rate or blood pressure. The oxy-hemoglobin is more sensitive to those compartments and it may well be that we are observing a global physiological effect due

to the task (Fig. 5.6). By removing a tentative systemic response from the data, measures that are consistent with the literature [Wenzel et al. 2000, Buxton et al. 1998, Mandeville et al. 1999] were recovered.

In Figs. 5.3, 5.4 and 5.5, some of oxy-/deoxy-hemoglobin concentrations increased/decreased before the stimulus onset. Even if we specially designed the rest period in the stimulation protocol (section 2.4) by alternating slightly the rest time, attentional mechanisms may still influence the temporal data. The data were not detrended and we did not apply any processes on the data except the analysis described in section 2.6. Attentional mechanisms had previously been shown to affect both intra- and extra-cerebral visual cortex during stimulation. Evidence from functional brain imaging studies showed that attention modulated neural responses in several ways [Desimone et Duncan 1995, Kastner et Ungerleider 2000, Kanwisher et Wojciulik 2000, O'Connor et al. 2002]. For example in Silver et al. [2007], the authors showed sustained delay-period activity in early visual cortex using fMRI. These studies suggest that attention mechanisms could influence the DOI temporal distribution of hemoglobin concentrations during visual stimulation. In addition, some interesting work has been recently published by [Boden et al. 2007] to investigate the regulation of the hemodynamic response to functional stimulation. They demonstrated the relevance of the contributions of the systemic hemodynamics in NIRS measurements. They also showed that the latency between the increase in HbO_2 and the decrease in HbR concentrations vanished when applying a physiological correction. This phenomenon could also occur for the responses observed here.

Overall our observations may explain why DOI is hampered by such a variability of inverted responses. The local architecture of the vasculature has an effect on the measures due to the partial volume effects leading to confounding responses in certain areas. The importance of modeling vasculature is then called for in order

to move towards quantitative DOI data analysis.

Future work

Some questions are left unanswered and the ease with which DOI can be combined with other modalities will, we hope, facilitate future investigations. We hope in particular to : 1) perform this protocol simultaneously with fMRI and DOI inside the MR magnet. 2) We could also use SWI (susceptibility weighted imaging) sequences to segment the vascular architecture and study its effect from the sagittal sinus on the DOI measures. 3) The fact that EEG and DOI do not interact opens the door for a clean data acquisition with neuronavigation. Here we hope to be able to confirm in a human study the decrease in neuronal activity observed indirectly here by measuring alpha-frequency waves [Meltzer et al. 2007].

5 Conclusions

In some ways these results shed some light on inverted curves, correlating with a neuronal task, seen in optical imaging. The fact that the inversion of HbR is observed in a similar region as that of previous fMRI studies is encouraging. On the other hand, some aspects of the measures seen here are still not completely understood. A lot remains to be done to fully understand the mechanisms of neurovascular coupling and DOI offers an excellent framework for multi-modality combinations.

6 Acknowledgments

M. Dehaes, L. Gagnon and M. Desjardins are supported by a NSERC scholarship. This work was supported by a NSERC discovery grant.

Partie V

Quantification

Chapitre 6

Problème direct en imagerie optique diffuse

Liste des symboles

$\alpha^{\pm}$	terme libre
β	terme de découplage
c	vitesse de la lumière
$\Delta\mu_a$	perturbation de l'absorption
κ	coefficient de diffusion
$\mu_{a,0}$	coefficient d'absorption homogène
μ_a	coefficient d'absorption
μ_s'	coefficient de dispersion réduit
$\boldsymbol{n}$, $\boldsymbol{n}'$	vecteur normal unitaire sortant
ω	fréquence de modulation
Ω	domaine, région ou milieu
Γ	frontière de Ω
R	réflexion de Fresnel
$\boldsymbol{r}$, $\boldsymbol{r}'$	vecteur position
$\hat{\boldsymbol{s}}$, $\hat{\boldsymbol{s}}'$	vecteur direction
q	source optique
h^-	flux incident
S	potentiel de simple couche
D	potentiel de double couche
M	matrice de sensibilité
$\boldsymbol{x}$	vecteurs des coefficients optiques
$\boldsymbol{b}$	vecteur des mesures

1 Introduction

Ce chapitre présente les principaux résultats obtenus dans le cadre de cette thèse. Ces résultats font référence aux objectifs principaux 3, 4 et 5 de la section 4 de l'Introduction et sont interreliés adéquatement dans un but précis : la quantification des images reconstruites en imagerie optique diffuse. Cette finalité peut entre

autres être accomplie via une définition du problème direct réaliste par rapport à l'utilisation de l'imagerie optique diffuse en milieu médical, ce qui est effectué dans ce chapitre.

Dans ce chapitre, une méthode de propagation de la lumière est développée dans le but de satisfaire le caractère hétérogène des tissus contenus dans la tête. En effet, il est admis que la tête contient plusieurs tissus possédant tous des caractéristiques biologiques différentes, telles les propriétés optiques de ceux-ci. Il est également admis que la propagation de la lumière, lorsqu'elle est effectuée dans un milieu homogène, ne reflète pas le vrai comportement de celle-ci dans une tête adulte. Ce manque de précision justifie le travail effectué dans cette thèse, qui est de définir un problème direct en imagerie optique diffuse qui tient en compte les différentes propriétés optiques des tissus cérébraux. Ceci est fait en considérant plusieurs sous-volumes segmentés correspondant aux tissus (cuir chevelu, crâne, CSF, matières grise et blanche) et ayant des propriétés optiques homogènes à l'intérieur d'un sous-volume mais différentes entre elles.

L'originalité liée aux contributions scientifiques de cette thèse repose sur le développement d'une méthode d'approximation dite de perturbation. L'exercice consiste à reproduire l'approximation de Born vue à la section 4.3.1 du Chapitre 2 dans la présente situation. La méthode consiste donc à appliquer une perturbation du coefficient d'absorption dans un des sous-volumes, par exemple la matière grise, et d'observer le champ d'intensité lumineuse perturbé dans tous les tissus de la tête. Cette méthode est justifiable en imagerie optique diffuse puisque la lumière détectée durant l'acquisition dépend des changements dans les coefficients d'absorption qui dépendent eux-mêmes des changements dans les concentrations d'hémoglobines qui caractérisent la réponse hémodynamique.

Le but est de développer un système d'équations intégrales en utilisant une approche par éléments de frontière (BEM pour "boundary element method") pour

chacun des tissus. Ce système modélise la propagation de la lumière à partir de l'équation d'Helmholtz dans chaque tissu selon les propriétés optiques de ce dernier. En premier lieu, des algorithmes ont été programmés pour modéliser la propagation de la lumières dans un volume contenant plusieurs sous-volumes. Un des avantages de la méthode BEM est de travailler sur les frontières de ces volumes et non dans un volume lui-même. Dans ce cas, la formulation intégrale volumétrique est remplacée par une formulation intégrale surfacique via la seconde identité de Green. Cette formulation permet d'éviter l'évaluation d'une intégrale et ainsi réduit la complexité de calcul. Après avoir validé les algorithmes avec les résultats de la littérature et des simulations Monte Carlo, la deuxième partie du travail était de programmer l'approximation de Born dans ce système d'équations différentielles hétérogène. Ces travaux représentent la majeure partie des contributions originales de la thèse du point de vue scientifique.

Brièvement, le chapitre est organisé comme suit : la section suivante présente une revue de littérature sur les principales applications des équations intégrales et des éléments de frontière. Comme mentionné précédemment, cette approche nécessite la segmentation volumétrique et surfacique de données provenant de l'imagerie par résonance magnétique anatomique. La section 3 présente sommairement la technique de segmentation et ses caractéristiques. La section 4 présente la technique de simulation de Monte Carlo qui est utilisée pour valider les algorithmes développés durant cette thèse. Par la suite, la formulation du problème de propagation de la lumière diffuse est présentée dans le cas du système sans perturbation (section 5.1) et dans le cas où une perturbation de l'absorption est introduite à l'intérieur d'un des tissus (section 5.2). La section 6 présente la discrétisation et la mise en œuvre numérique dans les cas des systèmes non perturbé et perturbé. La section 7 suit avec les résultats et l'analyse des deux types de systèmes. Elle présente également les comparaisons et validations avec les méthodes de Monte Carlo ainsi qu'avec les résultats disponibles provenant de la littérature, particulièrement les travaux

de Sikora et al. [2006]. Le traitement des singularités utilisé dans cet ouvrage est disponible dans Sikora et al. [2006].

2 Revue de littérature

L'application de la méthode d'éléments de frontière pour le problème de propagation de la lumière diffuse dans un système de plusieurs sous-volumes a été démontrée par Sikora et al. [2006]. Cette publication évoque le démarrage des travaux proposés dans ce chapitre. Les principaux résultats contenus dans cette publication ont été reproduits, non sans difficultés [1], dans le but de valider le développement des algorithmes présentés dans ce chapitre.

Plusieurs méthodes sont envisageables pour résoudre le problème direct en imagerie optique diffuse. Entre autres, les méthodes d'éléments finis [Okada et al. 1996a, Arridge et al. 1993, Paulsen et Jiang 1995], les méthodes de différences finies [Culver et al. 2003a, Barnett et al. 2003, Hielscher et al. 1995] et des méthodes de Monte Carlo [Boas et al. 2002, Graaff et al. 1993, Hayakawa et al. 2001, Hiraoka et al. 1993, Wang et al. 1995]. La méthode BEM a quant à elle été utilisée récemment par Sikora et al. [2006]. La formulation intégrale a été introduite par Ripoll [Ripoll et Nieto-Vesperinas 1999, Ripoll et al. 2000] et est basée sur le théorème d'extinction. Cette méthode a également été employée dans d'autres types d'applications biomédicales telles la MEG/EEG [Mosher et al. 1999, Kybic et al. 2005], la tomographie par impédance électrique [de Munck et al. 2000, Duraiswami et al. 1998] et la fluorescence diffuse [Fedele et al. 2005].

[1] Avis au lecteur, cette publication contient quelques erreurs, principalement dans la section où la méthode est implémentée numériquement.

3 Segmentation des tissus à partir de données IRMa

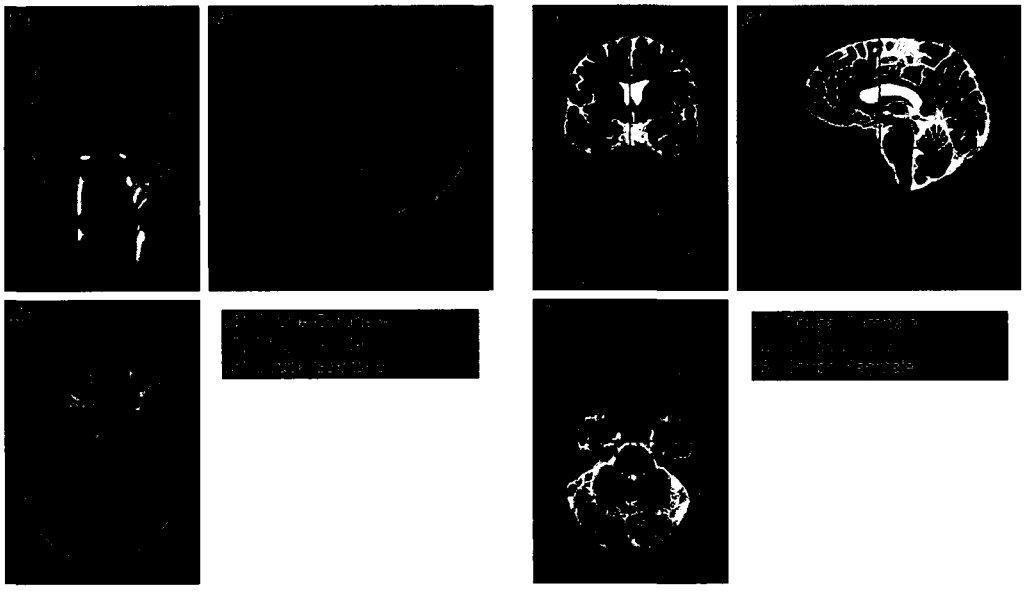
Pour incorporer l'information anatomique de haute résolution à l'IOD, il est nécessaire de posséder un modèle de problème direct précis dans un milieu hétérogène hautement diffusant avec des conditions aux frontières arbitraires. Il est donc nécessaire d'employer l'information provenant d'*a priori* anatomiques d'une précision aussi grande que possible, par exemple l'IRMa. Ces données vont alors permettre de segmenter les principaux tissus d'intérêt, soient le cuir chevelu, le crâne, le CSF et les matières grise et blanche.

Les prochaines sections présentent deux types de segmentations des tissus : *volumétrique* et *surfacique*. Le premier type de segmentation fournit les classes de tissus en volumes (voxels) et l'autre en surfaces ou maillage (éléments surfaciques). Dans cet ouvrage, les segmentations volumétriques sont utilisées pour les simulations Monte Carlo tandis que les segmentations surfaciques le sont pour la méthode d'éléments de frontière.

3.1 Segmentation volumétrique pour le Monte Carlo

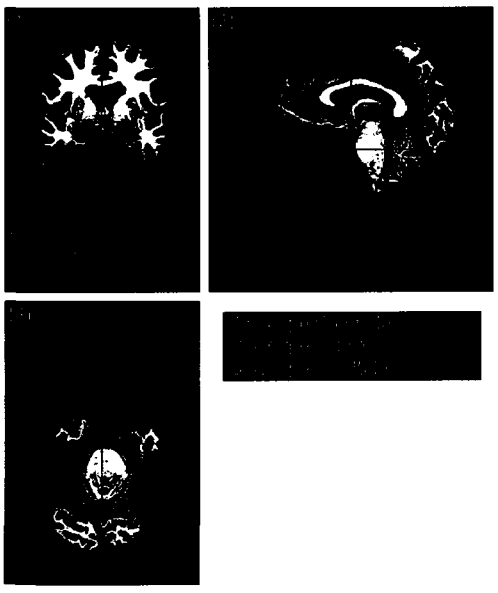
La méthode employée dans ces travaux consiste premièrement à segmenter les tissus situés à l'intérieur du crâne, soient le CSF et les matières grise et blanche. La segmentation de ces tissus a été effectuée à l'aide du paquet `SPM5` (`http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/`) développé au *Wellcome Trust Centre for Neuroimaging* University College London sous la plate-forme `Matlab`. La technique de segmentation des images IRMa en différentes classes de tissus consiste à utiliser une loi de mélange gaussien modifié [Ashburner et Friston 2005, 2003]. La Figure 6.1 présente des résultats de segmentation accomplie à l'aide de `SPM5`.

Après avoir étiqueté les trois volumes segmentés dans le volume complet, la sec-

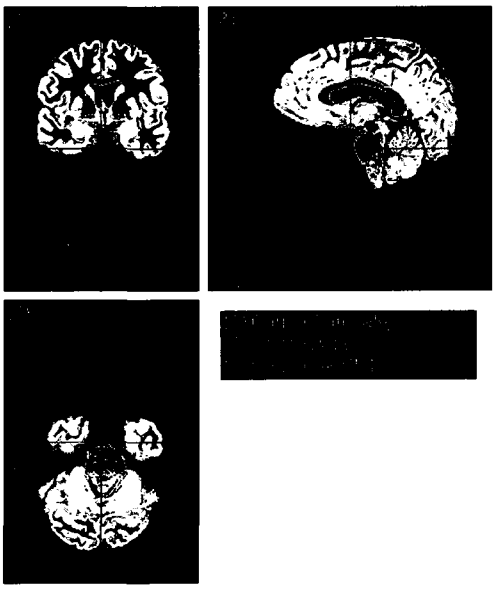


(a) Anatomique

(b) CSF



(c) Matière blanche



(d) Matière grise

Figure 6.1 Segmentation du CSF et des matières grise et blanche à l'aide de l'outil SPM5. Ces volumes seront utilisés dans les simulations Monte Carlo pour valider la technique par éléments de frontière developpée dans cette thèse.

onde étape consiste à utiliser une technique de seuillage pour différencier le crâne et le cuir chevelu. En effet, ces deux tissus produisent des signaux IRM assez différents ce qui permet l'utilisation d'un seul seuillage. Il arrive régulièrement que la technique `Matlab` attribue des voxels à plusieurs ou aucun tissus. Dans ce cas, l'utilisateur doit manuellement attribuer les voxels en question au volume approprié. La Figure 6.2 présente un exemple de volume segmenté selon trois coupes différentes : coronale, axiale et sagittale.

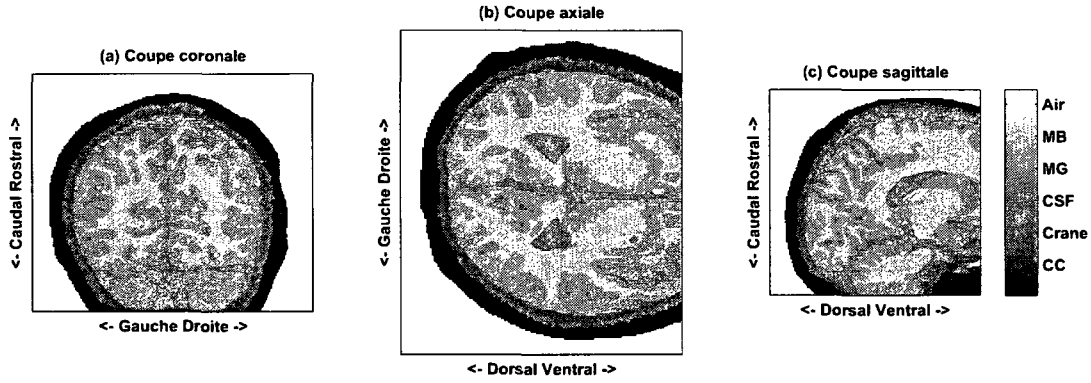


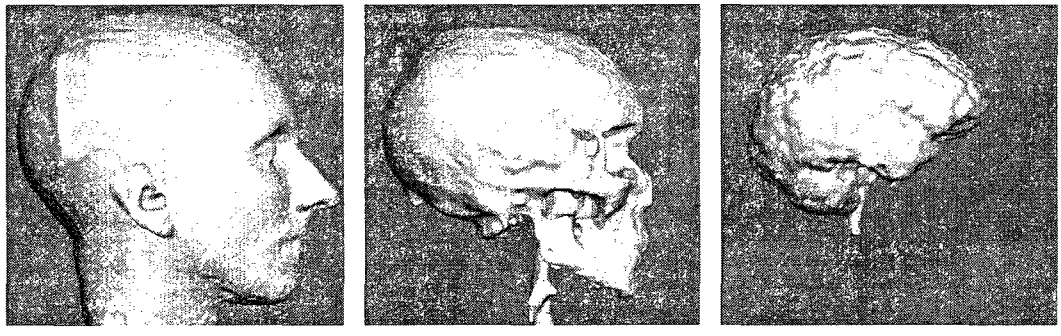
Figure 6.2 (a) Coupe coronale, (b) axiale et (c) sagittale d'un volume IRMa segmenté en 5 tissus différents.

Notons par contre qu'il existe plusieurs techniques de segmentation ayant chacune leurs avantages et leurs inconvénients. À l'époque de l'écriture de cette thèse, l'auteur favorise les techniques de segmentation qui sont transparentes, i.e. celles dont le code est publique et modifiable. De plus, les techniques codées sous la plate-forme `Matlab` sont encouragées puisque l'utilisateur peut facilement adapter la méthode ou la modifier.

3.2 Segmentation surfacique pour la BEM

Comme pour les segmentations volumétriques, il existe plusieurs approches pour effectuer la segmentation des surfaces situées aux frontières de chacun des tissus. Dans cet ouvrage, les maillages nécessaires à la performance de la méthode par

éléments de frontière ont été générés à l'aide du logiciel `BrainSuite2` (`http://brainsuite.usc.edu/`). Ce logiciel est utilisé entre autres pour l'analyse d'images IRM et permet d'identifier les types de tissus et les surfaces à partir de données IRMa (T1 par exemple). Par exemple, il permet de générer la surface définissant la peau, le crâne extérieur, le crâne intérieur et le cortex. Il permet également d'accomplir la segmentation de la matière grise ainsi que celle de la surface comprise entre la matière grise et la blanche.



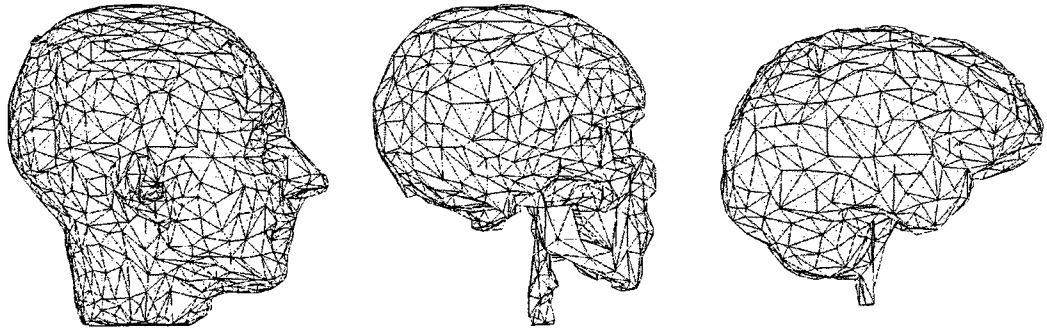
(a) Cuir chevelu (b) Crâne externe (c) Cortex

Figure 6.3 Segmentations surfaciques du cuir chevelu, du crâne externe et du cortex à partir du logiciel `BrainSuite2`.

Le logiciel prend en entrée deux types d'extensions de fichier : le format `Analyse7.5` et le format `DICOM` provenant d'une séquence T_1. Sans aller trop dans les détails, le logiciel se comporte relativement bien pour certains types de données IRMa. Cependant, il y a plusieurs paramètres à déterminer tout au long de chaque étape de segmentation. La Figure 6.3 présente trois types de segmentations surfaciques, soient celles du cuir chevelu, du crâne externe et du cortex. Il est important de s'apercevoir, à partir de la Figure 6.3, que les maillages sont très précis et possèdent une grande quantité de triangles et de nœuds. La grande précision des maillages présente certaines contraintes en vue de simuler la propagation de la lumière dans un ensemble de surfaces emboîtées. En effet, la méthode BEM nécessite le calcul d'intégrales de surface sur la totalité des nœuds et entraîne

une complexité informatique très importante. Il est donc nécessaire de réduire la complexité des maillages. Deux options sont envisageables et peuvent être utilisées simultanément :

- accomplir une décimation des maillages de plus grandes tailles ou de l'ensemble des maillages comme le montre la Figure 6.4;
- définir des régions d'intérêts spécifiques aux aires cérébrales étudiées comme le montre la Figure 6.5.

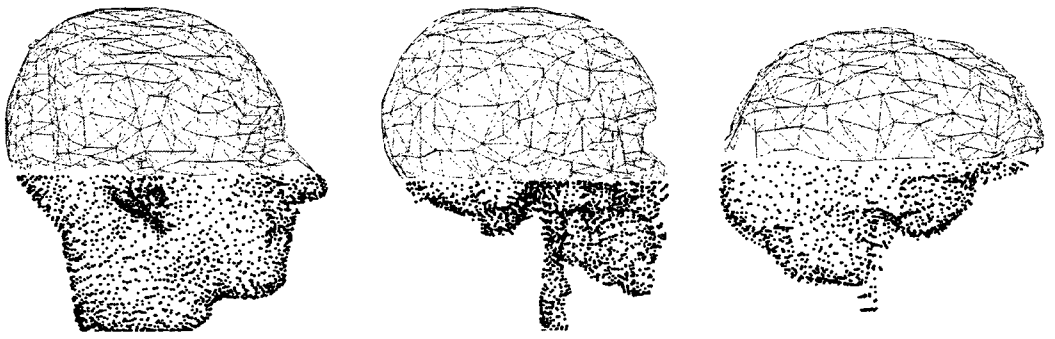


(a) Cuir chevelu (b) Crâne externe (c) Cortex

Figure 6.4 Décimations appliquées aux segmentations surfaciques de la Figure 6.3.

Ces deux techniques permettent de diminuer de façon significative le nombre de triangles et de nœuds et de cibler une région d'étude particulière. À titre d'exemple, il n'est pas pertinent de simuler la propagation de la lumière sur la tête adulte [2] de la Figure 6.3(a) puisque la probabilité que la lumière n'ait pas été totalement absorbée dans les tissus après quelques centimètres de propagation est presque nulle.

[2]Le raisonnement n'est pas analogue lorsque par exemple, la propagation de la lumière est simulée sur un nouveau-né ou même un enfant en bas âge. Dans ce cas, les tissus biologiques n'absorbent pas de la même façon et les tailles de ceux-ci sont beaucoup plus petites.



(a) Cuir chevelu (b) Crâne externe (c) Cortex

Figure 6.5 Régions d'intérêt appliquées aux segmentations surfaciques de la Figure 6.4.

4 Simulation Monte Carlo

La validation de la méthode développée dans ce chapitre est accomplie via la comparaison des champs d'intensité lumineuse obtenus avec la méthode BEM avec ceux provenant de simulations Monte Carlo. Ces dernières sont reconnues pour être précises et peuvent être effectuées dans le cas de milieux hétérogènes. Cependant, les simulations Monte Carlo utilisées dans cet ouvrage sont modélisées à partir de segmentations volumétriques. Dans ce cas, les champs d'intensité lumineuse calculés à l'aide de la méthode BEM, i.e. calculés sur les frontières des tissus, devront également être recalculés dans le volume pour fins de comparaison.

Les codes Monte Carlo utilisés dans cette thèse proviennent originalement de programmes [Boas et al. 2002] écrits au PMI ("Photon Migration Imaging") du MGH à Boston (`http://www.nmr.mgh.harvard.edu/PMI/resources/tmcimg/index.htm`). Ces programmes de simulation de la propagation des photons dans les tissus biologiques sont dérivés des travaux de Wang et al. [1995] et la théorie sous-jacente peut également être récupérée dans Wang et Wu [2007].

4.1 Méthode

Dans le code de simulation, la source de photons est considérée comme ponctuelle avec une direction donnée et positionnée sur la surface du milieu. À ce moment, le photon possède une position et une direction initiale. La longueur du premier évènement de dispersion est calculée à partir d'une distribution exponentielle. L'absorption du photon est prise en compte via la loi de Beer-Lambert présentée à la section 4.2.5 du Chapitre 2. Elle influence le photon en diminuant son poids de $e^{-\mu_a L}$ où L est la distance parcourue par le photon. Après ce premier évènement, le photon est replacé à la position du voxel. L'angle de dispersion est calculé en utilisant la distribution de probabilité provenant de la *fonction de phase de Henyey-Greenstein* [Wang et al. 1995]. Une nouvelle longueur de dispersion est calculée à partir d'une distribution exponentielle et le photon est propagé sur cette nouvelle longueur dans une nouvelle direction. Ce processus se répète jusqu'au temps où le photon sort du milieu ou lorsqu'il s'est dispersé plus longtemps qu'une durée prédéterminée. Par exemple, le photon est arrêté après 10 ns puisque la probabilité que le photon n'ait été absorbé dans le tissu avant ce temps est presque nulle. Quand le photon tente de quitter le milieu, la probabilité qu'il soit réfléchi à l'intérieur est donné par l'*équation de Fresnel* [Wang et al. 1995, Haskell et al. 1994]. Dans le cas où ce dernier est réfléchi dans le milieu, la propagation recommence à la distance appropriée. Dans les autres cas, la propagation de ce photon est stoppée et un nouveau photon est lancé à la position initiale de la source ponctuelle.

Typiquement, la propagation des photons se déroule dans un milieu volumétrique hétérogène de résolution 1 mm, i.e. où les propriétés optiques des tissus sont différentes. Entre chaque évènement de dispersion, une vérification est effectuée pour déterminer si le photon a changé de tissu. Dans ce cas, la longueur de dispersion est modifiée par μ_s^i/μ_s^{i+1} où $i+1$ est le milieu d'arrivée du photon. L'angle de dispersion est également modifié par la valeur du facteur d'anisotropie g dans

le voxel où l'évènement de dispersion s'est déroulé.

L'intensité lumineuse d'un voxel est alors calculée en accumulant les poids photoniques à partir de la position initiale jusqu'à la présente position. Après que tous les photons se soient propagés, une normalisation doit être effectuée sur l'intensité lumineuse ainsi que sur son flux. Le *flux photonique sortant* $J_{\text{out}}(\boldsymbol{r})$ doit être divisé par le nombre de photons simulés N_{p}. Pour conserver l'énergie, le flux sortant additionné au nombre de photons absorbés $\Phi(\boldsymbol{r})\mu_a(\boldsymbol{r})$ dans le milieu doit nécessairement être égal au nombre de photons simulés, lequel est normalisé à 1, i.e.

$$\sum_{i\in\Gamma} J_{\text{out}}(\boldsymbol{m}_i)A_i + \sum_{j\in\Omega} \Phi(\boldsymbol{r}_j)\mu_a(\boldsymbol{r}_j)V_{\text{voxel}} = 1$$

où $\boldsymbol{m}$ et $\boldsymbol{r}$ sont des points sur la surface et dans le volume respectivement, A_i l'aire de l'élément surfacique correspondant au point $\boldsymbol{m}_i$ et V_{voxel} le volume du voxel. Le facteur de normalisation dans le cas de l'intensité lumineuse est alors déterminé par la relation précédente. L'intensité lumineuse peut également s'écrire avec la relation suivante [Hayakawa et al. 2001] :

$$\Phi(t) = \frac{1}{N_{\text{p}}(t)\,\Delta t} \sum_{i=1}^{N_{\text{p}}(t)} \prod_{j=1}^{N_{\text{r}}} e^{\mu_a^j L_i^j}$$

où $\Phi(t)$ est l'intensité lumineuse mesurée au temps t et d'intervalle de temps ("time gate") Δt et L_i^j est le chemin parcouru pour le i-ième photon dans la j-ième région dont la somme est N_{r}. La Figure 6.6 présente le résultat d'une simulation Monte Carlo superposé sur des images segmentées provenant de la section précédente.

À présent, les résultats obtenus à partir de la méthode BEM présentée à la prochaine section seront comparés avec les résultats des simulations Monte Carlo pour valider la technique développée dans cet ouvrage.

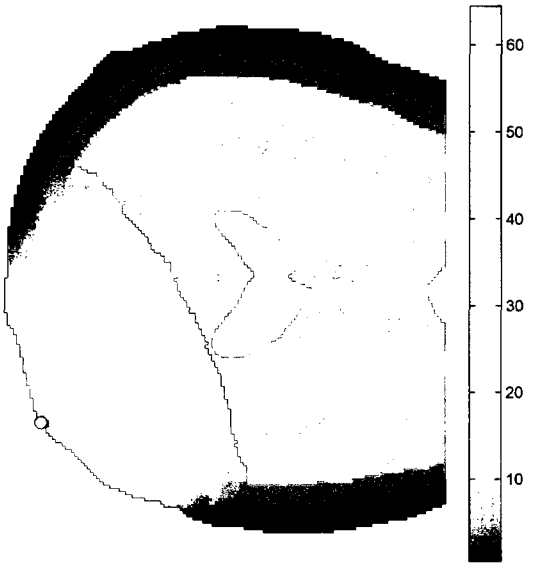


Figure 6.6 Coupe axiale des tissus segmentés où les intensités lumineuses calculées à l'aide de simulations Monte Carlo ont été superposées. Les unités sont arbitraires. Le sujet provient de l'étude présentée au Chapitre 5.

5 Formulation du problème

Dans cette section, on propose une nouvelle définition du problème direct dans le but d'améliorer la quantification des images optiques lors du problème inverse. Contrairement à la section 3 du Chapitre 4 où le problème direct était défini dans un milieu homogène, cette section est consacrée à la mise en place de nouvelles hypothèses sur la géométrie du milieu. Une approche plus réaliste est développée ici en utilisant une méthode d'éléments de frontière (BEM) pour résoudre l'équation de diffusion associée à la propagation de la lumière.

Cette technique permet de modéliser de manière indépendante les différents tissus de la tête (cuir chevelu, crâne, liquide cérébro-spinal (CSF), matière grise et matière blanche) en préservant leurs géométries, à partir de segmentations d'images IRM. La formulation BEM permet de tenir compte de l'hétérogénéité des propriétés optiques entre les tissus, comme le montre la Figure 6.7, dans le but de modéliser

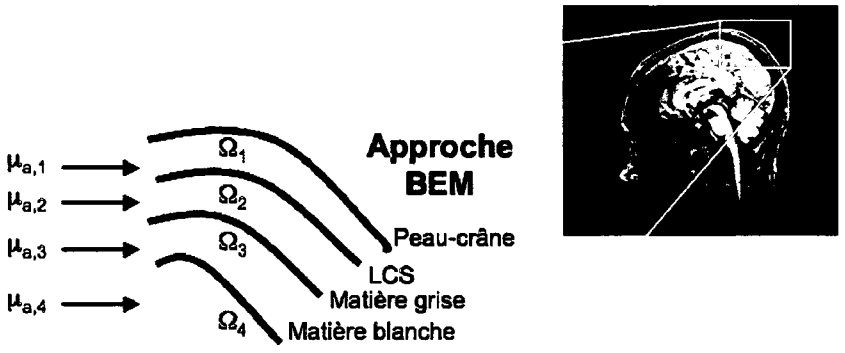


Figure 6.7 Visualisation de la géométrie de la tête du sujet dans le cadre de l'approche par éléments de frontière (BEM). Chacun des tissus doit être distinct et défini à l'aide de propriétés optiques différentes. La lumière ne subit pas les mêmes évènements suivant le tissu où elle se propage. Ces évènements doivent être modélisés dans la définition du problème direct.

la propagation de la lumière de façon plus réaliste.

5.1 Problème non perturbé

On a vu précédemment que dans une région $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ avec une frontière $\Gamma \stackrel{\text{déf}}{=} \partial\Omega$, la propagation de lumière proche infrarouge dans un tissu biologique peut être modélisée par l'équation de diffusion

$$\left(-\nabla \cdot \kappa(\boldsymbol{r})\,\nabla + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{i\omega}{c}\right)\Phi(\boldsymbol{r},\omega) = q(\boldsymbol{r},\omega), \quad \boldsymbol{r} \in \Omega \tag{5.1}$$

définie dans le domaine des fréquences, avec la condition de Robin

$$\Phi(\boldsymbol{m},\omega) + 2\beta\,\kappa(\boldsymbol{m})\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi(\boldsymbol{m},\omega) = h^-(\boldsymbol{m},\omega), \quad \boldsymbol{m} \in \Gamma \quad \text{et} \quad \beta \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1+R}{1-R} \tag{5.2}$$

où κ et μ_a sont les coefficients de diffusion et d'absorption, ω la fréquence de modulation, $\boldsymbol{r}$ la position du photon dans Ω, c la vitesse de la lumière, Φ l'intensité lumineuse, q une source lumineuse interne dans Ω, $\boldsymbol{m}$ la position du photon sur la frontière Γ, $\boldsymbol{n}$ le vecteur normal unitaire sortant de Γ, h^- le flux lumineux entrant

et R l'indice de réfraction correspondant au couplage air/tissu. Comme à la section 4.1 du Chapitre 2, le coefficient de diffusion véhicule l'information sur les propriétés optiques du milieu et est défini par

$$\kappa(\boldsymbol{r}) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{3\left(\mu_a(\boldsymbol{r}) + \mu_s'(\boldsymbol{r})\right)}$$

où μ_s' est le coefficient de dispersion réduit.

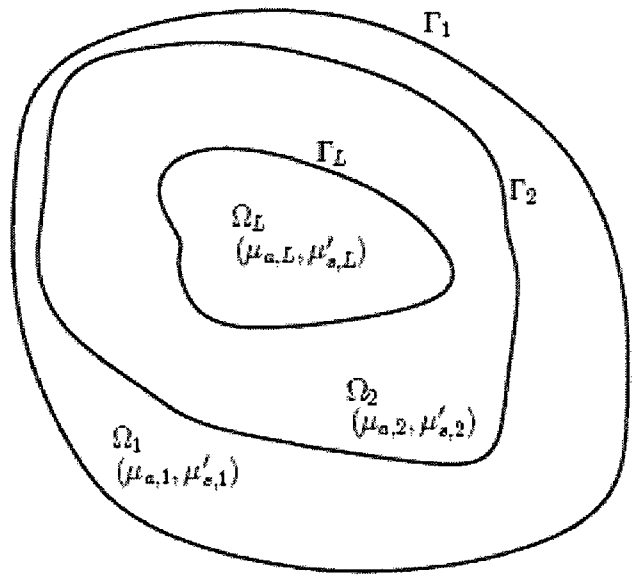


Figure 6.8 Représentation géométrique de la région Ω séparée en différentes sous-régions Ω_ℓ de frontières régulières Γ_ℓ pour $\ell \in [1, \ldots, L]$ contenant chacune des propriétés optiques propres au tissu (issue de Sikora et al. [2006]).

Pour développer les équations (5.1) et (5.2) en utilisant une *approche d'éléments de frontière* (BEM), la région Ω est divisée en L sous-régions Ω_ℓ pour $\ell \in [1, \ldots, L]$ tel que $\Omega \stackrel{\text{déf}}{=} \cup_{\ell=1}^{L} \Omega_\ell$ comme le montre la Figure 6.8. Ces sous-régions sont restreintes à des frontières régulières Γ_ℓ pour $\ell \in [1, \ldots, L]$ telles que $\Gamma_1 \stackrel{\text{déf}}{=} \Gamma$ et sont caractérisées par des propriétés optiques (coefficients de diffusion et d'absorption) constantes $(\kappa_\ell, \mu_{a,\ell})$ pour chaque sous-région Ω_ℓ, $\ell \in [1, \ldots, L]$. Puisque les propriétés optiques sont spatialement invariantes, l'équation (5.1) devient une *équation d'Helmholtz*

dans un milieu homogène et s'écrit

$$\nabla^2 \Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega) - \rho_\ell^2\, \Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega) = -\frac{q_\ell(\boldsymbol{r},\omega)}{\kappa_\ell}, \quad \boldsymbol{r} \in \Omega_\ell \tag{5.3}$$

où Φ_ℓ est la restriction de Φ dans une sous-région Ω_ℓ et ρ_ℓ est le *nombre d'onde complexe* associé à l'équation d'Helmholtz défini par

$$\rho_\ell \overset{\text{déf}}{=} \sqrt{\frac{\mu_{a,\ell} + i\omega/c}{\kappa_\ell}}, \quad \ell \in [1,\ldots,L].$$

L'équation (5.3) doit être complétée par l'addition de conditions géométriques aux frontières[3]:

$$\begin{aligned}
&\text{Continuité de l'intensité :} && \Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2,\ldots,L] \\
&\text{Continuité du flux :} && \kappa_{\ell-1}\, \partial_{\ell-1}\, \Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \kappa_\ell\, \partial_\ell\, \Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2,\ldots,L] \\
&\text{Condition frontière de Robin :} && \Phi_1 + 2\beta\, \kappa_1\, \partial_1\, \Phi_1 = h^-, && \ell = 1
\end{aligned} \tag{5.4}$$

Le système différentiel donné par l'équation Helmholtz (5.3) et ses conditions aux frontières (5.4) peut être développé en formulation intégrale en utilisant les fonctions de Green G_ℓ. Ces fonctions sont solutions de l'équation d'Helmholtz lorsque l'on considère cette équation avec une condition de Dirichlet, i.e. lorsque $G_\ell = 0$ pour $r \longrightarrow \infty$. Soit G_ℓ la solution de l'équation

$$\nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) - \rho_\ell^2\, G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) = -\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'), \quad \boldsymbol{r},\, \boldsymbol{r}' \in \Omega_\ell \tag{5.5}$$

où $G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)$ prend la forme d'une *onde sphérique* [Arridge et al. 1992] définie

[3]La notation $\partial_\ell \overset{\text{déf}}{=} \boldsymbol{n}\cdot\nabla$ est utilisée pour représenter la dérivée normale à la frontière Γ_ℓ, $\ell \in [1,\ldots,L]$.

par

$$G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{4\pi\,||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}e^{-\rho_\ell||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||} \quad \text{telle que} \quad \lim_{|r|\to\infty} G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)=0. \tag{5.6}$$

Elle représente la réponse impulsionnelle dans un milieu infini à une source ponctuelle $q_\ell=\delta$ de position $\boldsymbol{r}'$ où $|r| \stackrel{\text{déf}}{=} ||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||$. La dérivée normale de la fonction de Green par rapport à $\boldsymbol{r}'$ est donnée par

$$\nabla G_\ell\cdot\boldsymbol{n} \stackrel{\text{déf}}{=} \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) = \boldsymbol{n}\cdot\frac{\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'}{||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}\left(\frac{1}{4\pi||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||^2}+\frac{\rho_\ell}{4\pi||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}\right)e^{-\rho_\ell||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||} \tag{5.7}$$

En multipliant l'équation (5.5) par $\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)$ et l'équation (5.3) par $G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)$, et en soustrayant les deux résultats, on trouve

$$\begin{aligned}\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)\,\nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\nabla^2\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)& \\ = -\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')\,\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega) + G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\frac{q_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)}{\kappa_\ell}&\end{aligned} \tag{5.8}$$

pour $\boldsymbol{r}$, $\boldsymbol{r}'\in\Omega_\ell$. En intégrant les deux côtés de l'expression (5.8) par rapport à $\boldsymbol{r}'$ sur Ω_ℓ, on a

$$\begin{aligned}\int_{\Omega_\ell}\Big(\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)\,\nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\nabla^2\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}'& \\ = \int_{\Omega_\ell}\left(-\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')\,\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega) + G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\frac{q_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)}{\kappa_\ell}\right)\mathrm{d}\boldsymbol{r}'.&\end{aligned} \tag{5.9}$$

En utilisant la seconde identité de Green[4] dans l'equation (5.9), le côté gauche

[4]Soient φ et ψ deux fonctions C^2 sur Ω et $\Gamma \stackrel{\text{déf}}{=} \partial\Omega$, alors

$$\int_\Omega(\varphi\,\nabla^2\psi-\psi\,\nabla^2\varphi)\,\mathrm{d}\Omega = \int_\Gamma\left(\varphi\frac{\partial\psi}{\partial\boldsymbol{n}}-\psi\frac{\partial\varphi}{\partial\boldsymbol{n}}\right)\mathrm{d}\Gamma.$$

devient

$$\int_{\Omega_\ell} \Big(\Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)\, \nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\, \nabla^2 \Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}'$$
$$= \int_{\Gamma_\ell} \Big(\Phi_\ell(\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_\ell \Phi_\ell(\boldsymbol{m}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'$$
$$- \int_{\Gamma_{\ell+1}} \Big(\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_{\ell+1} \Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{m}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'\,.$$

En écrivant Φ_ℓ en termes de la fonction de Dirac et en définissant Q_ℓ par le terme de source, i.e.

$$\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega) = \int_{\Omega_\ell} \delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')\, \Phi_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}' \tag{5.10}$$

$$Q_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) \overset{\text{déf}}{=} \int_{\Omega_\ell} G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\, \frac{q_\ell(\boldsymbol{r}',\omega)}{\kappa_\ell}\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}', \tag{5.11}$$

la formulation intégrale du problème (5.9) pour les interfaces intérieures $\ell \in [2,\ldots,L-1]$ revient à

$$\boxed{\begin{aligned} &\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega) + \int_{\Gamma_\ell} \Big(\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \Phi_\ell(\boldsymbol{m}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_\ell \Phi_\ell(\boldsymbol{m}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ &\quad - \int_{\Gamma_{\ell+1}} \Big(\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{m}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_{\ell+1} \Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{m}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ &\quad = Q_\ell(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \text{pour} \quad \boldsymbol{r} \in \Omega_\ell,\ \ell \in [1,\ldots,L-1] \end{aligned}} \tag{5.12}$$

où $\Gamma_{L+1} = \varnothing$. Dans le cas où $\ell = L$, l'intégrale dans le volume le plus intérieur Ω_L est donnée par

$$\Phi_L(\boldsymbol{r},\omega) + \int_{\Gamma_L} \Big(\partial_L G_L(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \Phi_L(\boldsymbol{m}',\omega) - G_L(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, \partial_L \Phi_L(\boldsymbol{m}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'$$
$$= Q_L(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \text{pour} \quad \boldsymbol{r} \in \Omega_L. \tag{5.13}$$

Remarque 5.1 *Notons ici que la formulation intégrale* (5.12) *représente l'intensité lumineuse* $\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega)$ *pour toutes positions* $\boldsymbol{r}\in\Omega_\ell$, *i.e. dans tout le* volume. *En effet, cette expression est l'équation principale de toute la formulation du problème direct. Cette équation peut par exemple être utilisée pour solutionner le problème direct par une méthode d'éléments finis. La suite de la formulation consiste à envoyer* $\boldsymbol{r}$ *sur les frontières du volume* Ω *et ainsi obtenir une formulation qui ne fait intervenir que les valeurs de l'intensité lumineuse sur les interfaces contenant le volume.*

Par analogie avec Sikora et al. [2006], la notation suivante est utilisée dans le cas où la solution provient du problème non perturbé (les lettres "np" sont alors utilisées en exposant) :

$$\begin{aligned} U_\ell^{\mathrm{np}} &\overset{\text{déf}}{=} \Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell} \\ V_\ell^{\mathrm{np}} &\overset{\text{déf}}{=} \kappa_{\ell-1}\,\partial_{\ell-1}\,\Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \kappa_\ell\,\partial_\ell\,\Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}. \end{aligned} \tag{5.14}$$

Sur Γ_1, la condition de Robin (5.4) s'écrit

$$V_1^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega) \overset{\text{déf}}{=} \kappa_1\partial_1\,\Phi_1(\boldsymbol{m},\omega)\big|_{\Gamma_1} = \frac{h^-(\boldsymbol{m},\omega) - U_1^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega)}{2\beta}, \quad \boldsymbol{m}\in\Gamma_1$$

et H est défini par le terme de flux incident tel que

$$H(\boldsymbol{r},\omega) \overset{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_1} \frac{G_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1}\,h^-(\boldsymbol{m}')\;\mathrm{d}\boldsymbol{m}', \quad \boldsymbol{m}'\in\Gamma_1. \tag{5.15}$$

En utilisant cette notation, la formulation intégrale (5.12) correspondant à la région

Ω_1 devient

$$\begin{aligned}\Phi_1(\boldsymbol{r},\omega) + \int_{\Gamma_1} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega) + \frac{G_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1} \right) U_1^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ - \int_{\Gamma_2} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_2}\, V_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ = Q_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) + H(\boldsymbol{r},\omega).\end{aligned} \tag{5.16}$$

Remarque 5.2 *Le but est maintenant d'effectuer le passage de* $\boldsymbol{r}$ *vers les frontières avoisinantes au volume. Cette opération consiste à envoyer* $\boldsymbol{r}$ *sur les frontières supérieure* Γ_ℓ *et inférieure* $\Gamma_{\ell+1}$ *dans le cas où le volume* Ω_ℓ *est convexe. La procédure s'applique de la même façon pour toutes les sous-régions à l'exception du volume le plus intérieur, soit* Ω_L*, pour lequel il n'existe pas de frontière inférieure, i.e.* $\Gamma_{L+1} = \varnothing$*. Cependant, lorsque* $\boldsymbol{r} \to \Gamma_\ell$ *(respectivement* $\boldsymbol{r} \to \Gamma_{\ell+1}$*), la première intégrale (respectivement la deuxième) de l'expression* (5.12) *est singulière et n'a pas de sens. Un processus limite est utilisé pour éviter ce problème et ainsi tenir compte du comportement singulier. Les principaux résultats utilisés pour effectuer cette procédure se trouvent dans Bonnet [1995] et elle est illustrée à la Figure 6.9.*

5.1.1 Processus limite

Soit $\boldsymbol{m} \in \Gamma_\ell$, considérons un voisinage connexe $\sigma_\varepsilon^+(\boldsymbol{m})$ de $\boldsymbol{m}$ avec une longueur fixe $\varepsilon > 0$ comme le montre la Figure 6.9. L'idée est de prendre la limite des équations (5.12) et (5.13) lorsque $\varepsilon \to 0$ dans le but de traiter les singularités. Sur

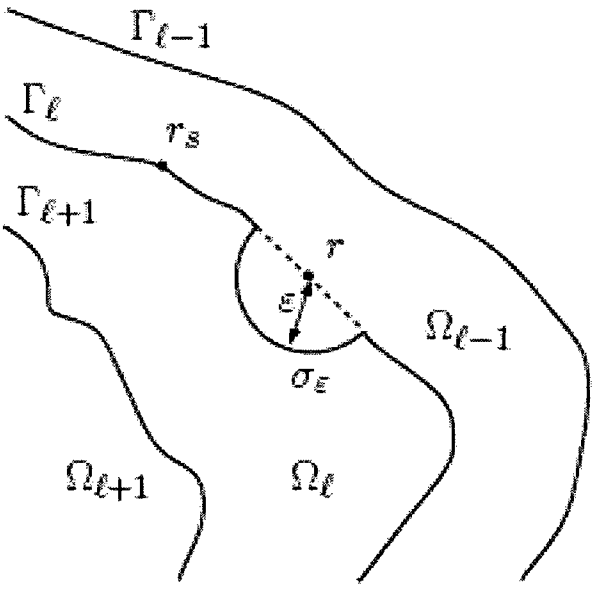


Figure 6.9 Technique de construction de voisinage connexe v_ε entre les interfaces internes Γ_ℓ pour $\ell \in [1, \ldots, L-1]$ dans le but de traiter les singularités intervenant dans les fonctions de Green et leur dérivée normale (provenant de Sikora et al. [2006]).

