



HAL
open science

Tomographie optique de fluorescence dans les milieux diffusants : apport de l'information temporelle

Nicolas Ducros

► **To cite this version:**

Nicolas Ducros. Tomographie optique de fluorescence dans les milieux diffusants : apport de l'information temporelle. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10158 . tel-00473766v2

HAL Id: tel-00473766

<https://theses.hal.science/tel-00473766v2>

Submitted on 27 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON I
ÉCOLE DOCTORALE ÉLECTRONIQUE,
ÉLECTROTECHNIQUE ET AUTOMATIQUE

THÈSE

présentée par

Nicolas DUCROS

Diplôme de doctorat
(arrêté du 7 août 2006)

Tomographie optique de fluorescence
dans les milieux diffusants : apport de
l'information temporelle

soutenue publiquement le 6 octobre 2009
devant le jury composé de :

Laure BLANC-FERRAUD	Rapporteur
Rémi CARMINATI	Rapporteur
Anabela DA SILVA	Encadrant
Jean-Marc DINTEN	Encadrant
Emmanuel PERRIN	Examineur
Françoise PEYRIN	Directrice de thèse
Michaël UNSER	Examineur

*À celle qui,
pour moi capitale,
se dévoile ici,
en lettres capitales.*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier monsieur Philippe Rizo qui m'a accueilli au sein du laboratoire images et systèmes d'acquisition (LISA) qu'il dirigeait à mon arrivée au CEA en mars 2006. Je suis également reconnaissant à l'égard de messieurs Jean Chabbal et Olivier Peyret, respectivement chef du département des technologies pour la biologie et la santé et chef du service des technologies pour la détection.

J'exprime ma gratitude à madame Françoise Peyrin, pour avoir accepté de diriger cette thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de sa grande expérience, de ses remarques critiques et de ses orientations avisées. Lors de nos fréquentes rencontres, Françoise a su instaurer une atmosphère propice à la liberté d'échange qui a sans nul doute contribué à la réussite de cette thèse.

J'exprime mes sincères remerciements à madame Anabela Da Silva pour son encadrement précieux. Sa parfaite connaissance de l'imagerie des milieux diffusants a été pour moi un indispensable point d'ancrage. Bien que nommée chargée de recherche à l'Institut Fresnel en octobre 2008, Anabela est restée très impliquée dans le suivi de cette thèse et a toujours su répondre à chacune de mes sollicitations. Je profite de l'occasion pour lui souhaiter de réaliser tous ses vœux de recherche dans son nouvel environnement marseillais.

J'exprime ma reconnaissance à l'égard de monsieur Jean-Marc Dinten pour son implication dans l'encadrement de cette thèse. J'ai apprécié sa grande rigueur et son honnêteté intellectuelle sans faille. Je le remercie de la confiance qu'il m'a portée et lui souhaite, à la tête du LISA qu'il dirige depuis peu, une réussite dont je ne doute pas.

Je suis reconnaissant à l'endroit de monsieur Michael Unser pour m'avoir ouvert les portes de son laboratoire d'imagerie biomédicale, à l'école polytechnique fédérale de Lausanne. Sa passion et son enthousiasme ont été pour moi des sources de motivation immenses.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à madame Laure Blanc-Ferraud et monsieur Rémi Carminati qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de mes travaux. Je remercie plus particulièrement madame Blanc-Ferraud pour le regard avisé

qu'elle a porté sur le problème inverse et monsieur Carminati pour son vif intérêt en ce qui concerne l'étude des modèles de détection en milieu diffusant. Je remercie enfin monsieur Emmanuel Perrin d'avoir assumé la présidence de mon jury.

De façon plus générale, je remercie l'ensemble des membres du jury pour leurs remarques, commentaires et questions, souvent positives et toujours très constructives.

Lors de l'été 2003, j'ai eu la chance de réaliser un stage au sein du laboratoire dirigé par Danny O'Hare à l'Imperial College de Londres. J'y ai rencontré des gens formidablement ouverts et, parmi eux, l'étudiant en thèse qui allait m'encadrer et que je souhaite ici plus particulièrement remercier : Costas Anastassiou. C'est à son contact, que j'ai pour la première fois perçu que la recherche pouvait être un fantastique espace de liberté.

Mes plus chaleureux remerciements se tournent ensuite vers tous les gens que j'ai eu le bonheur de rencontrer au CEA. Afin de n'oublier personne, je vais adopter une méthode de recensement géographique et tout d'abord remercier les résidents, ou ex-résidents, du bâtiment 40.28.

Nourris aux *kick-off meetings* et abreuvés de *go/no go*, j'ai eu le plaisir de côtoyer dans ce bâtiment la crème des briseurs de verrous technologiques. Pas un jour sans qu'un verrou ne cède sous les coups de boutoir assénés par ces êtres en perpétuelle quête de connaissance. Pour l'attester, j'en veux pour preuve cet échange émouvant, surpris alors que je traversais l'intimidant couloir central du premier étage. Notre chef de département s'adressant à sa secrétaire : « Aujourd'hui, ils me les brisent menus au 40.28 ! ». L'interprétation de cette exclamation ne souffre d'aucune ambiguïté : il s'agit là du plus bel hommage qu'un chef puisse rendre au perfectionnisme de ses collaborateurs !

Je souhaite, pour ma part, remercier chacun de façon plus individuelle, en commençant par le rez-de-chaussée du bâtiment 40.48 où je fis mon entrée le 6 mars 2006. Une fine équipe m'y attendait. Elle était composée de joyeux drilles, que je citerai dans le désordre comme l'était souvent leur bureau : Nicolas Laustriat, Nicolas Billon-Pierron, Thomas Bordy (mes tympanes, à jamais marqués par ses assauts sonores, se dérobent à ces remerciements), Mehdi Leabad et Georges Gonon. Grâce à eux, ces six mois de stage se sont déroulés dans une ambiance exceptionnelle, et, sans leur soutien, peut-être n'aurais-je jamais osé me lancer dans l'aventure d'une thèse.

Hasardons-nous maintenant dans les étages supérieurs où je fis la rencontre de tous les autres habitants du bâtiment : l'ami Christopher Coello avec qui j'allais taquiner le goujon et asticoter la truite fario ; le brillant Jean Rinkel, homme superbe maniant les chiffres, les notes et les mots avec le même brio ; Joachim Tabary que l'on trouve, dans le droit fil de son ascendance, naviguant dans les couloirs ou surfant sur internet ; Éric, le gros d'Aillon ; Anne Frassati, plus connue en Europe sous son nom de scène, Annie Frassato ; Ernest, ce frugal brun ; Caroline Paulus, ou Pauline Carolus,

les deux noms sont également employés ; la branche grenobloise de la Camorra, composée d'Elisa Fabiani et de la team Brambilla ; et enfin, la relève : mister Beldjoudi, Charlotte et Marie-Laure.

Changeons à présent de bâtiment et intéressons-nous au bâtiment 40.20 – le « 40.20 » – où je fus amené à déménager. La raison de cet exode est simple. Au début de l'année 2007, les troupes du LISA s'éparpillaient sur plusieurs bâtiments : le 40.20, le 40.22, mais aussi le 40.23 et le 40.28. Cela posait de complexes problèmes de logistique qui poussèrent le colonel Rizo à sonner le rassemblement général. Décision fut prise d'établir notre camp de base au 40.20, dans lequel on retint une pièce. Afin qu'elle puisse contenir le régiment dans son entier, on aménagea celle-ci en *open space*. Bien que d'usage courant dans la profession, il me faut, dans l'intérêt du récit, traduire cet anglicisme pour en révéler tous son sens. J'opterais pour l'expression *espace réduit*, car, plus qu'ouvert – ce qu'il était surtout aux courants d'air, l'*open space* était un espace de grande proximité avec ses congénères.

À la lumière de cette précision, on aurait pu comprendre que certains soldats puissent blâmer le colonel pour cette stratégie. Mais c'eût été un bien mauvais procès. En effet, le jeune colonel était mû par une bien noble intention : celle de nous faire partager l'expérience sublime qu'il avait vécue au milieu des années 70. Le théâtre de cette tranche de vie, qu'il me faut vous conter, se situe à la Roque-Sainte-Marguerite, modeste village perché sur le plateau du Larzac. À cette époque, où il arborait barbe et cheveux longs, le colonel encore jeune homme avait participé, en compagnie d'une quinzaine de ses semblables chevelus, à la rénovation d'un petit corps de ferme. S'en suivirent deux années formidables pendant lesquelles ces têtes hirsutes cohabitèrent en parfaite harmonie, dans ce qu'il nous faut bien appeler, là aussi, un *espace réduit*. Trente années plus tard, on nous invitait donc, tout simplement, à jouir de la vie en communauté comme les hippies l'avaient fait en leur temps !

Le pari fut gagnant. Il me permit de découvrir ces collègues que je connaissais mal et que je veux ici remercier : l'intarissable Philippe Peltié, qui coule aujourd'hui des jours heureux au volant de son J9 ; Michel Berger, l'homme qui savait toujours en revenir à ses moutons ; Rémi, ce galant homme qui m'initia à l'escalade ; Lionel Hervé, que je souhaite tout particulièrement remercier pour la facilité avec laquelle il partage ses talents ; Jean Hue, seule personne capable de disputer à Thomas Bordy son Mégaphone d'Or, distinction déjà raflée par ce dernier dix années consécutives ; Matthieu Debourdeau ; Anne Planat ; Anne Koenig et Jérôme Boutet.

Je dois rendre un hommage particulier à Sophie Carayon qui, la première, comprit que de simples panneaux de bois à l'abandon, s'ils étaient astucieusement agencés, pouvaient procurer à quelques soldats une intimité relative. Un enchevêtrement de planches, abritant quelques bureaux, s'érigea bientôt et j'eus la chance d'y trouver refuge en sa compagnie. L'édification de la Cabane – ainsi baptisa-t-on cette improbable construction – fit l'effet d'une bombe dont l'écho fut le plus retentissant chez les sans grades – stagiaires, DRT et doctorants – qui se pressaient à ses portes.

Car, en effet, de nouvelles têtes étaient peu à peu venu faire grossir nos rangs et, parmi elles, bon nombre de soldats de seconde classe, comme moi. Je tiens ici à remercier amicalement tous ces troufions dont l'exemplarité scientifique n'eut d'égal que la sympathie : Laurent Guyon ; Anne-Sophie Montcuquet et Ludovic Lecordier, mes deux chers compagnons de Cabane ; Frédéric Fantoni ; Mélanie Vasseur ; Simon Rehn et Michael Descamps, toujours prêts pour une manœuvre en montagne et Aurélie Laidevant dont j'ai usé la thèse jusqu'à la toile. Je souhaite également remercier deux jeunes et sympathiques sergents-chefs de projets que l'on débaucha des lignes adverses : Vincent Poher et Cédric Allier. Je salue enfin tous les proches du sergent-chef Allier, ceux qui n'ont cessé de lui tourner autour et de nous faire voyager. J'ai nommé, dans le sens horaire, Marc Rheuse, Pervenche Aire, Annie Hèvre, Alison Héloire, Paulo Haar et puis Dedaume Alain.