Γ_ℓ, l'expression (5.12) devient

$$\begin{aligned}
&\alpha_\ell^+(\boldsymbol{m})\, U_\ell^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_\ell} \\
&\quad + \int_{\Gamma_\ell - \sigma_\varepsilon^+} \left(\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_\ell^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_\ell}\, V_\ell^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{\ell+1}} \left(\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_{\ell+1}^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_{\ell+1}}\, V_{\ell+1}^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = Q_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_\ell,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_\ell,\ \ell \in [2, \ldots, L-1].
\end{aligned} \tag{5.17}$$

On traite les singularités sur $\Gamma_{\ell+1}$ de la même façon, i.e. en laissant tendre $\varepsilon \to 0$ dans le voisinage connexe $\sigma_\varepsilon^-(\boldsymbol{m})$ et ainsi l'équation (5.12) devient

$$\begin{aligned}
&\alpha_\ell^-(\boldsymbol{m})\, U_{\ell+1}^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_{\ell+1}} \\
&\quad + \int_{\Gamma_\ell} \left(\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_\ell^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_\ell}\, V_\ell^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{\ell+1}-\sigma_\varepsilon^-} \left(\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_{\ell+1}^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_{\ell+1}}\, V_{\ell+1}^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = Q_{\ell+1}(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_\ell,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_{\ell+1},\ \ell \in [2,\ldots,L-1].
\end{aligned} \tag{5.18}$$

Par exemple, sur la surface extérieure Γ_1, la formulation intégrale est similaire et l'expression (5.16) devient, d'une part lorsque $\boldsymbol{r} \to \Gamma_1$

$$\begin{aligned}
&\alpha_1^+(\boldsymbol{m})\, U_1^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_1} + \int_{\Gamma_1-\sigma_\varepsilon^+} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega) + \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1} \right) U_1^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega)\ \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_2} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_2}\, V_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = Q_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega) + H_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_1,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_1
\end{aligned} \tag{5.19}$$

et de l'autre part, lorsque $\boldsymbol{r} \to \Gamma_2$, l'expression devient

$$\begin{aligned}
&\alpha_1^-(\boldsymbol{m})\, U_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_2} + \int_{\Gamma_1} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega) + \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1} \right) U_1^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega)\ \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_2-\sigma_\varepsilon^-} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_2}\, V_2^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = Q_2(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega) + H_2(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_1,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_2.
\end{aligned} \tag{5.20}$$

Comme il est illustré dans les équations (5.17) et (5.18), chacun des volume Ω_ℓ est représenté par deux intégrales de frontières à l'exception du volume le plus intérieur

Ω_L, pour lequel seulement une équation est modélisée, soit

$$\alpha_L^+(\boldsymbol{m})\, U_L^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_L} + \int_{\Gamma_L - \sigma_\varepsilon^+} \left(\partial_L G_L(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_L^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_L(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_L}\, V_L^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' = Q_L(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega). \tag{5.21}$$

Remarque 5.3 *Notons que le* terme libre $\alpha_\ell^\pm(\boldsymbol{m}) \overset{déf}{=} 1/2$ *puisque* $\boldsymbol{m}$ *est un point régulier appartenant à une frontière régulière* Γ_ℓ. *Des explications supplémentaires sont données dans Bonnet [1995].*

Ces intégrales sont maintenant continues et ne font intervenir que des valeurs de l'intensité lumineuse sur les frontières. Il est maintenant possible de résoudre numériquement en construisant un système d'équations différentielles qui est solutionné pour les inconnues U_ℓ et V_ℓ pour tout $\ell \in [1,\ldots,L]$. Cependant cette construction sera présentée à la section 6. La prochaine section expose la théorie reliée aux objectifs originaux 3, 4 et 5 de cette thèse. La formulation intégrale de la présente section est reprise mais dans le but d'appliquer une perturbation au niveau du coefficient d'absorption $\mu_{a,\ell}$. En d'autres mots, la théorie de l'approximation (Born ou Rytov) présentée à la section 4.3 du Chapitre 2 est appliquée au système d'équations différentielles de frontières découlé de la présente section. Ces travaux théoriques et leur mise en œuvre représentent la majorité du travail accompli durant cette thèse.

5.2 Problème perturbé

Supposons maintenant que $q_\ell = 0$ pour $\ell \in [2, \ldots, L]$ et que seulement q_1 est non nulle. Étant donné Φ_ℓ la solution de l'équation d'Helmholtz (5.3), le problème perturbé est formulé en introduisant une perturbation dans le coefficient d'absorption telle que

$$\frac{\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{r}) + i\omega/c}{\kappa_\ell} = \frac{\mu_{a_0,\ell} + \Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{r}) + i\omega/c}{\kappa_\ell} = \frac{\mu_{a_0,\ell} + i\omega/c}{\kappa_\ell} + \frac{\Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{r})}{\kappa_\ell} \stackrel{\text{déf}}{=} \rho_{0,\ell}^2 + \frac{\Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{r})}{\kappa_\ell}, \tag{5.22}$$

Cette perturbation entraîne un changement dans la définition de l'intensité lumineuse $\Phi_\ell(\boldsymbol{r}, \omega)$, tel que

$$\Phi_\ell(\boldsymbol{r}, \omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{r}, \omega) + \Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{r}, \omega), \quad \boldsymbol{r} \in \Omega_\ell,\ \ell \in [1, \ldots, L].$$

où $\Phi_{0,\ell}$ est l'intensité lumineuse dans un milieu homogène et $\Delta\Phi_\ell$ l'intensité lumineuse[5] perturbée par le changement dans le coefficient d'absorption $\mu_{a,\ell} \stackrel{\text{déf}}{=} \mu_{a_0,\ell} + \Delta\mu_{a,\ell}$ avec $\mu_{a_0,\ell}$ le coefficient d'absorption homogène. Dans ce qui suit, le focus est placé sur les changements d'absorption se produisant dans une couche particulière $\ell = p$.

Remarque 5.4 *Dans le contexte de l'imagerie cérébrale, ce choix est tout à fait conforme aux attentes puisque les régions corticales activées seront localisées dans la matière grise. Notons également que même dans ce cas, l'intensité lumineuse sera modifiée partout dans Ω (i.e. que la perturbation induit un changement de $\Phi(\boldsymbol{r}, \omega)$ dans le volume total).*

[5]Remarquons que la notation $\Delta\cdot$ signifie une perturbation et non l'opérateur Laplacien noté ici par $\nabla^2\cdot$.

Suite à l'introduction de la perturbation, l'équation d'Helmholtz (5.3) devient

$$\nabla^2\big(\Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{r},\omega)+\Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega)\big)-\rho_{0,\ell}^2\left(\Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{r},\omega)+\Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega)\right)=-\frac{q_\ell(\boldsymbol{r},\omega)}{\kappa_\ell},\quad \ell\neq p \tag{5.23}$$

dans les sous-régions où $\Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{r})=0$, pour $\boldsymbol{r}\in\Omega_\ell$ avec $\ell\neq p$. Dans la sous-région où la perturbation dans le coefficient d'absorption est définie, l'équation résultante s'écrit

$$\nabla^2\big(\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r},\omega)+\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega)\big)-\left(\rho_{0,p}^2+\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})}{\kappa_p}\right)\big(\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r},\omega)+\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega)\big)=-\frac{q_p(\boldsymbol{r},\omega)}{\kappa_p} \tag{5.24}$$

La séparation entre les champs perturbé et non perturbé pour $\ell\neq p$ est quelque peu redondante puisque l'équation n'est pas modifiée dans ce cas. Cependant, il est intéressant d'implémenter numériquement les conditions aux bords de cette façon puisque $\Delta\Phi_\ell$ transporte à la frontière les modifications dues à la perturbation dans la couche $\ell=p$.

Dans la couche perturbée, l'intensité lumineuse homogène $\Phi_{0,p}$ satisfait l'équation

$$\nabla^2\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r},\omega)-\rho_{0,p}^2\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r},\omega)=-\frac{q_p(\boldsymbol{r},\omega)}{\kappa_p}, \tag{5.25}$$

et les champs $\Phi_{0,\ell}$, $\forall\ell$ satisfont les mêmes équations qu'à la section 5.1. La méthode consiste à trouver les champs perturbés $\Delta\Phi_\ell$ pour tout $\ell\in[1,\ldots,L]$. En utilisant l'équation (5.25) et en appliquant quelques manipulations algébriques, l'*équation perturbée* devient

$$\nabla^2\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega)-\left(\rho_{0,p}^2+\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})}{\kappa_p}\right)\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega)-\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})}{\kappa_p}\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r},\omega)=0. \tag{5.26}$$

Comme dans l'approximation de Born, on suppose que le milieu est hautement diffusant, i.e. que $\mu_a \ll \mu_s'$. Ainsi le terme

$$\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})}{\kappa_p}\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega) \sim \mathcal{O}\left((\Delta\mu_{a,p})^2\right)$$

est négligé. L'équation (5.26) devient alors

$$\nabla^2\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega) - \rho_{0,p}^2\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega) - \frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})}{\kappa_p}\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r},\omega) = 0. \tag{5.27}$$

Ici, le terme $\Delta\mu_{a,p}$ est défini dans le volume Ω_p mais $\Phi_{0,p}$ est connue sur les interfaces Γ_ℓ. La procédure revient à multiplier l'équation (5.27) par la fonction de Green G_p et l'équation (5.5) par $\Delta\Phi_p$. En soustrayant, on trouve

$$\begin{aligned}\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r}',\omega)\nabla^2 G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) - \Delta\Phi_p(\boldsymbol{r}',\omega)\,\rho_{0,p}^2\,G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) + \Delta\Phi_p(\boldsymbol{r}',\omega)\,\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')\\ - G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\nabla^2\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r}',\omega) + G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\rho_{0,p}^2\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r}',\omega)\\ + G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')}{\kappa_p} = 0.\end{aligned} \tag{5.28}$$

En procédant de la même manière que précédemment, i.e. en utilisant la seconde identité de Green et en définissant $\widetilde{Q}_p$ tel que

$$\widetilde{Q}_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) \overset{\text{déf}}{=} -\frac{1}{\kappa_p}\int_{\Omega_p} G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)\,\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}', \tag{5.29}$$

on a

$$\boxed{\begin{aligned}&\Delta\Phi_p(\boldsymbol{r},\omega) + \int_{\Gamma_p}\Big(\Delta\Phi_p(\boldsymbol{m}',\omega)\,\partial_p G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega) - G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\,\partial_p\Delta\Phi_p(\boldsymbol{m}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\\ &\quad - \int_{\Gamma_{p+1}}\Big(\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{m}',\omega)\,\partial_p G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega) - G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{m}',\omega)\,\partial_{p+1}\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{m}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\\ &\quad = \widetilde{Q}_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\end{aligned}} \tag{5.30}$$

Le côté gauche de l'équation (5.30) est semblable à la situation précédente de l'équation (5.12) dans le cas non perturbé. Ainsi, le seul terme problématique est celui qui intervient dans l'équation (5.29). Ce terme doit par contre être calculé dans le volume Ω_p où la perturbation est définie [6]. Remarquons également que le terme $\widetilde{Q}_p(\boldsymbol{r},\omega)$ contient les fonctions connues $G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega)$ et $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')$ dans le volume. En fait, le terme $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')$ reste à déterminer pour les problèmes direct et inverse mais est connu à chaque itération. Finalement, la méthode de travail consiste à premièrement résoudre le problème non perturbé, i.e. l'évaluation de $\Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{r}',\omega)$ de l'équation (5.12) partout dans le volume $\forall \ell \in [1,\ldots,L]$. Cette évaluation comprend évidemment le calcul de $\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)$. Par la suite, le processus limite effectué à la section 5.1.1 est repris et toutes les équations perturbées (5.30) sont envoyées sur leurs frontières respectives. En appliquant le même processus pour toutes les perturbations $\Delta\Phi_\ell$ pour $\ell \neq p$, on retrouve les mêmes équations que la formulation précédente, i.e. pour les couches où $\Delta\mu_{a,\ell} = 0$, et ainsi l'équation de perturbation (5.26) devient

$$\nabla^2\Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega) - \rho_{0,\ell}^2\,\Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega) = 0 \tag{5.31}$$

et un ensemble d'équations intégrales de frontière reliées à la valeur de la perturbation à chaque interface peut être développé exactement de la même manière. En supposant que la solution non perturbée $\Phi_{0,\ell}$ satisfait les équations et les conditions aux frontières décrites en section 5.1, de nouvelles conditions aux frontières pour

[6] La méthode employée pour effectuer l'approximation numérique de ce terme est décrite à l'Annexe V.

$\Delta\Phi_\ell$ sont introduites telles que

$$\begin{aligned}
&\text{Cont. de l'intensité perturbée :} && \Delta\Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \Delta\Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2,\dots,L]\\
&\text{Cont. du flux perturbé :} && \kappa_{\ell-1}\,\partial_{\ell-1}\,\Delta\Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \kappa_\ell\,\partial_\ell\,\Delta\Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2,\dots,L]\\
&\text{Cond. frontière de Robin :} && \Delta\Phi_1 + 2\beta\kappa_1\partial_1\Delta\Phi_1 = 0, && \ell = 1.
\end{aligned} \tag{5.32}$$

Remarque 5.5 *Étant donné que la condition aux frontières de type Robin ne fait pas intervenir la définition de la perturbation, et qu'elle est en fait définie seulement au sens physique du couplage air-tissu, elle est définie de la même manière que pour le système non perturbé. En définissant le problème de cette manière, on peut réutiliser la discrétisation originale du champ sur la frontière pour calculer le champ non perturbé et seulement une discrétisation du sous-volume perturbé est nécessaire.*

5.2.1 Processus limite

Les notations suivantes sont introduites (la lettre "p" est renvoyée au terme *perturbé*) [7] :

$$\begin{aligned}
U_p^{\mathrm{p}} &\overset{\text{déf}}{=} \Delta\Phi_{p-1}\big|_{\Gamma_p} = \Delta\Phi_p\big|_{\Gamma_p}\\
V_p^{\mathrm{p}} &\overset{\text{déf}}{=} \kappa_{p-1}\,\partial_{p-1}\,\Delta\Phi_{p-1}\big|_{\Gamma_p} = \kappa_p\,\partial_p\,\Delta\Phi_p\big|_{\Gamma_p}.
\end{aligned} \tag{5.33}$$

[7] Le lecteur est appelé à bien reconnaître la police de caractères utilisée : lorsque l'exposant est écrit $(\cdot)^{(p)}$, le lecteur doit l'interpréter comme la p-ième frontière tandis que l'écriture $(\cdot)^{\mathrm{p}}$ renvoie à la solution du problème *perturbé* à l'opposé de l'écriture $(\cdot)^{\mathrm{np}}$ pour le problème *non perturbé*.

Les singularités de l'équation (5.30) sont traitées de la même façon qu'à la section 5.1.1 pour le problème non perturbé, i.e. en faisant tendre $\boldsymbol{r} \longrightarrow \Gamma_\ell$. En définissant un voisinage connexe $\sigma_\epsilon^+(\boldsymbol{m})$ pour $\boldsymbol{m} \in \Gamma_\ell$ et $\varepsilon > 0$, et en faisant tendre $\varepsilon \longrightarrow 0$, l'équation (5.30) devient

$$\begin{aligned}
&\alpha_p^+(\boldsymbol{m})\, U_p^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_p} \\
&\quad + \int_{\Gamma_p - \sigma_\varepsilon^+} \left(\partial_p G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_p^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_p}\, V_p^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{p+1}} \left(\partial_p G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_{p+1}^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_{p+1}}\, V_{p+1}^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = \widetilde{Q}_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_p,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_p,\ \ell = p.
\end{aligned} \tag{5.34}$$

De la même façon sur Γ_{p+1}, laissons tendre $\varepsilon \longrightarrow 0$ dans le voisinage connexe $\sigma_\varepsilon^-(\boldsymbol{m})$, l'équation (5.30) devient alors

$$\begin{aligned}
&\alpha_p^-(\boldsymbol{m})\, U_{p+1}^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_{p+1}} \\
&\quad + \int_{\Gamma_p} \left(\partial_p G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_p^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_p}\, V_p^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{p+1} - \sigma_\varepsilon^-} \left(\partial_p G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_{p+1}^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_{p+1}}\, V_{p+1}^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = \widetilde{Q}_{p+1}(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_p\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_{p+1},\ \ell = p.
\end{aligned} \tag{5.35}$$

Par exemple, sur la surface extérieure Γ_1, la formulation intégrale est similaire et l'expression (5.34) devient, d'une part lorsque $\boldsymbol{r} \longrightarrow \Gamma_1$

$$\begin{aligned}
&\alpha_1^+(\boldsymbol{m})\, U_1^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_1} + \int_{\Gamma_1 - \sigma_\varepsilon^+} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega) + \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1} \right) U_1^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega)\ \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_2} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_2^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_2}\, V_2^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\
&\quad = \widetilde{Q}_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega) + H_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_1,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_1
\end{aligned} \tag{5.36}$$

où $\boldsymbol{m} \in \Gamma_1$ et $\boldsymbol{r}' \in \Omega_1$ lorsque $p = 1$. D'autre part, l'équation (5.35) associée à la limite sur Γ_2 est donnée par

$$\begin{aligned}\alpha_1^-(\boldsymbol{m})\, U_2^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_2} &+ \int_{\Gamma_1} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega) + \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1}\right) U_1^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ &- \int_{\Gamma_2-\sigma_\varepsilon^-} \left(\partial_1 G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_2^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) - \frac{G_1(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_2}\, V_2^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega)\right) \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ &= \widetilde{Q}_2(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega) + H_2(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega), \quad \boldsymbol{r}' \in \Omega_1,\ \boldsymbol{m} \in \Gamma_2.\end{aligned} \tag{5.37}$$

Dans le cas de la L-ième sous-région la plus intérieure Ω_L, l'équation associée est donnée par

$$\begin{aligned}\alpha_L^+(\boldsymbol{m})\, U_L^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega)\Big|_{\Gamma_L} &+ \int_{\Gamma_L-\sigma_\varepsilon^+} \Big(\partial_L G_L(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, U_L^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega) \\ &- \frac{G_L(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)}{\kappa_L}\, V_L^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}' = \widetilde{Q}_L(\boldsymbol{m},\boldsymbol{r}',\omega)\end{aligned} \tag{5.38}$$

$\boldsymbol{m} \in \Gamma_L$ et $\boldsymbol{r}' \in \Omega_L$ lorsque $p = L$ puisque la frontière Γ_{L+1} n'existe pas. Comme à la section précédente, le terme libre $\alpha_p^{\pm}(\boldsymbol{m}) = 1/2$ en supposant que $\boldsymbol{m}$ est un point régulier sur une frontière régulière Γ_p. Toutes ces intégrales sont maintenant continues et peuvent être approximées numériquement. La construction du système linéaire associé est présentée à la section 6.3.4.

6 Discrétisation et mise en œuvre numérique

La formulation intégrale aux frontières décrite en section 5 peut être discrétisée numériquement avec la méthode BEM à l'exception de l'ensemble d'équations définies dans chacun des sous-volumes Ω_ℓ décrit à l'équation (5.29). Cette partie volumétrique est de nature perturbée et ne fait intervenir qu'une ou deux intégrales comme le montre les équations (5.34) et (5.35). Il n'est donc pas nécessaire de construire une discrétisation très fine habituellement utilisée dans les méthodes

d'éléments finis (FEM pour "finite elements method"). On peut alors définir un maillage fin pour les surfaces 2D, i.e. sur les frontières (triangles à 6 nœuds par exemple) et un maillage relativement grossier pour le volume contenu entre les deux interfaces.

Cette section débute par la définition des frontières qui délimitent les sous-régions. Le modèle de sphères imbriquées est premièrement présenté et les tests de validation à partir de simulation Monte Carlo seront effectués sur différents cas. La première expérience numérique consiste à valider la formulation intégrale dans le cas où le champ n'est pas perturbé. Par la suite, le cas du champ perturbé sera traité.

6.1 Définitions des opérateurs

Soit un domaine ouvert régulier Ω_ℓ avec une frontière régulière $\Gamma_l \stackrel{\text{déf}}{=} \partial\Omega_\ell$ telle que $\Gamma_l = \Gamma_\ell$ ou $\Gamma_l = \Gamma_{\ell+1}$ pour $\ell \in [1, \ldots, L-1]$, les opérateurs $\mathcal{D}$ et $\mathcal{S}$ sont définis tels que

$$(\mathcal{D}_l^{(\ell)} f)(\boldsymbol{m}, \omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l} \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m}, \boldsymbol{m}', \omega)\, f(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \quad \text{pour} \quad \boldsymbol{m}' \in \Gamma_l$$

$$(\mathcal{S}_l^{(\ell)} f)(\boldsymbol{m}, \omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l} G_\ell(\boldsymbol{m}, \boldsymbol{m}', \omega)\, f(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \quad \text{pour} \quad \boldsymbol{m}' \in \Gamma_l$$

où $\mathcal{D}$ est appelé le *potentiel de double couche* et $\mathcal{S}$ le *potentiel de simple couche* agissant sur la fonction f.

6.2 Système non perturbé

Dans cette section, les équations différentielles (5.17) pour $\ell \in [1, \ldots, L]$ sont discrétisées dans le but de construire un système linéaire pour la résolution des intensités lumineuses sur chacune des surfaces Γ_ℓ.

6.2.1 Discrétisation des frontières

Soit Γ_l les interfaces discrétisées en $N_{\text{el}}^{(l)}$ éléments surfaciques $T_t^{(l)}$ pour $t \in [1, \ldots, N_{\text{el}}^{(l)}]$ avec $N_{\text{pts}}^{(l)}$ nœuds $\boldsymbol{p}_i^{(l)}$ pour $i \in [1, \ldots, N_{\text{pts}}^{(l)}]$. La Figure 6.10 illustre un exemple de maillages de sphères imbriquées sur lesquelles le système d'équations différentielles précédent a été simulé.

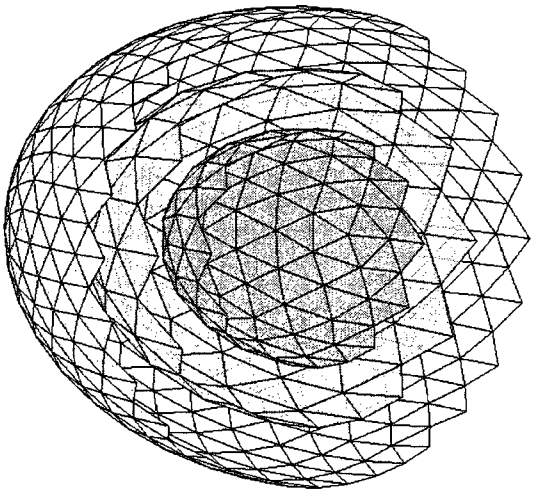


Figure 6.10 Sphères concentriques de 20, 15, et 10 mm de rayon.

6.2.2 Discrétisation des inconnues

Pour solutionner le problème perturbé défini par les équations (5.34) et (5.35), l'opérateur source $\widetilde{Q}_p$ doit être évalué dans la sous-région p. Ce calcul demande de connaître la valeur du champ non perturbé $\Phi_{0,\ell}$ dans tout le volume $\Omega \stackrel{\text{déf}}{=} \cup_{\ell=1}^{L} \Omega_\ell$. Pour calculer ce terme, les équations du système non perturbé (5.17) et (5.18) doivent être résolues pour U_k^{np} et V_k^{np} et gardées en mémoire pour toutes interfaces $k \in [1, \ldots, L]$.

La discrétisation des inconnues consiste à exprimer U_l^{np} et V_l^{np} par un nombre de

fonctions de bases $\varphi_j^{(l)}$ telles que

$$U_l^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega) \simeq \sum_j u_j^{(l)}(\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}), \tag{6.1}$$

$$V_l^{\mathrm{np}}(\boldsymbol{m},\omega) \simeq \sum_j v_j^{(l)}(\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}) \tag{6.2}$$

où les inconnues sont approximées par le produit des fonctions de bases $\varphi_j^{(l)}$ définies sur Γ_l et des coefficients complexes $u_j^{(l)}$ et $v_j^{(l)}$ interpolés par ces fonctions de bases. Notons cependant que V_l^{np} doit être au moins C^0 pour satisfaire la définition (5.14).

Un choix relativement classique revient à l'espace des polynômes de degré 0 (P_0) engendré par des fonctions de bases φ_j égales à 1 sur le *triangle* T_t et nulles partout ailleurs. Une autre possibilité de décrire les inconnues consiste à utiliser des fonctions de bases φ_j définies dans l'espace des polynômes P_1. Dans cet espace, les fonctions de bases sont égales à 1 sur le *nœud* $\boldsymbol{p}_i$ et nulles sur les autres nœuds tout en étant linéaires sur chaque triangle. Dans cet ouvrage, la discrétisation des inconnues a été effectuée dans l'espace des polynômes quadratiques P_2 pour lequel les fonctions de bases prennent la valeur 1 sur le nœud $\boldsymbol{p}_i$ et 0 sur les autres nœuds mais sont quadratiques sur chacun des triangles. Dans ce cas, chacun des triangles T_t est constitué de 6 nœuds dont 3 situés aux sommets du triangle et 3 autres mitoyens. Il existe donc 6 fonctions quadratiques de bases pour chaque triangle et elles sont décrites dans Sikora et al. [2006] à la section portant sur l'intégration numérique des différentes expressions intervenant dans la formulation intégrale du problème.

Les intégrales définies à l'équation (5.12) sont écrites avec l'utilisation des potentiels

de double et simple couche définis à la section 6.1 telles que

$$\mathcal{D}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{m},\omega) = \sum_j u_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_l} \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}', \tag{6.3}$$

$$\mathcal{S}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{m},\omega) = \sum_j v_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_l} G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \tag{6.4}$$

où $\mathcal{D}_l^{(\ell)}$ est obtenu par la convolution de la dérivée normale de $\partial_\ell G_\ell$ et des fonctions de bases $\varphi_j^{(l)}$ tandis que $\mathcal{S}_l^{(\ell)}$ est quant à lui obtenu via la convolution de la fonction de Green G_ℓ et des fonctions de bases associées.

6.2.3 Fonctions tests

Pour convertir les équations continues de variables discrètes en un ensemble d'équations discrètes, les potentiels de double et de simple couches (6.3) et (6.4) sont formellement intégrés contre des fonctions tests $\psi_i^{(k)}$ tel que

$$\begin{aligned}
\mathcal{D}_{kl}^{(\ell)}(\boldsymbol{m},\omega) &\overset{\text{déf}}{=} \langle \mathcal{D}_l^{(\ell)}, \psi_i^{(k)} \rangle = \int_{\Gamma_k} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\; \mathcal{D}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{m},\omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m} \\
&= \sum_j u_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_k} \int_{\Gamma_l} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\, \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{m} \qquad (6.5) \\
\mathcal{S}_{kl}^{(\ell)}(\boldsymbol{m},\omega) &\overset{\text{déf}}{=} \langle \mathcal{S}_l^{(\ell)}, \psi_i^{(k)} \rangle = \int_{\Gamma_k} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\; \mathcal{S}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{m},\omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{m} \\
&= \sum_j v_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_k} \int_{\Gamma_l} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\, G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{m} \qquad (6.6)
\end{aligned}$$

Le choix des fonctions tests le plus simple consiste à prendre $\psi_i^{(k)} \overset{\text{déf}}{=} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}$, i.e. des masses de Dirac. Cette approche est appelée la *collocation* et présumée rapide et simple d'implémentation mais souvent moins précise que d'autres approches. Dans ce cas, les équations intégrales sont évaluées *exactement* sur le nœud $\boldsymbol{p}_i^{(k)}$ tel que

$$\psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m}) = \delta(\boldsymbol{m} - \boldsymbol{p}_i^{(k)}) \overset{\text{déf}}{=} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{m}) \tag{6.7}$$

Puisque l'évaluation est effectuée exactement sur le nœud en question, une précaution supplémentaire doit être prise lorsque ce nœud est singulier. Le traitement des singularités doit être accompli dans toutes les évaluations des intégrales intervenant dans les équations (6.5) et (6.6), i.e. lorsque $\boldsymbol{r} \equiv \boldsymbol{r}'$ dans la dérivée normale (5.7) et la fonction de Green (5.6). En d'autres mots, il y a singularité lorsque $G \rightarrow \infty$ ou $\partial G \rightarrow \infty$. La technique d'évaluation d'intégrales singulières utilisée est exposée dans Sikora et al. [2006].

Il existe d'autres approches pour discrétiser un système d'équations différentielles. Entre autres, les *méthodes de Galerkin* sont très populaires, plus difficiles à implémenter, plus lentes mais souvent plus précises que la collocation [8]. Les méthodes de Galerkin remplacent l'évaluation ponctuelle par une évaluation au sens de la moyenne. Les fonction ψ_i sont souvent choisies égales aux fonctions de bases φ_j entraînant la construction d'une matrice de sensibilité carrée. Cependant la méthode implique l'évaluation d'une intégrale supplémentaire. Numériquement, le gain sur la précision de l'intégration entraîne une augmentation considérable du temps de calcul et le traitement des singularités est relativement plus fréquent et complexe.

Remarque 6.1 *Notons que le choix de fonctions de bases quadratiques apportent une précision considérable comparativement aux fonctions de bases existantes dans les espaces P_0 et P_1 et compensent d'une certain façon le choix de la méthode de collocation pour l'évaluation dans le cas de singularités.*

[8] Il est difficile de trouver des articles comparant ces méthodes dans le cas de l'imagerie optique diffuse. Cependant, l'auteur suggère les mêmes conclusions et renvoie au problème similaire en MEG/EEG pour appuyer son argumentation [Kybic et al. 2005, Mosher et al. 1999].

6.2.4 Assemblage de la matrice de sensibilité

La discrétisation des équations par la méthode de collocation (6.7) permet d'éviter l'évaluation d'une intégrale via l'évaluation ponctuelle exprimée par la fonction de Dirac. Soient $\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}$ et $\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}$ les matrices $(N_{\text{pts}}^{(k)} \times N_{\text{pts}}^{(l)})$ correspondant aux opérateurs $\mathcal{D}_{kl}^{(\ell)}$ et $\mathcal{S}_{kl}^{(\ell)}$ discrétisés. Ces matrices sont définies dans la sous-région Ω_ℓ et font intervenir les frontières Γ_l et Γ_k telles que

$$\begin{aligned}
\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}(i,j) &\overset{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l}\int_{\Gamma_k} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{m})\, \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{m} \\
&= \int_{\Gamma_l} \partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{p}_i^{(k)},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \qquad (6.8) \\
\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}(i,j) &\overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{\kappa_l}\int_{\Gamma_l}\int_{\Gamma_k} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{m})\, G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{m} \\
&= \frac{1}{\kappa_l}\int_{\Gamma_l} G_\ell(\boldsymbol{p}_i^{(k)},\boldsymbol{m}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{m}' \qquad (6.9)
\end{aligned}$$

où ces matrices sont définies pour les nœuds $i \in [1,\ldots,N_{\text{pts}}^{(k)}]$ et $j \in [1,\ldots,N_{\text{pts}}^{(l)}]$ dans la sous-région Ω_ℓ.

En remplaçant les expressions des matrices (6.8) et (6.9) dans les équations (5.19), (5.20), (5.17), (5.18) et (5.21), et en posant

$$\boldsymbol{u}_k^{\text{np}} \overset{\text{déf}}{=} \left[u_1^{(\ell)},\ldots,u_{N_{\text{pts}}^{(k)}}^{(\ell)}\right]^T \quad \text{et} \quad \boldsymbol{v}_k^{\text{np}} \overset{\text{déf}}{=} \left[v_1^{(\ell)},\ldots,v_{N_{\text{pts}}^{(k)}}^{(\ell)}\right]^T, \qquad (6.10)$$

le système des $2L-1$ équations devient (en utilisant les conventions pour les

frontières $k \overset{\text{déf}}{=} \ell$ et $l \overset{\text{déf}}{=} \ell + 1$)

$$
\begin{aligned}
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I} + \mathsf{D}_{11}^{(1)} + \frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{11}^{(1)}\right] \boldsymbol{u}_1^{\text{np}} - \mathsf{D}_{12}^{(1)}\,\boldsymbol{u}_2^{\text{np}} + \mathsf{S}_{12}^{(1)}\,\boldsymbol{v}_2^{\text{np}} = \boldsymbol{Q}_1 + \boldsymbol{H}_1 \\
&\left[\mathsf{D}_{21}^{(1)} + \frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{21}^{(1)}\right] \boldsymbol{u}_1^{\text{np}} \left[\frac{1}{2}\mathsf{I} - \mathsf{D}_{22}^{(1)}\right] \boldsymbol{u}_2^{\text{np}} + \mathsf{S}_{22}^{(1)}\,\boldsymbol{v}_2^{\text{np}} = \boldsymbol{Q}_2 + \boldsymbol{H}_2 \\
&\vdots \\
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I} + \mathsf{D}_{kk}^{(k)}\right] \boldsymbol{u}_k^{\text{np}} - \mathsf{S}_{kk}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_k^{\text{np}} - \mathsf{D}_{kl}^{(k)}\,\boldsymbol{u}_l^{\text{np}} + \mathsf{S}_{kl}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_l^{\text{np}} = 0 \qquad (6.11) \\
&\mathsf{D}_{lk}^{(k)}\,\boldsymbol{u}_k^{\text{np}} - \mathsf{S}_{lk}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_k^{\text{np}} + \left[\frac{1}{2}\mathsf{I} - \mathsf{D}_{ll}^{(k)}\right] \boldsymbol{u}_l^{\text{np}} + \mathsf{S}_{ll}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_l^{\text{np}} = 0 \\
&\vdots \\
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I} + \mathsf{D}_{LL}^{(L)}\right] \boldsymbol{u}_L^{\text{np}} - \mathsf{S}_{LL}^{(L)}\,\boldsymbol{v}_L^{\text{np}} = 0
\end{aligned}
$$

En définissant

$$
\mathsf{D}_{kk}^{(\ell)+} \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{2}\mathsf{I} + \mathsf{D}_{kk}^{(\ell)} \quad \text{et} \quad \mathsf{D}_{kk}^{(\ell)-} \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{2}\mathsf{I} - \mathsf{D}_{kk}^{(\ell)}, \qquad (6.12)
$$

les $2L-1$ équations différentielles 6.11 forment un système linéaire comportant $2L-1$ inconnues 6.10, et en définissant la matrice se sensibilité M telle que

$$
\mathsf{M} \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix}
\mathsf{D}_{11}^{(1)+} + \frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{11}^{(1)} & -\mathsf{D}_{12}^{(1)} & \mathsf{S}_{12}^{(1)} & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\
\mathsf{D}_{21}^{(1)} + \frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{21}^{(1)} & \mathsf{D}_{22}^{(1)-} & \mathsf{S}_{22}^{(1)} & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\
0 & \mathsf{D}_{22}^{(2)+} & -\mathsf{S}_{22}^{(2)} & -\mathsf{D}_{23}^{(2)} & \mathsf{S}_{23}^{(2)} & 0 & \dots & \dots & 0 \\
0 & \mathsf{D}_{32}^{(2)} & -\mathsf{S}_{32}^{(2)} & \mathsf{D}_{33}^{(2)-} & \mathsf{S}_{33}^{(2)} & 0 & \dots & \dots & 0 \\
0 & 0 & 0 & \mathsf{D}_{33}^{(3)+} & -\mathsf{S}_{33}^{(3)} & -\mathsf{D}_{34}^{(3)} & \mathsf{S}_{34}^{(3)} & \dots & 0 \\
0 & 0 & 0 & \mathsf{D}_{43}^{(3)} & -\mathsf{S}_{43}^{(3)} & \mathsf{D}_{44}^{(3)-} & \mathsf{S}_{44}^{(3)} & \dots & 0 \\
\vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\
0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & \mathsf{D}_{LL}^{(L)+} & -\mathsf{S}_{LL}^{(L)}
\end{bmatrix} \qquad (6.13)
$$

et les vecteurs

$$\boldsymbol{x} \overset{\text{déf}}{=} \left[\begin{array}{cccccccccc} \boldsymbol{u}_1^{\text{np}} & \boldsymbol{u}_2^{\text{np}} & \boldsymbol{v}_2^{\text{np}} & \boldsymbol{u}_3^{\text{np}} & \boldsymbol{v}_3^{\text{np}} & \boldsymbol{u}_4^{\text{np}} & \boldsymbol{v}_4^{\text{np}} & \cdots & \boldsymbol{u}_L^{\text{np}} & \boldsymbol{v}_L^{\text{np}} \end{array} \right]^T \tag{6.14}$$

$$\boldsymbol{b} \overset{\text{déf}}{=} \left[\begin{array}{cccccccccc} \boldsymbol{Q}_1 + \boldsymbol{H}_1 & \boldsymbol{Q}_2 + \boldsymbol{H}_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \end{array} \right]^T \tag{6.15}$$

La matrice (6.13) et les vecteurs (6.14) et (6.15) donnent le système d'équations linéaires

$$\mathsf{M}\,\boldsymbol{x} = \boldsymbol{b}, \tag{6.16}$$

en supposant que seul Ω_1 contient une source ponctuelle.

6.3 Système perturbé

Dans le cas du système perturbé, le calcul des intensités lumineuses soumises à une perturbation de l'absorption optique représente l'intérêt et l'originalité reliés à ces travaux de thèse. Le but de cette section est d'exprimer les équations de type (5.30) dans le sous-volume $\ell = p$ et construire le système d'équations discrétisées associées. La procédure qui a été employée à la section précédente est reprise et simplifiée.

6.3.1 Discrétisation des frontières

La discrétisation des surfaces employée dans le système perturbé est identique à celle du système non perturbé. Les frontières Γ_l sont dicrétisées en $N_{\text{el}}^{(l)}$ éléments surfaciques triangulaires $T_t^{(l)}$ pour $t \in [1, \ldots, N_{\text{el}}^{(l)}]$ avec $N_{\text{pts}}^{(l)}$ nœuds $\boldsymbol{p}_i^{(l)}$ pour $i \in [1, \ldots, N_{\text{pts}}^{(l)}]$.

6.3.2 Discrétisation des inconnues

En utilisant la notation $(\cdot)^{\mathrm{p}}$ définie à l'équation (5.33) introduite dans le cas du problème "perturbé", les changements dans l'intensité lumineuse $\Delta\Phi_l$ et dans sa dérivée normale $\partial_l\Delta\Phi_l$ sont approximés à l'aide de fonctions de bases $\varphi_j^{(l)}$ telles que

$$U_l^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega) \simeq \sum_j u_j^{(l)}(\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}), \tag{6.17}$$

$$V_l^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{m},\omega) \simeq \sum_j v_j^{(l)}(\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}) \tag{6.18}$$

où les inconnues sont approximées par le produit des fonctions de bases $\varphi_j^{(l)}$ définies sur Γ_l et des coefficients complexes $u_j^{(l)}$ et $v_j^{(l)}$ interpolés par ces fonctions de bases. Comme à la section 6.2.2, la fonction V_l^{p} doit être au moins C^0 pour satisfaire la définition (5.33).

Les intégrales définies à l'équation (5.30) sont écrites avec l'utilisation des potentiels de double et simple couches définis à la section 6.1 telles que

$$\mathcal{D}_l^{(p)}(\boldsymbol{m},\omega) = \sum_j u_j^{(l)}(\omega)\int_{\Gamma_l}\partial_p G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}', \tag{6.19}$$

$$\mathcal{S}_l^{(p)}(\boldsymbol{m},\omega) = \sum_j v_j^{(l)}(\omega)\int_{\Gamma_l} G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}' \tag{6.20}$$

lorsque la perturbation $\Delta\mu_{a,p}$ est définie dans la région Ω_p.

6.3.3 Fonctions tests

Les fonctions intervenant dans la région de la perturbation peuvent être formellement intégrées pour obtenir un ensemble d'équations discrètes. Dans ce cas, les potentiels de double et de simple couche (6.19) et (6.20) sont intégrés contre des

fonctions tests $\psi_i^{(k)}$ tel que

$$\mathcal{D}_{kl}^{(p)}(\boldsymbol{m},\omega) \overset{\text{déf}}{=} \langle \mathcal{D}_l^{(p)}, \psi_i^{(k)} \rangle = \int_{\Gamma_k} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\ \mathcal{D}_l^{(p)}(\boldsymbol{m},\omega)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}$$
$$= \sum_j u_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_k}\int_{\Gamma_l} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\,\partial_p G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\,\mathrm{d}\boldsymbol{m} \quad (6.21)$$

$$\mathcal{S}_{kl}^{(p)}(\boldsymbol{m},\omega) \overset{\text{déf}}{=} \langle \mathcal{S}_l^{(p)}, \psi_i^{(k)} \rangle = \int_{\Gamma_k} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\ \mathcal{S}_l^{(p)}(\boldsymbol{m},\omega)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}$$
$$= \sum_j v_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_k}\int_{\Gamma_l} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m})\,G_p(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\,\mathrm{d}\boldsymbol{m} \quad (6.22)$$

L'approche de la collocation est une technique habituellement utilisée pour définir les fonctions tests *sur* les nœuds $\boldsymbol{p}_i^{(k)}$ tel que

$$\psi_i^{(k)}(\boldsymbol{m}) = \delta(\boldsymbol{m} - \boldsymbol{p}_i^{(k)}) \overset{\text{déf}}{=} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{m}) \quad (6.23)$$

La méthode de traitement des singularités est identique à celle employée pour le problème perturbé et est décrite dans Sikora et al. [2006].

6.3.4 Assemblage de la matrice de sensibilité

Rappelons brièvement les étapes de la résolution du problème perturbé, plus précisément l'assemblage et la construction du système d'équations différentielles :

(1) Résolution du système non perturbé (6.16) donnant l'expression de l'intensité lumineuse $\Phi_\ell(\boldsymbol{m},\omega)$ et sa dérivée normale $\partial_\ell\Phi_\ell(\boldsymbol{m},\omega)$ aux frontières, i.e. pour $\boldsymbol{m} \in \Gamma_\ell$.

(2) Calcul de l'intensité lumineuse $\Phi_\ell(\boldsymbol{r},\omega)$ dans le volume Ω_ℓ à l'aide de la formule (5.12) fonction des intensités lumineuses aux frontières calculées à l'étape (1). Comme le membre de droite (5.29) du système perturbé dépend

spatialement de la perturbation $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})$ pour $\boldsymbol{r} \in \Omega_p$, seule $\widetilde{Q}_p \neq 0$. Partout ailleurs, ce terme est nul, i.e. $\widetilde{Q}_\ell \equiv 0$ pour $\ell \neq p$. En résumé, seul le terme $\Phi_p(\boldsymbol{r}, \omega)$ dans le volume Ω_p est à calculer.

(3) Introduction de la notation $\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}, \omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \Phi_p(\boldsymbol{r}, \omega)$ où le "0" indique que le terme provient de la distribution de l'intensité lumineuse dans un volume homogène (non perturbé). Le terme de droite est alors calculé à l'aide de la formule (5.29), écrit sous la forme :

$$\widetilde{Q}_p(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r}', \omega) \stackrel{\text{déf}}{=} -\frac{1}{\kappa_p} \int_{\Omega_p} G_p(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r}', \omega) \Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}', \omega)\, \Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}',$$

(4) Construction des équations résultantes soumises aux conditions aux frontières (5.32) et construction du système linéaire. Cette phase est présentée dans la présente section.

(5) L'étape finale consiste en la résolution du système linéaire. Entre autres, des méthodes d'inversion de la matrice de sensibilité sont employées pour l'estimation des intensité lumineuses aux frontières. Ces méthodes sont décrites à la section 7 présentant les résultats des algorithmes.

L'écriture du système linéaire s'effectue de la même façon que celui du problème non perturbé. Les expressions des opérateurs matriciels $\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}$ et $\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}$ des définitions (6.8) et (6.9) demeurent vraies et ne sont pas modifiées. En supposant que la perturbation du coefficient d'absorption se produit dans le p-ième sous-volume, i.e. $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r})$ pour $\boldsymbol{r} \in \Omega_p$ et en posant

$$\boldsymbol{u}_k^{\mathrm{p}} \stackrel{\text{déf}}{=} \left[u_1^{(p)}, \ldots, u_{N_{\text{pts}}^{(k)}}^{(p)}\right]^T \quad \text{et} \quad \boldsymbol{v}_k^{\mathrm{p}} \stackrel{\text{déf}}{=} \left[v_1^{(p)}, \ldots, v_{N_{\text{pts}}^{(k)}}^{(p)}\right]^T, \tag{6.24}$$

le système d'équations (5.36), (5.37), (5.34), (5.35) et (5.38) devient (en utilisant les conventions pour les frontières $k \stackrel{\text{déf}}{=} p$ et $l \stackrel{\text{déf}}{=} p+1$, où p est l'indice du sous-volume

perturbé)

$$
\begin{aligned}
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{11}^{(1)}+\frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{11}^{(1)}\right]\boldsymbol{u}_1^{\mathrm{p}}-\mathsf{D}_{12}^{(1)}\,\boldsymbol{u}_2^{\mathrm{p}}+\mathsf{S}_{12}^{(1)}\,\boldsymbol{v}_2^{\mathrm{np}}=0\\
&\left[\mathsf{D}_{21}^{(1)}+\frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{21}^{(1)}\right]\boldsymbol{u}_1^{\mathrm{p}}\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}-\mathsf{D}_{22}^{(1)}\right]\boldsymbol{u}_2^{\mathrm{p}}+\mathsf{S}_{22}^{(1)}\,\boldsymbol{v}_2^{\mathrm{p}}=0\\
&\vdots\\
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{kk}^{(k)}\right]\boldsymbol{u}_k^{\mathrm{p}}-\mathsf{S}_{kk}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_k^{\mathrm{p}}-\mathsf{D}_{kl}^{(k)}\,\boldsymbol{u}_l^{\mathrm{p}}+\mathsf{S}_{kl}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_l^{\mathrm{p}}=\widetilde{\boldsymbol{Q}}_k\\
&\mathsf{D}_{lk}^{(k)}\,\boldsymbol{u}_k^{\mathrm{p}}-\mathsf{S}_{lk}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_k^{\mathrm{p}}+\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}-\mathsf{D}_{ll}^{(k)}\right]\boldsymbol{u}_l^{\mathrm{p}}+\mathsf{S}_{ll}^{(k)}\,\boldsymbol{v}_l^{\mathrm{p}}=\widetilde{\boldsymbol{Q}}_l\\
&\vdots\\
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{LL}^{(L)}\right]\boldsymbol{u}_L^{\mathrm{p}}-\mathsf{S}_{LL}^{(L)}\,\boldsymbol{v}_L^{\mathrm{p}}=0
\end{aligned}
\tag{6.25}
$$

En utilisant les définitions des opérateurs (6.12), les $2L-1$ équations différentielles provenant de l'expression (6.25) forment un système linéaire comportant $2L-1$ inconnues (6.24), et la matrice de sensibilité M est définie de façon similaire que dans le cas non perturbé, telle que

$$
\mathsf{M}=\begin{bmatrix}
\mathsf{D}_{11}^{(1)+}+\frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{11}^{(1)} & -\mathsf{D}_{12}^{(1)} & \mathsf{S}_{12}^{(1)} & 0 & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0\\
\mathsf{D}_{21}^{(1)}+\frac{1}{2\beta}\,\mathsf{S}_{21}^{(1)} & \mathsf{D}_{22}^{(1)-} & \mathsf{S}_{22}^{(1)} & 0 & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0\\
0 & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & 0\\
0 & 0 & 0 & \mathsf{D}_{kk}^{(k)+} & -\mathsf{S}_{kk}^{(k)} & -\mathsf{D}_{kl}^{(k)} & \mathsf{S}_{kl}^{(k)} & \cdots & 0\\
0 & 0 & 0 & \mathsf{D}_{lk}^{(k)} & -\mathsf{S}_{lk}^{(k)} & \mathsf{D}_{ll}^{(k)-} & \mathsf{S}_{ll}^{(k)} & \cdots & 0\\
\vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots\\
0 & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0 & \mathsf{D}_{LL}^{(L)+} & -\mathsf{S}_{LL}^{(L)}
\end{bmatrix}
\tag{6.26}
$$

et les vecteurs

$$
\tilde{\boldsymbol{x}} \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix} \boldsymbol{u}_1^{\mathrm{p}} & \boldsymbol{u}_2^{\mathrm{p}} & \boldsymbol{v}_2^{\mathrm{p}} & \cdots & \boldsymbol{u}_k^{\mathrm{p}} & \boldsymbol{v}_k^{\mathrm{p}} & \cdots & \cdots & \boldsymbol{u}_L^{\mathrm{p}} & \boldsymbol{v}_L^{\mathrm{p}} \end{bmatrix}^T \tag{6.27}
$$

$$
\tilde{\boldsymbol{b}} \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 & \widetilde{\boldsymbol{Q}}_k & \widetilde{\boldsymbol{Q}}_l & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{bmatrix}^T. \tag{6.28}
$$

La matrice (6.26) et les vecteurs (6.27) et (6.28) donnent le système d'équations linéaire

$$\mathsf{M}\,\tilde{\boldsymbol{x}} = \tilde{\boldsymbol{b}}, \tag{6.29}$$

en supposant que seul Ω_p contient la perturbation du coefficient d'absorption.