Big up à tous les big de Lausanne, en particulier MC Jean-Charles, DJ Djano et MC Matt. Un grand merci également à Chandra Sekar Seelamentula, Kaï Hassler, François Aguet, Pouya Dehghani et Kunal Lajaunie. Je n'oublie pas Daniel Sage, avec qui j'eus le plaisir de partager, pendant près de sept mois, l'une des Cabanes cinq étoiles de l'EPFL.

Et enfin, comment pourrais-je ne pas tendrement remercier Oriane, tant elle m'a soutenu tout au long de ces trois années de labeur ?

Résumé

La tomographie optique diffuse de fluorescence permet la reconstruction tridimensionnelle de fluorophores présents dans un tissu biologique. La modalité la plus simple de cette technique repose sur une illumination *continue* du milieu et s'intéresse aux mesures d'atténuation du faisceau incident en différentes positions. En raison de la forte diffusion des tissus, la modalité continue souffre d'une faible résolution en profondeur. On considère aujourd'hui que la modalité *résolue en temps*, qui fournit pour chaque photon détecté son temps de vol, permettrait l'étude de tissus plus épais, ouvrant ainsi la porte à des applications cliniques. L'objet de cette thèse est de chercher comment tirer profit de l'information temporelle et de quantifier son apport par rapport à la modalité continue.

La tomographie optique diffuse de fluorescence est un problème inverse mal conditionné. Dans un contexte où tout écart au modèle doit être limité, nous nous intéressons tout d'abord au modèle direct et montrons que la densité de photons est un modèle satisfaisant de la quantité expérimentalement mesurée. Nous passons ensuite au crible la méthode de reconstruction fondée sur l'exploitation des moments temporels des mesures. Étudiant théoriquement les propriétés des moments, nous montrons que cette approche nécessite, pour s'avérer intéressante, la détection d'un nombre élevé de photons. Nous introduisons enfin une nouvelle approche permettant d'exploiter l'information temporelle pour un nombre de photons plus limité. Cette approche, reposant sur une transformation en ondelettes des mesures, offre une qualité de reconstruction accrue par rapport à celle offerte par l'approche des moments.

MOTS-CLÉS : Tomographie optique diffuse, fluorescence, quantité mesurée, reconstruction, moments temporels, ondelettes.

Abstract

Fluorescence diffuse optical tomography enables the three-dimensional reconstruction of fluorescence markers injected within a biological tissue, with light in the near infrared range. The simple *continuous* modality uses steady excitation light and operates from the measurements at different positions of the attenuation of the incident beam. This technique is low-cost, non-ionizing, and easy to handle, but subject to low resolution for thick tissues due to diffusion. Hopefully, the *time-resolved* modality, which provides the time of flight of any detected photon, could overcome this limitation and pave the way to clinical applications. This thesis aims at determining the best way to exploit the time resolved information and at quantifying the advantages of this modality over the standard continuous wave one.

Model deviations must be carefully limited when ill-posed problems as fluorescence diffuse optical tomography are considered. As a result, we have first addressed the modelling part of the problem. We have shown that the photons density models to good approximation the *measurable quantity* that is the quantity measured by an actual acquisition set-up. Then, the moment-based reconstruction scheme has been thoroughly evaluated by means of a theoretical analysis of the moments properties. It was found that the moment-based approach requires high photon counts to be profitable compared to the continuous wave modality. Last, a novel wavelet-based approach, which enables an improved reconstruction quality, has been introduced. This approach has shown good ability to exploit the temporal information at lower photon counts.

KEY-WORDS: Diffuse optical tomography, fluorescence, measurable quantity, temporal moments, wavelets.

Sommaire

Liste des abréviations	xv
Notations et symboles	xvii
Introduction générale	1
I L'imagerie optique diffuse	5
I.1 Vers la tomographie	9
I.2 Vers la tomographie de fluorescence	16
I.3 Conclusion du chapitre	21
II Modèles physiques en imagerie optique	23
II.1 Grandeurs optiques fondamentales	25
II.2 Théories de la diffusion	34
II.3 Conditions aux limites	41
II.4 Modèles de sources	44
II.5 Modèles de détection	47
II.6 Conclusion du chapitre	49
III Introduction à la résolution de problèmes inverses	51
III.1 Quelques définitions	53
III.2 Régularisation	58
III.3 Choix du paramètre de régularisation	61
III.4 Conclusion du chapitre	64
IV Choix du modèle de détection	67
IV.1 Influence du modèle de détection en termes de prévisions	70
IV.2 Modèle de densité quantitatif	78
IV.3 Influence du modèle de détection en termes de reconstruction	79
IV.4 Conclusion du chapitre	87

V	Reconstruire à partir des moments	91
V.1	Part I. Theoretical material	94
V.2	Part II. Three-dimensional reconstructions	112
V.3	Conclusion du chapitre	126
VI	Reconstruire à partir d'une transformée en ondelettes	129
VI.1	Transformée en ondelettes de Haar	132
VI.2	B-Splines exponentielles	159
VI.3	Conclusion du chapitre	164
	Bilan et perspectives	167
A	Compléments au chapitre II	171
A.1	Quelques intégrales utiles aux calculs de l'approximation P_1	171
B	Liste des publications et communications	175
B.1	Revue à comité de lecture	175
B.2	Congrès internationaux	176
B.3	Congrès nationaux	177
	Bibliographie	177

Table des figures

I.1	Reproduction des premières observations du sein en transillumination (Cutler, 1931)	8
I.2	Évolution du nombre de publications sur la tomographie optique dans les milieux diffusants	10
I.3	Présentation des trois différentes modalités utilisées en tomographie optique.	13
I.4	Comparaison du principe d'imagerie en DOT et en FDOT.	16
I.5	Différents types d'agents fluorescents organiques utilisés en FDOT (Weissleder, 2001)	18
II.1	Schéma de définition de la luminance.	26
II.2	Atténuation de la lumière au travers d'un milieu homogène, non diffusant.	28
II.3	Spectres d'absorption des principaux absorbeurs d'un tissu biologique et mise en évidence de la fenêtre thérapeutique	29
II.4	Illustration de la lumière de fluorescence émise à la longueur d'onde λ_f par un ensemble de fluorophores contenus dans un volume dV , après excitation à la longueur d'onde λ_x	31
II.5	Illustration d'un évènement diffusif	32
II.6	Représentation graphique de la relation entre le libre parcours moyen et le libre parcours moyen réduit	33
II.7	Schéma d'une cellule animale, de son noyau et des différents éléments en périphérie	34
II.8	Position du problème permettant d'établir l'équation de transfert radiatif.	36
II.9	Représentation angulaire de la luminance dans le cadre de l'approximation P_1	38
II.10	Schéma des éléments intervenant dans la définition des CL d'un milieu diffusant	41
II.11	Illustration de solutions de l'ÉDL obtenue pour les trois CL distinctes	44
II.12	Illustration de différents modèles d'interaction entre un faisceau laser et un milieu diffusant	45

II.13 Schéma des notations employées pour le calcul du signal détecté par un dispositif de mesure.	46
III.1 Illustration de l'enjeu des problèmes direct et inverse.	54
III.2 Représentation de l'allure caractéristique d'une courbe en L.	64
V.1 Basic schematic of FDOT principle	99
V.2 Sensitivity to the presence of a point like fluorescence marker for different moment orders for $\tau = 0$ ns	106
V.3 Signal-to-noise ratio maps	107
V.4 Sensitivity maps for $\tau = 5$ ns	108
V.5 Numerical phantom used for the reconstructions	117
V.6 3-D reconstructions from moments up to order K of 0, 1, 2 and 3 (right) to be compared to the phantom (left)	121
V.7 Reconstruction profiles along the z-axis, through tumor #2 and #3 (first row) and through tumor #3 (second row)	122
V.8 Sensitivity and separability along the z-axis for varying optical properties	123
V.9 Reconstruction profiles along the z-axis, through tumour #2 and #3, for three fluorescence lifetimes	124
VI.1 The mechanism of diffusion in FDOT.	136
VI.2 Schematic of the nesting of models in FDOT.	137
VI.3 Basis Functions (BFs). Any data type can be conceived as the projection of the measurements on such functions.	142
VI.4 Synthesized phantom.	146
VI.5 3-D representation of the reconstructed fluorescence marker concentrations in the noise-free case.	152
VI.6 3-D representation of the reconstructed fluorescence marker concentrations in the noisy case.	153
VI.7 Comparison of the different performance metrics for both moment-based reconstructions and Haar-MRA-based reconstructions.	154
VI.8 Fluorescence marker concentration profiles reconstructed from a) moments up to order 3; b) Haar MRA at scales 0 to 5.	155
VI.9 Evaluation of the z-axis contrast and sensitivity for maximum numbers of detected photons ranging from 10^5 to 10^{10}	156
A.1 Notation utilisée pour le calcul d'angles solides	171

Liste des tableaux

II.1	Indice de réfraction de quelques tissus humains.	27
II.2	Quelques coefficients d'absorption de quelques tissus humains mesurés <i>in vivo</i>	30
II.3	Quelques coefficients de diffusion réduits de quelques tissus humains mesurés <i>in vivo</i>	35
II.4	Quelques valeurs d'intégrales utiles aux calculs de l'approximation P_1 . La démonstration de ces égalités est fournie en annexe.	39

Acronymes & sigles

On regroupe dans la table ci-dessous l'ensemble des acronymes et des sigles qui sont employés tout au long de ce document.