6.4 Traitement des singularités et intégration numérique

Les systèmes d'équations différentiels présentés précédemment font intervenir plusieurs intégrales singulières et non singulières en raison des fonctions de Green

$$G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{4\pi\,||\,\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'\,||}e^{-\rho_\ell\,||\,\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'\,||}$$

et de leurs dérivées normales

$$\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \boldsymbol{n}\cdot\frac{\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'}{||\,\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'\,||}\left(\frac{1}{4\pi||\,\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'\,||^2}+\frac{\rho_\ell}{4\pi||\,\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'\,||}\right)e^{-\rho_\ell\,||\,\boldsymbol{m}-\boldsymbol{m}'\,||}$$

qui se retrouvent dans les définitions des opérateurs matriciels

$$\begin{aligned}
\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}(i,j) &\stackrel{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l}\int_{\Gamma_k}\delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{m})\,\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}\\
&= \int_{\Gamma_l}\partial_\ell G_\ell(\boldsymbol{p}_i^{(k)},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\\
\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}(i,j) &\stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{\kappa_l}\int_{\Gamma_l}\int_{\Gamma_k}\delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{m})\,G_\ell(\boldsymbol{m},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}\\
&= \frac{1}{\kappa_l}\int_{\Gamma_l}G_\ell(\boldsymbol{p}_i^{(k)},\boldsymbol{m}',\omega)\,\varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{m}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'\,.
\end{aligned}$$

Les singularités émergent lorsque les intégrales des opérateurs matriciels $\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}$ et $\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}$ sont définies sur les mêmes surfaces $l = k$. Dans ces cas, il est certain qu'au moins un point $\boldsymbol{m}$ est identique au point $\boldsymbol{m}'$ puisque le maillage est défini de façon unique. Il y existe plusieurs techniques pour traiter les singularités et approcher la

valeur de l'intégrale singulière. La méthode employée pour ce problème provient des travaux de Sikora et al. [2006] et est détaillée à l'Annexe IV.

Les opérateurs matriciels sont par la suite intégrés numériquement. La méthode utilisée dans ce travail est connue sous le nom de *quadrature de Gauss* et est également détaillée à l'Annexe IV.

7 Résultats

L'implémentation numérique a été effectuée dans l'environnement `Matlab` sous les versions 7.3.0 (R2006b) x32 et 7.6.0 (R2008a) x64 (`http://www.mathworks.com/`). Les simulations sont fonctions de plusieurs paramètres physiques et numériques, lesquels sont brièvement décrits dans les prochains paragraphes. Notons par contre que les principaux résultats sont présentés sous forme d'une contribution scientifique exposée au Chapitre 7.

Types de milieux Deux types de milieux ont été générés pour les simulations des problèmes perturbé et non perturbé : des sphères concentriques (par exemple à la Figure 7.3) et des tissus anatomiques provenant de données IRMa (par exemple à la Figure 6.3). Dans chacun des cas, plusieurs tests numériques ont été effectués selon la dimension, la résolution, le nombre de sous-régions et le type de maillage utilisé. Les simulations présentant les paramètres sélectionnés sont exposées à la section 5 du Chapitre 7.

Propriétés optiques Le choix des propriétés optiques du milieu doit également être accompli avec précautions. Il existe plusieurs façons de les mesurer expérimentalement ou de les estimer par simulations numériques. Ces propriétés optiques dépendent également du sujet. Par exemple, les coefficients d'absorption du nouveau-

né diffèrent de ceux de l'adulte et à son tour de ceux de la personne âgée. En effet, les tissus des différents types de sujets sont biologiquement constitués de façon différente et sont de tailles généralement inégales. Dans cet ouvrage, les propriétés optiques employées lors de simulations produites sur les sphères concentriques proviennent principalement des travaux de Sikora et al. [2006]. Dans le cas de simulations numériques produites sur des têtes adultes, les propriétés optiques ont été récupérées des travaux de Strangman et al. [2003].

Types de source La formulation intégrale du problème non perturbé modélisée à partir de l'équation de diffusion

$$\left(-\nabla \cdot \kappa(\boldsymbol{r})\,\nabla + \mu_a(\boldsymbol{r}) + \frac{i\omega}{c}\right)\Phi(\boldsymbol{r},\omega) = q(\boldsymbol{r},\omega), \quad \boldsymbol{r} \in \Omega$$

associée à la condition de Robin

$$\Phi(\boldsymbol{m},\omega) + 2\beta\,\kappa(\boldsymbol{m})\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi(\boldsymbol{m},\omega) = h^{-}(\boldsymbol{m},\omega), \quad \boldsymbol{m} \in \Gamma$$

permet de définir deux problèmes selon le type de source lumineuse :

(1) une source interne q pouvant être reliée au problème de fluorescence;

(2) un flux incident h^{-} pouvant être relié au problème d'imagerie ou de tomographie comme c'est le cas dans cet ouvrage.

La formulation intégrale permet les deux types de sources. Dans le premier cas, le terme H de l'équation (5.15) est mis à zéro et seul le terme Q_ℓ de l'équation (5.10) est considéré. Le deuxième cas est l'opposé du premier. Les résultats présentés dans le cadre de cette thèse ont été produits à l'aide d'un flux lumineux incident (cas (2)).

L'auteur n'a pas présenté une analyse exhaustive de tous les tests numériques dans la thèse puisqu'il renvoie le lecteur à la section 5 du Chapitre 7 qui expose les résultats *concluants* sous forme d'une contribution scientifique.

8 Sommaire

Ce chapitre a présenté l'approximation de Born dans un milieu hétérogène à plusieurs couches. Ces travaux se sont basés sur la formulation intégrale introduite par Sikora et al. [2006] et sur l'approximation de Born. La formulation intégrale regroupant l'approximation de Born et le modèle multi-couche représente la principale contribution originale de cette thèse. Rappelons que les principaux résultats numériques sont présentés au Chapitre 7 tandis que la formulation intégrale analytique est explicitée à la section 5.2 du présent chapitre.

La technique utilisée dans ce chapitre nécessitait la création de tissus segmentés à partir de données acquises en imagerie par résonance magnétique. Deux types de segmentations ont été réalisées dans cet ouvrage : volumétrique et surfacique. Le paquet `SPM5` développé sous `Matlab` a été utilisé pour segmenter le CSF et les matières grise et blanche de façon volumétrique. Les autres tissus tels le cuir chevelu et le crâne provenaient d'algorithmes de segmentations développés dans le cadre de ce travail. Le logiciel `BrainSuite2` a été employé pour effectuer les segmentations surfaciques nécessaires à la formulation intégrale des problèmes perturbé et non perturbé. Entre autres, les surfaces du cuir chevelu, du crâne et du cortex ont été effectuées. Compte tenu de la complexité des maillages générés par ce logiciel, des algorithmes procédant à la décimation et à la création de région d'intérêt ont été programmés. Plusieurs tests numériques ont été réalisés pour déterminer les paramètres qui offraient le meilleur compromis entre le temps de calcul et la précision des maillages.

Les segmentations volumétriques ont permis de simuler la propagation des photons à partir d'une technique de Monte Carlo. Ces simulations numériques ont été employées à titre de comparaison avec les résultats obtenus à partir de la technique développée dans le cadre de cette thèse. Les graphiques montrant les similitudes des deux techniques sont présentés à la section 5 du Chapitre 7.

Comme il est mentionné précédemment, les résultats obtenus dans cette thèse reposent sur les travaux de Sikora et al. [2006]. L'implémentation numérique de cette méthode a tout d'abord été réalisée non sans difficultés. Cependant, les résultats obtenus par Sikora et al. [2006] ont été reproduits.

Dans ce chapitre, la formulation de l'approximation de Born dans un milieu hétérogène multi-couche a été écrite et le développement des programmes informatiques de cette technique ont été réalisés et comparés avec les méthodes de Monte Carlo. Ces comparaisons sont satisfaisantes. Plusieurs tests numériques ont été effectués sur plusieurs types de milieux. Entres autres, le problème inverse a été résolu par trois différentes méthodes : le GMRES ("generalized minimal residual") lorsque la matrice de sensibilité A était carrée et le LSQR ("least square") pour A non carrée [9], la régularisation de Tikhonov et le pseudoinverse de Moore-Penrose. Lorsque la méthode le permettait, un préconditionneur, provenant d'une factorisation LU incomplète, a été utilisé pour guider l'inversion vers une meilleure solution. La méthode la plus performante a été le GMRES/LSQR pour la majorité des tests numériques. Les résultats concluants sont présentés au Chapitre 7.

[9] La matrice de sensibilité est non carrée lorsque les surfaces des sous-régions n'ont pas le même nombre de nœuds et d'éléments.

Chapitre 7

Hybrid boundary element method applied to volumetric diffuse optical tomography

Référence : DEHAES M. AND LESAGE F., *Hybrid boundary element method applied to volumetric diffuse optical tomography*, Phys. Med. Biol., (soumis).

Cet article a été soumis le 16 décembre 2008 pour publication dans le journal scientifique *Phys. Med. Biol.* (`http://www.iop.org/EJ/journal/PMB`). Dans cet article, l'application de l'approximation de Born pour résoudre l'équation de diffusion dans un milieu multicouche à l'aide de la méthode d'éléments de frontière est démontrée. En particulier, les programmes informatiques sont premièrement validés dans le cas de la propagation diffuse des photons dans un milieu multicouche composé de sous-régions ayant chacune des propriétés optiques constantes et homogènes. Le calcul de la fluence photonique restreinte aux frontières est validé par des simulations de Monte Carlo. Cette validation permet de calculer la fluence photonique dans tout le milieu via la représentation intégrale. Le calcul de la fluence photonique volumétrique est également validé par des simulations Monte Carlo. L'approximation de Born qui a été développée dans cet ouvrage consiste en une extension du travail de Sikora et al. [2006]. Dans cet ouvrage, il a été démontré que la propagation diffuse des photons dans un milieu multicouche peut être décrite par l'approximation de Born de l'équation de diffusion. La validation de ce calcul a été effectuée à partir de simulations Monte Carlo. Ces résultats suggèrent que la méthode hybride peut être utilisée pour décrire la propagation de la lumière dans un milieu multicouche et étendue à la tomographie optique diffuse en trois dimensions.

Abstract : Diffuse optical imaging is a functional imaging technique enabling the estimation of hemoglobin concentrations. The modality suffers from weak spatial resolution and quantification of resulting images is difficult due to the heterogeneous nature of tissue optical properties. In this paper, the Born approximation is demonstrated to solve the diffusion equation in a multilayered medium using the boundary element method (BEM). The 3D medium is divided in distinct sub-regions containing piecewise constant optical properties governed by a set of Helmholtz equations. Photon fluence restricted to the boundaries is first computed without perturbation using the boundary element method [Sikora et al. 2006]. This is extended to the whole medium using the integral representation formulation. These volumetric extensions are then applied to solve the BEM system in the presence of perturbations within the Born approximation. A comparison with Monte Carlo simulations show agreement between both techniques. The hybrid method is further applied on an anatomical adult head model. This new approach enables a realistic forward model in a highly diffusive multilayered medium improving hemoglobin concentration quantification in diffuse optical tomography applications at reduced computational cost.

1 Introduction

Diffuse optical imaging (DOI) is a biomedical imaging method allowing the measure of optical properties of tissues. This technique uses injection and detection of light on tissue boundary in a non-invasive fashion to form an image [Yodh et Chance 1995, Arridge 1999, Boas et al. 2003]. By using two or more wavelengths in the near infrared (NIR), the technique can provide relative concentrations of oxyhemoglobin (HbO_2) and deoxyhemoglobin (HbR) with respect to time using the modified Beer-Lambert law [Boas et al. 2004b]. By varying the distance between sources and detectors, it is possible to probe tissue at different depths [Strangman

et al. 2003]. Associated with an accurate model of light propagation, DOI can be used to perform tomography.

Photon propagation in biological tissue can be described analytically using the *radiative transfert equation* (RTE) [Ishimaru 1978] and implemented numerically with Monte Carlo method [Boas et al. 2002, Wang et al. 1995]. In the RTE, *photon radiance* depends on many variables such as position, direction and time. Since RTE is difficult to solve, the equation is often approximated by the so-called *diffusion approximation.* The resulting variable of interest is called the *photon fluence.* The approximation requires the scattering coefficient to be much larger than the absorption coefficient which is mostly the case in biological tissues [Arridge 1999]. Breakdown of the approximation occurs when comparing fluence fields close to the emitting point source [Wang et Jacques 2000]. In this cases, RTE is more accurate than diffusion equation.

The *Boundary element method* (BEM) was first used by Brebbia and Dominguez for electromagnetic potential problems [Brebbia et Dominguez 1977]. Since then, BEM has been applied in several physical and engineering problems such heat transfert, electromagnetism, fluids dynamics and many more. It is mainly based on the numerical resolution of linear system of partial differential equations in piecewise homogeneous media. In biomedical imaging, the BEM was used in electroencephalography and magnetoencephalography (EEG/MEG) [Scheler et al. 2007, Kybic et al. 2005, Mosher et al. 1999], electrical impedance tomography [de Munck et al. 2000, Babaeizadeh et al. 2006] and electromagnetic source imaging (for example [Akalin-Acar et Gençer 2004]). The BEM was also applied to near-infrared spectroscopy [Srinivasan et al. 2007] and diffuse optical tomography [Sikora et al. 2006]. The integral equations used in the BEM enables two types of representations : (1) the resolution of the *boundary integral equation* yielding values of the field for all points belonging boundaries and (2) application of the *integral representation* formula en-

abling the explicit computation of the field everywhere in the medium.

The *Born approximation* consists in a technique using perturbation to recover photon fluence. In the framework of this paper, the perturbation can be applied on the absorption coefficient, the scattering coefficient or both of them and is assumed to be smaller than the background values. This approximation has been applied for example in the radiative transport equation [Kim et al. 2006] and in Monte Carlo methods [Seo et al. 2007] to estimate optical properties.

In this paper we propose to use the Born approximation to solve the diffusion equation in a multilayered medium using the boundary element method. In particular, we first validate our implementation by solving the diffusive photon propagation in the multilayered medium composed of distinct sub-regions, each of them having homogeneous optical properties. The boundary photon fluence distributions are compared with Monte Carlo simulations. The computation of photon fluence field everywhere in the medium is then performed using the integral representation formulation. Again, the volumetric photon fluences are validated against Monte Carlo simulations. This opens the way for an application of a volumetric Born approximation as an extension of the integral formulation developed by Sikora et al. [2006]. In particular, we demonstrate the application of the Born approximation in a multilayered media and validate them against Monte Carlo simulations. Finally, an application of the hybrid method in a realistic anatomical adult head model is performed. The paper is organized as follows : section 2 presents the definition of the problem and mainly the unperturbed integral formulation. The following section exhibits the new application of the Born approximation within a boundary element framework. In section 4, the numerical boundary and volumetric discretizations used to simulate both BEM and Monte Carlo methods are described. This is followed by comparisons between the two techniques in section 5.

2 Definition of the problem

Photon propagation in a highly diffusive region Ω with boundary $\Gamma \stackrel{\text{déf}}{=} \partial\Omega$, can be modeled by the *diffusion equation* and associated Robin boundary condition, the later describing the air-tissue mismatch on the boundary [Arridge 1999]. In a medium with $\mu_a \ll \mu'_s$, photon propagation can be written in the frequency domain as

$$\left(-\nabla \cdot \kappa(\boldsymbol{x})\,\nabla + \mu_a(\boldsymbol{x}) + \frac{i\omega}{c}\right)\Phi(\boldsymbol{x},\omega) = u(\boldsymbol{x},\omega), \quad \boldsymbol{x} \in \Omega \subset \mathbb{R}^3 \tag{2.1}$$

with Robin boundary condition

$$\Phi(\boldsymbol{y},\omega) + 2\beta\,\kappa(\boldsymbol{y})\,\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{n}}\Phi(\boldsymbol{y},\omega) = f(\boldsymbol{y},\omega), \quad \boldsymbol{y} \in \Gamma \quad \text{and} \quad \beta \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1+R}{1-R} \tag{2.2}$$

where κ and μ_a are the diffusion and absorption coefficients respectively, ω is the frequency modulation, $\boldsymbol{x}$ is the position of the photon in Ω, c is the speed of light in the medium, Φ is the photon fluence, u is an internal light source in Ω, $\boldsymbol{y}$ is the position of the photon on Γ, $\boldsymbol{n}$ is the outward unit normal at Γ, f is a incoming beam flux and R is the refraction index mismatch at the air-tissue boundary [Arridge 1999]. The diffusion coefficient is related to the optical properties and is defined by

$$\kappa(\boldsymbol{x}) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{3}\Big(\mu_a(\boldsymbol{x}) + \mu'_s(\boldsymbol{x})\Big)^{-1}$$

where μ'_s is the reduced scattering coefficient.

2.1 Integral formulation

Equation (2.1) and its boundary condition (2.2) can be developed using the boundary element method (BEM). The region Ω is assumed to be divided into L sub-regions Ω_ℓ for $\ell \in [1,\ldots,L]$ such that $\Omega \stackrel{\text{déf}}{=} \cup_{\ell=1}^{L}\Omega_\ell$. These sub-regions are restricted

by smooth boundaries Γ_ℓ for $\ell \in [1, \ldots, L]$ such that $\Gamma_1 \overset{\text{déf}}{=} \Gamma$ and are characterized by constant (homogeneous) optical properties, i.e. diffusion and absorption coefficients $(\kappa_\ell, \mu_{a,\ell})$ corresponding to the sub-regions Ω_ℓ, $\ell \in [1, \ldots, L]$.

Since optical parameters are spatially invariant in each sub-region, diffusion equation (2.1) can be rewritten as a Helmholtz equation for each of these homogeneous regions and is given by

$$\nabla^2 \Phi_\ell(\boldsymbol{x}, \omega) - \rho_\ell^2 \, \Phi_\ell(\boldsymbol{x}, \omega) = -\frac{u_\ell(\boldsymbol{x}, \omega)}{\kappa_\ell}, \quad \boldsymbol{x} \in \Omega_\ell \tag{2.3}$$

where Φ_ℓ is the restriction of Φ in the sub-regions Ω_ℓ and ρ_ℓ is the complex wave number associated with the Helmholtz equation,

$$\rho_\ell \overset{\text{déf}}{=} \sqrt{\frac{\mu_{a,\ell} + i\omega/c}{\kappa_\ell}}, \quad \ell \in [1, \ldots, L].$$

Equation (2.3) must be completed with boundary conditions :

$$\begin{aligned}
&\text{Photon fluence continuity :} && \Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2, \ldots, L] \\
&\text{Photon flow continuity :} && \kappa_{\ell-1} \nabla\Phi_{\ell-1}\big|_{\Gamma_\ell} = \kappa_\ell \nabla\Phi_\ell\big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2, \ldots, L] \\
&\text{Robin boundary condition :} && \Phi_1 + 2\beta\,\kappa_1 \nabla\Phi_1 = f, && \ell = 1
\end{aligned} \tag{2.4}$$

The differential system given by the Helmholtz equations (2.3) and their boundary conditions (2.4) can be approached with a boundary integral formulation using Green's functions G_ℓ [Sikora et al. 2006]. These functions are solutions of the Helmholtz equation when considering the system with the Dirichlet condition, i.e. $G_\ell = 0$ when $|x| \overset{\text{déf}}{=} ||\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}'|| \to \infty$. Let G_ℓ be the solution of equation (2.3) for

each sub-region Ω_ℓ such that

$$\nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) - \rho_\ell^2 \, G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) = -\delta(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}'), \quad \boldsymbol{x},\, \boldsymbol{x}' \in \Omega_\ell \tag{2.5}$$

where $G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega)$ takes the form

$$G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{4\pi \,||\, \boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}' \,||} e^{-\rho_\ell ||\, \boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}' \,||} \quad \text{such that} \quad \lim_{|x| \to \infty} G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) = 0. \tag{2.6}$$

G is the response of the infinite medium to a point source δ at position $\boldsymbol{x}'$. In the following we will also need the normal derivative of the Green's function with respect to $\boldsymbol{x}'$ which can be written as

$$\nabla G_\ell \stackrel{\text{déf}}{=} \boldsymbol{n} \cdot \nabla G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) = \boldsymbol{n} \cdot \frac{\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}'}{4\pi \,||\, \boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}' \,||^2} \left(\frac{1}{||\, \boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}' \,||} + \rho_\ell \right) e^{-\rho_\ell ||\, \boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}' \,||}. \tag{2.7}$$

Following Sikora et al. [2006], the BEM formulation is obtained when equation (2.5) is multiplied with $\Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega)$ and equation (2.3) with $G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega)$ and the results subtracted to yield

$$\begin{aligned} \Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega) \, \nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) - G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) \, \nabla^2 \Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega) \\ = -\delta(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}') \, \Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega) + G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) \, \frac{u_\ell(\boldsymbol{x}', \omega)}{\kappa_\ell} \end{aligned} \tag{2.8}$$

for $\boldsymbol{x}$, $\boldsymbol{x}' \in \Omega_\ell$. Integrating both sides of expression (2.8) with respect to $\boldsymbol{x}'$ over the sub-region Ω_ℓ gives

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_\ell} \Big(\Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega) \, \nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) - G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) \, \nabla^2 \Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega) \Big) \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}' \\ = \int_{\Omega_\ell} \left(-\delta(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}') \, \Phi_\ell(\boldsymbol{x}', \omega) + G_\ell(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega) \, \frac{u_\ell(\boldsymbol{x}', \omega)}{\kappa_\ell} \right) \mathrm{d}\boldsymbol{x}'. \end{aligned} \tag{2.9}$$

The use of the second Green identity[1] on the left hand side of (2.9) leads to

$$\begin{aligned}\int_{\Omega_\ell} &\Big(\Phi_\ell(\boldsymbol{x}',\omega)\,\nabla^2 G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega)\,\nabla^2\Phi_\ell(\boldsymbol{x}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}' \\ &= \int_{\Gamma_\ell}\Big(\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}' \\ &- \int_{\Gamma_{\ell+1}}\Big(\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{m}'.\end{aligned}$$

Integrating the first part of the right hand side of equation (2.9), i.e. integrating Φ_ℓ exactly at $\boldsymbol{x}$ and defining the second part by U_ℓ such that

$$\begin{aligned}\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega) &= \int_{\Omega_\ell}\delta(\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}')\,\Phi_\ell(\boldsymbol{x}',\omega)\,\mathrm{d}\boldsymbol{x}' \\ U_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega) &\overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{\kappa_\ell}\int_{\Omega_\ell} G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega)\,u_\ell(\boldsymbol{x}',\omega)\,\mathrm{d}\boldsymbol{x}',\end{aligned}$$

the integral representation formula for the internal interfaces of the medium takes the form

$$\begin{aligned}\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega) &+ \int_{\Gamma_\ell}\Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\ &- \int_{\Gamma_{\ell+1}}\Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \quad (2.10) \\ &= U_\ell(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \text{for} \quad \boldsymbol{x}\in\Omega_\ell,\ \ell\in[1,\ldots,L-1]\end{aligned}$$

where $\Gamma_{L+1}=\varnothing$. In the case $\ell=L$, the integral in the innermost sub-region Ω_L is

[1] If φ and ψ are both twice continuously differentiable in Ω and $\Gamma \overset{\text{déf}}{=} \partial\Omega$, then

$$\int_\Omega(\varphi\,\nabla^2\psi - \psi\,\nabla^2\varphi)\,\mathrm{d}\Omega = \int_\Gamma\left(\varphi\,\frac{\partial\psi}{\partial\boldsymbol{n}} - \psi\,\frac{\partial\varphi}{\partial\boldsymbol{n}}\right)\mathrm{d}\Gamma.$$

given by

$$\Phi_L(\boldsymbol{x},\omega) + \int_{\Gamma_L} \Big(\partial_L G_L(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \Phi_L(\boldsymbol{y}',\omega) - G_L(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \partial_L \Phi_L(\boldsymbol{y}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\ = U_L(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \text{for} \quad \boldsymbol{x} \in \Omega_L. \tag{2.11}$$

On Γ_1, the Robin Boundary condition (2.2) can be written such that

$$\nabla \Phi_1(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_1} = \frac{f(\boldsymbol{y},\omega) - \Phi_1(\boldsymbol{y},\omega)}{2\beta\,\kappa_1}, \quad \boldsymbol{y} \in \Gamma_1.$$

The incident flux term F is defined by

$$F(\boldsymbol{x},\omega) \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{2\beta\,\kappa_1} \int_{\Gamma_1} G_1(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, f(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}', \quad \boldsymbol{y}' \in \Gamma_1.$$

Using these definitions, the integral formulation (2.10) corresponding to the sub-region Ω_1 becomes

$$\Phi_1(\boldsymbol{x},\omega) + \int_{\Gamma_1} \left(\nabla G_1(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega) + \frac{G_1(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)}{2\beta\,\kappa_1} \right) \Phi_1(\boldsymbol{y}',\omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\ - \int_{\Gamma_2} \left(\nabla G_1(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \Phi_2(\boldsymbol{y}',\omega) - G_1(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \nabla \Phi_2(\boldsymbol{y}',\omega) \right) \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\ = U_1(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega) + F(\boldsymbol{x},\omega). \tag{2.12}$$

To complete the integral formulation, a limiting process is applied to bring $\boldsymbol{x}$ toward boundaries of each sub-volume. Given the ℓ-th sub-volume for $\ell \in [1,\ldots,L-1]$, this operation consists of taking the limit of the integral representation formula (2.10) when $\boldsymbol{x}$ goes toward the boundaries (outer and inner). For the innermost sub-volume, the method is similar and the limiting process is only done on Γ_L since $\Gamma_{L+1} = \varnothing$.

2.2 Limiting process

When $\boldsymbol{x} \to \Gamma_\ell$, first integral in expression (2.10) makes no sense and is singular due to the Green's function G_ℓ and its normal derivative. A limiting process is used to handle this problem and enables to take account of this singular behavior [Bonnet 1995]. Let $\boldsymbol{y} \in \Gamma_\ell$ and consider a connected neighborhood v_ε^+ of $\boldsymbol{y}$ for a fixed diameter $\varepsilon > 0$. The idea is to take the limit $\varepsilon \to 0$ of equation (2.10) to handle the singularity. On Γ_ℓ and for $\boldsymbol{x} \to \boldsymbol{y}$, equation (2.10) becomes

$$\begin{aligned}
&\alpha_\ell^+(\boldsymbol{y})\,\Phi_\ell(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_\ell} \\
&\quad + \int_{\Gamma_\ell - v_\varepsilon^+} \Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{\ell+1}} \Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad = U_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \boldsymbol{x}' \in \Omega_\ell,\ \boldsymbol{y} \in \Gamma_\ell,\ \ell \in [1,\ldots,L-1].
\end{aligned} \tag{2.13}$$

On $\Gamma_{\ell+1}$, the singularities are processed in the same way by letting $\varepsilon \to 0$ with in the connected neighborhood $v_-^\varepsilon(\boldsymbol{y})$, for $\boldsymbol{y} \in \Gamma_{\ell+1}$. When $\boldsymbol{x} \to \boldsymbol{y}$, equation (2.10) takes the form

$$\begin{aligned}
&\alpha_\ell^-(\boldsymbol{y})\,\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_{\ell+1}} \\
&\quad + \int_{\Gamma_\ell} \Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_\ell(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{\ell+1} - v_\varepsilon^-} \Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega) - G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad = U_{\ell+1}(\boldsymbol{y},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \boldsymbol{x}' \in \Omega_\ell,\ \boldsymbol{y} \in \Gamma_{\ell+1},\ \ell \in [1,\ldots,L-1].
\end{aligned} \tag{2.14}$$

In the case of the innermost sub-volume Ω_L, equation (2.11) becomes

$$\begin{aligned}
&\alpha_L^+(\boldsymbol{y})\,\Phi_L(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_L} \\
&\quad + \int_{\Gamma_L - v_\varepsilon^+} \Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Phi_L(\boldsymbol{y}',\omega) - G_L(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Phi_L(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \qquad (2.15)\\
&\quad = U_L(\boldsymbol{y},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \boldsymbol{x}' \in \Omega_L,\ \boldsymbol{y} \in \Gamma_L.
\end{aligned}$$

Here, the *free term* can be evaluated to $\alpha_\ell^\pm(\boldsymbol{y}) = 1/2$ assuming that $\boldsymbol{y}$ is a smooth point belonging smooth boundary Γ_ℓ [Bonnet 1995]. The above integrals are now continuous and we are left with equations relating only the values of the photon fluence on the boundary which can be solved numerically.

These equations can be written as a linear system and be solved for the photon fluence $\Phi_\ell(\boldsymbol{y},\omega)$ on the boundaries and its normal derivative $\nabla\Phi_\ell(\boldsymbol{y},\omega)$. The system of previous integral equations can be solved using numerical discretizations and the resulting linear system is described in Sikora et al. [2006]. Using the integral representation formula (2.10), boundary photon fluences can be converted to volumetric photon fluence fields in the whole medium. This is necessary to develop the Born approximation of the next section.

3 Born Approximation

Given $\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega)$ the solution of the Helmholtz equation (2.3) in the ℓ-th sub-volume, the perturbed problem is formulated by introducing a change in the absorption coefficient such that

$$\begin{aligned}
\frac{\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{x}) + i\omega/c}{\kappa_\ell} &= \frac{\mu_{a_0,\ell} + \Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{x}) + i\omega/c}{\kappa_\ell} \\
&= \frac{\mu_{a_0,\ell} + i\omega/c}{\kappa_\ell} + \frac{\Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{x})}{\kappa_\ell} \overset{\text{déf}}{=} \rho_{0,\ell}^2 + \frac{\Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{x})}{\kappa_\ell}. \qquad (3.1)
\end{aligned}$$

This perturbation leads to changes in the definition of the photon fluence fields $\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega)$ such that

$$\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega) \stackrel{\text{déf}}{=} \Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{x},\omega) + \Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega), \quad \boldsymbol{x} \in \Omega_\ell,\ \ell \in [1,\ldots,L].$$

where $\Phi_{0,\ell}$ is the photon fluence in an homogeneous sub-region, $\Delta\Phi_\ell$ is the perturbed photon fluence [2] due to a perturbation of the absorption coefficient $\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{x}) \stackrel{\text{déf}}{=} \mu_{a_0,\ell} + \Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{x})$ with $\mu_{a_0,\ell}$ the homogeneous absorption coefficient (see Figure 7.1). In the following we will be mainly interested in a change of absorption occurring in a single region $\ell = p$. This choice is consistent, for brain imaging, with the expectation that activated cortical regions will be localized in the gray matter areas. Note that even in this case, the photon density is modified everywhere (i.e. the perturbation induces a change of $\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega)$ in the whole medium).

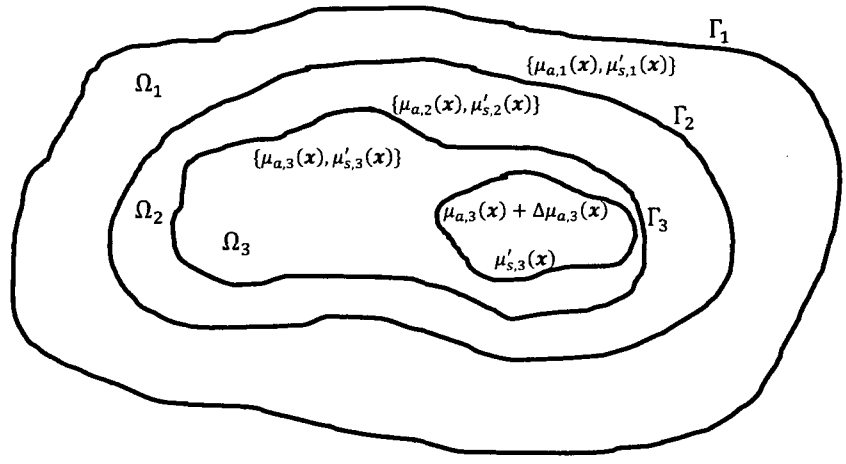


Figure 7.1 Example of a multilayered perturbed system. In this case, the third sub-region is perturbed.

[2]Note that the Greek symbol Δ is employed in the case of a perturbation and not for the Laplacian operator noted here by $\nabla^2(\cdot)$.

Given the perturbation, the Helmholtz equation (2.3) becomes

$$\nabla^2\big(\Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{x},\omega)+\Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega)\big)-\rho_{0,\ell}^2\left(\Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{x},\omega)+\Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{x},\omega)\right)=-\frac{u_\ell(\boldsymbol{x},\omega)}{\kappa_\ell},\ell\neq p \tag{3.2}$$

in the sub-regions where $\Delta\mu_{a,\ell}(\boldsymbol{r})=0$, for $\boldsymbol{r}\in\Omega_\ell$. In the perturbed sub-region $\ell=p$, resulting equation takes the form

$$\begin{aligned}\nabla^2\big(\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x},\omega)+\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega)\big)-\left(\rho_{0,p}^2+\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x})}{\kappa_p}\right)\big(\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x},\omega)+\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega)\big)\\=-\frac{u_p(\boldsymbol{x},\omega)}{\kappa_p}.\end{aligned} \tag{3.3}$$

The separation between perturbed and unperturbed fields for $\ell\neq p$ is somewhat redundant since the equation is not modified for this case. On the other hand, it becomes useful to implement the boundary conditions in such a way that $\Delta\Phi_\ell$ is modified due to the perturbation in layer $\ell=p$. In the perturbed sub-region, $\Phi_{0,p}$ satisfies

$$\nabla^2\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x},\omega)-\rho_{0,p}^2\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x},\omega)=-\frac{u_p(\boldsymbol{x},\omega)}{\kappa_p}, \tag{3.4}$$

and the fields $\Phi_{0,\ell}$, $\forall\ell$ satisfy the same equations as found in the previous section. Our next goal is then to find an equation for the corrections $\Delta\Phi_\ell$. For layer p, using equation (3.4), the perturbation equation (3.3) becomes

$$\nabla^2\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega)-\left(\rho_{0,p}^2+\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x})}{\kappa_p}\right)\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega)-\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x})}{\kappa_p}\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x},\omega)=0. \tag{3.5}$$

In highly diffusing medium, i.e. where $\mu_a\ll\mu_s'$, the term

$$\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x})}{\kappa_p}\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega)\sim\mathcal{O}\left((\Delta\mu_{a,p})^2\right)$$

can be neglected and equation (3.5) becomes

$$\nabla^2 \Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega) - \rho_{0,p}^2\, \Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega) - \frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x})}{\kappa_p}\, \Phi_{0,p}(\boldsymbol{x},\omega) = 0. \tag{3.6}$$

Here, $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x})$ is defined in the volume Ω_p but $\Phi_{0,p}$ is known on the interfaces Γ_p. Using the same technique as in section 2, equation (3.6) is multiplied by the Green's function G_ℓ, Green's equation (2.5) is also multiplied by $\Delta\Phi_p$ and subtracting gives

$$\begin{aligned} &\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x}',\omega)\nabla^2 G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega) - \Delta\Phi_p(\boldsymbol{x}',\omega)\, \rho_{0,p}^2\, G_p(r,r',\omega) \\ &\qquad + \Delta\Phi_p(\boldsymbol{x}',\omega)\, \delta(\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}') - G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega)\nabla^2 \Delta\Phi_p(\boldsymbol{x}',\omega) \\ &\qquad + G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega)\, \rho_{0,p}^2\, \Delta\Phi_p(\boldsymbol{x}',\omega) \\ &\qquad + G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega)\, \Phi_{0,p}(\boldsymbol{x}',\omega)\frac{\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x}')}{\kappa_p} = 0. \end{aligned} \tag{3.7}$$

Applying the same procedure as in section 2.1, using the second Green's identity again and defining $\widetilde{U}_p$ such that

$$\widetilde{U}_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega) \overset{\text{déf}}{=} -\frac{1}{\kappa_p}\int_{\Omega_p} G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega)\, \Phi_{0,p}(\boldsymbol{x}',\omega)\, \Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{x}', \tag{3.8}$$

the new integral representation formula for the perturbed sub-region Ω_p is given by

$$\begin{aligned} &\Delta\Phi_p(\boldsymbol{x},\omega) \\ &+ \int_{\Gamma_p} \Big(\nabla G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \Delta\Phi_p(\boldsymbol{y}',\omega) - G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \nabla\Delta\Phi_p(\boldsymbol{y}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\ &- \int_{\Gamma_{p+1}} \Big(\nabla G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y}',\omega) - G_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}',\omega)\, \nabla\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y}',\omega) \Big)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\ &= \widetilde{U}_p(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \text{for} \quad \boldsymbol{x}\in\Omega_p,\ p\in[1,\ldots,L-1] \end{aligned} \tag{3.9}$$

The left hand side of this equation is similar to the previous unperturbed situation. Therefore, the only problematic term is $\widetilde{U}_p$ which necessitates a computation in the volume Ω_p where $\Delta\mu_{a,p} \neq 0$. By sending $\boldsymbol{x} \to \boldsymbol{y}$ on both boundaries and treating

the singularity originating from the Green's function in a similar fashion as in the unperturbed case, the only term to work out is given by

$$\int_{\Omega_p} G_p(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega)\, \Phi_{0,p}(\boldsymbol{x}', \omega)\, \Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{x}' .$$

First, note that the integral is defined in the sub-volume Ω_p only. Second, it should be noted that $G_p(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}', \omega)$ and $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x}')$ are known functions in the volume for the direct problem and for the inverse problem, $\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{x}')$ is to be determined but is known at each iteration. Finally, the evaluation of $\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x}', \omega)$ in the volume can be done using the unperturbed integral representation formula (2.10) where computed values on the boundaries can be used to express the photon fluence in a particular sub-volume. In other words, the computed boundary values $\Phi_\ell(\boldsymbol{y}, \omega)|_{\boldsymbol{y}\in\Gamma_\ell}$ and $\Phi_{\ell+1}(\boldsymbol{y}, \omega)|_{\boldsymbol{y}\in\Gamma_{\ell+1}}$ from the unperturbed formulation are employed via the volumetric representation (2.10) to calculate the necessary expression $\Phi_{0,p}(\boldsymbol{x}', \omega)$ in the perturbed volume (in this case, note that $\partial\Omega_p = \Gamma_\ell \cup \Gamma_{\ell+1}$).

By applying the same procedure to all other perturbations $\Delta\Phi_\ell$ for $\ell \neq p$, the same equations as we had before will be recovered, i.e. for the layers where $\Delta\mu_{a,\ell} = 0$. Then, the perturbation equation (3.2) becomes

$$\nabla^2 \Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{x}, \omega) - \rho_{0,\ell}^2\, \Delta\Phi_\ell(\boldsymbol{x}, \omega) = 0 \tag{3.10}$$

and a set of boundary integral equations relating the values of the perturbation at each boundary is written in exactly the same manner. Finally, assuming that the non perturbed solution $\Phi_{0,\ell}(\boldsymbol{x}, \omega)$ satisfies the boundary conditions described

in the previous section, the boundary conditions on $\Delta\Phi_\ell$ satisfy

$$\begin{aligned}
&\text{Perturbed fluence :} && \Delta\Phi_{\ell-1}\Big|_{\Gamma_\ell} = \Delta\Phi_\ell\Big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2,\dots,L] \\
&\text{Perturbed flow :} && \kappa_{\ell-1}\nabla\Delta\Phi_{\ell-1}\Big|_{\Gamma_\ell} = \kappa_\ell\nabla\Delta\Phi_\ell\Big|_{\Gamma_\ell}, && \ell \in [2,\dots,L] \\
&\text{Robin condition :} && \Delta\Phi_1 + 2\beta\kappa_1\nabla\Delta\Phi_1 = 0, && \ell = 1.
\end{aligned} \tag{3.11}$$

Note that the boundary condition is still of type Robin since it does not involve the perturbation of the absorption coefficient. By separating the problem this way, the original discretization of the fields on the boundaries can be reused to compute the unperturbed field and only a meshing of the volume in the perturbed layer is necessary. Finally, singularities in representation (3.9) are treated as in section 2.2 for the unperturbed problem, i.e. letting $\boldsymbol{x} \to \boldsymbol{y} \in \Gamma_p$. Let define a connected neighborhood $v_+^\varepsilon(\boldsymbol{y})$ for $\boldsymbol{y} \in \Gamma_p$ and $\varepsilon > 0$. Let $\varepsilon \to 0$, then equation (3.9) becomes

$$\begin{aligned}
&\alpha_p^+(\boldsymbol{y})\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_p} \\
&\quad + \int_{\Gamma_p - v_\varepsilon^+} \Big(\nabla G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{y}',\omega) - G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Delta\Phi_p(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad - \int_{\Gamma_{p+1}} \Big(\nabla G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y}',\omega) - G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad = \widetilde{U}_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{x}',\omega), \quad \boldsymbol{x}' \in \Omega_p,\ \boldsymbol{y} \in \Gamma_p,\ p \in [1,\dots,L-1].
\end{aligned} \tag{3.12}$$

Similarly, let $\varepsilon \to 0$ on Γ_{p+1} with the connected neighborhood $v_-^\varepsilon(\boldsymbol{y})$, then equation

(3.9) takes the form

$$\begin{aligned}
&\alpha_p^-(\boldsymbol{y})\,\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_{p+1}} \\
&+\int_{\Gamma_p}\Big(\nabla G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Delta\Phi_p(\boldsymbol{y}',\omega)-G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Delta\Phi_p(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&-\int_{\Gamma_{p+1}-v_\varepsilon^-}\Big(\nabla G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y}',\omega)-G_p(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Delta\Phi_{p+1}(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&=\widetilde{U}_{p+1}(\boldsymbol{y},\boldsymbol{x}',\omega),\quad \boldsymbol{x}'\in\Omega_p,\ \boldsymbol{y}\in\Gamma_{p+1},\ p\in[1,\ldots,L-1].
\end{aligned} \tag{3.13}$$

In the case of the L-th innermost sub-region Ω_L, resulting equation is given by

$$\begin{aligned}
&\alpha_L^+(\boldsymbol{y})\,\Delta\Phi_L(\boldsymbol{y},\omega)\Big|_{\Gamma_L} \\
&\quad+\int_{\Gamma_L-v_\varepsilon^+}\Big(\nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\Delta\Phi_L(\boldsymbol{y}',\omega)-G_L(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\,\nabla\Delta\Phi_L(\boldsymbol{y}',\omega)\Big)\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}' \\
&\quad=\widetilde{U}_L(\boldsymbol{y},\boldsymbol{x}',\omega),\quad \boldsymbol{x}'\in\Omega_L,\ \boldsymbol{y}\in\Gamma_L.
\end{aligned} \tag{3.14}$$

Again, the free term $\alpha_\pm^{(p)}(\boldsymbol{y})=1/2$ assuming that $\boldsymbol{y}$ is regular on Γ_p and all these integrals are continuous and can be solved numerically. The question remains however of whether this approach provides accurate results.

4 Numerical discretization

The boundary integral equations from the previous section can be discretized in the same manner as that used for the original BEM method, the only addition here are a second set of BEM equations that includes a volumetric component. This component is perturbed in nature and only involves two integrals. Thus the requirement of fine meshes usually needed in the FEM methods might not be as stringent here : for instance, one can define a fine meshing of the layers but use a coarser meshing of the volume between two layers. This approach will be studied

with an academic case of three concentric spheres.

4.1 BEM operators

Let Ω_ℓ be a open regular sub-region with regular boundary $\Gamma_l \overset{\text{déf}}{=} \partial\Omega_\ell$ such that $\Gamma_l = \Gamma_\ell$ or $\Gamma_l = \Gamma_{\ell+1}$ for $\ell \in [1, \ldots, L-1]$, then operators $\mathcal{D}$ and $\mathcal{S}$ are defined as

$$
\begin{aligned}
(\mathcal{D}_l^{(\ell)}\, g)(\boldsymbol{y}, \omega) &\overset{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l} \nabla G_\ell(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{y}', \omega)\, g(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \quad \text{for} \quad \boldsymbol{y}' \in \Gamma_l \\
(\mathcal{S}_l^{(\ell)}\, g)(\boldsymbol{y}, \omega) &\overset{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l} G_\ell(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{y}', \omega)\, g(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \quad \text{for} \quad \boldsymbol{y}' \in \Gamma_l
\end{aligned}
$$

where $\mathcal{D}$ is so-called the *double-layer potential* and $\mathcal{S}$ is the *single-layer potential* which map a scalar function g on Γ_l to another scalar function on Γ_l. Note that G_ℓ and its normal derivative ∇G_ℓ still describe the Green function (2.6) and its normal derivative (2.7) in the sub-region Ω_ℓ.

4.2 Boundaries and unknowns discretizations

The boundary Γ_l is discretized in $N_{\text{el}}^{(l)}$ surface elements $T_t^{(l)}$ for $t \in [1, \ldots, N_{\text{el}}^{(l)}]$ with $N_{\text{ve}}^{(l)}$ nodes $\boldsymbol{p}_i^{(l)}$ for $i \in [1, \ldots, N_{\text{ve}}^{(l)}]$. The perturbed photon fluence $\Delta\Phi_l$ and its normal derivative $\nabla\Delta\Phi_l$ can be approximated by the use of basis functions $\varphi_j^{(l)}$ such that

$$
\Delta\Phi_{l-1}(\boldsymbol{y}, \omega)\Big|_{\Gamma_l} = \Delta\Phi_l(\boldsymbol{y}, \omega)\Big|_{\Gamma_l} \simeq \sum_j a_j^{(l)}(\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}), \tag{4.1}
$$

$$
\kappa_{l-1}\, \nabla\Delta\Phi_{l-1}(\boldsymbol{y}, \omega)\Big|_{\Gamma_l} = \kappa_l\, \nabla\Delta\Phi_l(\boldsymbol{y}, \omega)\Big|_{\Gamma_l} \simeq \sum_j b_j^{(l)}(\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}). \tag{4.2}
$$

Each unknowns is written by the product of basis functions $\varphi_j^{(l)}$ defined on Γ_l and interpolated complex coefficients $a_j^{(l)}$ et $b_j^{(l)}$. Integral representation formula (3.9)

can be written by the use of single- and double-layer potential operators such that

$$\mathcal{D}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{y},\omega) = \sum_j a_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_l} \nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}', \tag{4.3}$$

$$\mathcal{S}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{y},\omega) = \sum_j b_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_l} G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}'. \tag{4.4}$$

To convert continuous equations of discrete variables in a system of discrete equations, single- and double-layer potential operators (4.3) and (4.4) are formally integrated against test functions $\psi_i^{(k)}$ such that

$$\begin{aligned} \mathcal{D}_{kl}^{(\ell)}(\boldsymbol{y},\omega) &\overset{\text{déf}}{=} \langle \mathcal{D}_l^{(\ell)}, \psi_i^{(k)} \rangle = \int_{\Gamma_k} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{y})\, \mathcal{D}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{y},\omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y} \\ &= \sum_j a_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_k} \int_{\Gamma_l} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{y})\, \nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{y} \end{aligned} \tag{4.5}$$

$$\begin{aligned} \mathcal{S}_{kl}^{(\ell)}(\boldsymbol{y},\omega) &\overset{\text{déf}}{=} \langle \mathcal{S}_l^{(\ell)}, \psi_i^{(k)} \rangle = \int_{\Gamma_k} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{y})\, \mathcal{S}_l^{(\ell)}(\boldsymbol{y},\omega)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y} \\ &= \sum_j b_j^{(l)}(\omega) \int_{\Gamma_k} \int_{\Gamma_l} \psi_i^{(k)}(\boldsymbol{y})\, G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}. \end{aligned} \tag{4.6}$$

The simplest choice of test functions consists of defining $\psi_i^{(k)} \overset{\text{déf}}{=} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}$, i.e. by the use of Dirac mass. This *collocation* approach is presumed to be fast and easy to implement but less accurate than other methods. In this case, integrals equation are evaluated exactly on the collocation node $\boldsymbol{p}_i^{(k)}$ such that

$$\psi_i^{(k)}(\boldsymbol{y}) = \delta(\boldsymbol{y} - \boldsymbol{p}_i^{(k)}) \overset{\text{déf}}{=} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{y}). \tag{4.7}$$

Since the evaluation is achieved exactly on the collocation node, extra precaution must be performed in the case of *singular* nodes. This is the situation when $\boldsymbol{y} \to \boldsymbol{y}'$ in Green functions and derivatives. The evaluation of the singular integrals is described in Appendix of Sikora et al. [2006].

4.3 Linear system

The discretization of integral equations by the collocation method (4.7) avoids one of the integral evaluation by the use of a Dirac mass. Let $\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}$ and $\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}$ be the $(N_{\text{ve}}^{(k)} \times N_{\text{ve}}^{(l)})$ matrices corresponding to the discretized potential operators $\mathcal{D}_{kl}^{(\ell)}$ and $\mathcal{S}_{kl}^{(\ell)}$. These matrices are defined in the sub-region Ω_ℓ and involve boundaries Γ_l and Γ_k such that

$$\begin{aligned}
\mathsf{D}_{kl}^{(\ell)}(i,j) &\overset{\text{déf}}{=} \int_{\Gamma_l}\int_{\Gamma_k} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{y})\, \nabla G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{y} \\
&= \int_{\Gamma_l} \nabla G_\ell(\boldsymbol{p}_i^{(k)},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \qquad (4.8) \\
\mathsf{S}_{kl}^{(\ell)}(i,j) &\overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{\kappa_l}\int_{\Gamma_l}\int_{\Gamma_k} \delta_{\boldsymbol{p}_i}^{(k)}(\boldsymbol{y})\, G_\ell(\boldsymbol{y},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}'\, \mathrm{d}\boldsymbol{y} \\
&= \frac{1}{\kappa_l}\int_{\Gamma_l} G_\ell(\boldsymbol{p}_i^{(k)},\boldsymbol{y}',\omega)\, \varphi_j^{(l)}(\boldsymbol{y}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}' \qquad (4.9)
\end{aligned}$$

where matrices are defined for the vertices $i \in [1,\ldots,N_{\text{ve}}^{(k)}]$ and for vertices $j \in [1,\ldots,N_{\text{ve}}^{(l)}]$ of the two surfaces bounding sub-region Ω_ℓ. Introduce the notation

$$\boldsymbol{a}_\ell \overset{\text{déf}}{=} \left[a_1^{(\ell)},\ldots,a_{N_{\text{ve}}^{(k)}}^{(\ell)}\right]^T \quad \text{and} \quad \boldsymbol{b}_\ell \overset{\text{déf}}{=} \left[b_1^{(\ell)},\ldots,b_{N_{\text{ve}}^{(k)}}^{(\ell)}\right]^T. \qquad (4.10)$$

Replacing matrix definitions (4.8) and (4.9) in integral equations (3.12), (3.13) and (3.14), the system of $2L-1$ equations and $2L-1$ unknowns becomes (using boundary conventions $k \overset{\text{déf}}{=} p$ and $l \overset{\text{déf}}{=} p+1$ where p is the perturbed sub-region

indice)

$$
\begin{aligned}
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{11}^{(1)}+\frac{1}{2\beta}\mathsf{S}_{11}^{(1)}\right]\boldsymbol{a}_1-\mathsf{D}_{12}^{(1)}\,\boldsymbol{a}_2+\mathsf{S}_{12}^{(1)}\,\boldsymbol{b}_2=0\\
&\left[\mathsf{D}_{21}^{(1)}+\frac{1}{2\beta}\mathsf{S}_{21}^{(1)}\right]\boldsymbol{a}_1\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}-\mathsf{D}_{22}^{(1)}\right]\boldsymbol{a}_2+\mathsf{S}_{22}^{(1)}\,\boldsymbol{b}_2=0\\
&\vdots\\
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{kk}^{(k)}\right]\boldsymbol{a}_k-\mathsf{S}_{kk}^{(k)}\,\boldsymbol{b}_k-\mathsf{D}_{kl}^{(k)}\,\boldsymbol{a}_l+\mathsf{S}_{kl}^{(k)}\,\boldsymbol{b}_l=\widetilde{\boldsymbol{U}}_k\\
&\mathsf{D}_{lk}^{(k)}\,\boldsymbol{a}_k-\mathsf{S}_{lk}^{(k)}\,\boldsymbol{b}_k+\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}-\mathsf{D}_{ll}^{(k)}\right]\boldsymbol{a}_l+\mathsf{S}_{ll}^{(k)}\,\boldsymbol{b}_l=\widetilde{\boldsymbol{U}}_l\\
&\vdots\\
&\left[\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{LL}^{(L)}\right]\boldsymbol{a}_L-\mathsf{S}_{LL}^{(L)}\,\boldsymbol{b}_L=0
\end{aligned}
\tag{4.11}
$$

Introduce the following definitions

$$
\mathsf{D}_{kk}^{(\ell)+}\overset{\text{déf}}{=}\frac{1}{2}\mathsf{I}+\mathsf{D}_{kk}^{(\ell)}\quad\text{and}\quad\mathsf{D}_{kk}^{(\ell)-}\overset{\text{déf}}{=}\frac{1}{2}\mathsf{I}-\mathsf{D}_{kk}^{(\ell)}\,.
$$

The $2L-1$ differential equations from 4.11 form a linear system involving $2L-1$ unknowns 4.10, and the *sensitivity matrix* M is defined such that

$$
\begin{bmatrix}
\mathsf{D}_{11}^{(1)+}+\frac{1}{2\beta}\mathsf{S}_{11}^{(1)} & -\mathsf{D}_{12}^{(1)} & \mathsf{S}_{12}^{(1)} & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0\\
\mathsf{D}_{21}^{(1)}+\frac{1}{2\beta}\mathsf{S}_{21}^{(1)} & \mathsf{D}_{22}^{(1)-} & \mathsf{S}_{22}^{(1)} & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0\\
0 & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & 0\\
0 & 0 & 0 & \mathsf{D}_{kk}^{(k)+} & -\mathsf{S}_{kk}^{(k)} & -\mathsf{D}_{kl}^{(k)} & \mathsf{S}_{kl}^{(k)} & \dots & 0\\
0 & 0 & 0 & \mathsf{D}_{lk}^{(k)} & -\mathsf{S}_{lk}^{(k)} & \mathsf{D}_{ll}^{(k)-} & \mathsf{S}_{ll}^{(k)} & \dots & 0\\
\vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots\\
0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & \mathsf{D}_{LL}^{(L)+} & -\mathsf{S}_{LL}^{(L)}
\end{bmatrix}
\tag{4.12}
$$

and vectors

$$\boldsymbol{w} \overset{\text{déf}}{=} \left[\begin{array}{cccccccccc} \boldsymbol{a}_1 & \boldsymbol{a}_2 & \boldsymbol{b}_2 & \cdots & \boldsymbol{a}_k & \boldsymbol{b}_k & \cdots & \cdots & \boldsymbol{a}_L & \boldsymbol{b}_L \end{array} \right]^T \tag{4.13}$$

$$\boldsymbol{z} \overset{\text{déf}}{=} \left[\begin{array}{cccccccccc} 0 & 0 & \cdots & 0 & \widetilde{\boldsymbol{U}}_k & \widetilde{\boldsymbol{U}}_l & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{array} \right]^T \tag{4.14}$$

Assembling the sensitivity matrix (4.12) and vectors (4.13) and (4.14) gives the linear system

$$\mathsf{M}\,\boldsymbol{w} = \boldsymbol{z}, \tag{4.15}$$

assuming that only Ω_p contain an absorption perturbation. Remark that matrix (4.12) is dense unsymmetric block form. The system (4.15) can be solved using GMRES method [Saad et Schultz 2001].

5 Results

This section contains numerical experiments in both unperturbed and perturbed cases. Section 5.1 shows *boundary* photon fluence comparisons between the BEM method and a Monte Carlo simulation in the unperturbed case. These boundary comparisons are accomplished to validate our code with previous implementations from the literature [Sikora et al. 2006]. Since photon fluences from Monte Carlo methods are computed inside the volume, photon fluences on the boundaries from the BEM method are converted to volumetric values via the integral representation formula (2.10). In section (5.2), the code is validated against a Monte Carlo simulation in the *unperturbed volumetric* case. This validation will provide a measure of the accuracy of the volumetric BEM estimations. Section (5.3) describes a similar numerical comparison but in the case where the *perturbed* technique is used by the introduction of an absorption perturbation in a particular sub-region. In this case, comparisons involved values from perturbed integral representation formula (3.9).

Note that all Monte Carlo simulations were processed using adapted code from Boas et al. [2002] [3]. Optical and medium properties were identical in BEM simulations for all validations.

5.1 Unperturbed system: boundary validation

The first experiment consists of comparing boundary photon fluence fields from the unperturbed BEM with a Monte Carlo simulation. To compare both methods, Monte Carlo values were first scaled by a BEM value at 20 mm from the source such that $\Phi_{\text{MC}} = \gamma_{20}\,\Phi_{\text{BEM}}$. Monte Carlo volumetric photon fluences were then interpolated on the nodes of internal BEM interfaces. Table 7.1 describes the optical and boundary discretizations employed for this validation. Figure 7.2 shows the agreement between the two techniques in cases of middle (Γ_2) and internal spheres (Γ_3). The external sphere surface is located at the air-boundary in Monte Carlo volumetric voxels and the provided interpolation was not accurate. Volumetric evaluations done below will encompass the whole medium.

Tableau 7.1 Optical Properties and boundary discretizations in the case of three concentric spheres. Note that the elements used was isoparametric quadratic triangles (6-nodes triangles).

Layer	Radius [mm]	μ_a [mm^{-1}]	μ'_s [mm^{-1}]	Vertices	Elements
External	20	0.005	1.000	2562	1280
Middle	15	0.005	1.000	642	320
Internal	10	0.010	1.500	642	320

[3] Available at `http://www.nmr.mgh.harvard.edu/PMI/resources/tmcimg/index.htm`.

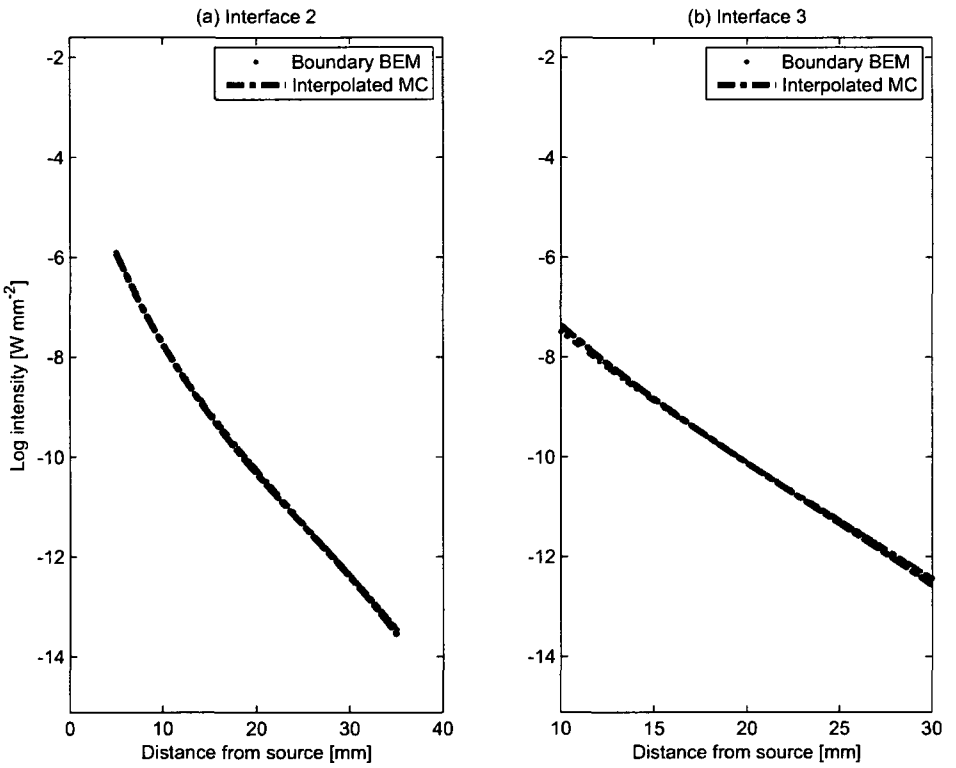


Figure 7.2 Unperturbed boundary comparisons between the BEM three concentric spheres model and the Monte Carlo simulation with optical properties described in Table 7.1 in the cases of (a) interface Γ_2 and (b) interface Γ_3. Note that the spatial resolution was 1 mm^3 for the Monte Carlo simulation.

5.2 Unperturbed system: volumetric validation

The second experiment consists of validating *unperturbed volumetric* photon fluence agreements in the whole medium. This validation will ensure that the volumetric extension of the BEM boundary fluence values could be used in the perturbative problem developed in this paper. In this case, photon fluences on boundaries were converted in each sub-region by the use of integral representation (2.10). The volume design and optical properties were identical as in section 5.1 and provided in Table 7.1. The modulation frequency was $\omega = 0$ MHz.

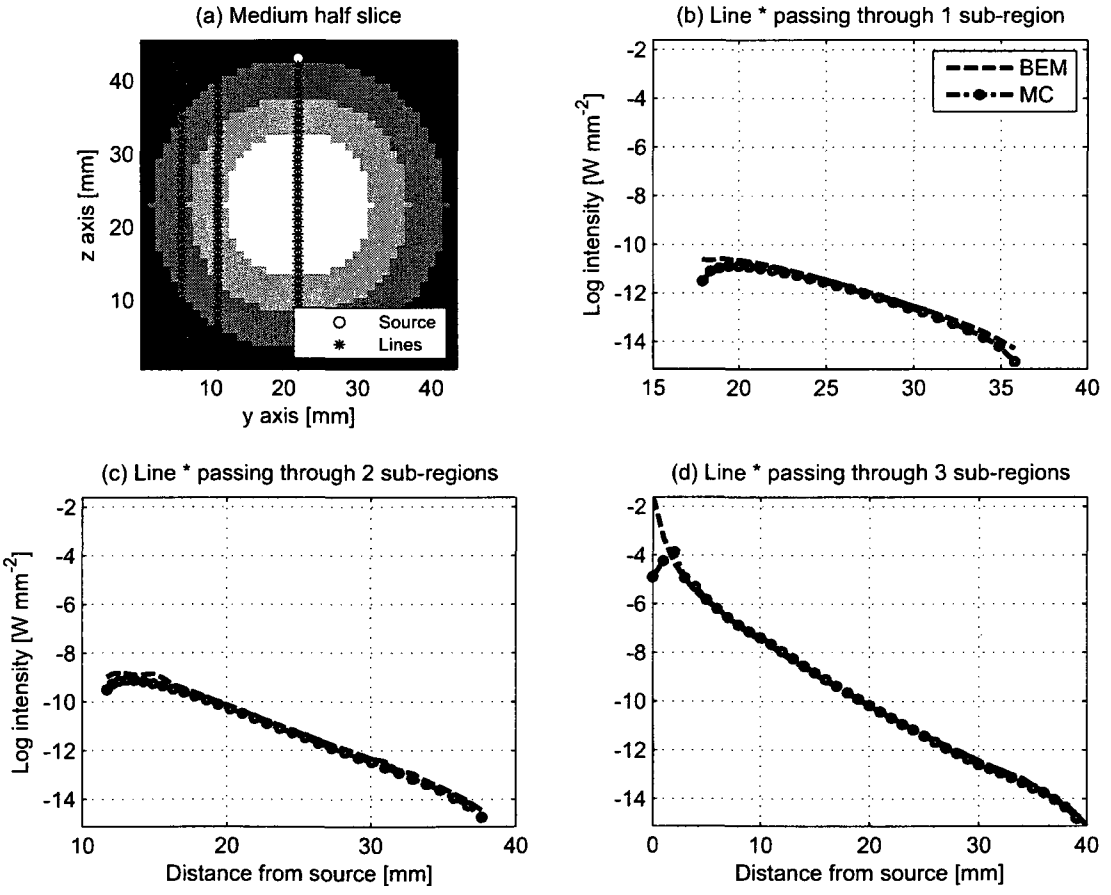


Figure 7.3 Unperturbed volumetric comparisons between the BEM three concentric spheres model and the Monte Carlo simulation with optical properties described in Table 7.1. Note that the spatial resolution was 1 mm^3 for both BEM and Monte Carlo model.

The validation consists of choosing three *lines* in the volume such that the first line crosses one sub-region, the second crosses two sub-regions and the third line crosses three different sub-regions. Again, the Monte Carlo photon fluence had to be scaled with the BEM fluence to be compared. The scaled value γ_{20} is chosen such that $\Phi_{\text{BEM}} = \gamma_{20}\,\Phi_{\text{MC}}$ for a particular point $\boldsymbol{x}$ located at 20 mm from the source as shown in Figure 7.3 (a). The volume model is also described in Figure 7.3 (a) superimposed by the three different types of lines. The methods show good agreements in the three types of volume lines as shown in Figure 7.3 (b–d). We notice that methods are slightly different for few points in the beginning of the photon fluence fields in Figure 7.3 (b–d).

5.3 Perturbed system: volumetric validation

In this section we aimed to show that the Born approximation technique developed in this paper can be applied in the DOI problem. To compare photon fluences of the Born approximation, a Monte Carlo simulation was accomplished with identical optical properties than the BEM problem. An inclusion (colored in white in Figure 7.4 (a)) having distinct optical properties was inserted in the third region Ω_3 of the medium (also sketched in Figure 7.1). In the Monte Carlo simulation, a fourth sub-region was defined such that only the absorption coefficient was modified. In the perturbed BEM formulation, the perturbation of the absorption coefficient was taken identical to that of the homogeneous absorption coefficient, as provided in Table 7.2. Figures 7.4 (b–d) show good agreements between the two methods for the three types of lines and Figure 7.4 (a) shows the perturbed medium design where $\Delta\mu_{a,3}(\boldsymbol{x}) \overset{\text{déf}}{=} 0.010\ \text{mm}^{-1}$ for $\boldsymbol{x} \in \Omega_3$. Table 7.4 shows computational times of the hybrid BEM method against Monte Carlo simulations.

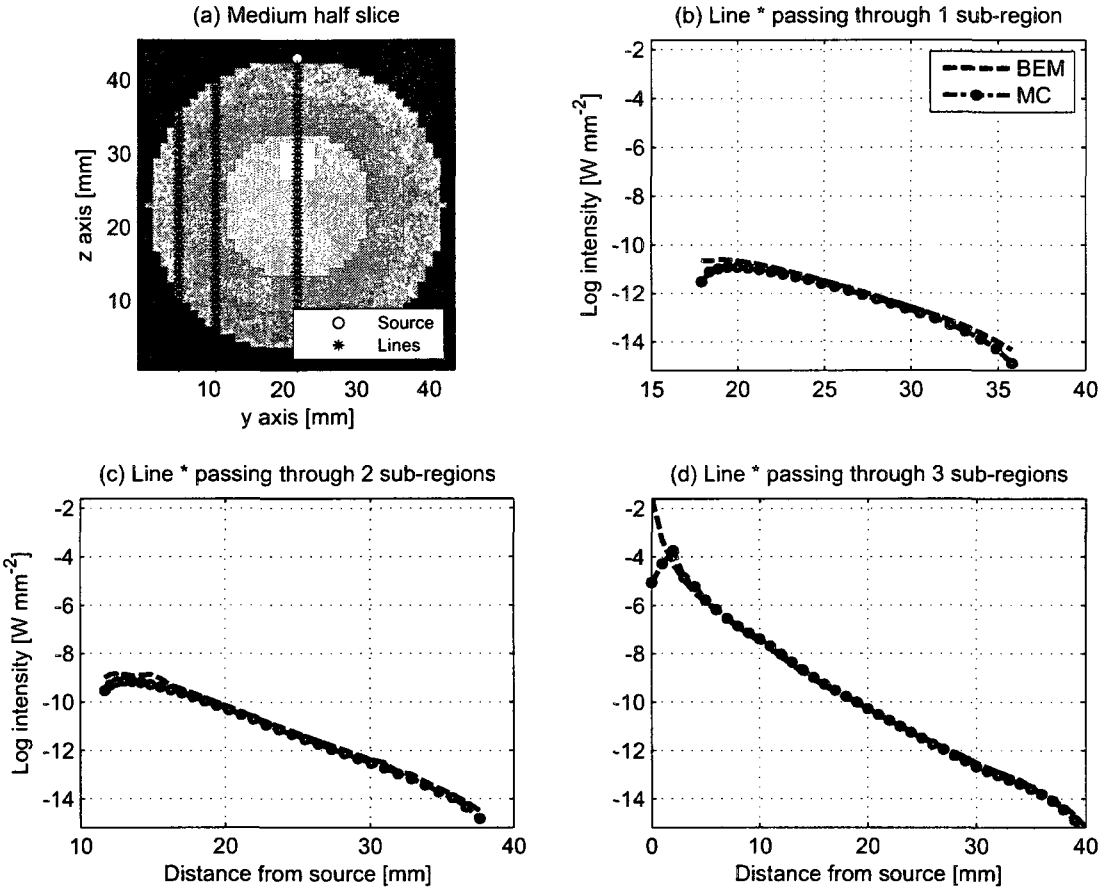


Figure 7.4 Perturbed Volumetric comparisons between the BEM three concentric spheres model and the Monte Carlo simulation with optical properties described in Table 7.2. Note that the spatial resolution was 1 mm^3 for both BEM and Monte Carlo model.

Tableau 7.2 Optical Properties and boundary discretizations in the case of three concentric spheres showed in Figure 7.4 (a).

Layer	Radius [mm]	μ_a [mm^{-1}]	μ'_s [mm^{-1}]	Vertices	Elements
External	20	0.005	1.000	2562	1280
Middle	15	0.005	1.000	642	320
Internal	10	0.010	1.500	642	320
$\Delta\mu_{a,3}$	3	0.010	1.500	NA	NA

5.4 Anatomical model

Finally, the hybrid method was applied on a three layers anatomical adult head model using optical properties of biological tissues [Strangman et al. 2003]. A region of interest (ROI) was defined for each surface mesh in order to reduce the computation time. Table 7.3 contains optical properties and ROI mesh descriptions used in the simulations. The frequency modulation was $\omega = 100$ MHz. Figure 7.5 shows total (left panel) and perturbed (right panel) fluences on each anatomical mesh. As in the three concentric spheres model, the total fluences decrease away from the source (red dot) whereas the perturbed fluences decrease away from the perturbation defined in the third anatomical volume.

Tableau 7.3 Optical Properties and boundary discretizations in the case of three layers anatomical adult head model showed in Figure 7.5.

	μ_a [mm^{-1}]	μ_s' [mm^{-1}]	Vertices	Elements
External layer Γ_1	0.0159	0.800	2348	1127
Middle layer Γ_2	0.0101	1.000	1114	524
Internal layer Γ_3	0.0178	1.250	1125	528
Perturbation $\Delta\mu_{a,3}$	0.0178	1.250	NA	NA

6 Discussion

In this paper, an integral formulation based on the BEM was used to perform photon propagation in highly diffusing medium. This integral formulation was defined in a heterogeneous medium composed of different sub-regions with homogeneous optical properties. In each sub-region, the integral formulation was written to solve the Helmholtz equation (2.3) and satisfy boundary conditions on each interface separating the sub-regions. The code implemented in this paper was first validated against Monte Carlo simulations to reproduce results from the work of Sikora et al. [2006]. Figure 7.3 from Section 5.1 showed the validation of the code against Monte

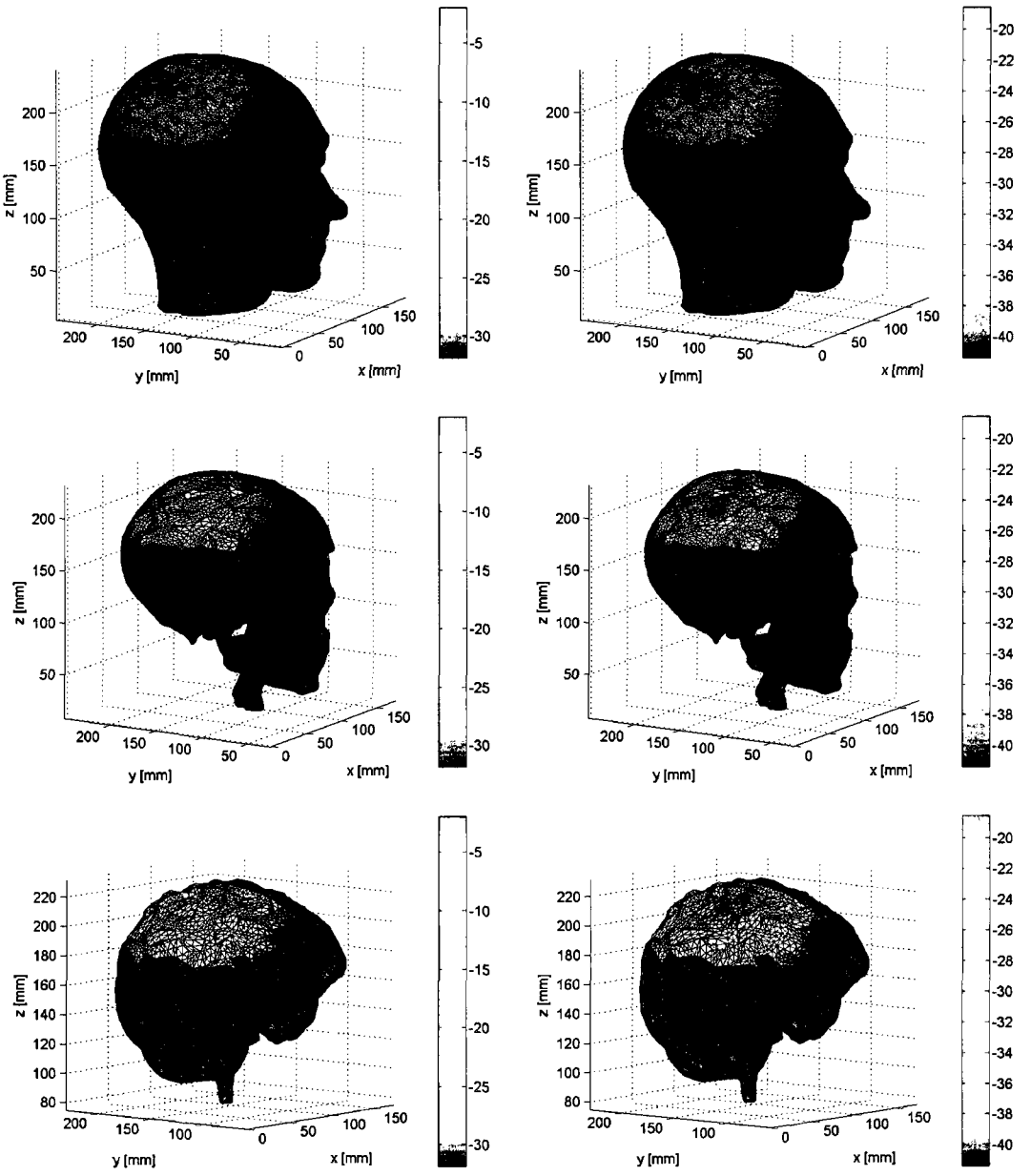


Figure 7.5 Right panel : total fluence computed from the Born approximation displayed on a three layer anatomical adult model described in Table 7.3. The red dot represents the light source. Left panel : total perturbed fluence associated with the absorption perturbation defined in the third anatomical volume.

Carlo simulations. In the case of the boundary Γ_2, photon fluence fields had similar behaviors as showed in Figure 7.2 (a). For the third boundary Γ_3, Figure 7.2 (b) showed that photon fluence fields had similar behaviors with a small difference in the slope. Remember that Monte Carlo photon fluence field on the external boundary Γ_1 was not provided since the interpolated values at these positions was not accurate. These results confirm that the BEM integral formulation could be used to simulate the photon migration problem.

This boundary validation also enabled the computation of volumetric photon fluence fields from boundary values by the use of integral representation (2.10). Figure 7.3 (a) illustrated the medium design used for this experiment. Three different field distributions were compared between the unperturbed volumetric BEM values and the Monte Carlo fields. Figure 7.3 (b–d) confirmed good agreements in all cases. One could notice the presence of few inaccurate values in the beginning of each curve. These different behaviors could be explained by two distinct arguments. First, the BEM model is based on diffusion theory and assumed to be less accurate than Monte Carlo simulations since the last method is based on radiative transfert equation. This could explain observations of differences for photon fluences in proximity of the source in Figure 7.3 (d). In the cases of Figure 7.3 (b–c), the definition of the external boundary discretizations in both formulation are not exactly identical and values close to the boundaries could be affected. In the BEM description, boundaries are formed from isoparametric quadratic 6-nodes triangles and volumetric fluence voxels are computed with these values. For the Monte Carlo method described in Boas et al. [2002], each external boundary voxel is modeled as a 1mm^3 resolution cube and photon fluence computed at this particular boundary are evaluated for the whole voxel. This is not the same evaluation in the BEM method since external boundary fluences are evaluated only on the triangles and not in the whole voxel. The fact that only a few values were slightly different in the BEM methods, mostly at the beginning and end of the curves, could be explained

by the external boundary discretizations since fluence field computed in the volume are very similar for both methods.

Tableau 7.4 Computational times of the hybrid BEM method against the Monte Carlo simulations. Monte Carlo simulations had been performed with 10^9 launched photons including 30 gates of width equal to 0.20×10^{-9}. The spatial resolution was 1 mm^3 for both methods as shown in Figure 7.4 (a). All simulations was computed on `Matlab` 7.6.0 (R2008a).

Method	Time [mins]	Total time [mins]
Hybrid BEM		
Unperturbed system	532.7272	
Perturbed system	325.6468	
Total		858.3740
Monte Carlo simulations		
10^9 photons		5496.4496

In the second part of this paper an integral formulation based on the Born approximation was developed [Kak et Slaney 1988]. This was achieved by the introduction of a volumetric inclusion where the absorption coefficient was perturbed in a particular sub-region. In this case, the developed integral formulation is an extension of the work of Sikora et al. [2006]. In particular, the new formulation consists of two parts : (1) the BEM part represented by the left hand side of the linear system (4.11) based on Sikora et al. [2006] and (2) the volumetric term (3.8) introduced by the absorption perturbation (3.1) represented by the right hand side of the linear system (4.11). As the unperturbed integral formulation, the perturbed integral formulation involved both boundary and volumetric integrals. However, assuming that only a incident flux is used as a light source to solve the unperturbed system leads to a system involving only boundary integrals. This is not the case in the perturbed system where the right hand side is always evaluated at least at point belonging the perturbed volume.

The last part of this paper concerned the validation of the Born approximation according to the perturbed integral formulation developed in section 3. Figure 5.3

(a) showed the medium design used in this experiment. The method of validation was the same than in the unperturbed system, i.e. by comparing three different lines in the whole volume. Figure 7.3 (b–d) confirmed good agreements for the three photon distributions. In these cases, volumetric photon fluence fields were recovered from the boundary values using integral representation formula 3.9. The result suggests that the hybrid technique can describe the photon migration in a 3D scattering medium.

The method was further applied to a three layers anatomical model. Total and perturbed fluence values were computed on complex surface meshes showing that the hybrid method is relevant for the adult diffuse optical imaging problem.

The major limitation of the diffusion equation is the light propagation in medium with low- or non-scattering regions. This is the case in diffuse optical imaging when considering the cerebral spinal fluid (CSF) as a sub-region. This is the only type of tissue where the diffusion equation is not valid. A coupled radiative transport equation and diffusion approximation model could be extended using a finite element method (FEM) to simulate the light propagation everywhere in the medium [Tarvainen et al. 2005]. However, the resolution of the radiative transport equation is computationally intensive. In addition, in the context of 3D cerebral imaging, BEM enable to build accurate surface tissue meshes. This is not true with volumetric meshes built with FEM since modeling precisely cerebral convolutions on the surface of the brain could be particulary arduous.

Finally, equivalence between the hybrid technique and Monte Carlo simulations suggests that 3D multilayered medium diffuse optical tomography can be performed using the perturbative BEM approach in a reduced computational cost.

7 Conclusion

In this paper we proposed to use the Born approximation to solve the diffusion equation in a multilayered medium using the boundary element method. This perturbed formulation was an extension of the work of Sikora et al. [2006]. The method involved mostly boundary than volumetric integrals. The boundary element method accompanied by the volumetric definition of the absorption perturbation yielded good agreements with the corresponding Monte Carlo simulations.

8 Acknowledgments

M. Dehaes is supported by a NSERC scholarship. This work was supported by a NSERC discovery grant.

Partie VI

Conclusion

Discussion générale

L'ensemble du travail accompli dans la thèse se divise en deux principaux sujets : **l'analyse du signal détecté et la définition du problème direct en imagerie optique diffuse**. Chacun des objectifs de la thèse est discuté dans un paragraphe séparé ici bas.

Développement et spécification du modèle hémodynamique et des bruits physiologiques

Développer la localisation des sondes optiques à l'extérieur de l'aimant L'utilisation du système de neuronavigation développé par Rogue-Research Inc. a permis de fusionner l'information anatomique provenant de l'imagerie à résonance magnétique aux signaux détectés en IOD. Cette fusion est nécessaire puisque la faible résolution spatiale en IOD ne permet pas de localiser avec précision les sources d'activité cérébrale. Le développement d'algorithmes localisant les sondes optiques et l'utilisation de l'équipement de neuronavigation présentés au Chapitre 4 a été démontré au Chapitre 5 dans le cas d'une étude portant sur la variabilité des signaux détectés dans la région occipitale en IOD. Dans ce chapitre, les auteurs ont investigués, à l'aide de tests statistiques, les réponses fonctionnelles négatives ou contraires au paradigme de la réponse hémodynamique. Ce type d'études est sujet à une grande activité au cours des dernières années, principalement en lien avec l'analyse du signal BOLD en IRMf. La détection et l'étude de comportements contraires au paradigme de la réponse hémodynamique représentent un réel défi d'interprétation au sein des communautés neuroscientifiques et l'approche optique et éventuellement des approches multimodales permettront de mieux éclaicir les liens entre l'activité neuronale sous-jacente et la réponse hémodynamique. En effet, la compréhension de ces réponses fonctionnelles pourrait avoir un impact

majeur sur la définition de la HRF qui a été présentée au Chapitre 1. Cependant, le développement de nouvelles techniques d'analyse du signal en IOD pourrait démontrer l'incohérence de l'observation de ces réponses fonctionnelles inversées. Ces résultats suggèrent que la neuronavigation a facilité le positionnement des fibres optiques et la localisation de l'activité cérébrale.

Développer des méthodes de traitement de signal adaptées aux signaux optiques Les techniques de traitement de signal en IOD sont principalement basées sur l'analyse temporelle et spatiale du signal détecté et ont été introduites au Chapitre 2. Les Annexes I et II présentent des techniques d'analyse du signal en IOD qui font intervenir les propriétés des ondelettes analytiques et discrètes. À l'Annexe I, les auteurs ont démontré que les signaux provenant de la physiologie contenus dans les données IOD pouvaient être traités plus naturellement dans le plan temps-fréquence que par l'analyse de Fourier habituelle. Ces techniques sont particulièrement utiles en IOD puisque certains phénomèmes physiologiques, telles les ondes de Mayer, partagent les mêmes bandes fréquencielles que celles où émergent l'activité cérébrale. Dans le même contexte, la technique d'analyse du signal développée à l'Annexe II a permis de caractériser des signaux de type $1/f$ en imagerie optique diffuse. La méthode d'analyse basée sur les ondelettes discrètes a permis l'estimation de l'amplitude de la réponse hémodynamique en IOD et a fourni des mesures quantitatives du bruit $1/f$ pour les concentrations en oxy- et déoxyhémoglobine. Ces méthodes sont cependant limitées et nécessitent l'ajustement de plusieurs paramètres tout comme la plupart des techniques d'analyse temporelle et spatiale du signal en IOD comme en IRMf. Ces résultats suggèrent que le développement de techniques en ondelettes a facilté la différenciation des bruits physiologiques et la détection de l'activité cérébrale.

Développement du problème direct en imagerie optique diffuse

Développer des outils de segmentation des tissus à partir de données IRMa L'utilisation de données anatomiques IRMa permet de procéder à la simulation de la propagation des photons dans des milieux réalistes permettant d'améliorer la définition du problème direct en IOD. Les outils de segmentations développés et utilisés au Chapitre 6 ont permis de simuler la propagation de la lumière dans des milieux hétérogènes. À partir des algorithmes développés et des donnés anatomiques, les principaux tissus ont été segmentés de façon volumétrique et surfacique. D'une part, les segmentations volumétriques ont été employées dans le contexte des simulations de la propagation des photons décrites à partir de modèles Monte Carlo. D'autre part, la méthode d'éléments de frontières développée dans cet ouvrage nécessitait l'utilisation de segmentations surfaciques. De plus, ces outils de segmentation ont permis de valider les observations de réponses fonctionnelles négatives discutées au Chapitre 5. Ces techniques sont par contre relativement restrictives, au sens où elles ne peuvent être utilisées que dans certains formats de données anatomiques. De plus, elles nécessitent régulièrement l'intervention de l'usager et dépendent fortement de la qualité des images acquises pendant l'imagerie par résonance magnétique. Ces résultats suggèrent que la segmentation des tissus a permis l'amélioration de la quantification des images optiques.

Simuler la propagation de photons à partir de techniques de Monte Carlo Les méthodes de Monte Carlo sont habituellement modélisées par la théorie du transport radiatif (RTE). Ces techniques sont précises et sont souvent utilisées pour valider d'autres techniques de propagation des photons déduites à partir d'approximation telle l'approximation de diffusion. Les simulations numériques accomplies au Chapitre 7 portant sur l'approximation de Born dans un milieu

hétérogène multi-couche ont été validées par des comparaisons avec ces simulations Monte Carlo. La localisation spatiale des réponses fonctionnelles du Chapitre 5 a également nécessité la résolution d'un problème inverse où la matrice de sensibilité était composée de plusieurs simulations Monte Carlo. La reconstruction des coefficients d'absorption et l'estimation spatiale des concentrations d'hémoglobine a été accomplie via l'estimation des densités de photons de chaque paire source-détecteur de la configuration optique utilisée. Cependant, certaines difficultés sont reliées à ce type de calcul. Entre autres, ces simulations deviennent de plus en plus précises lorsque le nombre de photons simulés est très grand. Ceci nécessite une puissance de calcul relativement grande. De plus, les simulations Monte Carlo requièrent la détermination de plusieurs paramètres et nécessitent une segmentation volumétrique détaillée des tissus. Ces résultats suggèrent que la simulation des méthodes Monte Carlo a permis la comparaison du modèle développé dans cette thèse et ainsi la quantification des images optiques.

Développer la formulation intégrale perturbatrice en IOD dans un milieu multi-couche à l'aide d'une méthode d'éléments de frontière La formulation intégrale de l'approximation de Born des équations d'Helmholtz dans un milieu hétérogène multicouche a été développée au Chapitre 6. Ces développements sont nouveaux dans la littérature reliée à la neuroimagerie. Cette approche qui considère l'application d'une perturbation du coefficient d'absorption dans une certaine sous-région du milieu à été validée à l'aide de simulations Monte Carlo discutées précédemment. Ces résultats constituent les principales avancées scientifiques de cet ouvrage et sont présentés sous forme de contribution au Chapitre 7. Ce dernier expose les calculs des intensités lumineuses calculées aux interfaces par la méthode d'éléments de frontière mais également celles calculées dans le volume via la représentation intégrale. De plus, les auteurs présentent les calculs des intensités lumineuses perturbées dans le volume et la validation de ceux-ci avec les

champs calulées à partir des méthodes de Monte Carlo. Les résultats suggèrent que la technique peut décrire la propagation des photons dans un milieu diffusant et de façon moins coûteuse que les simulations Monte Carlo. Ces développements sont également appliqués dans le cas de segmentations des tissus d'une tête adulte où le cuir chevelu est recouvert d'un ensemble de sources et de détecteurs pour simuler une tomographie optique diffuse. De plus, l'utilisation de la BEM permettant de représenter les tissus par des surfaces est avantageuse par rapport à la FEM puisqu'elle permet de décrire précisément les sillons cérébraux. Étant donné que la théorie de diffusion est une approximation de la théorie du transport radiatif, certaines limites et contraintes apparaissent lors des simulations. Par exemple, les intensités calculées près de la source (approximativement 2 mm) ne peuvent être aussi précises que celles calculées par les méthodes Monte Carlo puisque la théorie de diffusion n'est pas respectée en ces positions. De plus, la représentation intégrale nécessite l'introduction de plusieurs paramètres qui ne sont pas totalement validés dans la littérature et le système d'équations différentielles peut être relativement sensible aux variations de ceux-ci. Cette sensibilité est également visible lorsque la qualité des segmentations varie. Ces résultats suggèrent que la méthode développée dans cet ouvrage a permis l'amélioration de la quantification des images optiques.

Perspectives

Pour terminer, plusieurs voies de recherche peuvent être explorées suite aux travaux contenus dans cet ouvrage. Par rapport aux travaux sur l'analyse du signal en IOD, l'auteur identifie brièvement quelques avenues. Par exemple, il serait intéressant d'être en position de séparer les signaux mesurés en différentes composantes physiologiques. Ces signaux sont évidemment révélateurs d'informations très pertinentes sur la physiologie locale et par rapport aux phénomènes biologiques constituant la réponse hémodynamique. En ayant plus de connaissance sur cette physiologie omniprésente, l'estimation des concentrations d'hémoglobine ne pourra que s'améliorer

et permettre le développement de modèles biologiques encore plus fiables. En ce qui concerne la définition du problème direct en imagerie optique diffuse, l'auteur propose également quelques possibilités d'avancement. Entre autres, il est reconnu que la lumière voyage selon des directions privilégiées, i.e. suivant les fibres de la matière blanche du cerveau. En effet, il pourrait être intéressant de combiner l'information portant sur la structure de ce réseau routier électrique provenant de l'IRMd (IRM de diffusion) aux données IOD. De façon similaire, l'ensemble des vaisseaux sanguins qui occupent la surface extérieure au cortex draine une grande quantité de sang lors d'activités cérébrales. Il est évident que les signaux acquis en IOD transportent des informations capitales provenant du système de circulation du cerveau. Ces signaux ne doivent pas être uniquement atténués ou supprimés du signal détecté parce qu'ils contaminent les signaux liés à l'activité cérébrale. Finalement, la théorie de diffusion n'est pas respectée lorsqu'elle est modélisée pour des régions comme le CSF. En effet, la propagation des photons dans des régions avec peu ou sans dispersion doit être simulée à partir de l'équation du transport radiatif. Une possibilité serait de coupler l'équation de diffusion avec celle du transport radiatif dans le cas où la région de propagation contient à la fois des milieux hautement diffusants et quasiment non dispersants. L'auteur croît par contre que la méthodologie liée à ce type de construction peut être relativement complexe analytiquement et numériquement, et qu'une des approximations présentées dans cet ouvrage pourrait plutôt être envisagée.

Conclusion

Dans un premier temps, les travaux portant sur l'analyse du signal et des bruits physiologiques ont permis une meilleure compréhension des signaux qui sont détectés en imagerie optique diffuse. En effet, cette analyse a permis la détection de l'activité cérébrale lorsque le sujet devait accomplir une tâche particulière. Par ailleurs, ces travaux ont également permis de mettre l'accent sur les difficultés liées à l'estimation de la réponse hémodynamique et à la détermination des paramètres qu'elle nécessite. Les modèles linéaires généraux utilisés dans cet ouvrage sont construits de façon à grandement simplifier la structure du signal étudié. Cependant, comme le montre certains résultats démontrés dans cette thèse, l'estimation de la réponse hémodynamique à partir des signaux optiques demeure un problème de haut niveau et l'interprétation physiologique résultante reste sensible. Entre autres, la mesure des bruits physiologiques et la modélisation de ceux-ci dans le modèle représentent une approche encourageante pour la quantification des variations des concentrations hémodynamiques mesurées en imagerie optique diffuse.

La deuxième partie de la thèse portant sur la modélisation du problème direct en imagerie optique diffuse a permis de comprendre en partie le phénomène de propagation de la lumière dans un milieu qui diffuse et disperse les photons. L'introduction d'une variation au niveau du coefficient d'absorption pour résoudre l'equation de diffusion associée est pertinente dans le contexte de l'imagerie cérébrale puisque ces variations sont intimement liées aux variations des concentrations hémodynamiques induites par l'activité cérébrale. Les résultats de propagation de photons obtenus dans le cadre de cet ouvrage sont encourageants puisque ceux-ci sont similaires aux simulations de Monte Carlo qui modélisent l'équation du transport radiatif. De plus, les résultats ont montré que la technique développée pouvait être simulée plus rapidement que les méthodes de Monte Carlo pour des

paramètres équivalents. Cependant, l'approximation développée ne permet pas la modélisation de la lumière à quelques (moins de deux) millimètres de la source. De plus, l'équation de diffusion reste une approximation qui n'est pas valide dans des régions presque ou non diffusives, ce qui restreint les applications de la méthode. Le développement d'une technique qui permettrait à la fois la modélisation des régions claires (non diffusives) et dispersives tout en étant peu gourmande au niveau de la complexité de calcul représente un défi considérable pour la quantification des images en imagerie optique diffuse.

Contributions scientifiques

Journaux

- DEHAES M. AND LESAGE F., *Hybrid boundary element method applied to volumetric diffuse optical tomography*, Phys. Med. Biol., (soumis).
- DEHAES M., GAGNON L., DESJARDINS M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *Inverted responses in diffuse optical imaging and their correlation with negative BOLD signal*, J. Biomedical Optics, (en révision).
- MATTEAU PELLETIER C., DEHAES M., LESAGE F. AND LINA J.-M., *1/f noise in diffuse optical imaging and wavelet-based response estimation*, IEEE Trans. Med. Imag., (2008), (accepté).
- LINA J.-M., DEHAES M., MATTEAU PELLETIER C. AND LESAGE F., *Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection*, Optics Express, 16(2), pp. 1029-1050, (2008).

Compte-rendus de conférence

- MATTEAU PELLETIER C., DEHAES M., LESAGE F. AND LINA J.-M., *Wavelet-based estimation of long-memory noise in diffuse optical imaging*, 2008 IEEE ISBI, pp. 400–403, (2008).
- LESAGE F., GAGNON L. AND DEHAES M., *Diffuse optical-MRI fusion and applications*, Invited paper in SPIE Symposium on Biomedical Optics (BiOS) 2008, Progress in Biomedical Optics and Imaging, Fred S. Azar and Xavier Intes eds., vol. 9, No. 9, paper 6850-11, (2008).

- DEHAES M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *MRI/DOI Neuronavigation : Revisiting the negative BOLD response through diffuse optical imaging*, 2007 IEEE ISBI, pp. 960–963, (2007).

Résumés ou affiches

- COMEAU R.M., DEHAES M. AND LESAGE F., *Improved Neuronavigation Tool for Co-Registration of NIRS (DOI) and Magnetic Resonance Imaging*, 13th annual meeting of the OHBM, available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 36(S1), (2007).

- DEHAES M., COMEAU R.M. AND LESAGE F., *MRI/DOI Neuronavigation*, 12th annual meeting of the OHBM, available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 31(S1), (2006).

Bibliographie

Adams, R. (1975). *Sobolev spaces.* New-York : Academic Press Inc.

Adelson, P., Nemoto, E., Scheuer, M., Painter, M., Morgan, J., et Yonas, H. (1999). Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: a preliminary report. *Epilepsia*, **40**(11), 1484–9.

Akalin-Acar, Z. et Gençer, N. (2004). An advanced boundary element method (BEM) implementation for the forward problem of electromagnetic source imaging. *Phys Med Biol.*, **49**(21), 5011–28.

Alexandrov, M., Remizovich, V., et Rogozkin, D. (1993). Multiple light scattering in a two dimensional medium with large scatterers. *J Opt Soc Am A.*, **10**, 2602–10.

Aliabadi, M. (2002). *The boundary element method.* New York: Wiley.

Anikonov, D., Kovtanyuk, A., et Prokhorov, I. (1998). Tomography through the transport equation computational radiology and imaging : Therapy and diagnosis. In *C Borgers and F Natterer eds., Proceedings IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, volume 110, pages 33–44.

Aronson, R. (1984). Subcritical problems in spherical geometry. *Nuc Sc Eng.*, **86**, 436–449.

Arridge, S. (1995). Photon measurement density functions. Part 2 : Finite-element-method calculations. *Appl Opt.*, **34**(7), 8026–37.

Arridge, S. (1999). Optical tomography in medical imaging. *Inverse Problems*, **15**(2), R41–93.

Arridge, S., Cope, M., et Delpy, D. (1992). The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue : Temporal and frequency analysis. *Phys Med Biol.*, **37**(7), 1531–60.

Arridge, S. et Hebden, J. (1997). Optical imaging in medicine : II modelling and reconstruction. *Phys Med Biol.*, **42**, 841–53.

Arridge, S. et Schweiger, M. (1997). Image reconstruction in optical tomography. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, **352**(1354), 717–26.

Arridge, S. et Schweiger, M. (1998). A gradient-based optimisation scheme for optical tomography. *Opt Express*, **2**(6), 213–26.

Arridge, S., Schweiger, M., Hiraoka, M., et Delpy, D. (1993). A finite element approach to modelling photon transport in tissue. *Med Phys.*, **20**(2), 299–309.

Arridge, S., van der Zee, P., Delpy, D., et Cope, M. (1991). Reconstruction methods for infra-red absorption imaging time-resolved spectroscopy and imaging of tissues. In *B Chance and A Katzir eds, Proc SPIE*, volume 1431, pages 204–15.

Arthurs, O. et Boniface, S. (2002). How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci.*, **25**(1), 27–31.

Ashburner, J. et Friston, K. (2003). Image segmentation. In Frackowiak, R., Friston, K., Frith, C., Dolan, R., Friston, K., Price, C., Zeki, S., Ashburner, J., et Penny, W., editors, *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition.