Note : La littérature scientifique étant très largement anglo-saxonne, la grande majorité des termes scientifiques sont définis en anglais. Alors que certains scientifiques sont friands des anglicismes, d'autres réproouvent catégoriquement leur usage. Dans ce manuscrit, nous utilisons autant que faire se peut, le vocabulaire de la langue française. Nous avons néanmoins préféré conserver certains termes anglos-saxons lorsque leur usage est si répandu qu'ils facilitent la compréhension du texte.

sigle ou acronyme	signification
AD	approximation de la diffusion
ART	<i>algebraic reconstruction technique</i>
CL	conditions aux limites
CT	<i>computerized tomography</i>
DOT	<i>diffuse optical tomography</i>
ÉDL	équation de diffusion de la lumière
ÉTR	équation de transfert radiatif
EBC	<i>extrapolated boundary conditions</i>

sigle ou acronyme	signification
FDOT	<i>fluorescence diffuse optical tomography</i>
IRM	imagerie par résonance magnétique
ICG	<i>indocyanine green</i>
MC	Monte Carlo
MMC	méthode de Monte Carlo
PCBC	<i>partial current boundary conditions</i>
TEMP	tomographie par émission monophotonique
TEP	tomographie par émission de positons
SART	<i>simultaneous algebraic reconstruction technique</i>
ZBC	<i>zero boundary conditions</i>

Notations et symboles

Conventions générales

De façon générale, les variables sont notées en italique afin de les différencier du corps du texte. Les scalaires, vecteurs et matrices suivent les conventions suivantes : scalaires en minuscules ou majuscules, vecteurs en gras minuscules et matrices en gras majuscules, comme illustré ci-dessous.

x et X	sont deux scalaires
\boldsymbol{x}	est un vecteur
$\hat{\boldsymbol{x}}$	est un vecteur unitaire
\boldsymbol{X}	est une matrice

N.B. : les vecteurs sont vus comme des « matrice-colonnes ».

Ensemble

Pour désigner les ensembles, on utilise les notations classiques regroupées ci-dessous.

\mathbb{N}	ensemble des entiers naturels
\mathbb{R}	ensemble des réels
\mathbb{C}	ensemble des complexes
\mathbb{R}^n	ensemble des vecteurs à n composantes réelles
$\mathcal{M}_{n,m}(\mathbb{R})$	ensemble des matrices à coefficients réels composées de n lignes et de m colonnes

Vecteurs et matrices

\mathbf{o}_n	vecteur nul appartenant à \mathbb{R}^n
$\mathbf{0}_n$	matrice nulle appartenant à $\mathcal{M}_{n,n}(\mathbb{R})$
\mathbf{I}_n	matrice identité appartenant à $\mathcal{M}_{n,n}(\mathbb{R})$
\mathbf{X}^T	transposée de la matrice \mathbf{X}
$\text{tr}(\mathbf{X})$	trace de la matrice \mathbf{X}

Symboles latins

<i>symbole</i>	<i>désignation</i>	<i>unités</i>	<i>définition</i>
A	constante A	-	p. 42
\mathcal{A}_d	aire de détection	cm^2	p. 46
c	célérité de la lumière	$\text{cm}.\text{ns}^{-1}$	-
D	constante de diffusion	cm	p. 38
d_e	distance extrapolée	cm	p. 43
g	coefficient d'anisotropie	-	p. 32
\mathbf{J}	vecteur flux de photons	$\text{W}.\text{cm}^{-2}$	p. 37
L	luminance	$\text{W}.\text{cm}^{-2}.\text{sr}^{-1}$	p. 25
l_a	libre parcours moyen d'absorption	cm	p. 28
l_s	libre parcours moyen de diffusion	cm	p. 32
l'_s	libre parcours moyen réduit de diffusion	cm	p. 33
m_k	moment d'ordre k	$\text{photons}.\text{cm}^{-2}.\text{ns}^k$	p. 100
MQ	quantité mesurée	W ou $\text{photons}.\text{s}^{-1}$	p. 47
n	indice de réfraction	-	p. 26
R	coefficient de réflexion de Fresnel	-	p. 42

<i>symbole</i>	<i>désignation</i>	<i>unités</i>	<i>définition</i>
S_0	source volumique	W.cm ⁻³ ou photons.s ⁻¹ .cm ⁻³	p. 37
T_F	coefficient de transmission de Fresnel	-	p. 47
v^*	vitesse moyenne des photons	cm.ns ⁻¹	p. 101

Symboles grecs

<i>symbole</i>	<i>désignation</i>	<i>unités</i>	<i>définition</i>
α	paramètre de régularisation	variable	p. 59
γ^*	nombre d'onde	cm ⁻¹	p. 101
η	efficacité quantique de fluorescence	-	p. 30
κ	conditionnement d'une matrice	variable	p. 56
λ_x	longueur d'onde d'excitation	nm	p. 31
λ_f	longueur d'onde de fluorescence	nm	p. 31
μ_a	coefficient d'absorption	cm ⁻¹	p. 27
μ_s	coefficient de diffusion	cm ⁻¹	p. 31
μ'_s	coefficient de diffusion réduit	cm ⁻¹	p. 32
ν	vitesse de la lumière dans un milieu	cm.ns ⁻¹	p.26
σ_f	section efficace de fluorescence	cm ²	p. 30
τ	temps de vie de fluorescence	ns	p. 30
ϕ	densité de photons	W.cm ⁻² ou photons.s ⁻¹ .cm ⁻²	p. 37
Ω_d	angle solide de détection	sr	p. 46

Introduction générale

La tomographie optique diffuse de fluorescence permet la reconstruction tridimensionnelle (3D) de marqueurs fluorescents présents dans un milieu absorbant et diffusant, tels les tissus biologiques. Le principe de cette technique consiste à exciter un milieu en différents points de sa surface, au moyen d'un faisceau laser incident. Pour chacun des points d'excitation, la lumière de fluorescence émergeant du milieu est collectée en différents points au moyen de fibres optiques, ou alors détectée par une caméra. Selon le principe de la tomographie, on cherche à reconstruire la distribution en marqueurs au sein du milieu à partir des séries de mesures de fluorescence effectuées en périphérie. Formellement, ce processus de reconstruction constitue la résolution d'un problème inverse. Malheureusement, le problème inverse en tomographie optique diffuse est mal conditionné, principalement en raison de la forte diffusion des tissus aux longueurs d'onde utilisées. La technique souffre par conséquent d'une faible résolution, notamment en profondeur dans les tissus épais.

Il existe différents modes d'excitation lumineuse, qui débouchent sur différentes modalités. La modalité la plus simple et la plus répandue est la modalité *continue*, pour laquelle l'intensité du faisceau d'excitation est constante. En chaque point de détection, on mesure alors l'atténuation du faisceau incident. Cherchant à améliorer la qualité des reconstructions, nous proposons d'évaluer l'apport de la modalité *temporelle* qui requiert l'utilisation de sources pulsées et permet la mesure de la réponse temporelle du milieu. Là où la modalité continue fournit seulement un nombre de photons détectés, la modalité temporelle donne pour chacun des photons détectés son temps de vol.

Le contenu informationnel des mesures résolues en temps, plus riche que celui des mesures en continu, a été exploité dès la fin des années 80 afin de caractériser les propriétés optiques d'un milieu (Patterson *et al.*, 1989 ; Andersson-Engels *et al.*, 1990 ; Kienle et Patterson, 1997 ; Torricelli *et al.*, 2001). La modalité temporelle a ensuite connu un essor dans le domaine de la tomographie optique diffuse, qui

visé à reconstruire les cartes tridimensionnelles des coefficients d'absorption et de diffusion d'un milieu (Hebden et Wong, 1993 ; Eda *et al.*, 1999 ; Arridge *et al.*, 2000). Dans ce contexte, Arridge et Lionheart (1998) ont mathématiquement démontré que la modalité temporelle permettait de séparer les cartes d'absorption des cartes de diffusion, alors que seule une combinaison de ces deux cartes peut être obtenue à partir de données en continu. L'intérêt du temporel pour la localisation d'une inclusion fluorescente a été montré par Hall *et al.* (2004) et, plus récemment, des approches résolues en temps ont fait leur apparition dans le cadre de la tomographie optique diffuse de fluorescence (Lam *et al.*, 2005 ; Kumar *et al.*, 2008a).

Les travaux conduits au sein du laboratoire images et systèmes d'acquisition (LISA) s'inscrivent dans cette dynamique. Un banc de mesures résolues en temps a été monté dès 2003 par Aurélie Laidevant, dans le cadre de sa thèse (Laidevant, 2006). Ce banc de mesures a été exploité pour la caractérisation des propriétés optiques d'un milieu (Laidevant *et al.*, 2006), puis pour la localisation d'une inclusion fluorescente (Laidevant *et al.*, 2007). Parallèlement, un tomographe continu dédié au petit animal a été développé, ainsi que l'algorithmie associée (Hervé *et al.*, 2007a). Ce dispositif a permis le suivi longitudinal de tumeurs cancéreuses chez la souris (Koenig *et al.*, 2008).

Aujourd'hui, la modalité continue s'avère insuffisante pour viser des applications cliniques – notamment la mammographie et le guidage de la biopsie de la prostate – car les tissus sont plus épais et parfois aussi plus absorbants. La modalité résolue en temps, dont les mesures fournissent un contenu informationnel plus riche, pourrait permettre de lever ce verrou.

Notre objectif est de déterminer dans quelle mesure la modalité *résolue en temps* permettrait d'améliorer les reconstructions en tomographie optique diffuse de fluorescence. Nous aimerions savoir si cette modalité est à même de favoriser la détection en profondeur, de produire des localisations plus précises ou de meilleures quantifications. En parallèle, nous aimerions également savoir quelle est la meilleure façon de procéder pour compresser l'information contenue dans les mesures résolues en temps.

Pour répondre à ces questions, nous avons étudié les différents modèles temporels et, plus particulièrement, un modèle que nous avons appelé *modèle de détection*. Nous avons par la suite évalué la technique de reconstruction reposant sur l'exploitation des moments des mesures temporelles. Mettant en évidence certaines limites de ce procédé, nous avons enfin proposé une méthode basée sur la transformée en ondelette des mesures qui conduit à une meilleure qualité de reconstruction.

Plus précisément, ce manuscrit s'organise en six chapitres. Dans les trois premiers sont exposés des principes généraux ainsi que l'état de l'art du domaine. Dans les trois suivants, nous présentons des études originales ayant pour objectif de répondre

aux questions posées.

Au chapitre I, nous retraçons tout d'abord un historique de l'imagerie optique dans les milieux diffusants. Nous décrivons ensuite l'évolution de cette technique vers la tomographie et plus récemment vers la tomographie de fluorescence.

Au chapitre II, nous décrivons les différents modèles utilisés en imagerie optique. Nous définissons tout d'abord les grandeurs optiques fondamentales avant de présenter les différents modèles déterministes de propagation de la lumière ainsi que les conditions aux limites qui y sont associées. Deux modèles complémentaires, les modèles de source et de détection sont ensuite présentés. Ce chapitre s'achève sur une conclusion mettant en perspective l'état de l'art au regard du problème qui nous est posé.

Au chapitre III, nous présentons une introduction à la résolution des problèmes inverses, et notamment des problèmes inverses mal conditionnés. Cette présentation ne se veut pas exhaustive mais a plutôt pour objectifs de donner les clefs de compréhension ainsi que les approches classiques dans le domaine.