Ashburner, J. et Friston, K. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, **26**, 839–851.

Attwell, D. et Iadecola, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci.*, **25**(12), 621–25.

Babaeizadeh, S., Brooks, D., Isaacson, D., et Newell, J. (2006). Electrode boundary conditions and experimental validation for BEM-based EIT forward and inverse solutions. *IEEE Trans Med Imaging*, **25**(9), 1180–8.

Baird, A. A., Kagan, J., Gaudette, T., Walz, K. A., Hershlag, N., et Boas, D. A. (2002). Frontal lobe activation during object permanence: data from near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, **16**, 11201125.

Barbour, R., Graber, H., Chang, J., Barbour, S., Koo, P., et Aronson, R. (1995). MRI-guided optical tomography: prospects and computation for a new imaging method. *IEEE Comput Sci Eng.*, **2**(4), 63–77.

Barbour, R., Graber, H., Pei, Y., Zhong, S., et Schmitz, C. (2001). Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.*, **18**(12), 3018–36.

Barnett, A., Culver, J., Sorensen, A., Dale, A., et Boas, D. (2003). Robust inference of baseline optical properties of the human head with three-dimensional segmentation from magnetic resonance imaging. *App Opt.*, **42**, 3095–3108.

Belliveau, J., Kennedy, D., McKinstry, R., Buchbinder, B., Weisskoff, R., Cohen, M., Vevea, J., Brady, T., et Rosen, B. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, **254**(5032), 716–9.

Beran, J. (1994). *Statistics for Long-Memory Processes.* Chapman & Hall.

Boas, D. (1996). *Diffuse photon probes of structural and dynamical properties of turbid media : Theory and biomedical applications.* PhD thesis, University of Pennsylvania.

Boas, D., Chen, K., Grebert, D., et Franceschini, M. (2004a). Improving the diffuse optical imaging spatial resolution of the cerebral hemodynamic response to brain activation in humans. *Opt Lett.*, **29**(13), 1506–08.

Boas, D., Culver, J., Scott, J., et Dunn, A. (2002). Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Optics Express*, **10**(3), 159–170.

Boas, D. et Dale, A. (2005). Simulation study of magnetic resonance imaging-guided cortically constrained diffuse optical tomography of human brain function. *App Opt.*, **44**(10), 1957–1968.

Boas, D., Dale, A., et Franceschini, M. (2004b). Diffuse optical imaging of brain activation : Approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *Neuroimage*, **23**, S275–S288.

Boas, D., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J., et Mandeville, J. (2001). The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *Neuroimage*, **13**, 76–90.

Boas, D., O'Leary, M., Chance, B., et Yodh, A. (1993). Scattering and wavelength transduction of diffuse photon density waves. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, **47**(5), R2999–R3002.

Boas, D., Strangman, G., Culver, J., Hoge, R., Jasdzewski, G., Poldrack, R., Rosen, B., et Mandeville, J. (2003). Can the cerebral metabolic rate of oxygen be estimated with near-infrared spectroscopy? *Phys Med Biol.*, **48**, 2405–2418.

Boden, S., Obrig, H., Köhncke, C., Benav, H., Koch, S., et Steinbrink, J. (2007). The oxygenation response to functional stimulation : Is there a physiological meaning to the lag between parameters? *Neuroimage*, **36**(1), 100–07.

Bonner, R., Nossal, R., Havlin, S., et Weiss, G. (1987). Model for photon migration in turbid biological media. *J Opt Soc Am A.*, **4**, 423–32.

Bonnet, M. (1995). *Équations intégrales et éléments de frontière.* CNRS Éditions/EYROLLES : Paris.

Boxerman, J., Bandettini, P., Kwong, K., Baker, J., Davis, T., Rosen, B., et Weisskoff, R. (1995). The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magn Reson Med.*, **34**(1), 4–10.

Boynton, G., Engel, S., Glover, G., et Heeger, D. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci.*, **16**(13), 4207–21.

Brebbia, C. et Dominguez, J. (1977). Boundary element methods for potential problems. *Applied Mathematical Modelling*, **1**(7), 372–8.

Bremer, C., Ntziachristos, V., et Weissleder, R. (2003). Optical-based molecular imaging: contrast agents and potential medical applications. *Eur Radiol.*, **13**(2), 231–43.

Buchheim, K., Obrig, H., van Pannwitz, W., Müller, A., Heekeren, H., Villringer, A., et Meierkord, H. (2004). Decrease in haemoglobin oxygenation during absence seizures in adult humans. *Neurosci Lett.*, **354**(2), 119–22.

Bullmore, E., Fadili, J., Maxim, V., Sendur, L., Whitcher, B., Suckling, J., Brammer, M., et Breakspear, M. (2004). Wavelets and functional magnetic resonance imaging of the human brain. *NeuroImage*, **23(S1)**, S234–S249.

Buxton, R. (2001a). The elusive initial dip. *Neuroimage*, **13**(6 Pt 1), 953–8.

Buxton, R. (2001b). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques.* Cambridge Univ. Press.

Buxton, R. et Frank, L. (1997). A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **17**(1), 64–72.

Buxton, R., Uludag, K., Dubowitz, D., et Liu, T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, **23**(Suppl 1), S220–33.

Buxton, R., Wong, E., et Frank, L. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation : The balloon model. *Magn Reson Med.*, **39**, 855–864.

Cannestra, A., Pouratian, N., Shomer, M., et Toga, A. (1998). Refractory periods observed by intrinsic signal and fluorescent dye imaging. *Opt Express*, **80**(3), 1522–32.

Cercignani, C. (1988). *The Boltzmann equation and its applications.* New-York : Springer-Verlag.

Chance, B. (1989). *Photon migration in tissues.* Plenum Press.

Chance, B., Anday, E., Nioka, S., Zhou, S., Hong, L., Worden, K., Li, C., Murray, T., Ovetsky, Y., Pidikiti, D., et Thomas, R. (1998). A novel method for fast imaging of brainfunction, non-invasively, with light. *Opt Express*, **2**(10), 411–423.

Chance, B., Zhuang, Z., UnAh, C., Alter, C., et Lipton, L. (1993). Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **90**(8), 3770–4.

Chandrasekhar, S. (1960). *Radiative transfer.* Dover, New York.

Chen, W., Li, P., Luo, Q., Zeng, S., et Hu, B. (2000). Hemodynamic assessment of ischemic stroke with near-infrared spectroscopy. *Space Med Med Eng (Beijing)*, **13**(2), 84–9.

Cheng, X. et Boas, D. (1998). Diffuse optical reflection tomography with continuous-wave illumination. *Opt Express*, **3**(3), 118–23.

Cheng, Z. et Chen, D. (2006). Rapid and robust partial least squares regression and its application to NIR spectroscopy analysis. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*, **26**(6), 1046–50.

Cohen-Adad, J., Chapuisat, S., Doyon, J., Lina, J.-M., Benali, H., et Lesage, F. (2007). Application of the general linear model to response estimation in optical imaging. *Medical Imaging Analysis*. to appear.

Cope, M. et Delpy, D. (1988). System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng & Comp.*, **26**(3), 289–94.

Creutzfeld, O. (1975). Neurophysiological correlates of different functional states of the brain. In *Brain work. The coupling of function, metabolism and blood flow in the brain (Ingvar DH, Lassen NA, eds)*, pages 21–47. Copenhagen: Munksgaard.

Culver, J., Choe, R., Holboke, M., Zubkov, L., Durduran, T., Slemp, A., Ntziachristos, V., Chance, B., et Yodh, A. (2003a). Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry: evaluation of a hybrid frequency domain/continuous wave clinical system for breast imaging. *Med Phys.*, **30**(2), 235–47.

Culver, J., Ntziachristos, V., Holboke, M., et Yodh, A. (2001). Optimization of optode arrangements for diffuse optical tomography: a singular-value analysis. *Opt Lett.*, **26**, 701–03.

Culver, J., Siegel, A., Stott, J., et Boas, D. (2003b). Volumetric diffuse optical tomography of brain activity. *Opt Lett.*, **28**(21), 2061–2063.

Dale, A. et Bucknet, R. (1997). Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping*, **5**, 329–340.

Daubechies, I. (1992). *Ten lectures on Wavelets*. SIAM, Philadelphia.

Davis, T., Kwong, K., Weisskoff, R., et Rosen, B. (1998). Calibrated functional MRI : Mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **95**, 1834–39.

Davison, B. (1957). *Neutron transport theory*. Oxford : Oxford University Press.

De Clercq, W., Vanrumste, B., Papy, J., Van Paesschen, W., et Van Huffel, S. (2005). Modeling common dynamics in multichannel signals with applications to artifact and background removal in EEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng.*, **52**(12), 2006–15.

de Munck, J., Faes, T., et Heethaar, R. (2000). The boundary element method in the forward and inverse problem of electrical impedance tomography. *IEEE Trans Biomed Eng.*, **47**, 792–800.

de Zwart, J., Silva, A., van Gelderen, P., Kellman, P., Fukunaga, M., Chu, R., Koretsky, A., Frank, J., et Duyn, J. (2005). Temporal dynamics of the BOLD fMRI impulse response. *Neuroimage*, **24**(3), 667–77.

Dehaes, M., Comeau, R., et Lesage, F. (2006). MRI/DOI neuronavigation. In *Neuroimage OHBM 12th Annual Meeting*, volume 31, page S106.

Dehaes, M., Comeau, R., et Lesage, F. (2007a). MRI/DOI neuronavigation : Revisiting the negative BOLD signal through diffuse optical imaging. In *2007 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : Macro to Nano*, pages 960–3.

Dehaes, M., Gagnon, L., Comeau, R. M., et Lesage, F. (2007b). Positive responses in diffuse optical imaging and their relation to the Negative Bold effect. preprint.

Delpy, D., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., et Wyatt, J. (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.*, **33**(12), 1433–42.

Delpy, D., Ferrari, M., Piantadosi, C., et Tamura, M. (2007). Pioneers in biomedical optics : special section honoring professor Frans F. Jobsis of Duke University. *J Biomed Opt.*, **12**(6), 062101.

Deneux, T. (2006). *Hemodynamic Models: Investigation and Application to Brain Imaging Analysis.* PhD thesis, École Doctorale Polytechnique.

Desimone, R. et Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci.*, **18**, 193–222.

Devor, A., Dunn, A., Andermann, M., Ulbert, I., Boas, D., et Dale, A. (2003). Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron*, **39**(2), 353–59.

Devor, A., Tian, P., Nishimura, N., Teng, I., Hillman, E., Narayanan, S., Ulbert, I., Boas, D., Kleinfeld, D., et Dale, A. (2007). Suppressed neuronal activity and concurrent arteriolar vasoconstriction may explain negative blood oxygenation level-dependent signal. *The J of Neuroscience.*, **27**(16), 4452–59.

Devor, A., Ulbert, I., Dunn, A., Narayanan, S., Jones, S., Andermann, M., Boas, D., et Dale, A. (2005). Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **102**(10), 3822–27.

Diamond, S. G., Huppert, T. J., Kolehmainen, V., Franceschini, M. A., Kaipio, J. P., Arridge, S. R., et Boas, D. A. (2006). Dynamic physiological modeling for functional diffuse optical tomography. *Neuroimage*, **30**(1), 88–201.

Dougherty, M. E. D., Troy, T., et Sevick-Muraca, E. (1999). Biomedical optical tomography using dynamic parameterization and Bayesian conditioning on photon migration measurements. *Appl Opt*, **38**(10), 2138–50.

Duncan, A., Meek, J., Clemence, M., Elwell, C., Tyszczuk, L., Cope, M., et Delpy, D. (1995). Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm

and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol.*, **40**(2), 295–304.

Duraiswami, R., Sarkar, K., et Chahine, G. (1998). Efficient 2D and 3D electrical impedance tomography using dual reciprocity boundary element techniques. *Eng Anal Bound Elem.*, **22**, 13–31.

Elwell, C., Springett, R., Hillman, E., et Delpy, D. (1999). Oscillations in cerebral haemodynamics. Implications for functional activation studies. *Adv Exp Med Biol.*, **471**, 57–65.

Essenpreis, M., Cope, M., Elwell, C., Arridge, S., van der Zee, P., et Delpy, D. (1993). Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.*, **333**, 9–20.

Evans, M., Hastings, N., et Peacock, B. (1993). *Statistical Distributions.* 2nd Ed. Wiley, New York.

Fadili, M. J. et Bullmore, E. T. (2002). Wavelet-generalized least squares: a new BLU estimator of linear regression models with 1/f errors. *Neuroimage*, **15**, 217–232.

Fallgatter, A., Roesler, M., Sitzmann, L., Heidrich, A., Mueller, T., et Strik, W. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Brain Res Cogn Brain Res.*, **6**(1), 67–72.

Fallgatter, A. et Strik, W. (2000). Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull.*, **26**(4), 913–9.

Faraci, F. et Breese, K. (1993). Nitric oxide mediates vasodilatation in response to activation of N-methyl-D-aspartate receptors in brain. *Circ Res.*, **72**(2), 476–80.

Faraci, F. et Heistad, D. (1998). Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev.*, **78**(1), 53–97.

Fedele, F., Eppstein, M., Laible, J., Godavarty, A., et Sevick-Muraca, E. (2005). Fluorescence photon migration by the boundary element method. *J Comp Phys.*, **210**, 109–32.

Fergus, A. et Lee, K. (1997a). GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **17**(9), 992–1003.

Fergus, A. et Lee, K. (1997b). Regulation of cerebral microvessels by glutamatergic mechanisms. *Brain Res.*, **754**(1-2), 35–45.

Firbank, M., Arridge, S., Schweiger, M., et Delpy, D. (1996). An investigation of light transport through scattering bodies with non-scattering regions. *Phys Med Biol.*, **41**, 767–83.

Flandrin, P. (1992). Wavelet analysis and synthesis of fractional brownian motion. *IEEE Trans. Inf. Theory*, **38**, 910–917.

Fox, P. et Raichle, M. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **83**(4), 1140–44.

Fox, P., Raichle, M., Mintun, M., et Dence, C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, **241**(4864), 462–64.

Frackowiak, R., Friston, K., Frith, C., Dolan, R., Price, C., Zeki, S., Ashburner, J., et Penny, W. (2003). *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition.

Frahm, J., Krüger, G., Merboldt, K., et Kleinschmidt, A. (1996). Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn Reson Med.*, **35**(2), 143–8.

Franceschini, M. et Boas, D. (2004). Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging. *Neuroimage*, **21**, 372–86.

Franceschini, M., Fantini, S., Thompson, J., Culver, J., et Boas, D. (2003). Hemodynamic evoked response of the sensorimotor cortex measured non-invasively with near infrared optical imaging. *Psychophysiology*, **40**, 548–60.

Franceschini, M., Gratton, E., et Fantini, S. (1999). Non-invasive optical method to measure tissue and arterial saturation: an application to absolute pulse oximetry of the brain. *Opt Lett*, **24**, 829–831.

Franceschini, M., Toronov, V., Filiaci, M., Gratton, E., et Fantini, S. (2000). On-line optical imaging of the human brain with 160 ms temporal resolution. *Opt. Express*, **6**, 49–57.

Franceschini, M. A., Joseph, D. K., Huppert, T. J., Diamond, S. G., et Boas, D. A. (2006). Diffuse optical imaging of the whole head. *J Biomed Opt*, **11**(5), 54007.

Friston, K. (2003). Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. In *In Frackowiak et al. (Eds.), Human brain function, Second Edition.*

Friston, K., Holmes, A., Poline, J., Grasby, P., Williams, S., Frackowiak, R., et Turner, R. (1995). Analysis of fmri time-series revisited. *Neuroimage*, **2**(1), 45–53.

Friston, K., Mechelli, A., Turner, R., et Price, C. (2000). Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *Neuroimage*, **12**(4), 466–77.

Friston, K., Penny, W., et David, O. (2005). Modeling brain responses. *Int Rev Neurobiol.*, **66**, 89–124.

Friston, K. J., Jezzard, P., et Turner, R. (1994). Analysis of functional MRI time-series. *Hum. Brain Mapp.*, **1**(2), 153–171.

Fujiwara, N., Sakatani, K., Katayama, Y., Murata, Y., Hoshino, T., Fukaya, C., et Yamamoto, T. (2004). Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *Neuroimage*, **21**(4), 1464–71.

Gallagher, A., Lassonde, M., Bastien, D., Vannasing, P., Lesage, F., Grova, C., Bouthillier, A., Carmant, L., Lepore, F., Bland, R., et Nguyen, D. (2008). Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. *Seizure*.

Gibson, A., Hebden, J., et Arridge, S. (2005). Recent advances in diffuse optical tomography. *Phys Med Biol.*, **50**, R1–R43.

Girouard, H. et Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and alzheimer disease. *J Appl Physiol.*, **1**, 328–35.

Graaff, R., Koelink, M., de Mul, F., Zijlstra, M., Dassel, W., et Aarnoudse, M. (1993). Condensed Monte Carlo simulations for the description of light transport. *App Opt*, **32**, 426–34.

Gratton, E., Toronov, V., Wolf, U., Wolf, W., et Webb, A. (2005). Measurement of brain activity by near-infrared light. *J Biomed Opt.*, **10**(1), 11008.

Gratton, G., Corballis, P., Cho, E., Fabiani, M., et Hood, D. (1995a). Shades of gray matter: noninvasive optical images of human brain responses during visual stimulation. *Psychophysiology*, **32**(5), 505–9.

Gratton, G., Fabiani, M., Elbert, T., et Rockstroh, B. (2003). Seeing right through you: applications of optical imaging to the study of the human brain. *Psychophysiology*, **40**, 487–491.

Gratton, G., Fabiani, M., Friedman, D., Franceschini, M., Fantini, S., Corballis,

P., et Gratton, E. (1995b). Rapid changes of optical parameters in the human brain during a tapping task. *J Cognitive Neuroscience*, **7**, 446–56.

Gray, H., Warwick, R., et Williams, P. (1973). *Gray's anatomy*. London, Longman, pp. xvi, 1471.

Grubb, R., Raichle, M., Eichling, J., et Ter-Pogossian, M. (1974). The effects of changes in $PaCO_2$ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke*, **5**(5), 630–9.

Gryazin, Y., Klibanov, M., et Lucas, T. (1999). Imaging the diffusion coefficient in a parabolic inverse problem in optical tomography. *Inverse Problems*, **15**(2), 373–97.

Gugino, L., Rafael, R., Aglio, L., Titone, D., Ramirez, M., Pascual-Leone, A., Grimson, E., Weisenfeld, N., Kikinis, R., et Shenton, M.-E. (2001). Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI : a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. *Clinical Neurophysiology*, **112**(10), 1781–92.

Hale, G. et Querry, M. (1973). Optical constants of water in the 200nm to 200μm wavelength region. *Appl Opt.*, **12**, 555–63.

Hanaokaa, N., Aoyamaa, Y., Kameyamaa, M., Fukuda, M., et Mikuni, M. (2007). Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex : A near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, **414**(2), 99–104.

Hanlon, E., Itzkan, I., Dasari, R., Feld, M., Ferrante, R., McKee, A., Lathi, D., et Kowall, N. (1999). Near-infrared fluorescence spectroscopy detects Alzheimer's disease in vitro. *Photochem Photobiol.*, **70**(2), 236–42.

Harel, N., Lee, S., Nagaoka, T., Kim, D., et Kim, S. (2002). Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **22**, 908–17.

Harscher, S., Diehl, R., van Schayk, R., Niesen, W., et Weiller, C. (2001). Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity give evidence of different autonomic dysfunctions in various types of headache. *Headache*, **41**(2), 157–163.

Haskell, R., Svaasand, L., Tsay, T., Feng, T., McAdams, M., et Tromberg, B. (1994). Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *J Opt Soc Am A*, **11**, 2727–41.

Hassan, M. et Klaunberg, B. (2004). Biomedical applications of fluorescence imaging in vivo. *Comp Med.*, **54**(6), 635–44.

Hayakawa, C., Spanier, J., Bevilacqua, F., Dunn, A., You, J., Tromberg, B., et Venugopalan, V. (2001). Perturbation Monte Carlo methods to solve inverse photon migration problems in heterogeneous tissues. *Opt Lett.*, **26**, 1335–37.

Hebden, J. (2003). Advances in optical imaging of the newborn infant brain. *Psychophysiology*, **40**(4), 501–10.

Hebden, J., Arridge, S., et Delpy, D. (1997). Optical imaging in medicine: I. Experimental techniques. *Phys Med Biol.*, **42**(5), 825–40.

Hebden, J. et Delpy, D. (1997). Diagnostic imaging with light. *Br J Radiol.*, **70 Spec No**, S206–14.

Heeger, D. et Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci.*, **3**(2), 142–51.

Heekeren, H., Obrig, H., Wenzel, R., Eberle, K., Ruben, J., Villringer, K., Kurth, R., et Villringer, A. (2002). Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained

visual stimulation: a near-infrared spectroscopy study. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, **352**, 743–50.

Heuser, D. (1978). The significance of cortical extracellular H^+, K^+ and Ca^{2+} activities for regulation of local cerebral blood flow under conditions of enhanced neuronal activity. *Ciba Found Symp.*, **56**, 339–53.

Hielscher, A., Alcouffe, R., et Barbour, R. (1995). Transport and diffusion calculations on MRI-generated data optical tomography, photon migration, and spectroscopy of tissue and model media: Theory, human studies, and instrumentation. In *B Chance and RR Alfano eds, Proc SPIE*, volume 2389, pages 500–08.

Hiraoka, M., Firbank, M., Essenpreis, M., Cope, M., Arridge, S., van der Zee, P., et Delpy, D. (1993). A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol.*, **38**, 1859–76.

Hirth, C., Obrig, H., Villringer, K., Thiel, A., Bernarding, J., Mühlnickel, W., Flor, H., Dirnagl, U., et Villringer, A. (1996). Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy. *Neuroreport*, **7**(12), 1977–81.

Hoge, R., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G., Marrett, S., et Pike, G. (1999). Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **96**(16), 9403–08.

Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, **40**(4), 511–20.

Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared optical imaging: current status and future prospects. *J Biomed Opt.*, **12**(6), 062106.

Hoshi, Y. et Tamura, M. (1993). Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *J Appl Physiol.*, **75**(4), 1842–6.

Huppert, T. (2007). *Hemodynamic-Based Inference of Cerebral Oxygen Metabolism*. PhD thesis, Harvard University.

Huppert, T., Allen, M., Benav, H., Jones, P., et Boas, D. (2007). A multicompartment vascular model for inferring baseline and functional changes in cerebral oxygen metabolism and arterial dilation. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **27**(6), 1262–79.

Huppert, T., Hoge, R., Dale, A., Franceschini, M., et Boas, D. (2006a). 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., Hoge, R., Diamond, S., Franceschini, M., et Boas, D. (2006b). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, **29**(2), 368–82.

Iadecola, C. (1994). Nitric oxide and adenosine mediate vasodilation during functional activation in cerebellar cortex. *Neuropharmacology*, **33**(11), 1453–61.

Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.*, **5**(5), 347–60.

Intes, X. et Chance, B. (2005). Non-PET functional imaging techniques optical. *Clin No Am.*, **43**, 221–34.

Intes, X., Maloux, C., Guven, M., Yazici, B., et Chance, B. (2004). Diffuse optical tomography with physiological and spatial a priori constraints. *Phys Med Biol.*, **49**(12), N155–63.

Ishimaru, A. (1978). *Wave propagation and scattering in random media.* San Diego : Academic Press Inc.

Jang, K. E., Tak, S., Jang, J., Jung, J., et Ye, J. C. (2008). Wavelet-mdl based detrending method for near infrared spectroscopy (nirs). *Proc. of SPIE*, **6850**(68500Y).

Jezzard, P. et Clare, S. (2001). Principles of nuclear magnetic resonance and MRI. In *In Functional Magnetic Resonance Imaging: an Introductory Guide, Edited by Jezzard, Matthews and Smith, Oxford University Press, Oxford*, pages 67–92.

Jiang, H., Paulsen, K., Osterberg, U., Pogue, B., et Patterson, M. (1996). Optical image reconstruction using frequency-domain data: simulations and experiments. *J Opt Soc Am A*, **13**(2), 253–66.

Jöbsis, F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, **198**(4323), 1264–7.

Joseph, D., Huppert, T., Franceschini, M., et Boas, D. (2006). Diffuse optical tomography system to image brain activation with improved spatial resolution and validation with functional magnetic resonance imaging. *Appl Opt.*, **45**(31), 8142–51.

Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves: facts and model. *Cardiovascular Research*, **70**, 12–21.

Kak, A. et Slaney, M. (1988). *Principles of computerized tomographic imaging.* New York IEEE.

Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., Suto, T., et Mikuni, M. (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, **29**(1), 172–84.

Kanwisher, N. et Wojciulik, E. (2000). Visual attention : insights from brain imaging. *Nat Rev Neurosci.*, **1**, 91–100.

Karen, T., Morren, G., Haensse, D., Bauschatz, A., Bucher, H., et Wolf, M. (2008). Hemodynamic response to visual stimulation in newborn infants using functional near-infrared spectroscopy. *Hum Brain Mapp.*, **29**(4), 453–60.

Kasischke, K., Vishwasrao, H., Fisher, P., Zipfel, W., et Webb, W. (2004). Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*, **305**(5680), 99–103.

Kassissia, I., Goresky, C., Rose, C., Schwab, A., Simard, A., Huet, P., et Bach, G. (1995). Tracer oxygen distribution is barrier-limited in the cerebral microcirculation. *Circ Res.*, **77**(6), 1201–11.

Kastner, S. et Ungerleider, L. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci.*, **23**, 315–41.

Kato, H., Izumiyama, M., Koizumi, H., Takahashi, A., et Itoyama, Y. (2002). Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI. *Stroke*, **33**, 20322036.

Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., et Ozaki, T. (1993). Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **13**(3), 516–20.

Kayser, C., Kim, M., Ugurbil, K., Kim, D., et Konig, P. (2004). A comparison of hemodynamic and neural responses in cat visual cortex using complex stimuli. *Cereb Cortex*, **14**(8), 881–91.

Kelin, D. (1925). On cytochrome, a respiratory pigment, common to animals, yeast, and higher plants. *Proc Roy Soc B.*, **98**, 2602–12.

Kiebel, S., Poline, J., Friston, K., Holmes, A., et Worsley, K. (1999). Robust smoothness estimation in statistical parametric maps using standardized residuals from the general linear model. *Neuroimage*, **10**(6), 756–66.

Kienle, A. et Patterson, M. (1997a). Determination of the optical properties of semi-infinite turbid media from frequency-domain reflectance close to the source. *Phys Med Biol.*, **42**(9), 1801–19.

Kienle, A. et Patterson, M. (1997b). Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from semi-infinite turbid medium. *J Opt Soc Am.*, **14**, 246–54.

Kim, A., Hayakawa, C., et Venugopalan, V. (2006). Estimating optical properties in layered tissues by use of the born approximation of the radiative transport equation. *Opt Lett.*, **31**(8), 1088–90.

Kim, D., Duong, T., et Kim, S. (2000). High-resolution mapping of iso-orientation columns by fMRI. *Nat Neurosci.*, **3**(2), 164–9.

Klibanov, M., Lucas, T., et Frank, R. (1997). Fast and accurate imaging algorithm in optical/diffusion tomography. *Inverse Problems*, **13**(5), 1341–61.

Kobayashi, E., Bagshaw, A., Grova, C., Dubeau, F., et Gotman, J. (2006). Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum Brain Mapp.*, **27**(6), 488–97.

Kochiyama, T., Morita, T., Okada, T., Yonekura, Y., Matsumura, M., et Sadato, N. (2005). Removing the effects of task-related motion using independent-component analysis. *Neuroimage*, **25**(3), 802–14.

Kocsis, L., Herman, P., et Eke, A. (2006). The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys Med Biol.*, **51**(5), N91–8.

Koh, P., Glaser, D., Flandin, G., Kiebel, S., Butterworth, B., Maki, A., Delpy, D., et Elwell, C. (2007). Functional optical signal analysis: a software tool for

near-infrared spectroscopy data processing incorporating statistical parametric mapping. *J Biomed Opt.*, **12**(6), 064010.

Kohl, M., Nolte, C., Heekeren, H., Horst, S., Scholz, U., Obrig, H., et Villringer, A. (1998). Determination of the wavelength dependence of the differential path-length factor from near-infrared pulse signals. *Phys Med Biol.*, **43**(6), 1771–82.

Koizumi, H., Yamamoto, T., Maki, A., Yamashita, Y., Sato, H., Kawaguchi, H., et Ichikawa, N. (2000). Optical topography : practical problems and new applications. *Appl Opt.*, **42**, 3054–62.

Kolehmainen, V., Arridge, S., Vauhkonen, M., et Kaipio, J. (2000). Simultaneous reconstruction of internal tissue region boundaries and coefficients in optical diffusion tomography. *Phys Med Biol.*, **45**, 3267–83.

Kolehmainen, V., Prince, S., Arridge, S. R., et Kaipio, J. P. (2003). State-estimation approach to the nonstationary optical tomography problem. *J. Opt. Soc. Am. A*, **20**(5), 876–889.

Kong, Y., Zheng, Y., Johnston, D., Martindale, J., Jones, M., Billings, S., et Mayhew, J. (2004). A model of the dynamic relationship between blood flow and volume changes during brain activation. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **24**(12), 1382–92.

Krimer, L., Muly 3rd, E., et Goldman-Rakic, G. W. P. (1998). Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat Neurosci.*, **1**(4), 286–9.

Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R., Coconcea, C., Findling, R., Yamamoto, K., et Calabrese, J. (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia–a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophr Res.*, **77**(1), 65–73.

Kuschinsky, W., Bosse, M. W. O., et Thurau, K. (1972). Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats A microapplication study. *Circ Res.*, **31**(2), 240–7.

Kwong, K., Belliveau, J., Chesler, D., Goldberg, I., Weisskoff, R., Poncelet, B., Kennedy, D., Hoppel, B., Cohen, M., Turner, R., et et al (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **89**(12), 5675–79.

Kybic, J., Clerc, M., Abboud, T., Faugeras, O., Keriven, R., et Papadopoulo, T. (2005). A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Trans Med Imaging*, **24**, 12–28.

LaManna, J. (2007). In situ measurements of brain tissue hemoglobin saturation and blood volume by reflectance spectrophotometry in the visible spectrum. *J Biomed Opt.*, **12**(6), 062103.

Lee, J., Hu, J., Gao, J., Crosson, B., Peck, K., Wierenga, C., McGregor, K., Zhao, Q., et White, K. (2008). Discriminating brain activity from task-related artifacts in functional MRI: fractal scaling analysis simulation and application. *Neuroimage*, **40**(1), 197–212.

Li, X., Durduran, T., Yodh, A., Chance, B., et Pattanayak, D. (1997). Diffraction tomography for biochemical imaging with diffuse-photon density waves. *Opt lett*, **22**(8), 573–5.

Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Möller, M., Macdonald, R., Rinneberg, H., Villringer, A., et Obrig, H. (2005). Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. *Neuroimage*, **24**(2), 426–35.

Lina, J., Dehaes, M., Matteau-Pelletier, C., et Lesage, F. (2008). Complex wavelets

applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection. *Optics Express*, **16**(2), 1029–1050.

Lipton, P. et Robacker, K. (1983). Glycolysis and brain function: $[K^+]o$ stimulation of protein synthesis and K^+ uptake require glycolysis. *Fed Proc.*, **42**(12), 2875–80.

Ljunggren, S. (1983). A simple graphical representation of fourier-based imaging methods. *J Magn Reson.*, **54**(2), 338–43.

Logothetis, N. (2000). Can current fMRI techniques reveal the micro-architecture of cortex? *Nat Neurosci.*, **3**(5), 413–4.

Logothetis, N. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, **357**(1424), 1003–37.

Logothetis, N., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., et Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, **412**, 150–57.

Logothetis, N. et Wandell, B. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol.*, **66**, 735–69.

Luker, G. et Luker, K. (2008). Optical imaging: current applications and future directions. *J Nucl Med.*, **49**(1), 1–4.

Lynch, R. et Balaban, R. (1987). Coupling of aerobic glycolysis and Na^+-K^+-ATPase in renal cell line MDCK. *Am J Physiol.*, **253**(2 Pt 1), C269–76.

Magistretti, P. et Pellerin, L. (1997). Metabolic coupling during activation a cellular view. *Adv Exp Med Biol.*, **413**, 161–66.

Magistretti, P. et Pellerin, L. (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, **354**(1387), 1155–63.

Maki, A., Yamashita, Y., Ito, Y., Watanabe, E., Mayanagi, Y., et Koizumi, H. (1995). Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys.*, **22**(12), 1997–2005.

Mallat, S. (1998). *A wavelet tour of signal processing*. Academic Press, San Diego, CA, second edition.

Mandeville, J., Marota, J., Ayata, C., Zaharchuk, G., Moskowitz, M., Rosen, B., et Weisskoff, R. (1999). Evidence of a cerebrovascular post-arteriole windkessel with delayed compliance. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **19**, 679–89.

Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C (Solid State Physics)*, **10**(3), L55–8.

Marrelec, G., Benali, H., Ciuciu, P., Plgrini-Issac, M., et Poline, J. (2003). Robust Bayesian estimation of the hemodynamic response function in event-related BOLD fMRI using basic physiological information. *Hum Brain Mapp.*, **19**(1), 1–17.

Mata, M., Fink, D., Gainer, H., Smith, C., Davidsen, L., Savaki, H., Schwartz, W., et Sokoloff, L. (1980). Activity-dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. *J Neurochem.*, **34**(1), 213–5.

Mathiesen, C., Caesar, K., Akgören, N., et Lauritzen, M. (1998). Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *Journal of Physiology*, **512**(2), 555–66.

Matsuo, K., Kato, N., et Kato, T. (2002). Decreased cerebral haemodynamic

response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med.*, **32**(6), 1029–37.

Matteau-Pelletier, C., Dehaes, M., Lesage, F., et Lina, J. (2008). $1/f$ Noise in diffuse optical imaging and wavelet-based response estimation. *IEEE Trans Med Imag. (accepted).*

McQuarrie, A. D. R. et Tsai, C. L. (1998). *Regressions and time series model selection.* World Scientific, River Edge, NJ.

Meek, J., Elwell, C., Khan, A., Romaya, J., Wyatt, J., Delpy, D., et Zeki, S. (1995). Regional changes in cerebral haemodynamics due to visual stimulus measured by near infrared spectroscopy. *Proc Royal Soc Biol Sci.*, **261**, 351–56.

Meltzer, J., Negishi, M., Mayes, L., et Constable, R. (2007). Individual differences in EEG theta and alpha dynamics during working memory correlate with fMRI responses across subjects. *Clinical Neurophysiology*, **118**(11), 2419–36.

Meyer, F. G. (2003). Wavelet-based estimation of a semiparametric generalized linear model of fMRI time-series. *IEEE Trans Med Imaging*, **22**(3), 315–322.

Meyer, H., Garofalakis, A., Zacharakis, G., Psycharakis, S., Mamalaki, C., Kioussis, D., Economou, E., Ntziachristos, V., et Ripoll, J. (2007). Noncontact optical imaging in mice with full angular coverage and automatic surface extraction. *Appl Opt.*, **46**(17), 3617–27.

Meyer, Y. (1993). *Wavelets: Algorithms and Applications.* SIAM, Philadelphia.

Millikan, G. (1937). Experiments on muscle hemoglobin *in vivo*; the instantaneous measurement of muscle metabolism. *Proc Roy Soc B.*, **123**, 218–41.

Mintun, M., Vlassenko, A., Shulman, G., et Snyder, A. (2002). Time-related increase of oxygen utilization in continuously activated human visual cortex. *Neuroimage*, **16**(2), 531–7.

Montcel, B., Chabrier, R., et Poulet, P. (2005). Detection of cortical activation with time-resolved diffuse optical methods. *Appl Opt.*, **44**(10), 1942–7.

Montécot, C. et Pinard, J. S. E. (1998). Carbon monoxide regulates cerebral blood flow in epileptic seizures but not in hypercapnia. *Neuroreport*, **9**(10), 2341–6.

Mosher, J., Leahy, R., et Lewis, P. (1999). EEG and MEG : forward solutions for inverse methods. *IEEE Trans Biomed Eng.*, **46**, 245–59.

Müller, T., Reinhard, M., Oehm, E., Hetzel, A., et Timmer, J. (2003). Detection of very low-frequency oscillations of cerebral haemodynamics is influenced by data detrending. *Med Biol Eng Comput.*, **41**(1), 69–74.

Murata, Y., Sakatani, K., Hoshino, T., Fujiwara, N., Kano, T., Nakamura, S., et Katayama, Y. (2006). Effects of cerebral ischemia on evoked cerebral blood oxygenation responses and BOLD contrast functional MRI in stroke patients. *Stroke*, **37**(10), 2514–20.

Nagamitsu, S., Nagano, M., Yamashita, Y., Takashima, S., et Matsuishi, T. (2006). Prefrontal cerebral blood volume patterns while playing video games–a near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev.*, **28**(5), 315–21.

Nair, D. (2005). About being BOLD. *Brain Res Brain Res Rev.*, **50**(2), 229–43.

Nemoto, E., Yonas, H., et Kassam, A. (2000). Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med.*, **28**(4), 1052–4.

Niwa, K., Araki, E., Morham, S., Ross, M., et Iadecola, C. (2000). Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex. *J Neurosci.*, **20**(2), 763–70.

Norris, D. (2006). Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging*, **23**(6), 794–807.

Northington, F., Matherne, G., et Berne, R. (1992). Competitive inhibition of nitric oxide synthase prevents the cortical hyperemia associated with peripheral nerve stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **89**(14), 6649–52.

Ntziachristos, V., Ma, X., et Chance, B. (1998). Time-correlated single photon counting imager for simultaneous magnetic resonance and near-infrared mammography. *Rev Sci Instrum.*, **69**, 4221–33.

Obrig, H., Hirth, C., Junge-Hülsing, J., Döge, C., Wenzel, R., Wolf, T., Dirnagl, U., et Villringer, A. (1997). Length of resting period between stimulation cycles modulates hemodynamic response to a motor stimulus. *Adv Exp Med Biol.*, **411**, 471–80.

Obrig, H., Neufang, M., Wenzel, R., Kohl, M., Steinbrink, J., Einhaupl, K., et Villringer, A. (2000). Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*, **12**(6), 623–39.

Obrig, H. et Villringer, A. (2003). Beyond the visible–imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **23**(1), 1–18.

O'Connor, D., Fukui, M., Pinsk, M., et Kastner, S. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosc.*, **5**, 1203–09.

Offenhauser, N., Thomsen, K., Caesar, K., et Lauritzen, M. (2005). Activity-induced tissue oxygenation changes in rat cerebellar cortex: interplay of postsynaptic activation and blood flow. *J Physiol.*, **565**(Pt 1), 279–94.

Ogawa, S., Lee, T., Kay, A., et Tank, D. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **87**, 9868–72.

Ogawa, S., Menon, R., Tank, D., Kim, S., Merkle, H., Ellermann, J., et Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent con-

trast magnetic resonance imaging. a comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J.*, **64**(3), 803–12.

Ogawa, S., Tank, D., Menon, R., Ellermann, J., Kim, S., Merkle, H., et Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation : functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **89**(13), 5951–55.

Okada, E. et Delpy, D. (2003a). Near-infrared light propagation in an adult head model I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *App Opt.*, **42**(16), 2906–14.

Okada, E. et Delpy, D. (2003b). Near-infrared light propagation in an adult head model II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *App Opt.*, **42**(16), 2915–22.

Okada, E., Firbank, M., Schweiger, M., Arridge, S., Cope, M., et Delpy, D. (1997). Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl Opt.*, **36**, 21–31.

Okada, E., Schweiger, M., Arridge, S., Firbank, M., et Delpy, D. (1996a). Experimental validation of Monte Carlo and finite-element methods of estimation of the optical path length in inhomogeneous tissue. *Appl Opt.*, **35**, 3362–71.

Okada, E., Schweiger, M., Arridge, S., Firbank, M., et Delpy, D. (1996b). Experimental validation of Monte Carlo and finite-element methods of estimation of the optical path length in inhomogeneous tissue. *Appl Opt.*, **35**, 3362–71.

Okamoto, M., Matsunami, M., Dan, H., Kohata, T., Kohyama, K., et Dan, I. (2006). Prefrontal activity during taste encoding: an fNIRS study. *Neuroimage*, **31**(2), 796–806.

O'Leary, M. (1996). *Imaging with Diffuse Photon Density Waves.* PhD thesis, University of Pennsylvania.

Parker, J. et Hoffman, J. (1967). The role of membrane phosphoglycerate kinase in the control of glycolytic rate by active cation transport in human red blood cells. *J Gen Physiol.*, **50**(4), 893–916.

Patel, R., Van De Ville, D., et DuBois Bowman, B. (2006). Determining significant connectivity by 4d spatiotemporal wavelet packet resampling of functional neuroimaging data. *NeuroImage*, **31**, 1142–1155.

Paul, R., Bauer, M., et Pease, W. (1979). Vascular smooth muscle: aerobic glycolysis linked to sodium and potassium transport processes. *Science*, **206**(4425), 1414–16.

Pauling, L. et Coryell, C. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **22**(4), 210–6.

Paulsen, K. et Jiang, H. (1995). Spatially varying optical property reconstruction using a finite element diffusion equation approximation. *Med Phys.*, **22**, 691–701.

Peng, X., Carhuapoma, J., Bhardwaj, A., Alkayed, N., Falck, J., Harder, D., Traystman, R., et Koehler, R. (2002). Suppression of cortical functional hyperemia to vibrissal stimulation in the rat by epoxygenase inhibitors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **283**(5), H2029–37.

Piantadosi, C. (2007). Early development of near-infrared spectroscopy at Duke University. *J Biomed Opt.*, **12**(6), 062102.

Pifferi, A., Taroni, P., Torricelli, A., Messina, F., et Cubeddu, R. (2003). Four-wavelength time-resolved optical mammography in the 680980 nm range. *Opt Lett.*, **28**, 1138–40.

Plichta, M., Heinzel, S., Ehlis, A., Pauli, P., et Fallgatter, A. (2007). Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: a parametric validation study. *Neuroimage*, **35**(2), 625–34.

Pogue, B., Giemer, S., McBride, T., Jiang, S., Osterberg, U., et Paulsen, K. (2001). Three-dimensional simulation of nearinfrared diffusion in tissue: boundary condition and geometry analysis for finite-element image reconstruction. *Appl Opt.*, **40**, 588–600.

Pogue, B. et Paulsen, K. (1998). High-resolution near-infrared tomographic imaging simulations of the rat cranium by use of *a priori* magnetic resonance imaging structural information. *Opt Letters*, **23**(21), 1716–18.

Prahl, S. (1998). `http://omlcogiedu/spectra/hemoglobin/summaryhtml`.

Prince, J. et Links, J. (2006). *Medical imaging signals and systems.* Pearson Education, Inc.

Prince, S., Kolehmainen, V., Kaipio, J., Franceschini, M., Boas, D., et Arridge, S. (2003a). Time-series estimation of biological factors in optical diffusion tomography. *Phys Med Biol.*, **48**(11), 1491–504.

Prince, S., Kolehmainen, V., Kaipio, J. P., Franceschini, M. A., Boas, D., et Arridge, S. R. (2003b). Time-series estimation of biological factors in optical diffusion tomography. *Phys. Med. Biol.*, **48**(11), 1491–1504.

Raichle, M. (2006). Neuroscience the brain's dark energy. *Science*, **314**(5803), 1249–50.

Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., Gusnard, D., et Shulman, G. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **98**(2), 676–82.

Raichle, M., Martin, W., Herscovitch, P., Mintun, M., et Markham, J. (1983). Brain blood flow measured with intravenous $H_2{}^{15}O$ ii implementation and validation. *Journal of Nuclear Medicine*, **24**(9), 790–98.

Raichle, M. et Mintun, M. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci.*, **29**, 449–76.

Ripoll, J., Arridge, S., Dehghani, H., et Nieto-Vesperinas, M. (2000). Boundary conditions for light propagation in diffusive media with nonscattering regions. *J Opt Soc Am A.*, **17**, 1671–81.

Ripoll, J. et Nieto-Vesperinas, M. (1999). Scattering integral equations for diffusive waves : detection of objects buried in diffusive media in the presence of rough interfaces. *J Optical Society of America A.*, **16**(6), 1453–65.

Roche-Labarbe, N., Wallois, F., Ponchel, E., Kongolo, G., et Grebe, R. (2007). Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants. *Neuroimage*, **36**(3), 718–27.

Rouse, S. et Simons, S. (1978). A non-linear Boltzmann equation with analytic solutions. *J Phys A Math Gen.*, **11**(2), 423–34.

Roy, C. et Sherrington, C. (1890). On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol.*, **11**(1-2), 85–158.

Ruben, J., Wenzel, R., Obrig, H., Villringer, K., Bernarding, J., Hirth, C., Heekeren, H., Dirnagl, U., et Villringer, A. (1997). Haemoglobin oxygenation changes during visual stimulation in the occipital cortex. *Adv Exp Med Biol.*, **428**, 181–87.

Rubio, R., Berne, R., Bockman, E., et Curnish, R. (1975). Relationship between adenosine concentration and oxygen supply in rat brain. *Am J Physiol.*, **228**(6), 1896–902.

Saad, Y. et Schultz, M. (2001). GMRES: a generalized minimal residual algorithm for solving nonsymmetric linear systems. *SIAM J Sci Statis Comp.*, **7**(3), 856–69.

Saad, Z., Ropella, K., Cox, R., et DeYoe, E. (2001). Analysis and use of fMRI response delays. *Hum Brain Mapp.*, **13**, 74–93.

Sakatani, K., Murata, Y., Fujiwara, N., Hoshino, T., Nakamura, S., Kano, T., et Katayama, Y. (2007). Comparison of blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy recording during functional brain activation in patients with stroke and brain tumors. *J Biomed Opt.*, **12**(6), 062110.

Sakatani, K., Xie, Y., Lichty, W., Li, S., et Zuo, H. (1998). Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients : a near-infrared spectroscopy study. *Stroke*, **29**(7), 1299–304.

Sassaroli, A. et Fantini, S. (2004). Comment on the modified Beer-Lambert law for scattering media. *Phys Med Biol.*, **49**(14), N255–7.

Sato, H., Kiguchi, M., Kawaguchi, F., et Maki, A. (2004). Practicality of wavelength selection to improve signal-to-noise ratio in near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, **21**, 1554–62.

Sato, H., Takeuchi, T., et Sakai, K. (1999). Temporal cortex activation during speech recognition: an optical topography study. *Cognition*, **73**(3), B55–66.

Scheler, G., Fischer, M., Genow, A., Hummel, C., Rampp, S., Paulini, A., Hopfengärtner, R., Kaltenhäuser, M., et Stefan, H. (2007). Spatial relationship of source localizations in patients with focal epilepsy: Comparison of MEG and EEG with a three spherical shells and a boundary element volume conductor model. *Hum Brain Mapp.*, **28**(41).

Schmidt, C. (1950). *The Cerebral Circulation in Health and Disease.* Springfield, Charles C Thomas.

Schroeter, M., Bücheler, M., K, K. M., Uludag, K., Obrig, H., Lohmann, G., Tittgemeyer, M., Villringer, A., et von Cramon, D. (2004). Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *Neuroimage*, **21**(1), 283–90.

Schweiger, M., Arridge, S., Hiraoka, M., et Delpy, D. (1995). The finite element method for the propagation of light in scattering media : boundary and source conditions. *Med Phys.*, **22**(11), 1409–22.

Schweiger, M., Gibson, A., et Arridge, S. (2003). Computational aspects of diffuse optical tomography. *IEEE Comput Sci Eng*, **5**(6), 33–41.

Scremin, O., Rovere, A., Raynald, A., et Giardini, A. (1973). Cholinergic control of blood flow in the cerebral cortex of the rat. *Stroke*, **4**(2), 233–9.

Seiyama, A., Seki, J., Tanabe, H., Sase, I., Takatsuki, A., Miyauchi, S., Eda, H., Hayashi, S., Imaruoka, T., Iwakura, T., et Yanagida, T. (2004). Circulatory basis of fMRI signals : relationship between changes in the hemodynamic parameters and BOLD signal intensity. *Neuroimage*, **21**(4), 1204–14.

Seo, I., You, J., Hayakawa, C., et Venugopalan, V. (2007). Perturbation and differential Monte Carlo methods for measurement of optical properties in a layered epithelial tissue model. *J Biomed Opt.*, **12**(1), 014030.

Sheth, S., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., et Toga, A. (2003). Evaluation of coupling between optical intrinsic signals and neuronal activity in rat somatosensory cortex. *Neuroimage*, **19**(3), 884–94.

Shmuel, A., Augath, M., Oeltermann, A., et Logothetis, N. (2006). Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, **9**, 569–77.

Shmuel, A., Yacoub, E., Pfeuffer, J., de Moortele, P. V., Adriany, G., Hu, X., et Ugurbil, K. (2002). Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*, **36**, 1195–1210.