Au chapitre IV, nous nous focalisons sur le modèle de détection et présentons deux études originales, la première publiée dans la revue *Journal of the Optical Society of America a*, la seconde présentée lors de la *European Conference on Biomedical Optics* (2009). Ces deux études complémentaires permettent de conclure quant au choix du modèle de détection le plus approprié dans notre contexte.

Au chapitre V, nous passons à la reconstruction de la distribution de marqueurs fluorescents à partir de mesures résolues en temps et évaluons de façon critique la méthode fondée sur l'exploitation des moments des mesures. Nous cherchons à évaluer dans quelles situations cette méthode présente un intérêt. Les deux études présentées dans ce chapitre ont été soumises pour publication dans la revue *Physics in Medicine and Biology*.

Au chapitre VI, enfin, nous introduisons la transformée en ondelettes en tant qu'alternative aux moments. Ces travaux ont été conduits en collaboration avec le *Biomedical Imaging Group* (M. Unser, EPFL, Lausanne). Dans un premier temps, nous formalisons le problème et mettons en œuvre des reconstructions au moyen d'une transformée en ondelettes de Haar des mesures. Cette étude va être prochainement soumise à la revue *IEEE Transactions on Medical Imaging*. Dans un second temps, c'est une transformée en ondelettes exponentielles qui est utilisée. Cette dernière étude a été présentée lors de la conférence *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging* (2009).

Chapitre

I

L'imagerie optique diffuse

Sommaire

I.1	Vers la tomographie	9
I.1.1	Modéliser la propagation de la lumière	10
I.1.2	Reconstruire	12
I.1.3	Différentes modalités d'acquisition	12
I.1.4	Les applications médicales	15
I.2	Vers la tomographie de fluorescence	16
I.2.1	Les différents types d'agents fluorescents	17
I.2.2	Les applications	19
I.2.3	Quelques tendances récentes	19
I.3	Conclusion du chapitre	21

Chapitre I

ON PARLE généralement d'*imagerie optique diffuse* lorsque l'on cherche à réaliser les images d'un milieu diffusant au moyen de la lumière qui l'a traversé. Les premières traces d'utilisation d'un rayonnement visible à des fins médicales remontent au début du XIX^e siècle. En effet, en 1831, le britannique Richard Bright observe le crâne d'un patient hydrocéphale par transparence, à la lueur d'une bougie. En 1843, son compatriote, le docteur T.B. Curling, procède à l'examen visuel de tumeurs des testicules, toujours à l'aide d'une bougie (voir Curling, 1856, pp. 114 à 118). Près de cent ans plus tard, en 1929, Max Cutler réalise les premières études cliniques du sein selon cette modalité (Cutler, 1929). L'américain utilise une source de lumière de forte intensité, la positionne d'un côté du sein et observe de l'autre côté à l'oeil nu. Pour décrire cette technique, Cutler choisit le terme de *transillumination*^a. Un aperçu de ses observations est reproduit à la figure I.1.

Ces premières tentatives historiques, exploitant un rayonnement visible afin d'extraire une information sur la structure d'un tissu biologique restent marginales. Mises à part quelques études anecdotiques qui ont jalonné le XIX^e siècle, cette voie d'exploration du corps humain est délaissée jusqu'à la fin des années 1980. En 1984, E. Sickles publie une étude, portant sur une cohorte de 1239 femmes, comparant la transillumination à la mammographie par rayons X dans le cadre de la détection du cancer du sein. Selon ses propres écrits, le résultat est sans appel. « *Clairement, la transillumination n'est pas un substitut acceptable de la mammographie par rayons X en ce qui concerne la détection et le diagnostic du cancer du sein. (...) Rien n'est fait pour que le facteur limitant que constitue la faible résolution due à la diffusion soit dépassé* » (Sickles, 1984).

Les raisons poussant à abandonner la transillumination sont très bien résumées par Sickles. Premièrement, cette technique souffre de l'ombre créée par le développement de techniques d'imagerie très performantes et bien implantées dans les hôpitaux. La radiologie a su s'imposer dès le début du XX^e siècle comme un outil efficace. Elle a été

^aPar la suite, le terme de diaphanographie a également été utilisé.

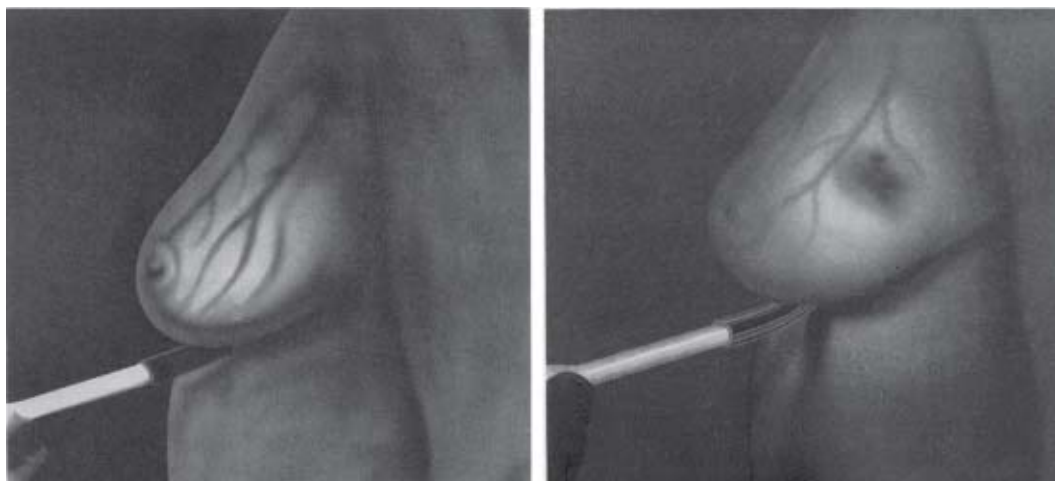


FIGURE I.1 – *Reproduction des premières observations du sein en transillumination (Cutler, 1931). A gauche, l'apparence d'un sein normal. A droite, l'apparence d'un sein où est présent un hématome.*

suivie dans les années 1950 par l'essor de l'échographie. Les années 1970 ont connu le boom de l'imagerie : début du scanner (CT pour *computerized tomography*)^b, de l'imagerie à résonance magnétique (IRM)^c, mise en place de la médecine nucléaire (tomographie par émission monophotonique ou TEMP et tomographie par émission de positons ou TEP) marquant le début de l'imagerie fonctionnelle. Ces différentes techniques ont su démontrer leur intérêt médical et se sont progressivement imposées dans la communauté médicale comme des outils diagnostiques incontournables. Elles ont connu un très vif effort de recherche durant les trois dernières décennies et ainsi concentré les attentions.

La seconde piste permettant d'expliquer l'émergence tardive des méthodes optiques dans le monde de l'imagerie tient à la réponse physique des tissus biologiques lorsqu'ils sont éclairés : ils *absorbent* et *diffusent* le rayonnement. L'absorption de la lumière par les tissus ne constitue pas un obstacle majeur. Le corps humain est relativement peu absorbant dans les longueurs d'onde du proche infrarouge. On parle de *fenêtre thérapeutique* pour décrire la gamme 600nm-900nm où l'absorption des tissus biologiques est minimale (Anderson et Parrish, 1981). En revanche, le caractère fortement diffusant des tissus pose un certain nombre de problèmes. Les images sont « brouillées » car les photons ne se propagent pas en ligne droite. L'effet de la diffusion et les problèmes qui en découlent peuvent être compris en suivant virtuellement un photon lancé au travers d'un tissu biologique. Celui-ci parcourra en moyenne 100 μm avant qu'un évènement de diffusion ne vienne modifier sa direction de propagation de façon aléatoire. En traversant un tissu de plusieurs centimètres d'épaisseur, notre photon aura suivi une trajectoire complexe, résultat des multiples évènements

^bEn 1979, l'anglais Hounsfield et l'américain Cormack reçoivent conjointement le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la tomographie par rayon X.

^cEn 2003, c'est autour de Peter Mansfield et de Paul Lanterbur d'être récompensés par le Prix Nobel de médecine pour leurs travaux précurseurs dans le domaine de l'IRM.

de diffusion subis. Connaître sa position de sortie ne nous apprend que peu de choses lorsque sa trajectoire au sein du tissu reste inconnue.

Ces deux raisons expliquent en grande partie l'intérêt limité pour l'utilisation de la lumière visible dans le domaine de l'imagerie médicale. Cependant, à compter des années 90, l'imagerie optique des milieux diffusants^d connaît un regain d'intérêt dont les raisons sont multiples.

Tout d'abord, contrairement à certaines de ses concurrentes (l'imagerie par rayons X ou nucléaire), cette modalité d'imagerie est non-ionisante. Elle peut donc être répétée sans risque pour le patient, ni pour le médecin, et est de plus relativement peu coûteuse et facile à mettre en œuvre.

La nature des informations qu'elle révèle est en outre doublement intéressante. Des tissus différents possèdent généralement des propriétés optiques (coefficient d'absorption ou de diffusion) différentes. L'imagerie optique peut donc fournir un contraste *morphologique*, comme le fait l'imagerie X par exemple. Elle peut d'autre part fournir un contraste *fonctionnel*. En effet, dans la fenêtre thérapeutique, l'hémoglobine^e et les cytochromes^f sont beaucoup moins absorbants lorsqu'ils sont oxygénés. Un même tissu biologique verra ainsi significativement varier son coefficient d'absorption en fonction de son état d'oxygénation. Cette propriété est à l'origine du succès de l'oxymètre de pouls, qui permet de déterminer la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène, et de la spectroscopie proche infrarouge, qui permet de mesurer la réponse hémodynamique^g d'un tissu. Dans les deux cas, une seule source de lumière et un seul détecteur sont utilisés. La mesure est *locale* et permet de caractériser de façon *globale* le tissu étudié.

I.1 Vers la tomographie

Un effort de recherche conséquent (voir la figure I.2) a été produit pour doter l'imagerie optique d'une *résolution spatiale*, c'est-à-dire pour passer d'une information *globale*, à une information *locale*. Pour produire cette résolution spatiale, la solution consiste à solliciter les milieux en différents points. Il en va de même concernant la collection de lumière qui s'effectue en différentes positions. L'imagerie optique peut alors être séparée en deux catégories : la topographie et la tomographie.

On parle de *topographie* lorsque que des cartes bidimensionnelles (2D) sont produites pour caractériser un milieu (intrinsèquement tridimensionnel, 3D). Ces cartes

^dLe terme de transillumination a été peu à peu délaissé.

^eProtéine dont la principale fonction est d'assurer le transport du dioxygène chez les vertébrés. Elle a été mise en évidence par l'allemand Otto Funke en 1851.

^fMolécules assurant le transport transport d'électrons et de protons dans les tissus. Ces molécules peuvent aussi bien s'oxyder que se réduire.

^gLa réponse hémodynamique est un mécanisme physiologique qui consiste en une augmentation locale du débit sanguin afin de subvenir au besoin énergétiques des cellules en activité.

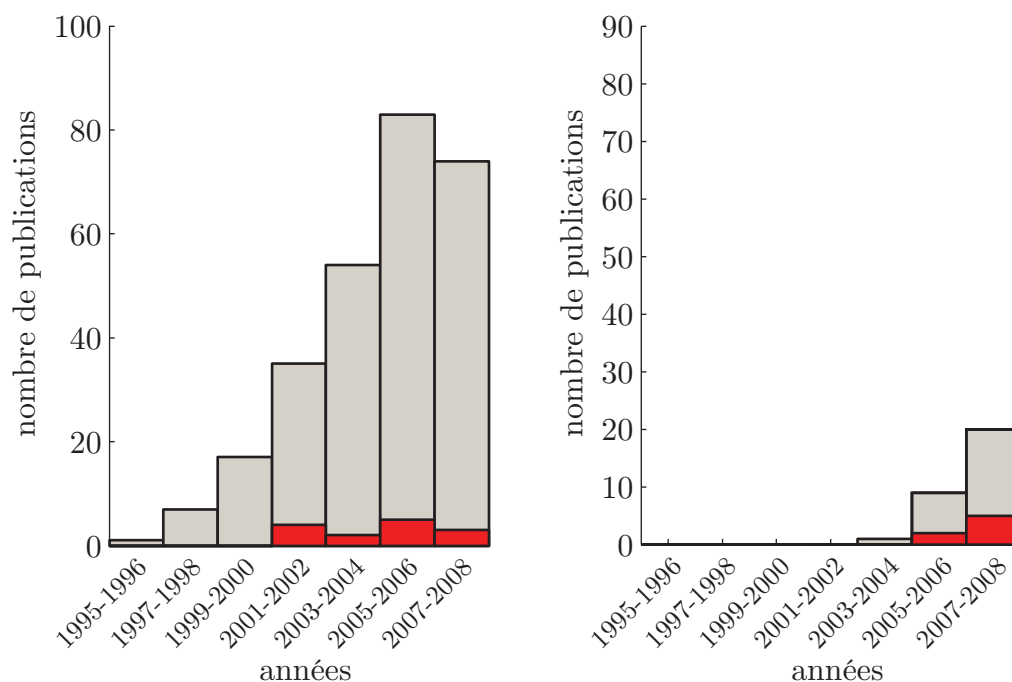


FIGURE I.2 – Évolution du nombre de publications sur la tomographie optique dans les milieux diffusants. À gauche, on représente le nombre d'articles portant sur la DOT ; à droite, sur la FDOT. En rouge sont représentés les articles où sont mis en oeuvre des méthodes résolues en temps. Les données ont été collectées par recherche sur le site <http://apps.isiknowledge.com/>.

2D représentent soit les propriétés de surface du tissu, soit les propriétés moyennes du tissu dans la zone située entre la source et le détecteur (Hebden, 2003 ; Koizumi *et al.*, 2003). Dans le cadre de la topographie, aucun schéma de reconstruction n'est mis en place. Le caractère local de l'information est directement donné par la position des sources et des détecteurs.

On parle de *tomographie* lorsque sont produites des cartes 3D^h. Un schéma de reconstruction doit être mis en place afin de déterminer la valeur des paramètres d'intérêt en volume à partir des mesures réalisées en surface. Des revues très détaillées de l'état de l'art en tomographie optique (DOT pour *diffuse optical tomography*) ont été publiées par Hebden *et al.* (1997), Arridge et Hebden (1997), Boas *et al.* (2001), Gibson *et al.* (2005) et Hielscher (2005).

I.1.1 Modéliser la propagation de la lumière

Pour obtenir cette caractérisation 3D, il faut tout d'abord disposer d'un modèle physique de propagation de la lumière dans les milieux diffusants. De nombreux modèles, déterministes ou statistiques, ont été proposés à cet effet. Ces modèles, dont la com-

^hBien que ce terme soit issu du grec « tomos » qui signifie « coupe ». À l'origine, en tomographie par rayon X, le volume 3D reconstruit était constitué d'une superposition de coupes 2D.

plexité est plus ou moins grande selon les caractéristiques du milieu, sont toujours largement étudiés. On distingue deux grandes familles de modèles : les modèles statistiques et les modèles déterministes.

Les modèles *statistiques* (ou stochastiques) modélisent les trajectoires individuelles des photons, de façon explicite ou implicite. La méthode de Monte Carlo (MMC) est considérée comme la méthode de référence (Flock *et al.*, 1989). Elle permet de considérer des milieux à la géométrie quelconque, anisotropes et aux propriétés optiques hétérogènes. Cette méthode est fondée sur l'idée que les photons se propagent en ligne droite entre deux évènements de diffusion. La distance et la direction entre deux évènements de diffusion sont fixées de façon probabiliste. Afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, un grand nombre de trajectoires de photons doit être calculé (de l'ordre du million) et cette méthode est par conséquent coûteuse en temps de calcul. En imagerie optique, la MMC est principalement réservée aux milieux pour lesquels des modèles plus simples, mais plus restrictifs, ne sont plus valides. La MMC est enfin souvent utilisée en tant que référence, pour valider des prévisions obtenues avec d'autres modèles.

La théorie de la marche aléatoire est un autre modèle statistique. Sa philosophie est proche de celle de la MMC, si ce n'est que les photons sont contraints à se déplacer pas à pas sur une grille cubique (Weiss *et al.*, 1998).

Les modèles *déterministes* sont basés sur l'équation de transfert radiatif (ÉTR) et ses différentes approximations : les approximations P_N , et notamment la plus restrictive d'entre elles, l'approximation P_1 . Des niveaux d'approximation encore plus restrictifs peuvent être formulés avec l'équation du télégraphe¹ et l'équation de diffusion de la lumière (ÉDL) régissant l'approximation de la diffusion (AD). Une présentation détaillée de ces modèles est donnée au chapitre II.

Tous les modèles déterministes, quel que soit leur niveau d'approximation, conduisent à une équation aux dérivées partielles qu'il faut résoudre. Même au niveau très restrictif de l'AD, les solutions analytiques sont rares (Arridge *et al.*, 1992). Les solutions de ÉDL se limitent aux milieux homogènes ayant des géométries simples (milieu infini, semi infini, parallélépipède, cylindre, sphère pour les principales). Des expressions ont été obtenues pour des milieux contenant une inhomogénéité sphérique unique (Boas *et al.*, 1994) et pour des milieux stratifiés (Martelli *et al.*, 2002). Plus récemment, l'approximation de Kirchhoff, proposée par Ripoll *et al.* (2001), permet d'exprimer les solutions de l'ÉDL dans un milieu à la géométrie quelconque comme la somme des solutions en milieu infini et d'une intégrale de surface que l'on peut évaluer expérimentalement.

Pour traiter les milieux hétérogènes aux géométries complexes, le recours à des méthodes numériques est nécessaire. La méthode des éléments finis a été introduite

¹Également connue sous le nom d'équation du *télégraphiste*.

la première par Arridge *et al.* (1993) et est sûrement la plus utilisée. La méthode des différences finies ainsi que la méthode des volumes finis^j (Ren *et al.*, 2004) ont également été utilisées avec succès. Pour ces deux méthodes, la discrétisation de l'objet est triviale, si bien qu'elles sont souvent qualifiées de *méthodes sans maillage*. Enfin, la méthode des éléments de frontière a été proposée pour certaines applications (Ripoll et Ntziachristos, 2003).

1.1.2 Reconstruire

De nombreux schémas ont été mis en place pour reconstruire les propriétés optiques d'un milieu à partir de mesures de lumière de surface. En toute généralité, les mesures dépendent non linéairement des propriétés optiques. Cependant, en considérant un milieu faiblement hétérogène, on peut linéariser le problème. Des schémas itératifs tels que l'*algebraic reconstruction technique* (ART) ou ses variantes, le *simultaneous ART* (SART) sont couramment utilisés (Gaudette *et al.*, 2000). Le problème inverse est également souvent traité en minimisant une fonction de coût faisant intervenir un terme d'attache aux données et un terme de régularisation (régularisation de Tikhonov). Le minimiseur de cette fonction de coût peut être calculé explicitement par décomposition en valeurs singulières. Si le problème n'est pas linéarisé, la fonction de coût peut être minimisée par des méthodes de type Newton, Levenberg-Marquart ou du gradient conjugué^k (Arridge, 1999).

1.1.3 Différentes modalités d'acquisition

En tomographie optique, on peut distinguer trois modalités d'acquisition différentes : la modalité continue, la modalité temporelle et la modalité fréquentielle. Ces trois modalités, comme illustrées sur la figure I.3, diffèrent à la fois dans le type de sollicitation lumineuse et dans le type de mesures (Hebden *et al.*, 1997). Une description plus détaillée est donnée dans les trois paragraphes suivants.

Modalité continue La lumière d'excitation a une amplitude constante et on s'intéresse à l'atténuation du faisceau lumineux d'excitation (Schmitz *et al.*, 2002). Des diodes lasers sont très souvent utilisées comme sources de lumière. Elles présentent l'avantage d'être peu coûteuses tout en fournissant des puissances élevées dans une vaste gamme spectrale. Le choix des détecteurs varie en fonction de la sensibilité et

^jLa méthode des volumes finis peut être vue comme une généralisation de la méthodes des différences finies.

^kÉvidemment, ces dernières méthodes s'appliquent également au cas linéaire.