Shulman, G., Corbetta, M., Buckner, R., Fiez, J., Miezin, F., Raichle, M., et Petersen, S. (1997). Common blood flow changes across visual tasks part II: Decreases in cerebral cortex. *J Cognit Neurosci.*, **9**, 648–663.

Shulman, R., Hyder, F., et Rothman, D. (2002). Biophysical basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Q Rev Biophys.*, **35**(3), 287–325.

Sikora, J., Zacharopoulos, A., Douiri, A., Schweiger, M., Horesh, L., Arridge, S., et Ripoll, J. (2006). Diffuse photon propagation in multilayered geometries. *Phys Med Biol.*, **51**(3), 497–516.

Silver, M., Ress, D., et Heeger, D. (2007). Neural correlates of sustained spatial attention in human early visual cortex. *J Neurophysiol.*, **97**(1), 229–37.

Smith, A., Williams, A., et Singh, K. (2004). Negative BOLD in the visual cortex : Evidence against blood stealing. *Hum Brain Mapp.*, **21**, 213–220.

Smith, A. M., Lewis, B. K., Ruttimann, U. E., Ye, F. Q., Sinnwell, T. M., Yang, Y., Duyn, J. H., et Frank, J. A. (1999). Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *Neuroimage*, **9**, 526–533.

Sokol, D., Markand, O., Daly, E., Luerssen, T., et Malkoff, M. (2000). Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types. *Seizure*, **9**(5), 323–7.

Sokoloff, L. (1991). Relationship between functional activity and energy metabolism. In the nervous system: Whether, where and why? In *Brain work and mental activity (Lassen NA, Ingvar DH, Raichle ME, Friberg L, eds*, pages 52–64. Copenhagen: Munksgaar.

Srinivasan, S., Pogue, B., Carpenter, C., Yalavarthy, P., et Paulsen, K. (2007). A boundary element approach for image-guided near-infrared absorption and scatter estimation. *Med Phys.*, **34**(11), 4545–57.

Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S., et Obrig, H. (2006). Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies. *Magn Reson Imaging.*, **24**(4), 495–505.

Strangman, G., Boas, D., et Sutton, J. (2002a). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry.*, **52**(7), 679–93.

Strangman, G., Culver, J., Thompson, J., et Boas, D. (2002b). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, **17**(2), 719–31.

Strangman, G., Franceschini, M., et Boas, D. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *Neuroimage*, **18**(4), 865–879.

Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., Uehara, T., et Mikuni, M. (2004). Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry.*, **55**(5), 501–11.

Takatani, S. et Graham, M. (1987). Theoretical analysis of diffuse reflectance from a two-layer tissue model. *IEEE Trans Biomed Eng.*, **BME-26**, 656–64.

Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., Marumo, K., Kawasaki, S., Yamasue, H., et Fukuda, M. (2008). Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.*, **99**(1-3), 250–62.

Taroni, P., Pifferi, A., Torricelli, A., Comelli, D., et Cubeddu, R. (2003). In

vivo absorption and scattering spectroscopy of biological tissues. *Photochem Photobiol Sci.*, **2**(2), 124–9.

Tarvainen, T., Vauhkonen, M., Kolehmainen, V., Arridge, S., et Kaipio, J. (2005). Coupled radiative transfer equation and diffusion approximation model for photon migration in turbid medium with low-scattering and non-scattering regions. *Phys Med Biol.*, **50**(20), 4913–30.

Terborg, C., Bramer, S., Harscher, S., Simon, M., et Witte, O. (2004). Bedside assessment of cerebral perfusion reductions in patients with acute ischaemic stroke by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **75**(1), 38–42.

Tewfik, A. H. et Kim, M. (1992). Correlation structure of the discrete wavelet coefficients of fractional brownian motion. *IEEE Trans. Inf. Theory*, **38**, 904–909.

Thompson, J., Peterson, M., et Freeman, R. (2004). High-resolution neurometabolic coupling revealed by focal activation of visual neurons. *Nat Neurosci.*, **7**(9), 919–20.

Toda, N. et Okamura, T. (1993). Cerebral vasoconstrictor mediators. *Pharmacol & Ther.*, **57**(2-3), 359–75.

Tohka, J., Foerde, K., Aron, A., Tom, S., Toga, A., et Poldrack, R. (2008). Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI. *Neuroimage*, **39**(3), 1227–45.

Tootell, R., Hadjikhani, N., Hall, E., Marrett, S., Vanduffel, W., Vaughan, J., et Dale, A. (1998). The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron*, **21**, 1409–22.

Toronov, V., Franceschini, M., Filiaci, M., Fantini, S., Wolf, M., Michalos, A., et Gratton, E. (2000). Near-infrared study of fluctuations in cerebral hemodynamics

during rest and motor stimulation : temporal analysis and spatial mapping. *Med Phys.*, **27**, 801–15.

Toronov, V., Webb, A., Choi, J., Wolf, M., Michalos, A., Gratton, E., et Hueber, D. (2001). Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Med Phys.*, **28**, 521–27.

Torrésani, B. (1995). *Analyse continue par ondelettes.* CNRS Editions.

Totaro, R., Barattelli, G., Quaresima, V., Carolei, A., et Ferrari, M. (1998). Evaluation of potential factors affecting the measurement of cerebrovascular reactivity by near-infrared spectroscopy. *Clin Sci (Colch).*, **95**, 497–504.

Ugurbil, K., Toth, L., et Kim, D. (2003). How accurate is magnetic resonance imaging of brain function? *Trends Neurosci.*, **26**(2), 108–14.

Uludag, K., Kohl, M., Steinbrink, J., Obrig, H., et Villringer, A. (2002). Cross talk in the Lambert-Beer calculation for near-infrared wavelengths estimated by Monte Carlo simulations. *J Biomed Opt.*, **7**, 51–59.

Uludag, K., Steinbrink, J., Villringer, A., et Obrig, H. (2004). Separability and cross talk: optimizing dual wavelength combinations for near-infrared spectroscopy of the adult head. *Neuroimage*, **22**(2), 583–9.

Van De Ville, D., Blu, T., et Unser, M. (2006). Surfing the brain. *IEEE Engineering in Med and Biol Magazine*, **25**(2), 65–78.

Vanzetta, I. et Grinvald, A. (1999). Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging. *Science*, **286**(5444), 1555–8.

Villringer, A. (1997a). Functional neuroimaging. optical approaches. *Adv Exp Med Biol.*, **413**, 1–18.

Villringer, A. (1997b). Understanding functional neuroimaging methods based on neurovascular coupling. *Adv Exp Med Biol.*, **413**, 177–93.

Villringer, A. et Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci.*, **20**(10), 435–42.

Villringer, A. et Dirnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, **7**(3), 240–76.

Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., et 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.

Vlieger, E., Majoie, C., Leenstra, S., et Den Heeten, G. (2004). Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. *Eur Radiol.*, **14**(7), 1143–53.

Wang, L. et Jacques, S. (2000). Source of error in calculation of optical diffuse reflectance from turbid media using diffusion theory. *Comput Methods Programs Biomed.*, **61**(3), 163–70.

Wang, L., Jacques, S., et Zheng, L. (1995). MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput Methods Programs Biomed.*, **47**, 131–46.

Wang, L. et Wu, H. (2007). *Biomedical optics: Principles and imaging.* John Wiley & Sons, Inc.

Ward, N. et Lamanna, J. (2004). The neurovascular unit and its growth factors: coordinated response in the vascular and nervous systems. *Neurol Res.*, **26**(8), 870–83.

Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Yamashita, Y., Koizumi, H., et Mayanagi, Y. (2000). Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *J Biomed Opt.*, **5**(3), 287–90.

Watanabe, E., Nagahori, Y., et Mayanagi, Y. (2002). Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia*, **43**(Suppl 9), 50–5.

Webb, A. (2003). *Introduction to Biomedical Imaging*. John Wiley & Sons, Inc.

Wenzel, R., Wobst, P., Heekeren, H., Kwong, K., Brandt, S., Kohl, M., Obrig, H., Dirnagl, U., et Villringer, A. (2000). Saccadic suppression induces focal hypooxygenation in the occipital cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **20**(7), 1103–10.

Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., et Boas, D. (2005). Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. *J Biomed Opt.*, **10**(1), 11010.

Wobst, P., Wenzel, R., Kohl, M., Obrig, H., et Villringer, A. (2001). Linear aspects of changes in deoxygenated hemoglobin concentration and cytochrome oxidase oxidation during brain activation. *Neuroimage*, **13**(3), 520–30.

Wornell, G. W. (1990). A Karhunen-Loeve-like expansion for 1/f process via wavelets. *IEEE Trans. Inf. Theory*, **36**(4), 859–861.

Wornell, G. W. (1996). *Signal processing with fractals: a wavelet-based approach.* Prentice Hall.

Worsley, K. (1994). Local maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of χ^2, f and t fields. *Advances in Applied Probability*, **26**, 13–42.

Worsley, K., Evans, A., Marrett, S., et Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **12**(6), 900–18.

Worsley, K. et Friston, K. (1995). Analysis of fmri time-series revisited–again. *Neuroimage*, **2**(3), 173–81.

Worsley, K., Marrett, S., Neelin, P., et Evans, A. (1996a). Searching scale space for activation in PET images. *Hum Brain Mapp.*, **4**(1), 74–90.

Worsley, K., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A., Friston, K., et Evans, A. (1996b). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp.*, **4**(1), 58–73.

Wray, S., Cope, M., Delpy, D., Wyatt, J., et Reynolds, E. (1988). Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta*, **933**(1), 184–92.

Yablonskiy, D. et Haacke, E. (1994). Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magn Reson Med.*, **32**(6), 749–63.

Yaksh, T., Wang, J., et Go, V. (1987). Cortical vasodilatation produced by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and by physiological stimuli in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **7**(3), 315–26.

Yamashita, Y., Maki, A., et Koizumi, H. (2001). Wavelength dependence of the precision of noninvasive optical measurement of oxy-, deoxy-, and total-hemoglobin concentration. *Med Phys.*, **28**, 1108–14.

Yang, G. et Iadecola, C. (1996). Glutamate microinjections in cerebellar cortex

reproduce cerebrovascular effects of parallel fiber stimulation. *Am J Physiol.*, **271**(6 Pt 2), R1568–75.

Yodh, A. et Boas, D. (2003). *Biomedical photonics handbook.* Boca Raton, FL: CRC Press.

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

Zarahn, E., Aguire, G. K., et D'Esposito, M. (1997). Empirical analysis of BOLD fMRI statistics: I. spatially unsmoothed data collected under null hypothesis conditions. *NeuroImage*, **5**, 179–197.

Zhang, Y., Brooks, D. H., et Boas, D. A. (2005a). A haemodynamic response function model in spatio-temporal diffuse optical tomography. *Phys. Med. Biol.*, **50**, 4625–4644.

Zhang, Y., Brooks, D. H., Franceschini, M. A., et Boas, D. A. (2005b). Eigenvector-based spatial filtering for reduction of physiological interference in diffuse optical imaging. *J Biomed Opt*, **10**(1), 4625–4644.

Zheng, Y., Johnston, D., Berwick, J., Chen, D., Billings, S., et Mayhew, J. (2005). A three-compartment model of the hemodynamic response and oxygen delivery to brain. *Neuroimage*, **28**(4), 925–39.

Zheng, Y., Martindale, J., Johnston, D., Jones, M., Berwick, J., et Mayhew, J. (2002). A model of the hemodynamic response and oxygen delivery to brain. *Neuroimage*, **16**(3 Pt 1), 617–37.

Zienkiewicz, O. et Taylor, R. (1989). *The finite element method, Vol. 1, Basic formulation and linear problems.* New York: McGraw Hill.

Annexe I

Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection

Référence : LINA J.-M., DEHAES M., MATTEAU PELLETIER C. AND LESAGE F. (2008), *Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection*, Optics Express, 16(2), pp. 1029–1050.

Cet article a été accepté le 21 janvier 2008 pour publication dans le journal scientifique *Optics Express* (`http://www.opticsinfobase.org/`). Il traite de techniques d'analyse du signal en imagerie optique diffuse basée sur l'utilisation des ondelettes dans le plan temps-fréquence. Cet article expose les difficultés liées à la distinction des signaux provenant de phénomènes physiologiques de ceux provenant de l'activité cérébrale. En effet, il semble que les signaux provenant de la physiologie émergent naturellement dans l'espace des ondelettes et peuvent être différenciés plus aisément que par l'analyse de Fourier standard. Ces techniques peuvent être particulièrement efficace lorsque les phénomènes observés sont reliés par exemple aux ondes de Mayer, lesquelles partagent la même bande fréquencielle que l'activité cérébrale. Les auteurs soulignent également que les signaux provenant de la physiologie doivent être traité avec minutie puisque ces derniers transportent une information capitale sur la réponse hémodynamique. De plus, les auteurs montrent que l'utilisation des ondelettes analytiques complexes permet l'identification de *synchronies* dans le signal, et ce à différentes échelles. Cette synchronie peut est alors utilisée pour prélever l'information liée à l'activité cérébrale contenue dans les données IOD dans le but d'estimer la réponse hémodynamique à partir d'un modèle linéaire généralisé.

Abstract : The analysis of diffuse optical imaging (DOI) data has seen significant developments over the last few years. To this day, the main tools for the analysis are either averaging or using a general linear model. When compared to fMRI, signals originating from optical imaging are tainted by more physiology and the separation of activation from this background can be difficult in some cases. In this work, we show that the use of time-frequency techniques based on wavelets allow to distinguish different physiological sources from the evoked response to a given stimulus. In particular, we show that analytical complex wavelets enable to identify synchronies in the signal at different scales. These synchronies are then used to extract activation information from the DOI data in order to estimate the evoked hemodynamic response or to define a new type of contrast between two conditions. This work presents both realistic simulations and applications with real data (visual stimulation and motor tasks experiments).

1 Introduction

Diffuse Optical Imaging (DOI) has seen increased interest in recent years [Jöbsis 1977, Yodh et Chance 1995, Gratton et al. 2003, Baird et al. 2002, Kato et al. 2002]. The emergence in the mainstream of this new modality has opened the way for a non-invasive method to image hemodynamics in vivo. The 600-1000 nm spectral range has low absorption thus allowing detection of photons diffusing and traveling through several centimeters of tissue.

As with other modalities, the first challenge faced is to separate the noise and physiological signal from the signature of interest. This is the focus of the present paper. Once this separation is done, tomography can also being pursued by using accurate models of light propagation, but even with these models the unknown underlying absorption and diffusion heterogeneities lead to diminished spatial resolution and

quantification. When applied to brain imaging, significant differences emerge when compared to functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): the acquisitions are done with much better temporal accuracy (10-100 Hz) and oxygenated hemoglobin can also be measured. As such physiology appears very prominently in diffuse optical data and can be better identified since the acquisition is typically faster diminishing aliasing artifacts. This separation of physiology from the hemodynamics originating from a given task is a challenge that has been solved, until now, by two main techniques. The first is block averaging whereby high frequency physiology as well as low frequency drifts are filtered out of the data by carefully keeping frequencies on which the task, convolved with a prototype response, has support. An average over each blocks is then done on this filtered data thereby synchronizing the activation and potentially eliminating other slow physiology (such as Mayer waves). The second technique uses either block or an event related experiment and a General Linear Model (GLM) where drifts are introduced in the model as regressors and modeled. Again, depending on the number of drifts used, the data can then be filtered by all regressors not correlating with the protocol [Cohen-Adad et al. 2007].

In both analysis, the physiology is partly removed from the data and only the response to the task is estimated. Given the time resolution and the fact that physiology can be seen clearly in the optical data, it may be interesting to have a technique that would not only estimate the responses but also open the door for an understanding of the physiology. For example it is expected that with the occurrence of the task, physiological sources alter their behavior and obscures the response estimation. As such, a time-frequency analysis seems appropriate given that different phenomena appear at different time and frequency scales.

The first goal of this paper is to study optical signals within a continuous multiresolution framework, and compare it with physiological signals measured in paral-

lel, in order to better understand the information content of the DOI measurements of oxy-hemoglobin (HbO) and deoxy-hemoglobin (HbR). The second goal is to explore the information originating from these wavelet representations (complex in our case) and see if it can help in characterizing the evoked response better. In doing so, we develop a new method to perform the estimation of the Hemodynamic Response Function (HRF) based on synchrony. Some issues concerning the HbO signal and physiology are addressed and we show how synchrony may help in filtering out physiology from the DOI data. Actually, the synchrony alone can be also used for defining a contrast between two conditions in a paradigm.

The paper is organized as follows. The next section introduces the notion of complex wavelets and apply it in Section 3 to simple physiological data. In section 4, we develop new approaches based on wavelet representation of signals and synchronicity to extract activation information from diffuse optical data. First discussed and evaluated with realistic simulations, we then apply the method in two experiments with visual and motor paradigms. The discussion that follows promotes the wavelet based estimator introduced in this work and relates this new approach with a GLM applied directly in the wavelet space.

2 Analytical wavelets

A continuous wavelet analysis consists in expanding a signal in terms of localized oscillations of different scales. The set of those oscillating modes is defined from a generative "mother wavelet" for which an infinite number of choices exists. In the present work, we consider the Lusin wavelet [Meyer 1993] defined by

$$\psi_n(t) = \frac{(n-1)!}{2\pi} \frac{(1+it)^{1+n}}{(1+t^2)^{1+n}},$$

where n is any positive integer (the role of this parameter will be discussed later). The reason for choosing this wavelet will become clear in the following and is related to its most important property , its analyticity, shown by observing that the Fourier spectrum has a support strictly on the positive frequencies:

$$\hat{\psi}_n(\omega) = \begin{cases} \omega^n e^{-\omega} & \text{for } \omega \geq 0 \\ 0 & \text{for } \omega < 0 \end{cases} .$$

Actually, it is this latter expression that is used in the numerical implementation of the wavelet transform which amounts to computing the projections of the signal $s(t)$ over the whole set of wavelet functions defined by

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi_n \left(\frac{t-b}{a} \right) , \quad a > 0 , \; b \in \mathbb{R}$$

where a and b are scale (dilation) and time (translation) parameters respectively. For completeness, the Fig. I.1 displays the wavelet for $n = 7$ in the time domain

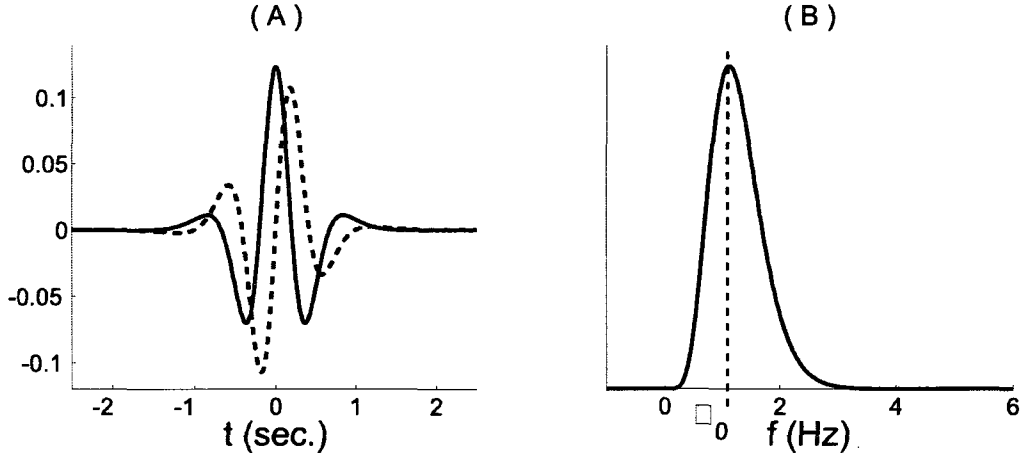


Figure I.1 Lusin wavelet ψ_7 in the time domain (A): real part (solid line) and imaginary part (dashed line). (B): ψ_7 in frequency. ω_0 denotes the central frequency of the wavelet.

as well as in the frequency domain. We observe the phase quadrature between the imaginary and real parts reflecting the analyticity of the wavelet $\psi_n(t)$: the imag-

inary part of the wavelet is the Hilbert transform of the real part. This property will be essential in the following. The analytic wavelet allows the unambiguous definition of a phase of the complex wavelet coefficients that can be interpreted as an "instantaneous phase" since it is a local projection of the signal with respect to a given scale (i.e. frequency) and time (the wavelet has an approximately finite support in both domains).

The complex-valued wavelet coefficients of a real signal $s(t)$ are given by the projections over the whole set of wavelets,

$$w^{(s)}(a,b) = \int_{-\infty}^{+\infty} s(t)\,\overline{\psi_{a,b}(t)}\,\mathrm{d}t.$$

defined in the time-scale plane (a,b). Scales and frequency bands being in one-to-one correspondence through the definition of the wavelet, we generally use $\omega \approx \omega_0/a$, where ω_0 is the central frequency of ψ_n (see Fig. I.1) instead of the scaling factor a. The complex-valued wavelet coefficients are thus displayed in a time-frequency plane, either in terms of their quadratic amplitudes ($|w|^2$) or normalized amplitudes ($a^{-1}|w|^2$). This is the so-called *scalogram* of the signal. Besides this usual picture of the wavelet transform that takes only into account the amplitude of the wavelet coefficients, we can also consider the sign or more generally the phase of the coefficients. Let us define the "sign" of the complex wavelet coefficients as a unit vector in the complex plane:

$$\gamma_{a,b}^{(s)} = \frac{w^{(s)}(a,b)}{|w^{(s)}(a,b)|}.$$

At each scale a and time b, this quantity represents the instantaneous phase of the signal. This complex vector will play an important role in the forthcoming time-frequency analysis of the DOI signals. The parameter n in ψ_n is related to the number of *vanishing moments of the wavelet*: the wavelet is "blind" to

polynomials of degree less or equal than n. When analyzing data, this property is useful since it removes polynomial drifts leaving only the relevant fluctuations in the time-frequency analysis. A drawback is that the larger n, the larger the spectrum of the wavelet leading to basis functions having more or less frequency spread.

In the example of Fig. I.2(A) we show the scalogram of a signal composed of two time-shifted gaussian functions modulated by two harmonics at 0.12 Hz and 1 Hz. As usual, the vertical scale axis is conveniently converted to frequencies. The spectral range explored with the wavelet can be determined in terms of the sampling rate (upper bound frequency) and duration (lower bound frequency) of the signal. This example illustrates well the relative accuracy of the wavelet localization of pure harmonics. The second example in Fig. I.2(C) displays the time-frequency representation of a theoretical hemodynamic response to a stimuli. This signal (hereafter denoted by HRF) is commonly modeled as a convolution between the stimuli paradigm $B(t)$ and the canonical impulse hemodynamic response $h(t)$ (from SPM package www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/),

$$H(t) = B * h(t). \tag{2.1}$$

In both examples, the patterns displayed in the time-frequency plane localizes well the pieces of wave in both temporal and spectral dimensions. Notice that because of the fundamental uncertainty principle (see [Mallat 1998] for instance), simultaneous accuracy in both time and frequency cannot be achieved and may depend on the choice of the wavelet.

The wavelet transform is a redundant representation of the signal. Indeed, the time-frequency plane contains much more coefficients than originally provided in the sampled signal. Nevertheless, the reconstruction of the signal is possible [Meyer

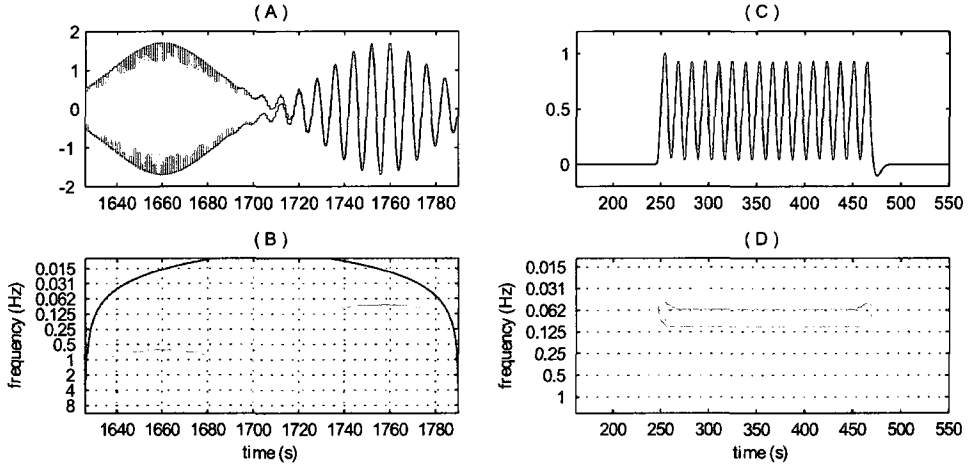


Figure I.2 Left column: Two modulated gaussians (A) at 0.12 Hz and 1.0 Hz and the corresponding scalogram (B) with ψ_7. Note that the wavelet transform provides both temporal and frequency localizations of the two constituents of the signal. The figure displays amplitudes of the coefficients as well as the "cone of influence": the wavelet coefficients outside the cone (close to the boundaries of the signal) are tainted by artifacts due to edge discontinuities of the signal. Coefficients inside the cone are sufficiently far from the edge to be free of these artifacts. Right column: A wave train (C) given by equation (2.1) for some block paradigm B and its time-frequency representation (D).

1993, Mallat 1998, Daubechies 1992]. In the present work, we use the Morlet reconstruction formula [Torrésani 1995] :

$$s(t) = \frac{1}{k_\psi} \Re \left[\int_0^{+\infty} w^{(s)}(a,t) \frac{\mathrm{d}a}{a^{\frac{3}{2}}} \right] \approx \frac{1}{k_\psi} \Re \left[\sum_j \frac{w^{(s)}(a_j,t)}{\sqrt{a_j}} \right]$$

where k_ψ is a normalization constant that will be further estimated with a control signal.

To summarize this brief introduction, we emphasize that the wavelet transform gives a fairly accurate time-frequency representation of a signal with an extra information about local instantaneous phase provided that we use analytical wavelet. It is further possible to synthesize a signal from this complex representation. However, because of the vanishing moments of the wavelet, this synthesis will not exactly reproduce the initial signal since polynomial content up to degree n are filtered out. In the signal processing application presented in this work, this implicit low-pass filter processing amounts to remove undesirable drifts that may lead to incorrect interpretations of the signal of interest and is in fact beneficial.

3 Wavelet transforms of DOI measurements and physiological data

In order to assess whether the wavelet transform defined above is relevant to optical imaging, we first look at physiological data and correlate it with the measured DOI data in the complex wavelet domain. Then, moving to a simple motor task within the same framework, these preliminary observations will lead us to define a new technique to estimate the HRF.

Let us first recall the preprocessing stage of the DOI data that was acquired here using a CW NIR commercially available (Techen CW5). The optical probe (laser sources and detectors) are positioned on the scalp of the subjects and specific

"source-detector" pairs (hereafter called "optode") are kept for analysis. In general, we consider closest source-detector pairs to make sure there is significant SNR (see for instance Fig. I.4(A)). The instrument modulates the data so it was further demodulated and downsampled to 10 Hz. In each of the cases presented below, no further filtering was done and the photon fluence at wavelength λ was then converted to variation in optical density through the Beer-Lambert law

$$\Delta OD(t,\lambda) = -\ln\left(\frac{\Phi(t,\lambda)}{\Phi_0(t,\lambda)}\right).$$

A concentration measure (without filtering) is then obtained by using the extinction coefficients that characterize the two chromophores:

$$\begin{bmatrix} \Delta C_{\mathrm{HbO}}(t) \\ \Delta C_{\mathrm{HbR}}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{\mathrm{HbO}}^{\lambda_1} & \varepsilon_{\mathrm{HbO}}^{\lambda_2} \\ \varepsilon_{\mathrm{HbR}}^{\lambda_1} & \varepsilon_{\mathrm{HbR}}^{\lambda_2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta OD(t,\lambda_1) \\ \Delta OD(t,\lambda_2) \end{bmatrix}$$

In the present work, we used $\lambda_1 = 690$ nm, $\lambda_2 = 830$ nm [Boas et al. 2004b]. Although not accurate for tomographic imaging, the Beer-Lambert law is extensively used in the literature. Moreover since we are only interested in changes during a given task, one can argue that changes in the signal are added linearly (e.g. Born or Rytov approximation). Each change in concentration is thus computed for selected optodes.

3.1 Etiology of observed physiology

Before looking at evoked DOI signals, we consider data recorded while the subjects are at rest (10 subjects). This set of data not only contains optical signals originating from 3 optodes but also physiological information measured in parallel. These consists of the heart beat, the instantaneous heart rate, the respiratory signal and the blood pressure.

By using the analytical wavelet defined above with $n = 7$ (found to be a good compromise for exploring the spectral content of the signals), we can compare the time-frequency planes of physiological signals and variations of concentration in Oxy-Deoxy-hemoglobin, averaged over all subjects and optodes. This is done in Fig. I.3. The temporal window is chosen so that boundary effects at the beginning and end of the acquisitions are absent. The frequency range is computed from the data and depends both on the acquisition rate (reduced to 10 Hz so we explored up to 2 Hz), and the length of the measures (297 seconds, i.e the lowest frequency is 0.01 Hz). The results reveal some correlations that are expected: e.g. the

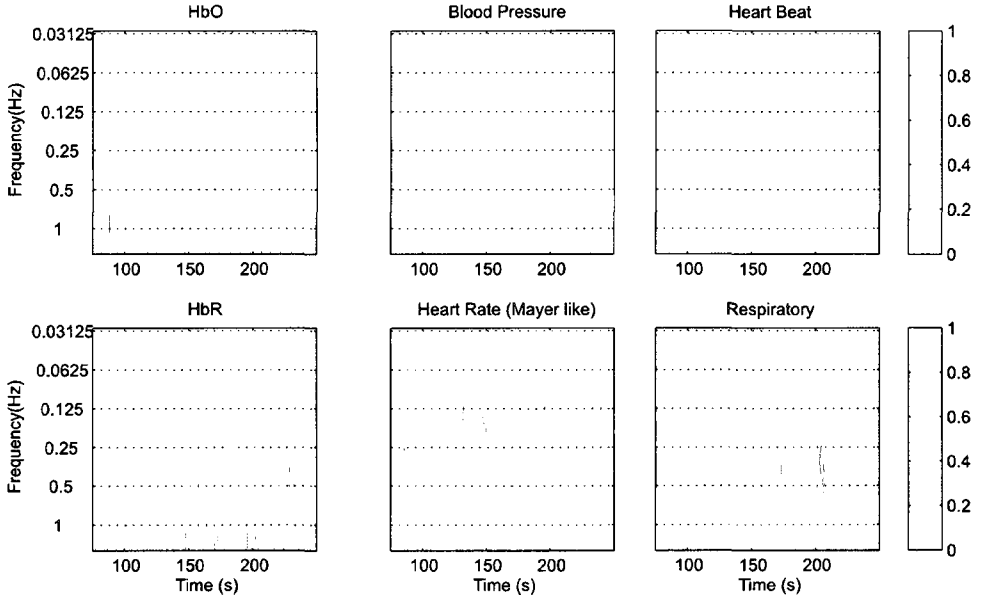


Figure I.3 Time-Frequency plane of HbO, HbR and four physiology components at rest state (averaged wavelet power over 10 subjects). HbO and HbR power spectrum are averaged over 3 arbitrary optodes. HbO channel clearly exhibits the Mayer waves around 0.1 Hz. A similar effect is seen in HbR channel but is in fact much smaller: the graphs are normalized individually and the HbR around 0.1 Hz is 20 times smaller than the HbO. We also observe a similar pattern in the time-frequency plane of the Heart Rate. The cardiac beats are clearly visible in the HbO signal as well when compared to the Heart Beat. The respiratory signal does not show clearly in the optical data but its effect is expected to be smaller.

observation of the heart beat ($\sim$ 1 Hz) in the HbO signal, a potential correlation

between blood pressure and HbR. The most interesting thought is the heart rate which, when represented in the time-frequency plane, correlates with low-frequency oscillations, the Mayer waves [Obrig et al. 2000], observed in the HbO signal. These qualitative observations will be more quantified in a sequel.

3.2 Example: a simple motor task

Given that we can discriminate various physiological compartments from the time-frequency plane, it becomes interesting to consider how neuronal activity is mapped in the same plane. Since stimuli is convolved with the hemodynamic response, we expect that only a few ranges of frequencies will be sensitive to the task, this is the underlying reason for filtering data. The interest here is to observe the interplay between the representations of the physiology and the task in measures of HbR and HbO. As we will move further in our analysis, we will find those observations useful.

The task protocol used for this example is as follows: the subject was asked to rest for the first 4 min, then to perform a simple left hand finger movement (7 s) every 14 s for a duration of 4 min, followed with a second rest period of 4 min. The instruction was presented 2 s before the first stimulus. Stimuli were indicated by displaying a red square on a screen. The activation in this case is expected to occur on the right motor cortex over which optodes pairs were placed. The optode configuration is shown on Fig. I.4(A). The results for HbO and HbR of some pairs, in particular, the ones having the strongest response located over the motor cortex, are also shown in Fig. I.4. In this figure we observe that the evoked response (the HRF expected by convolving the protocol with a canonical hemodynamic response) is well represented, without averaging or filtering, on the HbR signal but much less defined in the HbO channel. In particular, we see in the same frequency band the

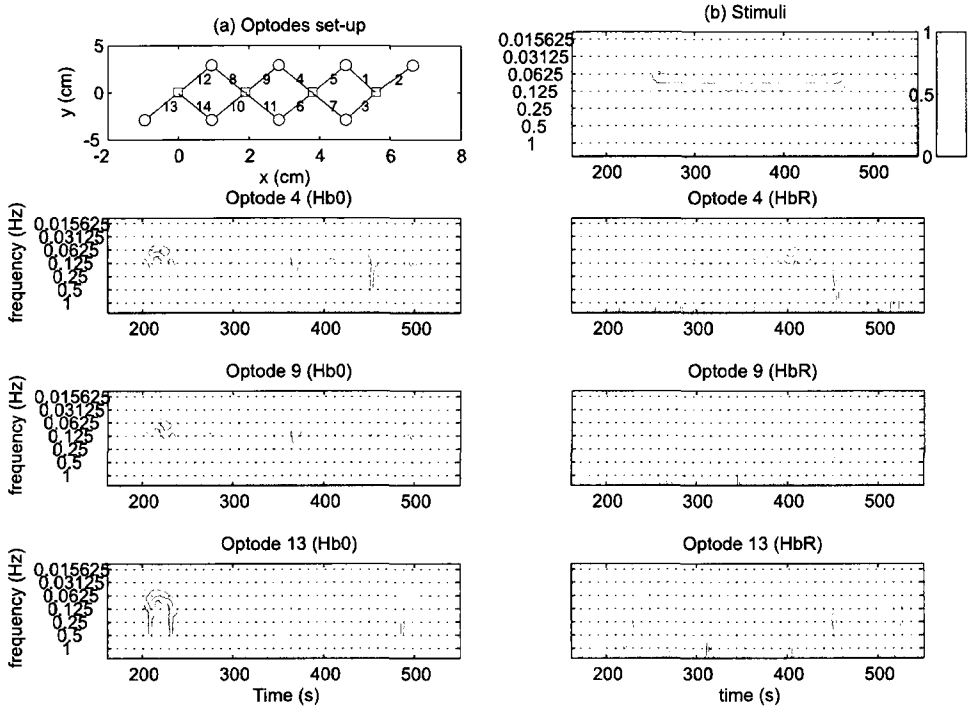


Figure I.4 Motor task (finger-tapping) paradigm. (A): optodes configuration composed with 4 sources and 8 detectors. (B): scalogram of the stimuli convolved with the SPM2 canonical hemodynamic response (expected response in the data). The time axis has been truncated to eliminate the cone of influence. The six other panels show the normalized scalograms of the wavelet transforms for HbO (left) and HbR (right) channels at 3 selected optodes (4,9 and 13). Notice the clear activation in the HbR channels of optode 4, in correspondence with the stimuli and the presence of Mayer waves in the HbO channels somewhat obscuring the presence of evoked activation. Optode 13 has no activation and still sees the Mayer waves very clearly.

strong presence of Mayer waves. Although there is higher power in HbO when the task is present, it is also clear that other contributions appear in the same frequency band, for most of the pairs. This raises questions as to how HbO can be used as a signature for activation without removing those physiological contributions.

The previous observations seem to indicate that wavelets may help in analyzing optical data and distinguishing physiology from activation. As such the observations are interesting but not really surprising, we know that the frequency support of different physiological phenomenon will enable their distinction. Where this approach becomes interesting is when we exploit further properties of the analyticity of the wavelets.

3.3 Synchrony and phase-locking maps

Phase synchrony between two signals can be quantified with the circular average of the phase lag between them. It is formally defined as the amplitude of the time average of a complex random value ($\langle\cdot\rangle$ denotes time average)

$$\rho_{i,k} = \left| \langle e^{j(\phi_i - \phi_k)} \rangle \right|$$

where ϕ_i and ϕ_k are the instantaneous phase of the signals $s_i(t)$ and $s_k(t)$ respectively. This quantity is between 0 and 1 and can be evaluated in various ways but analytic wavelet analysis of the signals gives a natural framework to compute it at particular frequency band and time. Indeed, the previous expression is easily written in terms of the "sign" of the complex wavelet coefficients:

$$\rho_{i,k}(a,b) = \frac{1}{N_T} \left| \sum_{b'=b-T/2}^{b+T/2} \gamma_{a,b'}^{s_i} \overline{\gamma_{a,b'}^{s_k}} \right| .$$

Here, the temporal average is done with N_T samples in the window of size T around $t = b$. The closer this value is to one, the more in-phase the signals are around time $t = b$. As an example, phase synchrony can be used to better quantify the

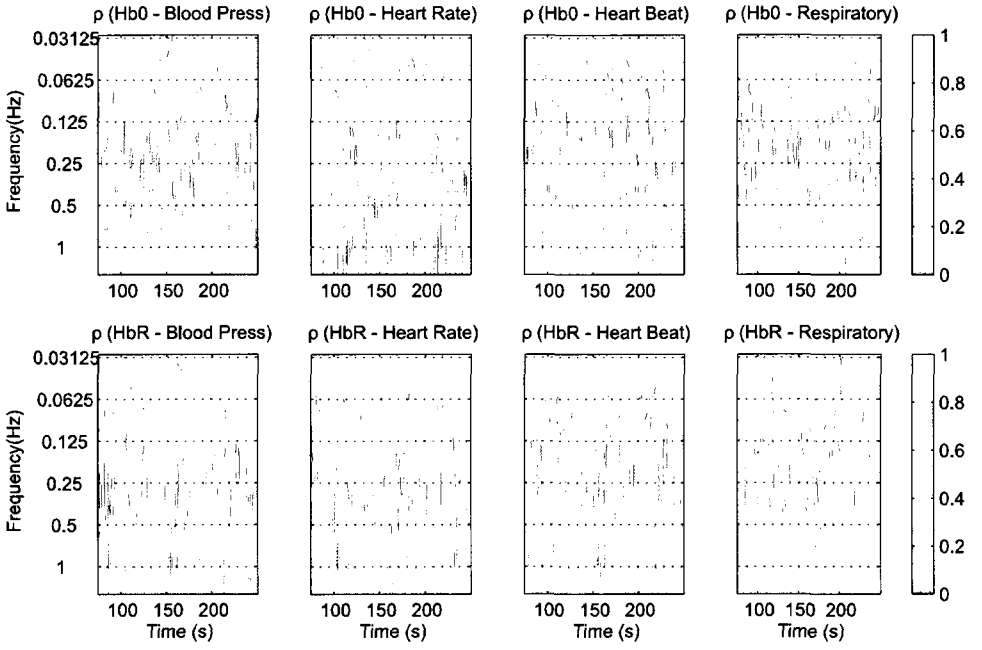


Figure I.5 Computation of the synchrony maps, i.e. $\rho_{i,k}(a, b)$, for s_i =HbR (or HbO) and s_k one of the physiological signals. The top row shows the HbO correlations, the bottom row HbR.

correlations between DOI and physiological signals. This is done on Fig. I.5 where we consider couplings between HbO (HbR) and other physiological measurements. Clearly the HbO channel is tightly coupled with the cardiac dynamics and more specifically with the heart rate related to the Mayer waves [Julien 2006]. Such coupling is less apparent in the HbR channel. This supports the observation that the stimulated hemodynamic response in the previous motor task experiment is more preeminent in the HbR signal than in the HbO channel the latter being mostly dominated by cardiac and Mayer waves.

The question is whether this information, which is independent of the signal am-

plitude, can be used to better our estimations. When looking at the case of evoked responses to a given stimulus, we can quantify the synchrony measures on these evoked signals. Consider for example the synchrony between the theoretical hemodynamic response (HRF) and the stimulus in one optical channel $s_i(t)$,

$$\rho_{i,\mathrm{HRF}}(a,b) = \left| \langle \gamma^{s_i}_{a,b} \overline{\gamma^{\mathrm{HRF}}_{a,b}} \rangle \right|,$$

where the brackets denote here a time average taken over epochs of repeated stimulations. This can be justified as follows: assuming the stimulus is a periodic sequence of N_e blocks, we can assume (if the response is linear) that $\gamma^{\mathrm{HRF}}_{a,b} = \gamma^{\mathrm{HRF}}_{a,b+m\Delta}$ where Δ is the period of stimulation and m indexes the successive epochs. Thus, the synchrony computed by summing over the epochs leads to the definition of a *phase-lock* index ρ_{s_i} that characterizes, at each point (a,b) of the time-frequency plane, the presence of the response evoked, independently from the amplitude of this response:

$$\rho_{s_i}(a,b) = \frac{1}{N_e} \left| \sum_m \gamma^{s_i}_{a,b+m\Delta} \overline{\gamma^{\mathrm{HRF}}_{a,b}} \right| = \frac{1}{N_e} \left| \sum_m \gamma^{s_i}_{a,b+m\Delta} \right|.$$

By summing over the blocks, this quantity is defined as the average of the wavelet coefficients sign over epochs of the stimuli. It is close to 1 for similar complex signs at each epoch. Conversely, a value close to 0 reveals absence of a coherent repetition of a common and detectable constituent of the signal.

This section has provided simple example and definitions surrounding the analytical wavelets and diffuse optical data. In the next two sections we will show how some of these measures can be used to reflect neuronal activity in both simulations and real data.

4 Hemodynamic evoked optical response: simulations

Before moving to real data, it is useful to discuss and evaluate the methodology on realistic simulated data. The main idea here is to take optical data taken at rest (i.e. from one optode for instance) and add simulated block activations with some strength β_c, c standing for HbR or HbO channel:

$$s_c(t) = s_{\text{rest}}(t) + \beta_c \, H(t), \tag{4.1}$$

where $s_{rest}(t)$ is a realistic background signal for either HbO or HbR channels. In order to identify the protocol in the data, we can compute the pattern of the convolved protocol in the time-frequency plane and see if it emerges naturally in the wavelet coefficients. The results presented previously for the finger tapping experiment show that, if the stimuli is strong enough, it could appear in the time-frequency plane, though more preeminently for HbR than HbO due to physiology. Here we simulated the same protocol with small values $\beta_{\text{HbO}} = 5 \times 10^{-6}$ and $\beta_{\text{HbR}} = -1 \times 10^{-6}$ as illustrated in Fig. I.6. With such a realistic (and weak compared to the previous finger tapping experiment) simulated activation, the time-frequency representation of DOI channels do not display clear response to the paradigm. This may show the limit of amplitude based methods. Therefore, we propose to exploit synchrony to extract this response from the complex wavelet representation.

4.1 Block average and phase-locking in the time-frequency plane

This simulation reveals many of the features that will be used later for estimation: first when looking at Fig. I.6, we observe that the protocol alone emerges at very low frequency in the time frequency plane. When we add the signal to the rest

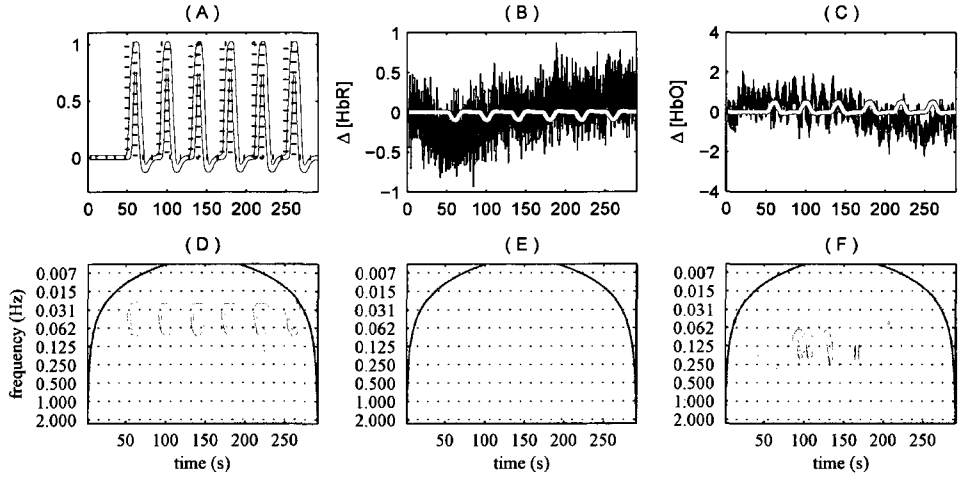


Figure I.6 Simulation of an optode signal. (A): block design stimulation (dashed line) and the hemodynamic response (in red). The HbO signal (B) and HbR signal (C) with the respective simulated activation (in red) added. (D): Wavelet coefficients of the HRF (red line in (A)). (E) and (F): Norm of the wavelet coefficients of the HbR channel and HbO channel respectively. The HbO channel is dominated by physiology.

HbO and HbR traces (Fig. I.6) we observe that the overall map (left columns of Fig. I.6) does not prominently show the emergence of the protocol itself in the absolute values of the wavelet coefficients. This is expected since the added signal is not that strong when compared to the physiology.

As in the usual case, averaging may increase the SNR of the response. This is what is done usually with the epoch time series. As in time, the scalogram can be equivalently averaged over the epochs. This is what is shown in Fig. I.7(A) and Fig. I.7(C) where the averaged power for both channels (HbR and HbO) has been computed. These averages also amount to performing the average in time and subsequently doing the wavelet transform and they just represent what would be found by a standard averaging technique.

Here a surprising observation emerges when looking at the data: the absolute value of the average coefficients is carrying strong components from physiology which can

be seen in both HbR and HbO. In fact, the high power values observed in the HbO panel (Fig. I.7(C)) are the sum of both Mayer waves and the protocol. Thus even filtering out the fast physiology will lead to a biased estimation. This situation is typical of optical experiments, Mayer waves often confound the responses that we are trying to observe because they have support over similar frequencies and have strong amplitudes. On the other hand intuition tells us that the response we are looking for should be phase-locked to the stimulation where Mayer waves are not necessarily locked to the protocol. Thus if we move to the phase-lock measure

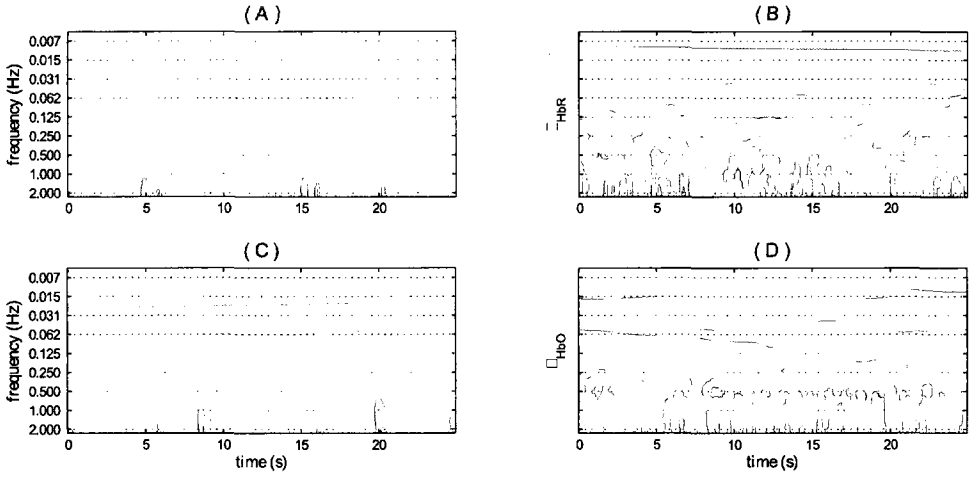


Figure I.7 Wavelet power coefficients averaged over the blocks for HbR (A) and HbO (C). Corresponding phase-lock maps: HbR (B) and HbO (D) . In this case, the averaged power exhibits mostly the activation in the HbO channel whereas HbR channel only shows the evoked response through the phase-lock map.

(Fig. I.7(B,D)), we see a different picture: the frequency region where the protocol is present has strong phase-lock index and this map may provide a way to gate the signal (or filter) in a coherent way to recover the response. Note that here this is true of both HbR and HbO channels where we observe an increase in synchrony in the region where the paradigm has frequency support. High phase-lock values also appear in the averaged map at higher frequencies (presence of "hot spots" around 1 Hz), these are physiological artifacts that exhibit spurious synchronies. One way of removing those amounts to introducing a filter in frequency by selecting

the phase-locked wavelet coefficients up to some frequency threshold above which we know that the hemodynamic response is absent. This is the main observation here: the use of a phase-lock indice is expected to help differentiate better the physiology from the signal seeked. We proceed to quantify this observation by both simulations and verifications below.