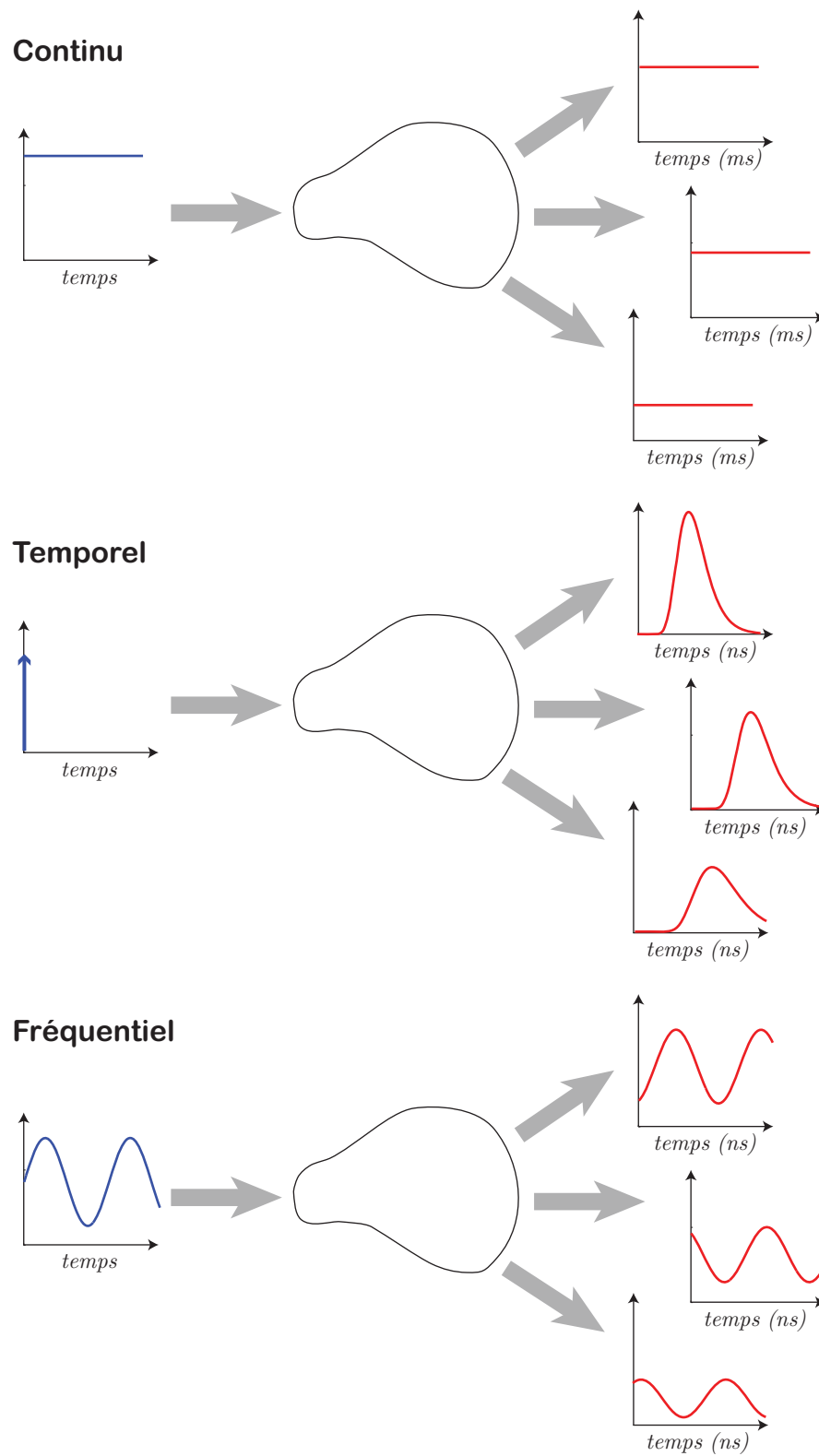


FIGURE I.3 – Présentation des trois différentes modalités utilisées en tomographie optique.

de la dynamique recherchées. De nombreux semi-conducteurs sont disponibles, tels les photodiodes à avalanche, photomultiplicateurs et autres CCD et CMOS.

Modalité temporelle Le milieu est sollicité par des pulses de lumière de largeur temporelle de l'ordre de quelques femtosecondes (lasers pulsés femtosecondes) à quelques picosecondes (diodes pulsées) (Hillman *et al.*, 2000). Ces pulses vont s'élargir, lors de leur propagation dans le milieu, sur des échelles de temps de l'ordre de la nanoseconde. La mesure de ces réponses de très courte durée était initialement effectuée au moyen de caméras à balayage de fente. Aujourd'hui, les choix technologiques s'orientent davantage autour de systèmes de comptage de photons (TCSPC pour *time-correlated single-photon counting*) associés à des photomultiplicateurs. Les résolutions temporelles ainsi obtenues peuvent descendre à quelques picosecondes. Plus récemment, des systèmes intensifiés, à obturateur déclenché ultra-rapide, ont vu le jour. Ces systèmes ont une résolution temporelle moindre que les systèmes TCSPC. En revanche, ils permettent de former une image au contraire des systèmes TCSPC qui sont toujours fibrés.

Modalité fréquentielle La lumière d'excitation est modulée en amplitude, à une fréquence de l'ordre de quelques kHz à quelques MHz (Pham *et al.*, 2000). Le déphasage, ainsi que la démodulation des signaux de sortie, caractérisent les mesures. Généralement, les acquisitions sont réalisées pour quelques fréquences de modulation. Un oscillateur radio-fréquence est généralement utilisé pour commander une diode laser. Ce signal constitue alors la référence pour la mesure de phase.

Le contenu informationnel des mesures varie selon la modalité qui les produit. Le contenu informationnel de mesures en continu est *a priori* moindre que celui de mesures issues des deux autres techniques. En effet, une mesure en continue équivaut à une mesure en temporelle si l'on ne considère que son intégrale. De même, une mesure en continu équivaut à une mesure en fréquentiel si l'on ne considère que la fréquence nulle. Il a été théoriquement démontré que la modalité continue ne permettait pas de séparer l'absorption d'un milieu de sa diffusion (Arridge et Lionheart, 1998). En revanche, une mesure résolue en temps peut *théoriquement* être acquise de façon équivalente dans le domaine fréquentiel. Sur le plan pratique, les avantages et inconvénients de ces deux modalités font toujours l'objet de débats. La modalité fréquentielle est relativement peu coûteuse et facile à mettre en œuvre, comparée à la modalité temporelle. Cependant, les mesures temporelles sont généralement plus sensibles que leurs homologues fréquentielles. Enfin, en fréquentiel, le nombre de fréquences de modulation est souvent limité à quelques unités. Le contenu informationnel fourni par cette modalité est donc *en pratique* moins riche que celui fourni par la modalité

temporelle. Toutefois, l'importance de ce bénéfice n'est pas clairement établie.

I.1.4 Les applications médicales

La DOT s'est principalement orientée autour de deux axes applicatifs : l'imagerie du cerveau chez le nouveau-né et l'imagerie du sein pour le diagnostic du cancer. Quelques applications plus marginales ont également été explorées.

Le cerveau Si la topographie s'est beaucoup attachée à mesurer la réponse hémodynamique du cerveau à une activation, la tomographie s'est pour sa part concentrée sur l'étude des cerveaux des nouveau-nés. Ces derniers peuvent souffrir à la naissance de désordre de l'irrigation sanguine et en oxygène. La tomographie optique, qui permet une étude des phénomènes dans les zones profondes du cerveau, s'est avérée utile pour visualiser ces pathologies. Pour une revue plus détaillée des traitements liés à cette application, il est possible de consulter l'article d'Hebden (2003).

Le sein Un certain nombre d'études cliniques a été conduit afin d'évaluer le potentiel de la DOT pour le diagnostic du cancer du sein. Des systèmes résolus en temps ont notamment été utilisés. Deux études ont indépendamment montré que les tumeurs visibles par mammographie X étaient à environ 80 % détectées grâce à la DOT (Taroni *et al.*, 2005 ; Grosenick *et al.*, 2005). Dans ces deux études, qui ont chacune porté sur une centaine de patientes, le sein est maintenu en compression. Cette procédure permet de réduire d'une part l'épaisseur des tissus – et donc le nombre de photons qui y sont absorbés – et de ramener d'autre part le sein à une géométrie plus simple à modéliser. La résolution spatiale affichée dans ces deux études reste cependant faible, de l'ordre du cm, ce qui limite sensiblement la portée clinique de la méthode.

Deux systèmes commerciaux sont actuellement disponibles sur le marché. Le premier, proposé par la société *Computed Tomography Laser Mammography*¹, fait l'objet de plusieurs études cliniques, notamment en Europe. Le second, plus abouti, est commercialisé par la société *Advanced Research Technologies*^m. Ce système a fait l'objet d'études cliniques publiées en 2005 et a reçu une autorisation de vente au Canada et en Europe. Le premier appareil a été commercialisé en février 2008.

Les autres tissus Plus en marge des deux applications précédentes, une étude de l'avant bras a été proposée, à la fois partir d'un système continu et d'un système temporel Hillman *et al.* (2001).

¹<http://www.imds.com/products/ctlm/>

^m<http://www.art.ca/en/clinical/index.php>

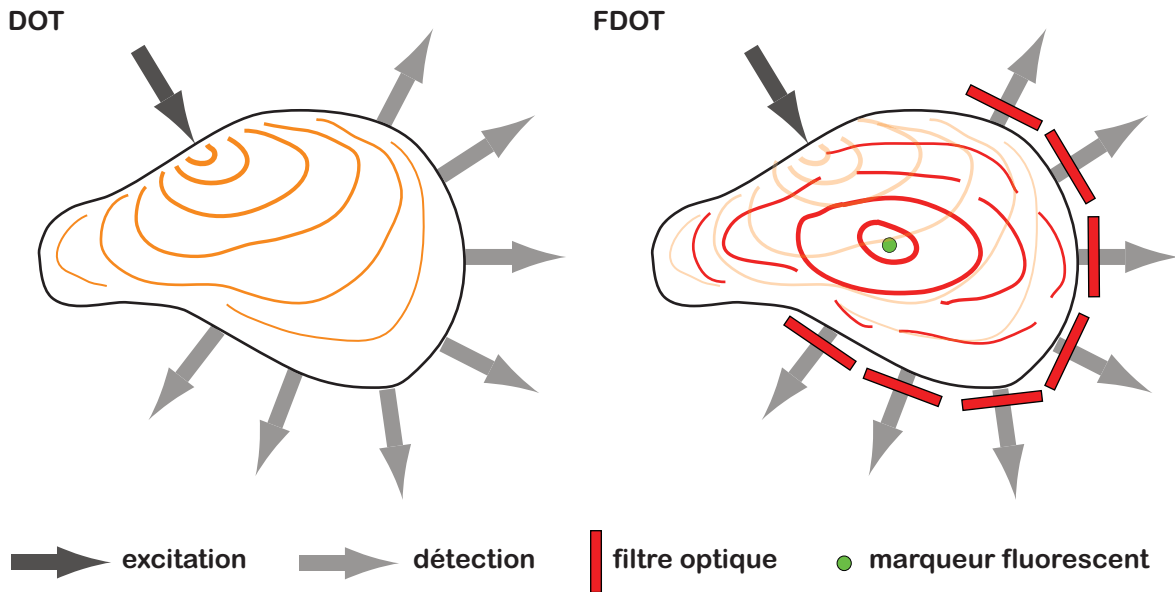


FIGURE I.4 – Comparaison du principe d'imagerie en DOT et en FDOT.