4.2 Wavelet coefficients selection and HRF estimation

Given this observation, it becomes interesting to consider the following shrinkage procedure in the hemodynamic response reconstruction:

$$s^*(b) = \frac{1}{k_\psi} \Re \left[\sum_j \mathrm{g}(\rho_s(a_j, b)) \frac{w^{(s)}(a_j, b)}{\sqrt{a_j}} \right], \tag{4.2}$$

that is we weight every contribution of the wavelet coefficient by some function g of the synchrony index $\rho_s(a, b)$ (the translation parameter can be interpreted as time, i.e. $b = t$). The interest in this reconstruction procedure is that the index is purely measuring the instantaneous synchrony with the protocol independently of the strength of the underlying signal thus small signals may be detected more easily with such a procedure. Last but not the least, spurious synchrony may emerge from the cardiac dynamics in a frequency range outside the spectral support of the expected response. We can thus consider a partial summation in equation (4.2) such that we ignore wavelet coefficients at high frequencies (say up to 0.5 Hz):

$$s^*(t) = \frac{1}{k_\psi} \Re \left[\sum_{j \leq j_{\max}} \mathrm{g}(\rho_s(a_j, t)) \frac{w^{(s)}(a_j, t)}{\sqrt{a_j}} \right]. \tag{4.3}$$

Although the proper definition of g is not particularly fundamental, the choice of this function must keep the coherency of the coefficients in the definition of the signal to be reconstructed. Function g may be defined in different ways. Here we

introduce a smooth thresholding of wavelet coefficients,

$$\mathbf{g}(\rho) = \left[\frac{1}{1+e^{-\frac{\rho-\lambda}{\sigma}}} - \frac{1}{1+e^{\frac{\lambda}{\sigma}}}\right]\left[\frac{1}{1+e^{-\frac{1-\lambda}{\sigma}}} - \frac{1}{1+e^{\frac{\lambda}{\sigma}}}\right]^{-1}, \quad \text{with} \quad \sigma = 0.01. \quad (4.4)$$

With this function illustrated on Fig. I.8(A), highest phase-locked coefficients are kept in the reconstruction. This reconstruction is original in two ways. First, it is based on the local phase content of the signal estimated unequivocally by using analytical wavelets. Second, it is used with the continuous wavelet transform of the signal. This last point may be disputable because of the redundancy of the continuous wavelet representation. However, since our procedure is based on the fact that the expected signal must possess this coherent phase information, this procedure seems reasonable. The forthcoming evaluation, either with simulation or real data, will confirm such an assumption.

As defined, this function vanishes for coefficients with phase-lock less than some threshold λ. We could have define a simple step function. It happens that a smooth sigmoid-like function were more appropriate. The parameter σ controls the slope around the threshold λ. In order to estimate the threshold, simulations were performed evaluating the estimation of the β's and their variance by fitting the known response $H(t)$ to the wavelet-based estimations. By performing a set of simulations, the mean and variance of the estimation can be evaluated and an optimal value of λ can be found. In order to set in place this methodology, some points must be addressed. First, we need to evaluate the normalization constant k_ψ. It can be numerically computed by using the theoretical response evoked by the paradigm, $H(t)$. Assuming that the wavelet transform of such a function is exactly invertible (i.e., absence of polynomial drifts), the reconstruction from the time-frequency plane should give it back:

$$H(t) \longrightarrow w^{(H)}(a,b) \longrightarrow H^*(t) = \frac{1}{k_\psi}\,\Re\left[\sum_j \frac{w^{(H)}(a_j,t)}{\sqrt{a_j}}\right] = H(t).$$

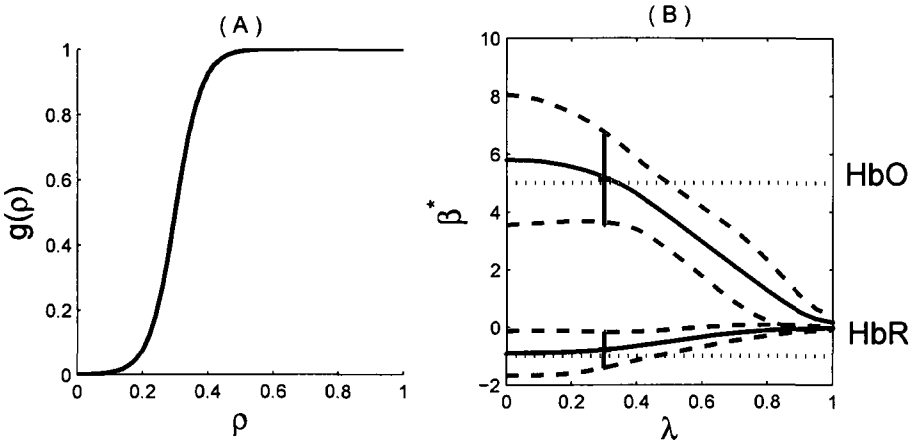


Figure I.8 (A): Cut-off function for keeping wavelet coefficients in terms of the synchrony index. (B): Estimation (and variance) of β in the HbO (red) and HbR (blue) channels in terms of the threshold λ in equation (4.4). $\lambda = 0$ corresponds to the simple average in the time-frequency plane.

Consequently, we have $k_\psi \approx \frac{\max H^*(t)}{\max H(t)}$.

At this point we have the estimated response. We now estimate β by simple regression, i.e. if we wish to get the strength of the evoked response. The point is that our reconstruction being based on the synchronies, the physiology is now small compared to the evoked response if any, and we can write

$$s^*(t) = \beta^* H(t) + \delta$$

This is what is done to get Fig. I.8(B) where we show estimated β^*'s and related errors with respect to the threshold λ.

Some comments are in order. First, the case $\lambda = 0$ corresponds to a simple block averaging (in the wavelet representation) without any phase-locking criteria nor selection. The reconstructed signal is the dots displayed in Fig. I.9. Second, it is clear that phase-locked coefficients are informative with respect to the paradigm since the estimator improves when the selection criteria is introduced. This is

clearly observed in the HbO channel for λ between 0 and 0.3: wavelet coefficient shrinkage eliminates remaining physiological noises. This improvement is more disputable in the case of HbR although the variance of the estimator is a bit reduced. Based on the present simulations, the optimal value of the threshold is set to 0.3. This value is used in the regressions in Fig. I.9 that illustrates well the performance of the wavelet approach based on the phase-lock criteria.

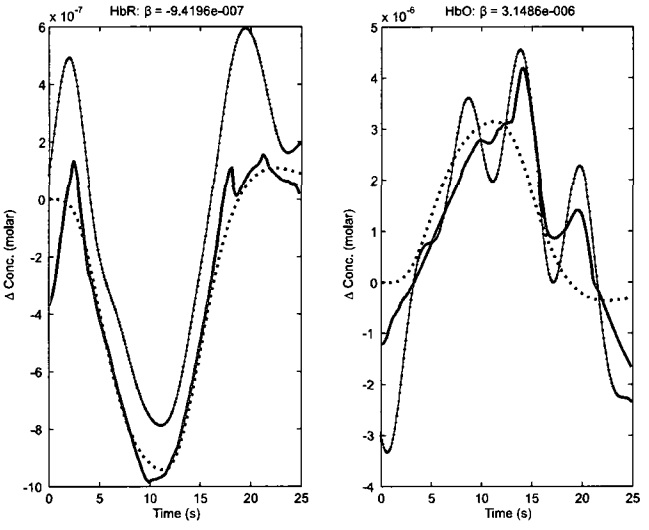


Figure I.9 Estimation of the hemodynamic response by wavelet shrinkage. HbR channel (A) and HbO channel (B). Simple block average (dot lines), synchrony based estimator (solid lines) and true response (dashed lines). The estimated β^* are found equal to -0.910^{-6} and 3.110^{-6} for HbR and HbO respectively.

5 Hemodynamic evoked optical response: real data

Up until now, we considered real data. In the previous section we argued that even with small signals the phase synchrony may contain information that is of interest to detect the response to paradigm. We propose here to provide two explicit examples of its usage.

5.1 Phase-Locking and HRF estimation: the response in a visual experiment

Seven healthy volunteers were recruited for the study, six males and one female, all right handed (mean age: 28, range: 23–38 years) and had no history of any major psychiatric disorder. This study was approved by the institutional review board of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). Written consent was obtained from all subjects prior to the study and subjects received financial compensation after the study. No subject failed to show significant hemodynamic activity and no subject repeated the DOI data acquisition. All subjects were right-eye dominant. The visual task chosen was identical to that of [Smith et al. 2004] where negative BOLD signal was observed and localized by a fMRI study. The participants were seated in front of a computer screen (1074×768 resolution) at a distance of 65 cm. Sources and detectors were positioned over the visual cortex (Fig. I.10) located with the MRI of the subject and on-line calibrated with a neuronavigation tool. This montage defines $N = 24$ optodes as shown on Fig. I.10. The subject had to look at the stimulation on the screen with the dominant eye (the non-dominant eye was blocked by an eye-piece). The stimulus consisted of an up and down moving target changing direction randomly, either in the right side of the screen or in the left side. The subjects were asked to count the number of direction changes. Since the stimulation is block-designed, we computed the synchronization indices and considered the group average over the set of subjects and strength of the stimuli. Plots of Fig. I.11 display the mean synchrony in HbO and HbR measured on all the optodes of the montage. We observe that some optodes, mostly in the inferior occipital region have higher synchrony, especially in the HbR channel, as expected. The two series of experiments (stimuli in the left side and then in the right side of the computer screen) exhibit the same amount of synchrony. This is due to the connectivity between the ipsi and contralateral

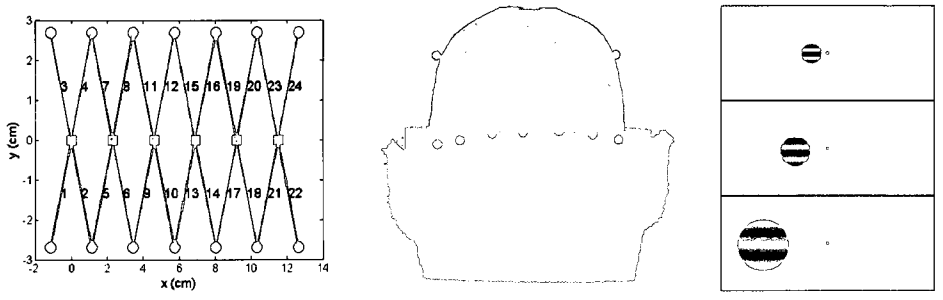


Figure I.10 Optodes configuration (left) registered over the cortex of the subject (middle) and visual stimulation (right).

visual region that balances the activity between the two hemispheres. Also, the charge of the stimuli does not reveal any consequence on the synchrony that occurs independently from the intensity of the response. Optodes 6 (left hemisphere) and 18 (right hemisphere) clearly localize the brain activity in terms of synchrony. This localization is a bit more accurate in the HbR channel than in the HbO channel. The upper occipital synchronies do not show so much contrast between optodes although we observe some asymmetry in HbO in favor of the right hemisphere. In order to see if our reconstruction are coherent, we used synchrony and the wavelet-based estimation of the evoked hemodynamic response at each optode. Then we considered a Principal Component Analysis (PCA) of the resulting signals and focussed on the first component of this expansion. If the method truly finds the response to the protocol, this response should have a shape typical of a hemodynamic response. For each channel (HbR or HbO), let us consider the following SVD decomposition of the estimated signals,

$$S^* = U\,D\,V^t,$$

where the left matrix S^* contains all the time series (as much rows as optodes) obtained from equation (4.3). The size of this matrix is $N \times T_{epoch}$ where T_{epoch} is the length of the epoch over which we estimated the synchronies and the evoked

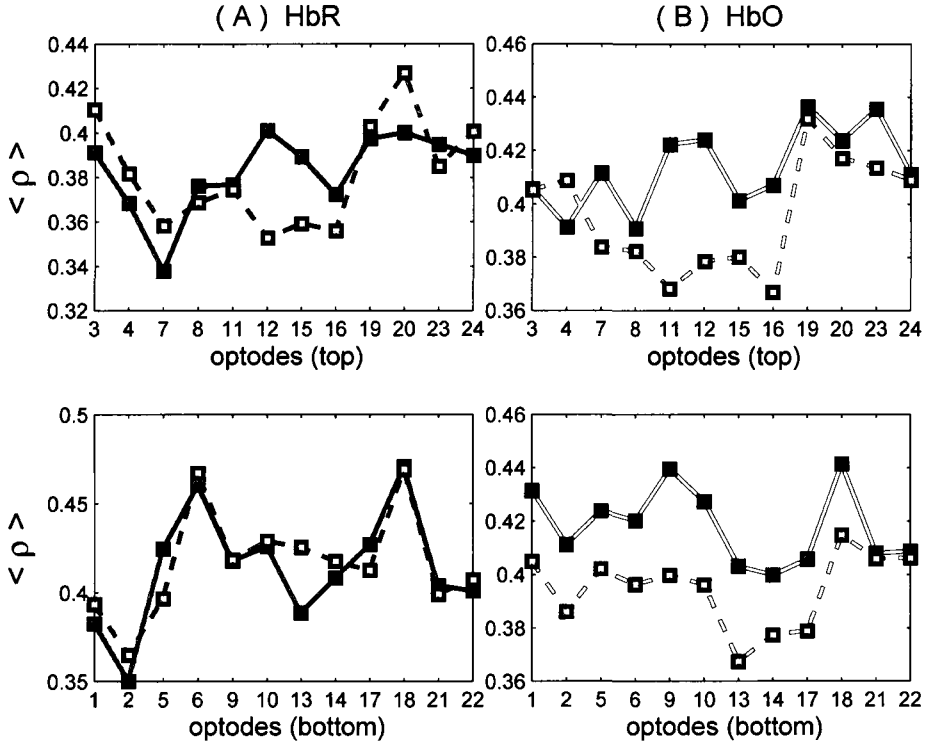


Figure I.11 Block averaged synchronization index per pair number for HbR (left column) and HbO (right column). Results from two experiments are shown in different colors.

response. U and V are orthogonal whereas matrix D is diagonal (decreasing σ_i on the diagonal). If we denote by u_i and v_i the columns of U and V respectively, each row of S^* can be written as

$$s_i^*(t) = \sum_{j=1}^{N} u_{i,j}\sigma_j\, v_j(t).$$

Looking at the principal component amounts to consider the dominant term of the previous expansion

$$s_i^*(t) = \beta_i\, v_1(t) + \cdots$$

where β_i is given by $u_{i,1}\sigma_1$. It is clear from the eigenvalues displayed on the left column of Fig. I.12(A) that either for HbR or HbO, the first component dominates in their respective expansion.

This principal component, $v_1(t)$, shown on Fig. I.12(B) for both channels and both stimulus, deserves some comments. We first note that $v_1(t)$ perfectly agrees in the two types of stimuli (left side or right side of the screen). Second, the HbR channel fits very well with the theoretical BOLD HRF whereas a relatively good agreement only exists for HbO. In particular, the origin of the fast transient present in HbO just at the end of the stimuli (15 s) remains unclear although observable in both stimulus. We note also that this sudden increase in oxyhemoglobin does not manifest in the deoxy channel: This apparent "on/off" effect is significatively present only in the oxy channel. At each optode, the principal components for each channel is weighted by the β_i displayed on the plots of the Fig. I.13. Few points are to be mentioned. First, those amplitudes are founded on the full complex wavelet coefficients and not only with the phase as the synchrony does. Nevertheless, in the HbR channel, we observe an agreement between the optodes with high synchrony shown on Fig. I.11(A) and the amplitude of the response (optode 18 and 6). Second, the HbR channel present undoubtedly a negative response on

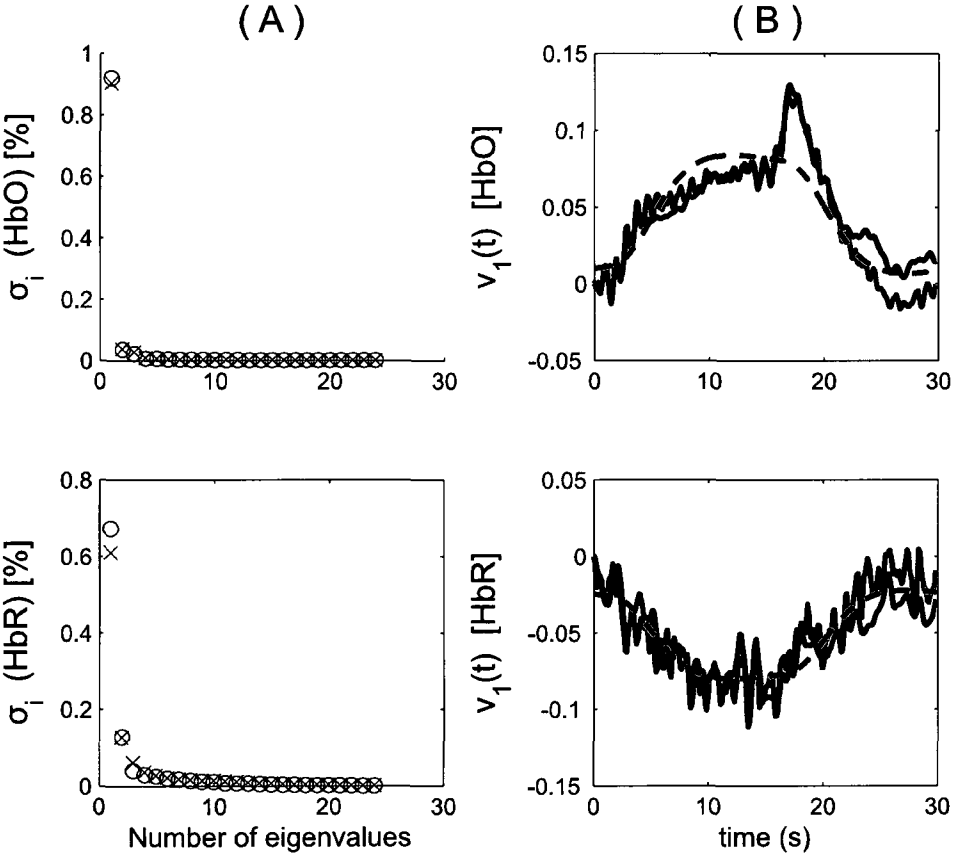


Figure I.12 (A and B): Principal component of the HbO and HbR responses (two experiments: left (green) and right (blue) side stimulus) and theoretical hemodynamic response (dashed lines).

optodes located between 11 and 19. This result confirms a previous study [Dehaes et al. 2007b] but interpretation of this negative BOLD remains unclear although we note that it happens with reduced synchrony.

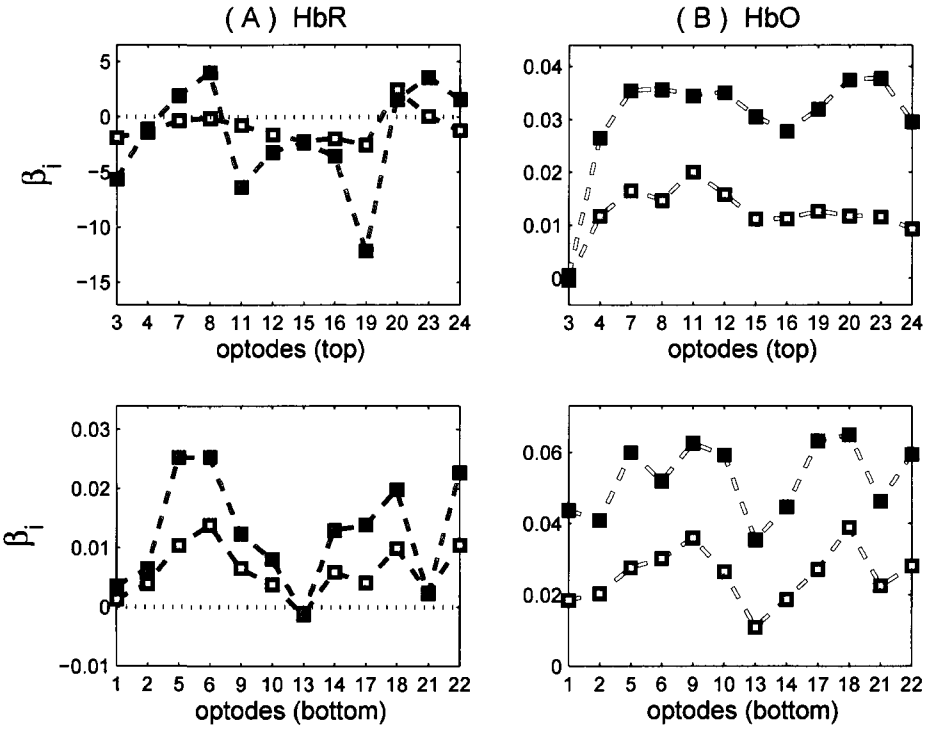


Figure I.13 Weights of the Principal Component Analysis for each optode and HbO (A) and HbR (B) channels. Left stimuli in green, right stimuli in blue.

5.2 Phase-Locking and contrast: a motor task experiment

The second experiment is a finger tapping experiment involving both hands. Here one of the issues found in previous work was the localization of the tapping zone when imaging both sides of the cortex. Typically, finger tapping is going to increase blood flow over the whole cortex and it has been shown before [Boas et al. 2004b] that doing a PCA of the data enables to isolate and better localize the activation. Here we present an approach based on synchrony that will lead to similar results.

The protocol consisted of interlaced right-hand, and left-hand finger tapping (5

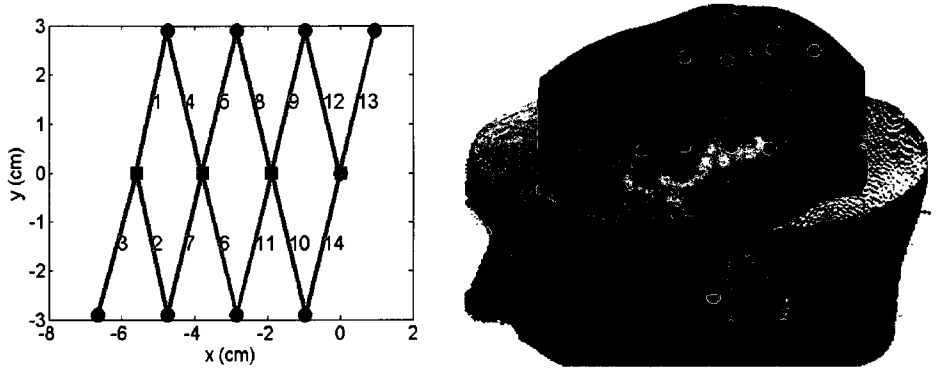


Figure I.14 Optodes configuration for the left side of the head.

taps at 2 Hz) presented randomly at intervals between 15 seconds to 20 seconds. We will refer to left and right stimuli as L5 and R5 respectively. The optodes were positioned on both right and left motor cortex with an identical geometry on each side. The precise distinction between left and right signals can be found by averaging and doing a PCA but here we propose to use synchrony by using the usual synchrony index:

$$\rho_{s_i}^{(C)}(a,b) = \frac{1}{N_{epoch}} \left| \sum_{epoch(C)} \gamma_{a,b}^{s_i} \right|.$$

From the above indices of both side, we can build a contrast function distinguishing right and left activation (independent of the signal strength on each side of the head) as follows:

$$c_{s_i}(a,b) = \rho_{s_i}^{(\mathrm{L5})}(a,b) - \rho_{s_i}^{(\mathrm{R5})}(a,b).$$

These indices are shown in Fig. I.15. We observe that without any filtering or PCA analysis, the synchrony index provide a clear localization and distinction of activation sites. Finally, synchrony-based reconstruction of the hemodynamic responses on selected optodes (the ones that show a contrast between the two conditions) are shown in Fig. I.16. We observe consistency between the HbR contrast and the

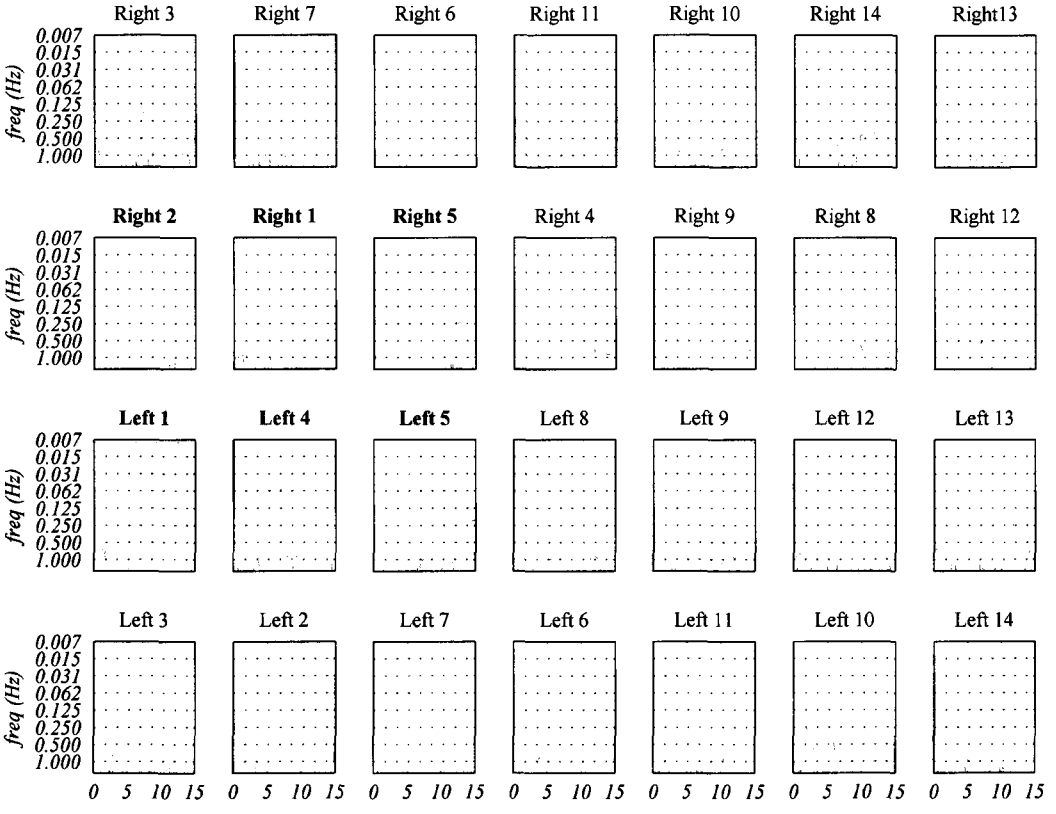


Figure I.15 Top: Map of the synchrony indices for all optodes for the HbR channel (Similar map for the HbO channels does not exhibit such a significative contrast between optodes). We indicate in bold face the most contrasted optodes: they are precisely located over the motor area of the brain's subject.

amplitude of the HbR responses that consistently increase in the ipsilateral side of the stimulation.

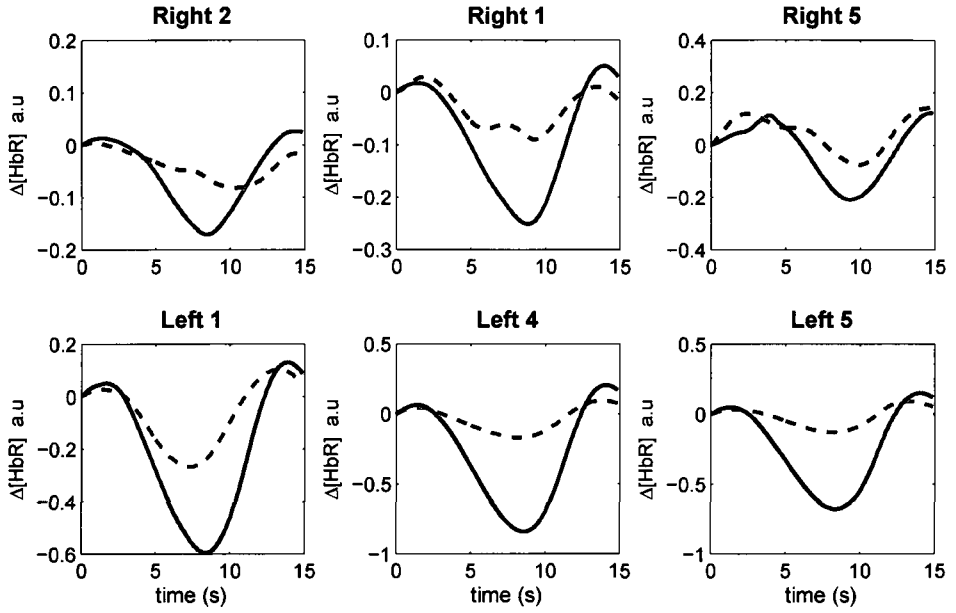


Figure I.16 Synchrony-based reconstructions of the HRF for the HbR channels over the motor area. The solid lines exhibit the dominant response in case of the Left (red) and Right (blue) stimulus.

6 Discussion and conclusion

The present study emphasizes the use of the phase of the complex wavelet coefficients of DOI data, in the detection and estimation of some evoked response to stimuli. Working with periodic block paradigms, the phase allows to point out wavelet coefficients that reproduce the paradigm despite the physiological background. In some respect, our approach mainly relies on the phase resetting synchronization with the periodic stimulus. The case of random event-related stimulus is more challenging but may also take advantage of the phase information of the wavelet representation of the signal.

6.1 Wavelet analysis of random stimulus

Assuming we know the expected hemodynamic response $H(t)$ (from some canonical model as mentioned previously), we cannot apply the previous methodology when this HRF is randomly generated. The methods presented here can still be used as follows: let us write, as usual, the wavelet transform of the signal s as a combination of the hemodynamic response, the physiology (denoted by Θ) and noise ϵ:

$$Ws = \beta W\, H(t) + W\, \Theta(t) + \epsilon.$$

Let us assume we can select wavelet coefficients such that they mostly represent the evoked response with very few contribution from physiology and other background noise. We denote by (a^*, b^*) such a selection of points in the scalogram. We estimate the amplitude of the response, β, with a simple LMS regression over this subset of coefficients by solving

$$\min_{\beta} \sum_{(a^*,b^*)} |w_s(a^*, b^*) - \beta\, w_H(a^*, b^*)|^2,$$

from which the solution is well known

$$\beta^* = (W_H^t\, W_H)^{-1} W_H^t\, W_s.$$

In this expression, W_H and W_s are vectors of selected wavelet coefficients for the HRF and the DOI signal respectively. Let us now precise the selection. The core of this paper demonstrates how discriminate the phase synchrony may be in the characterization of the wavelet coefficients with respect to the paradigm. We propose to select coefficients with high synchrony (greater than 0.9 for instance) provided they also describe the evoked response. This last condition can be implemented since we know the response from the canonical HRF. The selection is thus the

projection of the set of coefficients where synchrony between measurements and stimuli is high, over the dominant wavelet modes of the stimuli. By doing so, we maximize the probability to keep coefficients with a high signal-to-noise ratio.

Preliminary results are shown in Fig. I.17. Simulated DOI data taking the form equation (4.1) with different realistic physiological backgrounds and various response intensities β have been used for evaluating this estimator. We observe that even for weak responses, i.e. small values of β, the proposed method estimates well the intensity of the evoked signal despite the physiological background. We

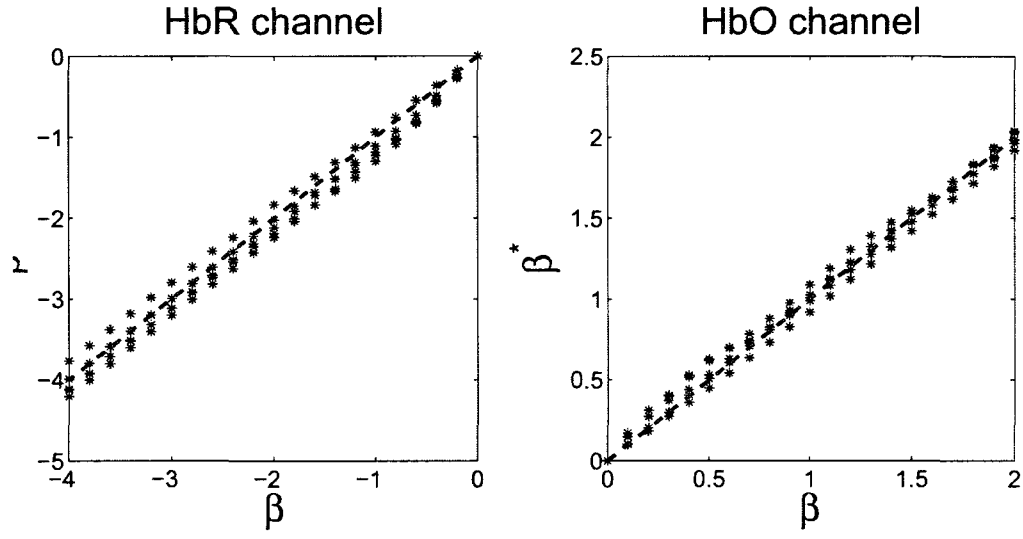


Figure I.17 Estimated β^* in realistic HbR-HbO channels for various intensities (β) of event-related paradigm (each simulation uses different paradigm and different background physiological signal).

hope to elaborate this approach and evaluate its performance on real signals in forthcoming work.

6.2 Conclusion : new perspectives in wavelet analysis of DOI

In this work, we have shown how wavelets, and more precisely analytical complex wavelets can be used to study DOI signals. In particular physiology emerges naturally in the time-frequency plane and can be distinguished more readily than by a standard Fourier analysis. This is very useful since physiology, especially Mayer waves, is one of the main nuisance in diffuse optical imaging. The availability of a tool that can better identify these signals is, in our opinion, an advantage.

Moreover, we developed a new instrument to study neuronal activation: synchrony. Here the ability of analytical wavelets to define an instantaneous phase in a concrete manner opens the door for a new measure: the phase-lock of the signal with itself. The advantage of this measure is that it is naturally expressed and can be used to weight the reconstruction of the hemodynamic response function without the arbitrary recourse to filtering. In a way, it provides a natural, protocol-based, filtering technique.

The methods based on wavelets recover results found by averaging, and get better results when using a synchrony based shrinkage, but they also provide further measures of activation. We have shown that synchrony indices behave similarly to PCA component analysis. Here, one of the advantage is the fact that synchrony is insensitive to signal strength and we have shown that even in the presence of very small activation signal (in simulation) it can recover responses with good accuracy.

Finally, the use of wavelets in general can be of significant benefits: noise in diffuse optical imaging are expected to have $1/f$ behavior and it is known that the wavelet basis whitens such correlated noise. Pushing further, we could use such basis to perform a general linear model as we discussed in the previous section, to recover event-related activations. This will be the subject of further work.

Annexe II

$1/f$ Noise in Diffuse Optical Imaging and Wavelet-Based Response Estimation

Référence : MATTEAU PELLETIER C., DEHAES M., LESAGE F. AND LINA J.-M., $1/f$ *Noise in Diffuse Optical Imaging and Wavelet-Based Response Estimation*, IEEE Trans. Med. Imag., (2008), (accepté).

Cet article a été accepté le 28 juillet 2008 pour publication dans le journal scientifique *IEEE Transactions in Medical Imaging* (`http://www.ieee-tmi.org/`). Il traite de l'estimation de la réponse hémodynamique à partir de données provenant de l'imagerie optique diffuse à l'aide d'une méthode temps-fréquence basée sur les ondelettes. Ces travaux sont en quelque sorte une extension d'une méthode d'estimation précédemment démontrée à partir de données IRMf. En particulier, cette approche est basée sur les propriétés de blanchiment de la *tranformée en ondelettes discrète* qui permet la décorrélation de processus caractérisé par un bruit de type $1/f$. Les auteurs présentent des résultats de simulations de la méthode lorsqu'elle est comparée avec une approche dite de spline-cosinus où le signal est composé d'une HRF simulée et d'un bruit physiologique ajouté. La technique est également confrontée à des données réelles provenant d'une étude en spectroscopie proche infrarouge portant sur le cortex moteur. Ces résultats montrent entre autres la pertinence des modèles bassés sur la tranformée en ondelettes discrètes lorsqu'ils sont comparés aux modèles standards basés sur le GLM. Les auteurs précisent également l'importance liés aux phénomènes physiologiques dans le processus d'estimation de la réponse hémodynamique.

Abstract : In diffuse optical imaging data analysis (DOI), the functional response is contaminated with physiological noise as in functional magnetic resonance imaging (fMRI). In this work we extend a previously proposed method for fMRI to estimate the parameters of a linear model of DOI time series. The regression is performed in the wavelet domain to infer drift coefficients at different scales and to estimate the strength of the hemodynamic response function (HRF). This multiresolution approach benefits from the whitening property of the discrete wavelet transform (DWT), which approximately decorrelates long-memory noise processes. We also show that a more accurate estimation is obtained by removing some regressors correlating with the protocol. Moreover, we observe that this improvement is related to a quantitative measure of $1/f$ noise. The performances of the method are first evaluated against a standard spline-cosine drift approach with simulated HRF and real background physiology. Lastly, the technique is applied to experimental event-related data acquired by near-infrared spectroscopy (NIRS).

Keywords : $1/f$ noise, hemodynamic response function, diffuse optical imaging, discrete wavelets.

1 Introduction

Diffuse optical imaging has emerged as a low-cost, non-invasive method to quantify brain functional activation [Jöbsis 1977, Villringer et al. 1993, Yodh et Chance 1995]. This relatively new technique uses near-infrared spectroscopy to detect local changes in oxy-hemoglobin and deoxy-hemoglobin concentration in biomedical tissue. Interpretation of DOI data relies on a tightly coupled mechanism where increased metabolic demand and associated hemodynamics of cerebral tissue follows neural firing, and therefore changes in optical signal can reflect neurophysiological

activity. The near-infrared spectral range allows in vivo tissue imaging at depths reaching a few centimeters and with better temporal accuracy than the BOLD signal obtained with usual fMRI. In DOI, the increased time resolution and the oxygenated hemoglobin measurements lead to a preeminent physiological noise, another drawback being a reduced spatial resolution due to diffusion.

In fMRI data analysis, linear time-invariant models have been widely used to describe the BOLD response to stimuli and a similar approach has been recently considered in diffuse optical imaging [Meyer 2003],[Cohen-Adad et al. 2007]. The hemodynamic changes are modeled as the convolution of the hemodynamic response function (HRF) and a stimulus function, which is generally a series of boxcar functions that correspond to a given protocol. Although the HRF may vary across different subjects and brain areas, it is considered as a convenient and good approximation provided the inter-stimulus interval does not decrease beyond 2 seconds [Dale et Bucknet 1997]. The currently identified sources of the nuisance fluctuations seen in DOI include cardiac pulsation, respiration [Franceschini et al. 1999] and mean arterial blood pressure variations. The latter interference has several components such as intrinsic blood pressure variation, Mayer waves at around 0.1 Hz [Harscher et al. 2001] and very low frequency oscillations at about 0-0.04 Hz [Obrig et al. 2000]. Moreover, the imaging system itself is likely a source of either $1/f$ noise or thermal white noise [Franceschini et Boas 2004],[Smith et al. 1999]. In its classical form, the most common technique used to recover the functional response is bandpass filtering thus attenuating the low frequency drifts and high frequency physiology. Data is then averaged across trials (block experiments). However, random-event or complex multi-event protocols require other methods such as the general linear model (GLM). More recently, these analysis methods have been refined in order to include the effects of non stationary physiology on the estimators. For example, blind principal component analysis (PCA) based filtering [Zhang et al. 2005a] has been proposed to reduce physiological signal. Separately,

Kolehmainen et al. [Kolehmainen et al. 2003] have developed a method to perform dynamical state space estimation. A quasi-stationary technique is described in Prince et al. [Prince et al. 2003b] by fitting sinusoids amplitudes and phases to model cardiac and respiratory nuisance signal. This work is extended in Diamond et al. [Diamond et al. 2006] where physiological regressors, measured during the experiment, are included in the analysis. This recent work confirms that modeling physiology in the estimation process can be beneficial.

The purpose of this paper is to optimize a wavelet-based estimator for activation estimation in DOI data analysis. We apply the GLM with a discrete wavelet basis and include the large-scale drift functions in the model as regressors. The choice of the basis is motivated by the whitening properties of the discrete wavelet transform (DWT) for the fractional Brownian motion (fBm), which is associated with the $1/f$ spectrum [Flandrin 1992],[Tewfik et Kim 1992]. In fMRI, several authors have observed that BOLD data collected under the null-hypothesis exhibit this spectrum [Fadili et Bullmore 2002],[Zarahn et al. 1997],[Bullmore et al. 2004]. In DOI, although mentions of $1/f$ appear in the literature, no quantitative estimation of its effect has been performed, this is the aim of this work. An overview of wavelet-based techniques for fMRI data analysis can be found in [Van De Ville et al. 2006]. In the following, we model noise as a long-memory process and propose a model selection technique in order to minimize the overlap between the drift subspace and the response function. Simulations are reported here to validate the properties of this estimator and to compare it to a linear spline/periodic basis technique described in [Cohen-Adad et al. 2007]. The spectral properties of oxy- and deoxy-hemoglobin (HbO and HbR) concentrations are investigated separately. In the next section, we review the discrete wavelet notation. In section 3, we describe our mathematical methods and in the following section we present results of simulated responses. Results of testing the method on data acquired from two subjects are presented in section 4.2.

2 Discrete Wavelet Transform

Discrete wavelets are families of basis functions able to sparsely describe signals in the time-frequency plane. The dyadic wavelet transform [Mallat 1998] of a signal $x(t)$ is defined by

$$dx_k^j \stackrel{\text{déf}}{=} \langle x(t), \psi_k^j \rangle = 2^{-j/2} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)\, \psi(2^{-j}t - k)\, \mathrm{d}t \tag{2.1}$$

where the coefficient dx_k^j is the detail coefficient at scale j and position k. The wavelet ψ_k^j can be viewed as an octave band-pass filter in $[-\pi/2^j, -\pi/2^{j+1}] \cup [\pi/2^{j+1}, \pi/2^j]$. The smooth component of the data at scale j is given by

$$ax_k^j \stackrel{\text{déf}}{=} \langle x(t), \varphi_k^j \rangle = 2^{-j/2} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)\, \varphi(2^{-j}t - k)\, \mathrm{d}t \tag{2.2}$$

where the coefficient ax_k^j is the approximation coefficient at scale j and position k. The scaling function φ_k^j is essentially a low-pass filter in the band $]-\pi/2^{j+1}, \pi/2^{j+1}[$. A signal analyzed up to scale J can be exactly reconstructed from its detail coefficients dx_k^j and the remaining approximation coefficient(s) at scale J.

In compact notation, the wavelet transform $\mathcal{W}$ at scale J maps a discrete time signal $x(n)$ to the vector $\mathcal{W}\boldsymbol{x}$ given by

$$\begin{aligned} \mathcal{W}\boldsymbol{x} \stackrel{\text{déf}}{=} \Big[& ax_0^J\, dx_0^J\, dx_1^{J-1} \ldots dx_0^j \ldots dx_{2^{-j}N-1}^j \\ & \ldots dx_0^1 \ldots dx_{2^{-1}N-1}^1 \Big]^T . \end{aligned} \tag{2.3}$$

For the present work the admissibility conditions for the mother wavelet ψ are also strengthened to include at least p vanishing moments so that ψ is orthogonal to any polynomial of degree $p-1$ (blind property). These polynomials are reproduced by the scaling functions, leaving only the relevant fluctuations in the time-frequency

analysis. In practical applications to finite length data (we assume $N = 2^J$ for simplicity), we choose the type of wavelet, its regularity and the method of boundary correction according to our hypothesis of data with by long-memory noise. The power-law spectrum of such time series exhibiting a long-range dependence can be generally written as $S(f)_{|f|\to 0} \sim \sigma^2 c_\gamma / |f|^\gamma$, where σ^2 is the error variance and where c_γ is a dimensionless function of the spectral exponent γ which characterizes the $1/f$ noise (more comprehensive accounts for the problem of regression in the context of self-similar errors can be found in [Beran 1994]). It has been shown that the wavelet coefficients of a long-range $1/f$ process have an autocorrelation function ρ whose magnitude decays as [Wornell 1990](see also [Tewfik et Kim 1992], [Wornell 1996]) :

$$\left|\rho_{j,j'}^{k,k'}\right|_{2^j k - 2^{j'} k' \to \infty} \sim \mathcal{O}\left(\left|2^j k - 2^{j'} k'\right|^{\gamma - 1 - 2p}\right). \tag{2.4}$$

Therefore, for $-1 < \gamma < 1$, the intercoefficient correlations, both within and between scales can then be neglected for any wavelet with sufficient number of vanishing moments ($p \geq 1$). However, when dealing with finite time series, increasing the regularity of the wavelet may provoke boundary effects and a compromise has to be negotiated in choosing a reasonable degree. In the following, we have used a Daubechies wavelet with four vanishing moments. Daubechies wavelets are the most compactly supported orthogonal wavelet for any number of vanishing moments, hence it mitigates the extent of intercoefficient correlations introduced by periodic boundary correction. Also, the number of vanishing moments ensures a rapid decay of the autocorrelation function magnitude for $1/f$ process.

3 Methods

All DOI data collected from a CW NIR commercial system (Techen CW5) are preprocessed to obtain a concentration measure from raw photon fluence signals. The optical probes (laser sources and detectors) are positioned on the scalp of the subjects and closest source-detector (optode) pairs are kept for analysis. Since the emitting source modulates the incoming signal to allow simultaneous acquisitions for both wavelengths $\lambda_1 = 690$ nm and $\lambda_2 = 830$ nm, it is further demodulated and downsampled at 10 Hz. The photon fluence Φ at wavelength λ_i is then converted to a variation in optical density ΔOD through the Beer-Lambert law

$$\Delta OD(t, \lambda_i) = -\ln\left(\frac{\Phi(t, \lambda_i)}{\Phi_0(t, \lambda_i)}\right). \tag{3.1}$$

The next step is to translate the ΔOD measures to concentration changes by using the extinction coefficients ε of both chromophores :

$$\begin{bmatrix} \Delta C_{\mathrm{HbO}}(t) \\ \Delta C_{\mathrm{HbR}}(t) \end{bmatrix} \propto \begin{bmatrix} \varepsilon^{\lambda_1}_{\mathrm{HbO}} & \varepsilon^{\lambda_1}_{\mathrm{HbR}} \\ \varepsilon^{\lambda_2}_{\mathrm{HbO}} & \varepsilon^{\lambda_2}_{\mathrm{HbR}} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta OD(t, \lambda_1) \\ \Delta OD(t, \lambda_2) \end{bmatrix}. \tag{3.2}$$

Altough not applicable to tomographic imaging, the Beer-Lamber law is extensively used in the literature. Each change in concentration is computed for selected optode pairs and will be modeled in the definition of the general linear model in the next section. When doing tomographic reconstructions, this choice can be justified if we use a linear framework, such as the Rytov or Born approximation. In the latter case, signals are additive and we can assume that physiology will be simple added to the signal. This is no longer true when using non linear reconstruction schemes.

3.1 General linear model

Let $x(t)$ be a signal representing the experimental paradigm and defined as the convolution of a canonical HRF $h(t)$ with a protocol $s(t)$, that is $x(t) \stackrel{\text{déf}}{=} (h * s)(t)$. The measured time series y_m representing either oxy- or deoxy-hemoglobin concentration at the mth source-detector pair can be modeled as the sum of the response to the stimulus with a noise $u_m(t)$:

$$y_m(t) = \beta_m x(t) + u_m(t), \quad \text{for } m \in [1, \ldots, M] \tag{3.3}$$

where β_m is a scalar representing the strength of the hemodynamic response. The noise model can be further expanded into a large-scale deterministic drift θ_m and a serially-correlated error ν_m

$$y_m(t) = \beta_m x(t) + \theta_m(t) + \nu_m(t). \tag{3.4}$$

In the following we drop the m subscript for ease of readability. The discrete wavelet transform $\mathcal{W}$ is then applied on both sides of (3.4) to give

$$\mathcal{W}\boldsymbol{y} = \beta\,\mathcal{W}\boldsymbol{x} + \mathcal{W}\boldsymbol{\theta} + \mathcal{W}\boldsymbol{\nu}, \tag{3.5}$$

where $\mathcal{W}\boldsymbol{x}$ is assumed to be known. It is possible to introduce other regressors in the model such as the blood pressure or cardiac pulsation if corresponding auxiliary signals are measured during the acquisition [Diamond et al. 2006]. The complexity of the drift can be limited by assuming that fine scale coefficients $d\theta_k^j$, $1 \leq j \leq J_0 - 1$ are zero, so that $\boldsymbol{\theta}$ only describes physiological low-frequency drifts with $d\theta_k^j$, $J_0 \leq j \leq J$. Let $n_0 = 2^{-J_0+1}N$ be the number of coefficients representing the drift. The scale J_0 solely characterizes the complexity of the drift, which is described by

a combination of large scale wavelets with the scaling function

$$\theta(t) = a\theta_0^J \, \varphi_0^J(t) + \sum_{j=J_0}^{J} \sum_{k=0}^{2^{-j}N-1} d\theta_k^j \, \psi_k^j(t). \tag{3.6}$$

Following [Meyer 2003], equation (3.5) can be written as a standard regression model :

$$\mathcal{W}\boldsymbol{y} = A\boldsymbol{\xi} + \mathcal{W}\boldsymbol{\nu}, \tag{3.7}$$

where the vector of unknown parameters $\boldsymbol{\xi}$ is defined by

$$\boldsymbol{\xi} \overset{\text{déf}}{=} \left[a\theta_0^J \, d\theta_0^J \, \ldots \, d\theta_{2^{-J_0}N-1}^{J_0} \, \beta \right]^T \tag{3.8}$$

and the $N \times (n_0 + 1)$ matrix A is given by

$$A \overset{\text{déf}}{=} \begin{bmatrix} 1 & & & 0 & ax_0^J \\ & 1 & & 0 & dx_0^J \\ & & \ddots & \vdots & \vdots \\ & & & 1 \; 0 & dx_{2^{-J_0}N-2}^{J_0} \\ & & & 1 & dx_{2^{-J_0}N-1}^{J_0} \\ & & & 0 & dx_0^{J_0-1} \\ & & & \vdots & \vdots \\ & & & 0 & dx_{2^{-1}N-1}^{1} \end{bmatrix}. \tag{3.9}$$

The maximum likelihood (ML) estimate of $\hat{\xi}$ is given by

$$\widehat{\boldsymbol{\xi}}_{\text{ML}} = \left(A^T \Sigma^{-1} A\right)^{-1} A^T \Sigma^{-1} \mathcal{W}\boldsymbol{y}, \tag{3.10}$$

where Σ is the covariance matrix of the noise. The ML estimators provide an alternative approach to estimation of long-memory errors and have been developed in the wavelet domain by several authors (see [Wornell 1996] for review). The

algorithm for the combined ML estimation of both matrix Σ and the linear model parameter vector $\boldsymbol{\xi}$ by mean of the spectral exponent γ is discussed in section 3.3.