Très récemment, deux études ont montré la faisabilité de la DOT pour l'imagerie de la prostate par voie endorectale (Xu *et al.*, 2008 ; Jiang *et al.*, 2008).

I.2 Vers la tomographie de fluorescence

Depuis le début des années 2000, la tomographie optique de fluorescence (FDOT pour *fluorescence diffuse optical tomography*) connaît un essor certain comme l'atteste un nombre croissant de publications concernant ce domaine (cf. figure I.2). Cette modalité se différencie de la tomographie optique classique par le fait que des *agents fluorescents* sont utilisés. Ces agents fluorescents ont la propriété, lorsqu'ils sont éclairés à une longueur d'onde adéquatement choisie, de réémettre à une longueur d'onde supérieure. Comme pour la DOT, les acquisitions peuvent se faire en continu, temporel ou fréquentiel. La détection demeure également semblable à la DOT, si ce n'est que des filtres optiques sont utilisés pour sélectionner uniquement les longueurs d'onde correspondant au signal de fluorescence (voir la figure I.4).

L'art de la FDOT consiste à déterminer la distribution des agents dans les tissus dans lesquels ils sont injectés. La capacité qu'ont ces agents à révéler la présence de structures biologiques particulières confère à la FDOT une spécificité que la DOT ne possède pas.

1.2.1 Les différents types d'agents fluorescents

On distingue différents types d'agents fluorescents dont les longueurs d'onde d'absorption et d'émission sont compatibles avec la fenêtre thérapeutique. Parmi eux on compte les agents organiques comme les cyanines ainsi qu'un grand nombre de dérivées du vert d'indocyanine (ICG pour *indocyanine green*), comme les Cy et Alexa. Ces substances sont disponibles dans plusieurs variantes dont les longueurs d'onde d'absorption et d'émission couvrent une large gamme du visible et du proche infrarouge. Il existe un autre type d'agents fluorescents : les quantum dots,ⁿ qui sont l'objet d'un intérêt croissant (Medintz *et al.*, 2005). Ces agents présentent une stabilité et des rendements de fluorescence incomparables. Leurs longueurs d'onde d'absorption et d'émission peuvent être ajustées finement dans une large gamme spectrale. Leurs spectres d'absorption et d'émission sont de plus relativement étroits et bien séparés. En dépit de ces avantages, les interrogations concernant leur toxicité (toxicité propre conjuguée à une faible élimination par l'organisme) restreignent pour l'instant leur utilisation.

On parle généralement de *marqueurs* ou de *sondes* optiques lorsque des agents fluorescents sont associés à des ligands ayant la propriété de se fixer ou de reconnaître spécifiquement certaines structures ou fonctions biologiques cibles. On parle alors de la *spécificité* d'un marqueur, donnée par le rapport entre le nombre de marqueurs détectant la cible et le nombre de ceux demeurant dans le milieu ambiant. Idéalement, tous les marqueurs devraient détecter leur cible ce qui conduirait à une spécificité optimale.

Dans ce contexte, on peut classer les agents fluorescents en trois grandes familles, schématisées à la figure I.5 et très bien décrites par Bremer *et al.* (2003).

Les agents non spécifiques Ce sont des agents ne présentant d'autre propriété particulière que celle d'être fluorescents. Un des représentants les plus importants de cette famille est le vert d'indocyanine (ICG pour *indocyanine green*) ayant reçu l'accord de la *Food and Drug Administration* américaine pour injection à l'Homme. Injecté en intraveineuse, l'ICG a tendance à se concentrer autour des protéines du sang et en particulier autour de l'albumine^o, ce qui en fait un indicateur du volume sanguin. Les tumeurs cancéreuses étant plus oxygénées que les tissus sains, les zones de concentration de l'ICG sont révélatrices de la présence de tumeurs.

ⁿLes quantum dots (ou boîte quantique en français.) sont des nano-cristaux de semi-conducteur de dimensions inférieures à 10 nm.

^oL'albumine est une protéine plasmatique produite par le foie. Elle représente habituellement environ 60 % des protéines plasmatiques. Toutes les autres protéines du plasma sont désignées collectivement sous le nom de globulines.

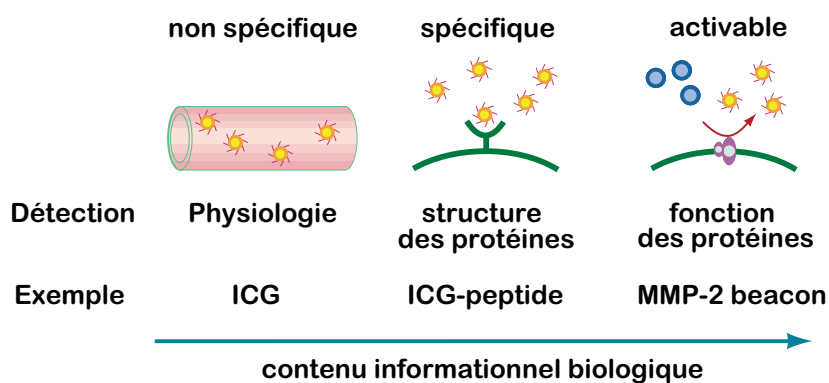


FIGURE I.5 – Différents types d'agents fluorescents organiques utilisés en FDOT. Cette figure, traduit en français, a été originellement publiée par Weissleder (2001).

Les agents spécifiques Les agents spécifiques sont constitués d'un agent fluorescent couplé à un ligand ayant la propriété de se fixer à des structures particulières (et notamment des cellules cancéreuses). Ces agents présentent donc une spécificité accrue par rapport aux agents fluorescents non spécifiques. Différents types de ligands sont utilisés : des protéines^p, des anticorps^q ou des peptides^r. Plus particulièrement, certaines associations permettent d'observer l'évolution de tumeurs du sein et de la prostate, ainsi que le réseau de ganglions lymphatiques sentinelles^s.

Les agents activables Les agents activables ont été proposés plus récemment par Weissleder *et al.* (1999). Ces marqueurs sont notamment sensibles à la présence d'enzymes^t qui se retrouvent à des taux élevés dans les tumeurs. Ils sont constitués d'agents fluorescents inhibés, c'est-à-dire rendus incapables d'émettre de la fluorescence. La capacité à émettre de la fluorescence est retrouvée par activation enzymatique. La spécificité de cette approche est maximale puisque les marqueurs qui ne sont pas fixés sont inertes du point de vue de la fluorescence. Un phénomène d'amplification est également mis en avant par les inventeurs puisque qu'une seule enzyme peut activer plusieurs marqueurs.

^pLes protéines sont des macro molécules constituées d'au moins 50 acides aminés.

^qLes anticorps sont des protéines complexes utilisées par le système immunitaire pour détecter et neutraliser des antigènes de manière spécifique.

^rLes peptides sont des chaînes constituées de moins de 50 acides aminés. Autrement dit, ce sont de petites protéines.

^sLes ganglions lymphatiques, qui contiennent des globules blancs, ont un rôle important dans le système immunitaire en filtrant les particules étrangères. On suspecte les ganglions sentinelles d'être les premiers atteints par les métastases d'une tumeur cancéreuse.

^tUne enzyme est un catalyseur biologique. C'est une molécule (protéine ou ARN dans le cas des ribozymes) qui permet d'accélérer les réactions chimiques du métabolisme se déroulant dans le milieu cellulaire ou extracellulaire.

1.2.2 Les applications

La grande majorité des études s'est tournée vers le petit animal pour lequel la gamme d'agents fluorescents injectables n'est pas limitée. En voici quelques illustrations. Ntziachristos *et al.* (2003) ont réalisé des images de l'activité de la cathepsine B^u dans le cerveau de souris. Bloch *et al.* (2005) ont mis en évidence des tumeurs corps entier avec un marqueur spécifique (Cyp-GRD). L'acquisition et la reconstruction ont été effectuées en utilisant le système temporel eXplore Optix. Graves *et al.* (2005) ont reconstruit, *in vivo* et de façon quantitative, des concentrations en Cy 5.5 variant entre 250 et 1000 nM. Grâce à des injections de RAFT-Alexa700, Koenig *et al.* (2008) ont réalisé sur quinze jours le suivi de tumeurs mammaires chez la souris. Leur système, calibré sur fantôme, montre une bonne linéarité des reconstructions pour des concentrations en marqueur allant de 10 à 50 pM. La société canadienne *Advanced Research Technologies* commercialise une plateforme d'imagerie du petit animal basée sur des mesures résolues en temps.

Des applications à l'Homme sont plus récemment en train de voir le jour. Liebert *et al.* (2006) ont démontré qu'il était possible d'exciter, *in vivo* dans le cerveau humain, de l'ICG et d'en détecter la fluorescence. Pour cela, ils ont utilisé un système fibré résolu en temps. La source de lumière est assurée par une diode laser pico seconde et la détection par un système de comptage de photons. Bien qu'aucune procédure de reconstruction ne soit mise en œuvre, ces travaux ouvrent la voie à la tomographie du cerveau. Un an plus tard, Corlu *et al.* (2007) ont réalisé les premières reconstructions tridimensionnelles de cancer du sein *in vivo*. Ayant au préalable injecté de l'ICG en intraveineuse, ils ont utilisé un système d'acquisition en continu. Le sein, en compression et plongé dans un liquide à adaptation d'indice, est illuminé par 45 sources fibrées. La détection se fait par une caméra CCD du côté opposé à l'excitation, mais aussi via neuf fibres du même côté que l'excitation. Avec ce système, les auteurs ont détecté trois carcinomes^v de plus de 1,5 cm de diamètre. Ayant également réalisé des mesures de diffusion, ils montrent sur ces trois cas que le contraste fourni par la FDOT est supérieur à celui fourni par la DOT.

1.2.3 Quelques tendances récentes

Nous souhaitons dans ce paragraphe mettre l'accent sur cinq évolutions récentes dont l'émergence semble se confirmer. Les deux premières, à savoir la modélisation de la propagation de la lumière dans le cadre du transfert radiatif et la tomographie sans contact, sont en lien direct avec les spécificités des applications au petit animal. Les

^uGène dont la surexpression a été associée avec le développement de certaines tumeurs.

^vUn carcinome, ou épithélioma, est un cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).

deux suivantes, la normalisation de Born et la prise en compte d'*a priori* morphologiques, sont deux approches distinctes visant à traiter des milieux aux propriétés optiques hétérogènes. La cinquième, enfin, nous intéresse au premier chef puisqu'il s'agit de l'émergence de la modalité temporelle.