3.2 Model Selection

The parameters selection method presented here provides an additional way of improving the efficiency of the estimator as compared to [Meyer 2003]. We first note that the drift $\boldsymbol{\theta}$ is not orthogonal to the estimated response, hence the overlap between the subspaces can deteriorate the performance of the estimator. In particular, having too many basis functions increases the variance repartition on a large number of regressors. One method for studying this intersection of functional spaces is to compute the correlation coefficients between the drift functions and the stimulus function $x(t)$. A proposed filtering method to control the degeneracy is to remove the drift functions that have a strong correlation with the stimulus [Cohen-Adad et al. 2007]. In the case of discrete wavelet basis, we can compute the correlation coefficient of each wavelet atom ψ_k^j with $x(t)$ assuming that both functions have been normalized prior to the computation. When using random protocols, we expect the atoms producing large correlations to be distributed through several scales and positions rather than at a single characteristic scale. The correlation threshold above which drifts are discarded can be arbitrary fixed. Once the threshold value has been chosen, the columns of the design matrix A corresponding to L wavelet atoms to discard from the drift are removed, giving the reduced matrix B of size $N \times (n_0 + 1 - L)$. The vector $\widehat{\boldsymbol{\xi}'}$ of length $(n_0 + 1 - L)$ is obtained by substituting matrix B in (3.10) such that

$$\widehat{\boldsymbol{\xi}'} = \left(B^T \Sigma^{-1} B\right)^{-1} B^T \Sigma^{-1} \mathcal{W} \boldsymbol{y}. \tag{3.11}$$

The estimate $\widehat{\boldsymbol{\xi}}$ is then recovered by zero-padding at all indexes where the drift is assumed to be zero.

The selection of the scale J_0 that characterizes the number of degrees of freedom of the drift also has a profound effect on estimation of β. While several model selection criteria have been developed [McQuarrie et Tsai 1998], they all use the mean squared error (MSE) to measure the quality of the fit. In this paper, we select the values of J_0 and the correlation threshold using the t-values for $\hat{\beta}$, based on several simulations of the null hypothesis (rest) condition. We also investigated the minimum description length (MDL) criterion as a global test (see section 4.1).

3.3 Noise Parameter Estimation

In the wavelet domain, it is assumed that the error terms are not correlated across time because the wavelet coefficients of a $1/f$ process at scale j are a set of stationary independent identically distributed variables with zero mean and S_{d_j} variance [Flandrin 1992],[Tewfik et Kim 1992]. The matrix Σ can be approximately diagonalized by the DWT with the same vector structure than $\mathcal{W}\boldsymbol{x}$ in equation (2.3) and take the form

$$\Sigma = \text{diag}\left\{S_{a_J}, S_{d_J}, \ldots, (S_{d_2}, \ldots, S_{d_2}), (S_{d_1}, \ldots, S_{d_1})\right\}, \tag{3.12}$$

where S_{a_J} and S_{d_j}, $j \in [1, 2, \ldots, J]$, are the variances of the approximation and wavelet coefficients as defined below. The assumption that off-diagonal elements of Σ be zero is a reasonable one, given the Karhunen-Loève-type properties of the DWT applied to a $1/f$ process [Wornell 1990]. A preliminary hypothesis would be to assume that the variances of the noise at different scales are equal. Thus, the error covariance matrix is the identity matrix and this first estimation scheme is an ordinary least squares (OLS) analysis.

However, the variances of the noise at different scales may be quite different. We used the wavelet-generalized least squares (WLS) algorithm developed in [Fadili et Bullmore 2002] to approximate the maximum likelihood estimator of both model and noise parameters. The variances of the detail coefficients at scale j and the approximation at scale J are given by

$$S_{d_j} = \frac{2^j}{2\pi}\int_{-\infty}^{+\infty}\frac{\sigma^2 c_\gamma}{\omega^\gamma}\left|\mathcal{F}\{\psi\}(2^j\omega)\right|^2 \mathrm{d}\omega, \tag{3.13}$$

$$S_{a_J} = \frac{2^J}{2\pi}\int_{-\infty}^{+\infty}\frac{\sigma^2 c_\gamma}{\omega^\gamma}\left|\mathcal{F}\{\varphi\}(2^J\omega)\right|^2 \mathrm{d}\omega, \tag{3.14}$$

where $\mathcal{F}$ is the Fourier transform of the wavelet ψ and the scaling φ functions. When the wavelet and scaling functions are approximated with an ideal bandpass filter and an ideal low-pass filter, respectively, equations (3.13) and (3.14) simplify to

$$\begin{aligned} S_{d_j} &\approx \frac{2^{j+1}}{(2\pi)^\gamma}\int_{2^{-(j+1)}}^{2^{-j}}\frac{\sigma^2 c_\gamma}{f^\gamma}\,\mathrm{d}f \quad \text{for } j\in\{1,\ldots,J\},\\ S_{a_J} &\approx \frac{2^{J+1}}{(2\pi)^\gamma}\int_{\epsilon}^{2^{-(J+1)}}\frac{\sigma^2 c_\gamma}{f^\gamma}\,\mathrm{d}f. \end{aligned}$$

The regularization coefficient ϵ is chosen with respect to the γ value and goes to zero when $-1<\gamma<1$. Numerically, we fix ϵ to an arbitrary small value to ensure that γ converges in the defined range. Integration of above quantities gives the following expressions for $-1<\gamma<1$

$$\begin{aligned} S_{d_j} &\approx \frac{\sigma^2 c_\gamma (2^j)^\gamma}{(2\pi)^\gamma[1-\gamma]}[2-2^\gamma] \stackrel{\text{déf}}{=} \sigma^2 R_{d_j}(\gamma)\\ S_{a_J} &\approx \frac{\sigma^2 c_\gamma (2^{J+1})^\gamma\left(\epsilon^\gamma - 2^{(J+1)-\gamma(J+1)}\epsilon\right)}{(2\pi)^\gamma[1-\gamma]\epsilon^\gamma} \stackrel{\text{déf}}{=} \sigma^2 R_{a_J}(\gamma). \end{aligned}$$

The likelihood function for the model is given by

$$L(\lambda) = \frac{|\Sigma^{-1}|}{(2\pi)^{N/2}} \exp\left(-\frac{(\mathcal{W}\boldsymbol{\nu})^T \Sigma^{-1} (\mathcal{W}\boldsymbol{\nu})}{2}\right) \tag{3.15}$$

where $\lambda \equiv (\beta, \gamma, \sigma^2)$ and the residual error $\mathcal{W}\boldsymbol{\nu}$ can be isolated from (3.5). Taking the logarithm and rearranging expression (3.15) we obtain the log-likelihood function

$$\begin{aligned} LL(\lambda) \;=\; & -\frac{1}{2}\Bigg[N\log(2\pi\sigma^2) + \log(R_{a_J}(\gamma)) \\ & + \sum_j (N/2^j)\log(R_{d_j}(\gamma))\Bigg] \\ & - \frac{1}{2\sigma^2}\Bigg[\frac{\left(ay_0^J - ax_0^J\beta - a\theta_0^J\right)^2}{R_{a_J}(\gamma)} \\ & + \sum_{j,k} \frac{\left(dy_k^j - \beta dx_k^j - a\theta_k^j\right)^2}{R_{d_j}(\gamma)}\Bigg], \end{aligned} \tag{3.16}$$

where $R_{d_j}(\gamma)$ and $R_{a_J}(\gamma)$ are defined above. The ML parameter estimates are those that maximize the log-likelihood, i.e., $\hat{\lambda}_{\mathrm{ML}} = \mathrm{argmax}_\lambda LL(\lambda)$. In the following we assume that c_γ is constant. The steps of the WLS algorithm are as follows :

1. Initialize the estimate $\widehat{\boldsymbol{\xi}'}$ by an OLS fit of the regression model (3.11) in the wavelet domain.

2. Define c_γ and regularization parameter ϵ.

3. Let $dr_k^j \stackrel{\text{déf}}{=} dy_k^j - \hat{\beta} dx_k^j - d\theta_k^j$ be the detail residuals at scale j and position k, and $ar_0^J \stackrel{\text{déf}}{=} ay_0^J - \hat{\beta} ax_0^J - a\theta_0^J$ be the approximation residual at scale J. Differenciating equation (3.16) with respect to σ^2 gives directly the ML

estimate of the residual variance

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{N}\left[\frac{(ar_0^J)^2}{R_{a_J}(\gamma)} + \sum_{j,k}\frac{(dr_k^j)^2}{R_{d_j}(\gamma)}\right]. \tag{3.17}$$

4. The spectral exponent γ is estimated by using $\hat{\sigma}^2$ in Eq. (3.16) and numerically maximising $LL(\hat{\lambda})$ where $\hat{\lambda} \equiv (\hat{\beta}, \gamma, \hat{\sigma}^2)$, with respect to γ. An appropriate initial interval is $-1 < \gamma < 1$.

5. Substitute the estimates of S_{d_j} and S_{a_J} in Σ and estimate $\widehat{\boldsymbol{\xi}'}$ using (3.11).

6. Go to step 3 and iterate to find stable parameter estimates.

Typically the algorithm requires three iterations or less until the change in successive parameter estimates is less than 0.1%.

4 Experiments

4.1 Simulated evoked response

In this section, we present the results of simulation studies used to compare the wavelet least squares (WLS) and the ordinary least squares (OLS) to a linear approach that modeled the instrument and physiological drifts as a sum of polynomial and periodic sine functions (COS). This latter approach is fully described in [Cohen-Adad et al. 2007]. Realistic simulations are performed by adding optical data measured at rest to a deterministic evoked response of fixed strength β.

Baseline DOI data were collected over the motor area of 3 subjects. Data from 14 source-detector pairs positioned as shown in Fig. II.4(a) were included in the analysis and we computed the estimate $\widehat{\boldsymbol{\xi}}$ with 10 distinct random stimuli for each

channel. The stimulus paradigm followed an event-related design with a uniformly distributed 4 to 20 seconds interstimulus interval over the 6.8 minute runs. Each stimulus time series was composed of alternating segments of 1 and 0. Each segment of 1 lasted for 2 seconds. We used the model of canonical HRF provided by the SPM package [Friston et al. 1994] with small values $\beta_{\mathrm{HbO}} = 1 \times 10^{-6}$ and $\beta_{\mathrm{HbR}} = -2 \times 10^{-7}$. In the following, the presented results are equally averaged over all channels, stimuli and subjects.

We first investigated the t-values for the regressor of interest of both wavelet-based estimators as a function of the drift parameter J_0. Since we are interested in detecting activation, we define the null hypothesis as $\beta = 0$ and test its rejection with the statistic

$$t_d = \frac{\hat{\beta}}{s} \tag{4.1}$$

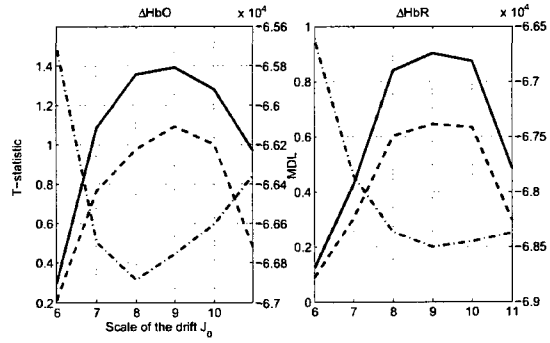


Figure II.1 Selection of the optimal drift parameter J_0. Left y-axis label : average t-statistic for wavelet-generalized least squares (WLS, solid line) and ordinary least squares (OLS, dotted line). Right y-axis label : MDL value (dash-dotted line). Left panel : ΔC_{HbO} concentration. Right panel : ΔC_{HbR} concentration.

where s^2 is the estimate of the variance of the parameter estimates. Under the assumption of colored noise, the covariance matrix of the residual error is included in the χ^2-distributed measure $s^2_{WLS} = (A^T \Sigma^{-1} A)^{-1} \hat{\sigma}^2$. If we assume that the noise is i.i.d., although it is not, then $\hat{\beta}$ is still an unbiased estimate of β. However, $s^2_{OLS} = (A^T A)^{-1} A^T \Sigma A (A^T A)^{-1} \hat{\sigma}^2$ which is not equal to $(A^T A)^{-1} \hat{\sigma}^2$. Fig. II.1

illustrates the principle of selection of the scale of the drift for a fixed correlation threshold of 1.0. The efficiency of the method varies greatly depending on the number of degrees of freedom $n_0 = 2^{-J_0+1}N$ of the baseline drift. The maximum of the criterion is reached for $J_0 = 9$ for both ΔC_{HbO} and ΔC_{HbR} measurements. We also observe that higher scores are obtained with the WLS estimate, hence indicating a higher probability of detecting activation which is consistent with the simulated HRF response. As the scale of the drift becomes finer, both estimation schemes will start tracking the variations in the signal due to the evoked response and will result in an overly great variance.

The model order selection problem can also be solved using popular models such as the Akaike's information criterion (AIC) and Schwartz information criterion (SIC), both used for the original wavelet-based detrending of fMRI time series[Meyer 2003]. However, it has been observed that even the improved versions of those criteria tend to give an over-fitted model for DOI signal because of the large number of data samples[Jang et al. 2008]. The minimum description length (MDL) principle, that leads to the shortest code length in compression and denoising, gives a better tendency. The criterion based on MDL for defining the complexity of the drift is given as [Jang et al. 2008]

$$MDL = \frac{N}{2}\log_2 \hat{\sigma}^2 + \frac{1}{2}n_0 log_2 N + (-n_0 \log_2 P(n_0)) \tag{4.2}$$

where $P(n_0)$ denotes the prior distribution of the coefficients of the drift in the wavelet domain. The following universal prior for integers has been proposed to impose the characteristic of the trending signal:

$$P(n) = 2^{-L^0(n)}, L^0(n) = \log_2^* n + \log_2 c, \tag{4.3}$$

where $c \approx 2.865064$ and $\log_2^* n = \log_2 n + \log_2(\log_2 n) + ...$ The previous sum

Tableau II.1 T-statistic of wls, ols and cos estimators for ΔC_{HbO} and ΔC_{HbR} concentration signals .

	ΔC_{HbO}		ΔC_{HbR}	
Correlation threshold	WLS	OLS	WLS	OLS
0.36	1.390	1.092	0.873	0.633
0.32	1.433	1.248	0.811	0.686
0.28	1.380	1.147	0.763	0.651
0.24	1.304	1.085	0.632	0.650
0.20	1.185	0.898	0.496	0.569
0.16	1.118	0.875	0.397	0.529
	COS		COS	
-	4.686		1.964	

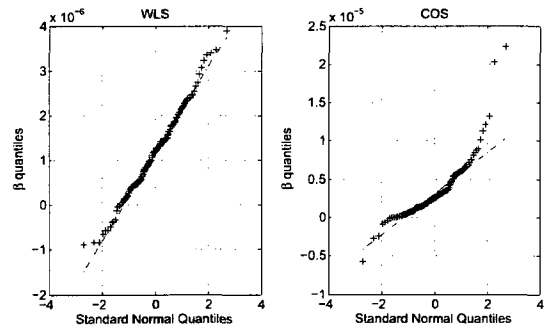


Figure II.2 Normal quantile plots of model parameter estimated by (left) WLS and (right) COS. In both panels, the dash-dotted line is the line of identity.

involves only the non-negative terms. The minimum of the criterion, also shown in Fig. II.1, mostly agree with the t-statistics, altough the selected scale for ΔC_{HbO} is one scale finer.

The overall performance of all three methods can be compared with statistical inference for the regressor of interest. These results are summarized in Table. II.1, which shows the average t-values as a function of the correlation threshold, in the case of OLS and WLS, and the corresponding results for the COS approach. The highest threshold value corresponds to the case where all the wavelet atoms located between the coarsest scale J and the optimal scale $J_0 = 9$ are included in the regression for any simulated stimulus. The WLS scheme outperforms the OLS for all the threshold values in the ΔC_{HbO} case, reaching a maximum for a few wavelet atoms discarded, while no correlated drifts must be removed for the ΔC_{HbR} signal. The aboved analysis assumed temporally uncorrelated noise. However, it is well know that the GLM estimator tends to underestimate the error variance when the residual error presents a nonnegligible serial consequence. As a consequence, the t-statistics of the COS estimator is overestimated and cannot be compared with the other methods. As shown in Fig. II.2, the COS estimates are clearly not standard Normal, contrary to the WLS. To assess the performance of the estimators in terms of type I error control, we simulated a set of data in which the response amplitude was set to zero. We fixed the drift complexity to $J_0 = 9$ and the correlation threshold to 0.32.

Tableau II.2 Bias and standard deviation of $\hat{\beta}$ for WLS, OLS and COS estimators (all values are $\times 10^{-7}$).

	ΔC_{HbO}		ΔC_{HbR}	
	Bias	Standard dev.	Bias	Standard dev.
COS	13.0	28.8	-0.101	13.3
OLS	-5.93	20.2	1.86	9.94
WLS	-1.59	18.0	0.533	8.83

We then tested the null hypothesis $H_0 : \beta = 0$ over a range of critical values of

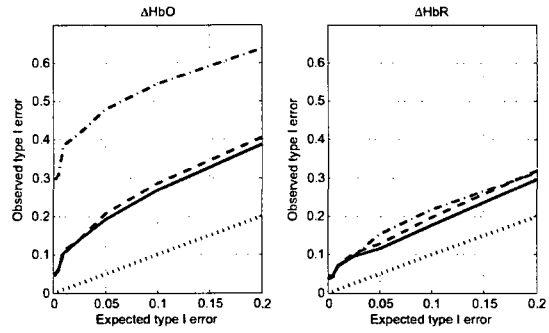


Figure II.3 Type I error calibration curve for WLS (solid line), OLS (dashed line) and COS (dash-dotted line). In all panels the dotted line is the line of identity.

the standard Normal distribution corresponding to probabilities of type I error α in the range [0,0.2]. The calibration curve is indicated by the observed number of positive tests (over $K = 420$ realizations) being equal to the expected number $= \alpha K$. As shown in Fig. II.3, type I error control by WLS outperforms the COS approach in the case of HbO while it is slightly better in the HbR case.

The performance of the OLS estimator is intermediate. However, even WLS yields more false positive (type I error) than expected, which indicates that its variance might also be underestimated. For ΔC_{HbR} time series, the performance of all methods is comparable at low probability threshold values, and greater than for ΔC_{HbO}. The overall performance of WLS and OLS provides circumstancial support for $1/f$ power law noise model for DOI although the type I error calibration curves provided by the WLS estimator reveals that this model is evidently an approximation. Table II.2 shows the mean errors with their standard deviations across all datasets. In these simulations, there is a slight difference between COS and WLS in terms of empirical bias but a significant reduction of the standard deviation. Altough all methods are more efficient for ΔC_{HbR}, there was not a great deal of difference between them. The data suggest a different correlation structure between HbO and HbR.

Beside the estimation of the strength of activation, the algorithm WLS also esti-

mates the spectral exponent γ (step 4 of WLS algorithm). Based on rest data for 3 subjects and 14 optode pairs, the averaged spectral exponents describing the long memory noise in NIRS data are shown in Table II.3. The much greater spectral exponent for HbO is likely to benefit from the whitening effect of the DWT, as opposed to the HbR case where the null value (i.e. white noise) is inside the standard deviation range of the γ estimate.

Tableau II.3 Mean and standard deviation of the spectral exponent γ for HbO and HbR.

	HbO	HbR
Mean	0.704	0.258
Standard deviation	0.422	0.300

Tableau II.4 T-statistics from subject 3 measured during an event-related motor experiment.

	ΔC_{HbO}		ΔC_{HbR}	
Optode pair	WLS	COS	WLS	COS
8	0.134	-2.031	-3.432	-3.870
9	0.397	-1.856	-2.457	-3.231
11	1.079	1.061	-11.520	-13.180
12	0.530	-5.370	-5.731	-10.367
13	1.176	8.960	-10.375	-23.344

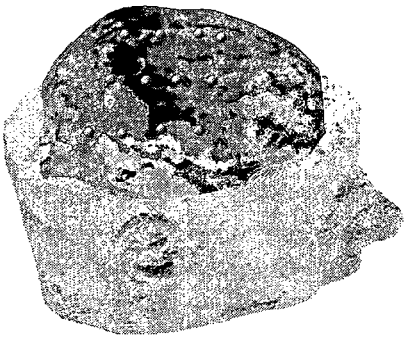
We speculate that this larger value for HbO originates from increased physiology in that signal. It is known that the HbO signal is more contaminated by colored noise (i.e. Mayer waves) than HbR.

These empirical findings stand in favor of the presented method as a more efficient estimator for DOI data contamined with $1/f$ noise, in particular the HbO concentration. It could be argued that the desirable characteristics of the WLS estimator will be compromised if the wavelet expansion of the input signal does not have ideal whitening properties, at least because of artifactual inter-coefficient correlations introduced by boundary correction. However, the performance of the estimator is

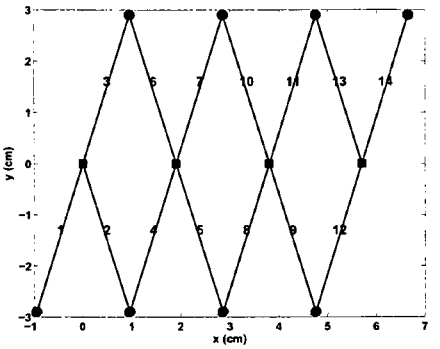
comparable to spline/cosine basis methods when the physiology does not exhibit such long-memory structure. Accordingly to [Patel et al. 2006], the WLS algorithm based on wavelet packets could improve the specificity since it provides a better frequency resolution and further decorrelates the long memory noise.

4.2 Experimental DOI data

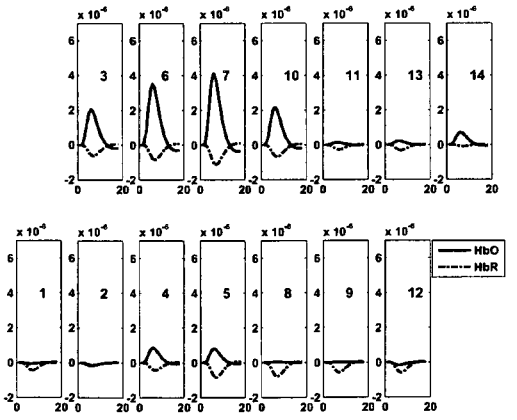
We illustrate here the principle of the algorithm with DOI data related with motor area activation. The study involved three subjects who were asked to perform a left hand finger movement (2 sec) following a short audio stimulus. The optode pairs were positioned as shown in Fig. II.4(b). Each stimulus time series was composed of 80 segments with a uniformly distributed 4 to 20 sec interstimulus interval over the 13.6 minute runs. The data was processed by the WLS and COS algorithms. The three subjects demonstrated increases in the oxy-hemoglobin concentration and much smaller decreases in the deoxy-hemoglobin case in all channels over the motor area, as showed in Fig. II.4(c) for subject 2. The displayed results are obtained by multiplying the estimated strength $\hat{\beta}$ with the canonical hemodynamic response function. Individual variations were observed in the site of maximum response across subjects but not across methods as the mean response was generally high with this motor experiment. The same subject demonstrated localized activation over the motor area but much less response in peripheral areas. As shown in table II.4, the t-values obtained with WLS for HbO at optode pairs 8, 9 and 12 indicate a positive estimate whereas COS leads to a negative one. The positive value is consistent with the DOI literature for oxy-hemoglobin. Other optode pairs such as 11 gave similar strength of response for all estimators.



(a) Coregistration of light sources (spheres in the middle row) and detectors using a neuronavigation system (Brainsight, Rogue-Research Inc.). Note that a Brodmann atlas overlays an interpolated surface of the brain of the subject (subject 2 in this case) to ensure the localization of the activated area (motor cortex).



(b) Optode pairs configuration used for the experimental acquisition. Square markers represent sources whereas circle markers represent detectors. Thin lines show the selected channels.



(c) Hemodynamic concentration changes of all optode pairs for subject 2 (arbitrary units).

Figure II.4 Spatial mapping of estimated β for each optode pair. Note that for (c), HbO (solid lines) and HbR (dash-dotted lines) concentration changes are in agreement with biomechanical models of the hemodynamic response [Buxton et al. 1998], [Mandeville et al. 1999].

5 Conclusion

This paper has addressed the problems of characterizing the $1/f$ noise and estimating the strength of hemodynamic response in diffuse optical imaging. Our methods first differs from the original DWT approach in that we use a filtering method to control the degeneracy of the regression. We also included the physiological drift as part of our model which is distinct from the previous WLS estimator and from a recent work based on continuous wavelet technique [Lina et al. 2008]. Analysis performed on experimental DOI data provided us with a quantitative measure of the $1/f$ noise for HbO and HbR concentration measurements. These results reflect the observations made on the performance of WLS as compared to another GLM-based estimator. On their own, the present methods do not include physiological modeling. The ability to separate measured signals into physiological components may reveal new information about the local physiology and provide more accurate models of response estimation.

Annexe III

Base en harmoniques sphériques

1 Définitions et propriétés

Les *harmoniques sphériques* sont définies par l'équation

$$Y_{\ell,m}(\hat{s}) \stackrel{\text{déf}}{=} \left[\left(\frac{2\ell+1}{4\pi}\right)\frac{(\ell-|m|)!}{(\ell+|m|)!}\right]^{\frac{1}{2}}(-1)^{\frac{1}{2}(m+|m|)}P_\ell^{|m|}(\cos\theta)e^{\ell m\phi}$$

où P_ℓ^m est le *polynôme de Legendre de première espèce* défini par

$$P_\ell^m(x) \stackrel{\text{déf}}{=} (1-x^2)^{\frac{m}{2}}\frac{d^m}{dx^m}P_\ell(x) = \frac{(1-x^2)^{\frac{m}{2}}}{2^\ell\ell!}\frac{d^{m+\ell}}{dx^{m+\ell}}(x^2-1)^\ell$$

où P_ℓ est le *polynôme de Legendre* donné par la *formule de Rodrigues*

$$P_\ell(x) \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{1}{2^\ell\ell!}\frac{d^\ell}{dx^\ell}(x^2-1)^\ell \tag{1.1}$$

pour m, ℓ des entiers non négatifs. De plus

$$\begin{aligned} P_\ell^0(x) &= P_\ell(x) \\ P_\ell^m(x) &= 0 \qquad \text{si } m > \ell. \end{aligned}$$

Pour procéder aux P_N approximations de la section 4.2.1 du Chapitre 2, quelques propriétés des harmoniques sphériques sont nécessaires pour développer les quantités de l'équation de transport (4.1) en base d'harmoniques sphériques. Les prin-

cipales sont les suivantes :

Orthogonalité :

$$\int_{S^{n-1}} Y^*_{\ell,m}(\hat{s}) Y_{\ell',m'}(\hat{s})\, d\hat{s} = \delta_{\ell\ell',mm'}.$$

Additivité :

$$P_\ell(\hat{a},\hat{b}) = \frac{4\pi}{2\ell+1} \sum_{m=-\ell}^{\ell} Y^*_{\ell,m}(\hat{a}) Y_{\ell,m}(\hat{b}).$$

Développement en vecteur unitaire :

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

Il existe d'autres résultats pertinents sur les harmoniques sphériques. Cependant, les propriétés utiles aux approximations effectuées au Chapitre 2 sont présentées dans cette annexe ou directement dans le chapitre en question.

Annexe IV

Intégration numérique et traitement des singularités

1 Introduction

Cette annexe présente la technique d'intégration numérique utilisée pour le calcul des opérateurs matriciels définis par les équations (6.8) et (6.9) du Chapitre 6. La technique d'intégration numérique présentée dans cette section est essentiellement adaptée des travaux de Sikora et al. [2006] tout comme l'approche utilisée pour traiter les singularités. Ces singularités sont rencontrées dans la définition de la fonction de Green (5.6) et de sa dérivée normale (5.7), définies au Chapitre 6, lorsque les points $\boldsymbol{m}$ et $\boldsymbol{m}'$ appartenant à la surface Γ_ℓ sont identiques ou situés à très courte distance. À l'opposé des méhodes par éléments finis (FEM) où ces intégrales peuvent dans la plupart des cas être évaluées analytiquement, la méthode BEM quant à elle, ne permet pas le calcul exacte des potentiels de simple et double couche.

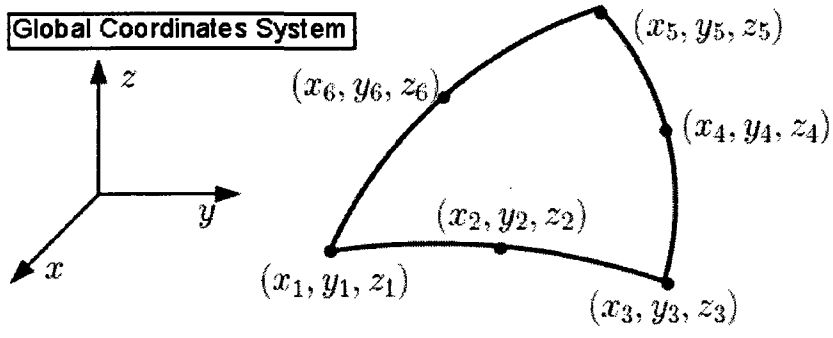


Figure IV.1 Représentation quadratique des éléments de frontières (adaptée de Sikora et al. [2006]).

2 Intégration numérique

Il existe plusieurs approches pour procéder à l'intégration numérique. Dans ce qui suit, les éléments surfaciques consistent en des *triangles isoparamétriques* de précision *quadratiques*. Ils sont donc composés de 3 nœuds mitoyens et 3 nœuds situés aux sommets de chacun d'eux comme le montre la Figure IV.1.

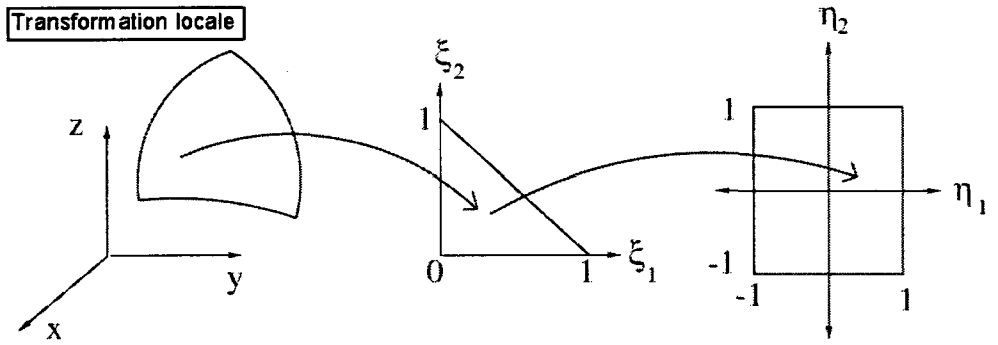


Figure IV.2 Triangle quadratique global tranformé sur le triangle de référence de coordonnées locales (ξ_1, ξ_2) et sur le carré de référence de coordonnées locales (η_1, η_2) (adaptée de Sikora et al. [2006]).

2.1 Intégrale non singulière

Pour procéder à l'évaluation des intégrales, chaque élément isoparamétrique triangulaire de la Figure IV.1 est envoyé à partir du système de coordonnées globales $\boldsymbol{m}_j \overset{\text{déf}}{=} (x_j, y_j, z_j)$, $j \in [1, \ldots, 6]$ dans un système de coordonnées locales $\boldsymbol{\xi} \overset{\text{déf}}{=} (\xi_1, \xi_2)$ par la transformation

$$\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}) \overset{\text{déf}}{=} \sum_{j=1}^{6} \varphi_j(\boldsymbol{\xi})\, \boldsymbol{m}_j$$

où les fonctions de bases sont définies par

$$\begin{aligned} \varphi_1(\boldsymbol{\xi}) &= (1-\xi_1-\xi_2)(1-2\xi_1-2\xi_2) & \varphi_2(\boldsymbol{\xi}) &= 4\xi_1\,(1-\xi_1-\xi_2) \\ \varphi_3(\boldsymbol{\xi}) &= \xi_1\,(2\xi_1-1) & \varphi_4(\boldsymbol{\xi}) &= 4\xi_1\,\xi_2 \\ \varphi_5(\boldsymbol{\xi}) &= \xi_2\,(2\xi_2-1) & \varphi_6(\boldsymbol{\xi}) &= 4\xi_2\,(1-\xi_1-\xi_2) \end{aligned} .$$

Les intégrales des équations (6.8) et (6.9) du Chapitre 6, définies sur un triangle T, sont alors transformées en intégrales définies sur un triangle de référence illustré à la Figure IV.2, tel que

$$\int_T f(\boldsymbol{m})\,\mathrm{d}\boldsymbol{m} = \int_0^1 \int_0^{1-\xi_1} f(\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}))\,J_T(\boldsymbol{\xi})\,\mathrm{d}\xi_1\,\mathrm{d}\xi_2 \tag{2.1}$$

où $J_T(\boldsymbol{\xi})$ est le *jacobien* de la transformation défini par

$$J_T(\boldsymbol{\xi}) \overset{\text{déf}}{=} |\,\boldsymbol{m}_{\xi_1} \times \boldsymbol{m}_{\xi_2}\,| = \left\{|\,\boldsymbol{m}_{\xi_1}\,|^2\,|\,\boldsymbol{m}_{\xi_2}\,|^2 + (\boldsymbol{m}_{\xi_1}\cdot\boldsymbol{m}_{\xi_2})^2\right\}^{1/2} = \begin{vmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi_1} & \frac{\partial x}{\partial \xi_2} & n_x \\ \frac{\partial y}{\partial \xi_1} & \frac{\partial y}{\partial \xi_2} & n_y \\ \frac{\partial z}{\partial \xi_1} & \frac{\partial z}{\partial \xi_2} & n_z \end{vmatrix}$$

où $(\boldsymbol{m}_{\xi_1}, \boldsymbol{m}_{\xi_2})$ sont les vecteurs de la *base naturelle* du plan tangent et $\boldsymbol{n} \overset{\text{déf}}{=} (n_x, n_y, n_z)$ est la normale unitaire.

Tableau IV.1 Points et poids de Gauss dans le cas de l'intégration numérique non singulière sur les triangles [Zienkiewicz et Taylor 1989].

t	$\xi_{1,t}^T$	$\xi_{2,t}^T$	w_t^T
1	1/3	1/3	0.1125
2	0.05972	0.47014	0.06620
3	0.47014	0.05972	0.06620
4	0.47014	0.47014	0.06620
5	0.79743	0.10129	0.06297
6	0.10129	0.79743	0.06297
7	0.10129	0.10129	0.06297

Étant donné cette transformation locale, les intégrales représentées dans le mem-

bre de droite de l'équation (2.1) peuvent être approximées par l'utilisation d'une quadrature de Gauss pour éléments triangulaires dont les points et les poids sont donnés au Tableau IV.1, tel que

$$\int_0^1 \int_0^{1-\xi_1} f(\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}))\, J_T(\boldsymbol{\xi})\, \mathrm{d}\xi_1\, \mathrm{d}\xi_2 \simeq \sum_{t=1}^{7} f(\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}_t^T))\, J_T(\boldsymbol{\xi}_t^T)\, w_t^T.$$

Cette expression est utilisée pour toutes les intégrales des équations (6.8) et (6.9) du Chapitre 6 dans le cas où l'intégrale n'admet *pas* de singularité.

2.2 Intégrale singulière

Dans le cas où les intégrales à évaluer contiennent une singularité, i.e. où l'intégrale fait intervenir deux nœuds identiques ou très proches l'un de l'autre, une deuxième transformation vers un carré de référence est introduite. Notons par contre, qu'il existe plusieurs techniques d'intégration singulière telles la régularisation et le développement en séries. Comme pour l'intégration numérique non singulière mentionnée précédemment, la technique employée provient des travaux de Sikora et al. [2006]. Elle est brièvement rappelée dans cette annexe.

La deuxième transformation sur le carré de référence $[-1,1]\times[-1,1]$ dépends de la position de la singularité sur le triangle de coordonnées globales comme le montre la Figure IV.3. Peu importe si la singularité se situe sur un nœud mitoyen ou sur un nœud positionné à l'un des sommets du triangle, la technique nécessite la division du triangle en quatre sous-triangles T_1, T_2, T_3 et T_4.

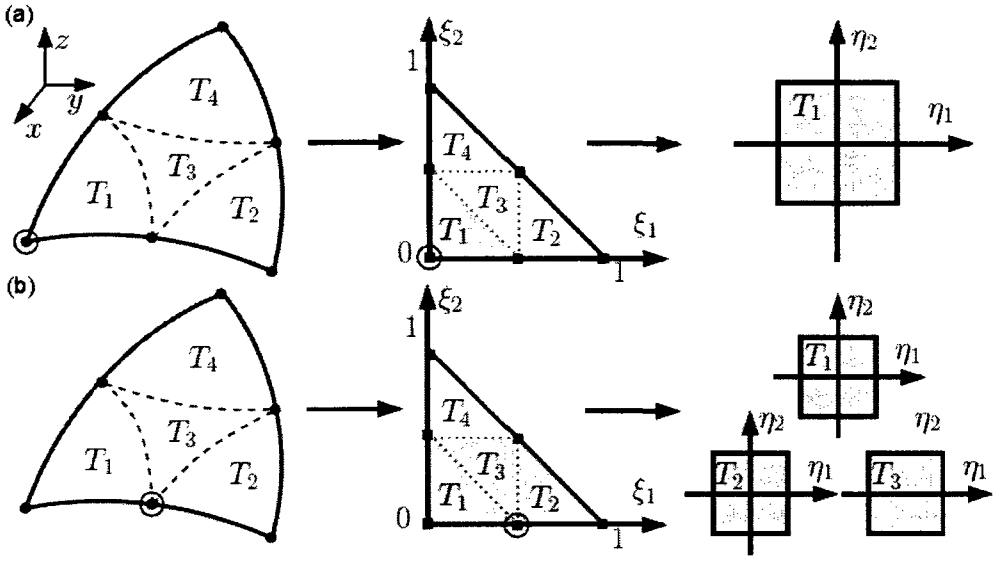


Figure IV.3 Transformation locale sur le triangle et le carré dans le cas de l'intégration numérique *singulière* lorsque le point est situé (a) au sommet et (b) sur un nœud mitoyen du triangle (adaptée de Sikora et al. [2006]).

Singularité située à l'un des sommets du triangle

Ce type de singularité peut se présenter dans trois cas différents, i.e. sur l'un des trois nœuds situés aux sommets du triangle illustré à la Figure IV.3 (a). À titre d'exemple, l'intégration singulière sur le nœud 1 est présentée. Dans ce cas précis, le nœud 1 appartient uniquement au sous-triangle T_1 et l'intégration singulière est seulement définie sur ce sous-triangle. Les évaluations sur les sous-triangles T_2, T_3 et T_4 peuvent être effectuées à l'aide de la technique non singulière présentée précédemment. Le sous-triangle T_1 est alors transformé sur le carré $[-1,1]\times[-1,1]$ par l'introduction de nouvelles coordonnées locales $\boldsymbol{\eta} \overset{\text{déf}}{=} (\eta_1, \eta_2)$ tel que

$$\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}) \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{8}\begin{pmatrix} (1+\eta_1)(1-\eta_2) \\ (1+\eta_1)(1+\eta_2) \end{pmatrix}.$$

Les évaluations singulières reliées aux nœudx 3 et 5 de la Figure IV.3 (a) sont similaires.

Singularité située à l'un des nœuds mitoyens du triangle

Comme à la sous-section précédente, il existe trois différents cas associés à chacun des nœuds mitoyens de la Figure IV.3 (b). À titre d'exemple, l'intégration singulière sur le nœud 2 est présentée. Dans ce cas particulier, le nœud participe à l'évaluations des intégrales sur les trois sous-triangles T_1, T_2 et T_3. Chacune des intégrales est évaluée individuellement en introduisant une nouvelle transformation locale vers le carré $[-1,1] \times [-1,1]$. Les nouvelles transformations sont les suivantes :

- sur le sous-triangle T_1:

$$\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}) \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{8} \begin{pmatrix} 2(1-\eta_1) \\ (1+\eta_1)(1-\eta_2) \end{pmatrix}.$$

- sur le sous-triangle T_2:

$$\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}) \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{8} \begin{pmatrix} (1+\eta_1)(3-\eta_2)+2(1-\eta_1) \\ (1+\eta_1)(1+\eta_2) \end{pmatrix}.$$

- sur le sous-triangle T_3:

$$\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}) \overset{\text{déf}}{=} \frac{1}{8} \begin{pmatrix} (1+\eta_1)(1-\eta_2)+2(1-\eta_1) \\ 2(1+\eta_1) \end{pmatrix}.$$

Les évaluations singulières reliées aux nœudx 4 et 6 de la Figure IV.3 (b) sont similaires.

Tableau IV.2 Points et poids de Gauss dans le cas de l'intégration numérique singulière sur les carrés. Dans ce cas, les indices de la double somme (2.3) varient dans le même intervalle ($c = c_1 = c_2$).

c	$\eta^T_{1,c}$	$\eta^T_{2,c}$	w^T_c
1	-0.93247	-0.93247	0.17132
2	-0.66121	-0.66121	0.36076
3	-0.23862	-0.23862	0.46791
4	0.23862	0.23862	0.46791
5	0.66121	0.66121	0.36076
6	0.93247	0.93247	0.17132

Pour toutes les évaluations, l'intégrale du membre de droite de l'équation (2.1) devient

$$\int_0^1 \int_0^{1-\xi_1} f(\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}))\, J_T(\boldsymbol{\xi})\, \mathrm{d}\xi_1\, \mathrm{d}\xi_2 = \int_{-1}^1 \int_{-1}^1 f(\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta})))\, J_T(\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}))\, J_C(\boldsymbol{\eta})\, \mathrm{d}\eta_1\, \mathrm{d}\eta_2 \tag{2.2}$$

où le jacobien de la transformation sur le carré de référence est le même pour les trois transformations précédentes et prend la valeur

$$J_C = \frac{1}{32}(1 + \eta_1).$$

Comme pour l'évaluation des intégrales non singulières, les intégrales de la forme (2.2) peuvent être approximées par l'utilisation d'une quadrature de Gauss. Dans ce cas, l'expression (2.2) devient

$$\sum_{c_1=1}^{6} \sum_{c_2=1}^{6} f(\boldsymbol{m}(\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}^T_{c_1,c_2})))\, J_T(\boldsymbol{\xi}(\boldsymbol{\eta}^T_{c_1,c_2}))\, J_C(\boldsymbol{\eta}^T_{c_1,c_2}) w^T_{c_1} w^T_{c_2} \tag{2.3}$$

résultant d'une combinaison 6 par 6 des points et poids du Tableau IV.2 [Aliabadi 2002].

Annexe V

Intégration numérique du terme $\widetilde{Q}_p$

1 Approche

Dans la formulation intégrale du Chapitre 6, l'approximation de Born de la section 5.2 introduit l'évaluation d'une intégrale volumétrique donnée par

$$\widetilde{Q}_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) \stackrel{\text{déf}}{=} -\frac{1}{\kappa_p}\int_{\Omega_p} G_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega)\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)\,\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}', \tag{1.1}$$

faisant intervenir les valeurs de $\boldsymbol{r}$ et $\boldsymbol{r}'$ dans le volume Ω_p. Cette intégrale est singulière en raison de la présence de la fonction de Green. La méthode d'intégration pour ce terme est quelque peu différente de celle employée pour les intégrales de frontières des équations (6.8) et (6.9) du Chapitre 6. Tout d'abord l'intégrale (1.1) est réécrite en injectant l'expression de la fonction de Green et en considérant l'écriture suivante :

$$\widetilde{Q}_p(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) = -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p}\int_{\Omega_p}\left(\frac{1}{||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}+\frac{e^{-\rho_p||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}-1}{||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}\right)\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)\,\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}'. \tag{1.2}$$

Dans ce cas, l'intégrale (1.2) se sépare en deux autres intégrales de la façon suivante

$$\begin{aligned} I_1(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) &\stackrel{\text{déf}}{=} -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p}\int_{\Omega_p}\frac{1}{||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)\,\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}' \\ I_2(\boldsymbol{r},\boldsymbol{r}',\omega) &\stackrel{\text{déf}}{=} -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p}\int_{\Omega_p}\frac{e^{-\rho_p||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}-1}{||\,\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}'\,||}\,\Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}',\omega)\,\Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\,\mathrm{d}\boldsymbol{r}'. \end{aligned}$$

Il est important de noter que l'intégrale I_1 est toujours une intégrale singulière tandis que l'intégrale I_2 est peut être traitée comme une intégrale non singulière.

En effet, I_2 peut être approximée en prenant le développement de Taylor du premier ordre lorsque $\boldsymbol{r} \rightarrow \boldsymbol{r}'$ tel que

$$\begin{aligned} I_2(\boldsymbol{r}, \boldsymbol{r}', \omega) &= -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p} \int_{\Omega_p} \lim_{\boldsymbol{r}\rightarrow\boldsymbol{r}'} \left[\frac{e^{-\rho_p \| \boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}' \|} - 1}{\| \boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}' \|} \Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}', \omega)\, \Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}') \right] \mathrm{d}\boldsymbol{r}' \\ &\simeq -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p} \int_{\Omega_p} -\rho_p\, \Phi_{0,p}(\boldsymbol{r}', \omega)\, \Delta\mu_{a,p}(\boldsymbol{r}')\, \mathrm{d}\boldsymbol{r}'. \end{aligned}$$

Dans le cas de l'intégrale I_1, l'astuce utilisée consiste à réécrire cette intégrale en coordonnées sphériques en faisant l'approximation que l'intégrale dans chaque voxel est presqu'égale à celle dans une boule de diamètre égal à la résolution du voxel. Par exemple, supposons que la résolution du voxel est de a^3 mm, alors la relation entre la résolution du voxel a et le rayon de la sphère σ est donnée par

$$a^3 = \frac{4}{3}\pi\sigma^3 \qquad \Longleftrightarrow \qquad \sigma = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi}}\, a.$$

En posant $\boldsymbol{x} = \boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}'$, les coordonnées sphériques sont données par

$$\begin{aligned} x_1 &= r\,\cos\theta\,\sin\phi \\ x_2 &= r\,\sin\theta\,\sin\phi \qquad \Longleftrightarrow \qquad r = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + x_3^2}. \\ x_3 &= r\,\cos\theta \end{aligned}$$

En supposant que la variation de $\Phi_{0,p}$ et $\Delta\mu_{a,p}$ dans chaque voxel de la sous-région Ω_p est nulle, l'intégrale devient

$$\begin{aligned} I_1 &\simeq -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p}\, \Phi_{0,p}\, \Delta\mu_{a,p} \int_{-a/2}^{a/2} \frac{1}{\| \boldsymbol{x} \|}\, \mathrm{d}^3\boldsymbol{x} \\ &\simeq -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p}\, \Phi_{0,p}\, \Delta\mu_{a,p} \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} \int_0^{\sigma} \frac{1}{r}\, r^2\, \sin\phi\, \mathrm{d}\phi\, \mathrm{d}\theta\, \mathrm{d}r \\ &\simeq -\frac{1}{4\pi\,\kappa_p}\, \Phi_{0,p}\, \Delta\mu_{a,p}\, \sqrt[3]{36\pi}\, a^2. \end{aligned}$$

En effectuant cette approximation, l'intégrale se résoud sans problème et ne dépend plus de la position.