Transfert radiatif En DOT, l'AD constitue le modèle de propagation lumineuse de référence. Cependant, comme on l'a vu précédemment, une des principales applications de la FDOT est l'imagerie de petits animaux, si petits que l'AD peut atteindre les limites de sa validité. Afin d'évaluer cet aspect, Klose et Hielscher (2003) ont proposé les premières reconstructions de fluorescence basées sur un modèle de type ÉTR. Plus récemment, Ren *et al.* (2007) ont effectué des reconstructions d'absorption dans un cylindre de 2 cm de hauteur et 1 cm de diamètre. Ils ont comparé les résultats obtenus en considérant l'AD et ceux obtenus en considérant l'ÉTR. Une amélioration des reconstructions via l'ÉTR est observée dès lors que le niveau de bruit est inférieur à 12%.

Tomographie sans contact Il est expérimentalement difficile de positionner des fibres en contact avec un petit animal. De plus, l'utilisation de fibres optiques limite l'échantillonnage spatial des mesures. Afin de surmonter ces difficultés, Schulz *et al.* (2004) ont proposé un système FDOT *sans contact*, c'est-à-dire pour lequel la lumière est collectée non plus au moyen de fibres optiques mais par un objectif de caméra. La surface 3D de l'animal est acquise au moyen d'un système photogrammétrique^w. Du point de vue algorithmique, la connaissance de la surface est utilisée pour le calcul de la propagation de la lumière. Cette approche a depuis été reprise par d'autres équipes (Hervé *et al.*, 2007c).

Normalisation de Born Ce concept, qui a été introduit par Ntziachristos et Weissleder (2001), a connu un écho indéniable. Considérant le ratio entre les mesures de fluorescence et celle de diffusion, la normalisation de Born permet de s'affranchir de certaines étapes délicates de calibration du système expérimental. Par la suite, il a également été montré que cette approche limitait la dégradation de la qualité de reconstruction due à la présence d'hétérogénéités non modélisées (Soubret *et al.*, 2005).

A priori morphologique Afin d'améliorer la qualité des reconstructions de fluorescence, de plus en plus d'équipes se tournent vers l'utilisation d'informations morphologiques. On entend par information morphologique la connaissance des propriétés

^wLa photogrammétrie consiste en la mesure d'une surface observée par des clichés acquis en configuration stéréoscopique.

optiques du milieu. Cette information est pour l'heure acquise par les méthodes optiques : DOT dans le domaine continu (Hervé *et al.*, 2007b), fréquentiel (Lin *et al.*, 2007) ou temporel Patwardhan et Culver (2008). Mais la tendance est au couplage avec d'autres méthodes, CT et IRM notamment.

Méthodes résolues en temps L'intérêt de la modalité temporelle dans le cadre de la FDOT est en voie de confirmation. Une étude comparative, entre deux systèmes commerciaux d'imagerie du petit animal, a été récemment publiée (Keren *et al.*, 2008). Elle compare un système résolu en temps (eXplore Optix) à un système en continu (IVIS200^x). Le système résolu en temps démontre une meilleure sensibilité aux faibles concentrations de marqueurs ainsi qu'une meilleure résolution spatiale. On a également montré récemment que l'approche temporelle permettait de discriminer des marqueurs aux temps de vie différents. Ceci s'avère plus difficile avec un système en fréquentiel (Kumar *et al.*, 2008a) et n'est pas possible avec un système en continu (Kumar *et al.*, 2008b).

I.3 Conclusion du chapitre

Ce chapitre donne un aperçu de l'évolution de l'imagerie des tissus biologiques au moyen d'un rayonnement visible, depuis la tentative historique de Robert Bright jusqu'à des travaux plus récents. Bien que quelques applications aient initialement pu voir le jour, la forte diffusion des tissus dans les longueurs d'onde visibles a rapidement été identifiée comme facteur sévèrement limitant. Ce verrou va être levé grâce à l'utilisation conjointe de modèles de propagation de la lumière permettant d'appréhender la diffusion des tissus et de schémas de reconstruction. Ce sont alors les débuts de la tomographie optique diffuse, qui fournit des reconstructions tridimensionnelles des propriétés optiques d'un milieu et se focalise sur l'étude du cerveau et du sein. Les trois différentes modalités d'acquisition – continue, temporelle et fréquentielle – se développent en parallèle, bien que des études montrent l'intérêt du temporel par rapport aux deux autres modalités. Favorisée par l'émergence d'agents fluorescents spécifiques, la tomographie optique diffuse de fluorescence se développe à partir des années 2000. C'est aujourd'hui un champ d'investigation actif, dont les domaines d'application initialement centrés autour du petit animal s'ouvrent progressivement vers l'Homme.

^x<http://www.caliperls.com/products/ivis-imaging-system-200-series.htm>

Chapitre

II

Modèles physiques en imagerie optique

Sommaire

II.1	Grandeurs optiques fondamentales	25
II.1.1	Luminance	25
II.1.2	Indice de réfraction	26
II.1.3	Absorption	27
II.1.4	Fluorescence	29
II.1.5	Diffusion	31
II.2	Théories de la diffusion	34
II.2.1	Équation de transfert radiatif	34
II.2.2	Approximation P_N	36
II.2.3	Approximation P_1	37
II.2.4	Équation du télégraphe	39
II.2.5	Approximation de la diffusion	40
II.3	Conditions aux limites	41
II.3.1	Condition aux limites « vraie »	42
II.3.2	Condition aux limites de courant partiel	42
II.3.3	Condition aux limites extrapolées	43
II.3.4	Condition aux limites nulles	43
II.3.5	Comparaison des conditions aux limites	43
II.4	Modèles de sources	44
II.4.1	Source « vraie »	44
II.4.2	Source isotrope ponctuelle	45
II.4.3	Source isotrope étendue	46
II.5	Modèles de détection	47

II.5.1	Modèle de détection « vrai »	47
II.5.2	Modèle de densité	48
II.5.3	Modèle de flux	48
II.5.4	Modèle hybride	48
II.5.5	Remarque	49
II.6	Conclusion du chapitre	49

Chapitre II

REGROUPANT différents modèles utilisés en imagerie optique, ce chapitre a pour objectif de donner un aperçu synthétique des concepts physiques sur lesquels s'appuie la tomographie optique diffuse. Dans un premier temps, nous définissons les grandeurs physiques sur lesquelles reposent nos modèles. Puis, dans un deuxième temps, nous présentons les différents modèles de propagation de la lumière dans les milieux diffusants. L'accent est mis sur les modèles déterministes, notamment l'approximation de la diffusion. La partie suivante est consacrée à la description des conditions aux limites associées à l'approximation de la diffusion. Dans la quatrième partie, nous détaillons les différents modèles de source proposés dans la littérature ; modèles qui décrivent l'interaction entre un faisceau laser collimaté et un milieu diffusant. Dans la cinquième partie, enfin, nous présentons différents modèles de détection. Ces derniers permettent de décrire la grandeur collectée par un dispositif de mesure.

II.1 Grandeurs optiques fondamentales

Dans cette section nous présentons et définissons les principales grandeurs physiques manipulées dans les modèles qui seront présentés par la suite. Ces éléments sont principalement tirées du livre de Mobley et Vo-Dinh (2003).

II.1.1 Luminance

On définit la luminance (*luminance* ou *specific intensity* en anglais) par (Mobley et Vo-Dinh, 2003) :

$$dP = L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} dA d\Omega \quad (\text{II.1})$$

où dP représente la puissance lumineuse au temps t et au point \mathbf{r} transitant dans l'angle solide $d\Omega$ orienté selon le vecteur unité $\hat{\mathbf{s}}$, depuis la surface élémentaire dA . Par conséquent, la luminance s'exprime en $\text{W.cm}^{-2}.\text{sr}^{-1}$.

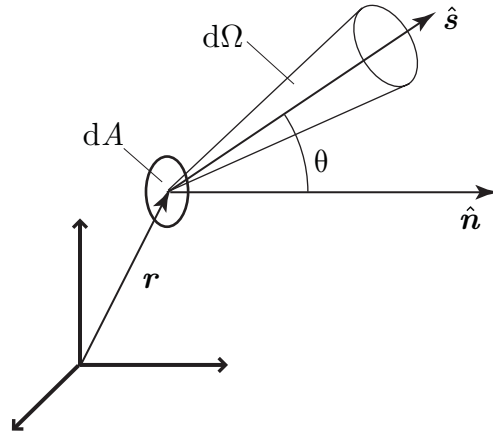


FIGURE II.1 – Schéma de définition de la luminance.

Soit dP la variation de puissance lumineuse pendant l'intervalle de temps dt . On a $dP = E dt$ où E est l'énergie des photons. Considérant une lumière monochromatique de longueur d'onde λ , l'énergie d'un photon s'exprime sous la forme $E = hc/\lambda$, où h (J.s) est la constante de Planck^a et c (cm.s^{-1}) la célérité de la lumière^b. La luminance est donc également représentative du nombre de photons passant par unité de temps à travers la surface dA centrée en \mathbf{r} , dans le cône formé par l'angle solide $d\Omega$.

II.1.2 Indice de réfraction

L'indice de réfraction caractérise la vitesse de propagation d'une onde lumineuse dans un milieu donné. On le définit comme le rapport entre la célérité de la lumière c (cm.s^{-1}) et la vitesse de propagation ν (cm.s^{-1}) d'une onde monochromatique dans le milieu considéré. Soit :

$$n = \frac{c}{\nu} \quad (\text{II.2})$$

Dans un milieu hétérogène (composé de différents constituants) l'indice de réfraction est souvent calculé comme la moyenne des indices de réfraction des différents constituants, pondérée par le volume des constituants. L'eau, qui est un des constituants majeurs des tissus biologiques, possède un indice de réfraction de 1,33. Ceci constitue la limite basse des valeurs d'indice de réfraction des tissus. La limite haute est fixée par les particules de mélanine dont l'indice de réfraction est de 1,6. En moyenne, les tissus humains ont un indice de réfraction compris entre 1,35 et 1,40. À noter que les tissus gras ont un indice de réfraction plus élevé, autour de 1,45.

^aC'est l'une des plus petites constante en physique $h \approx 6,626 \times 10^{-34}$ J.s.

^bCette constante fondamentale vaut *exactement* $29,979\,248\,5$ cm.ns^{-1} .

TABLE II.1 – *Indice de réfraction de quelques tissus humains. Les données sont tirées de Mobley et Vo-Dinh (2003).*

tissu	$\lambda(nm)$	$n (-)$
peau	400-700	1,55
foie	633	1,37
cerveau	456-1064	1,37
gras (abdominal)	456-1064	1,46
poumons	456-1064	1,38

II.1.3 Absorption

Le phénomène d'absorption s'explique par des considérations d'ordre quantique. Un atome peut changer d'état (quantique), autrement dit, passer d'un niveau d'énergie à un autre s'il est éclairé par un rayonnement lumineux. La transition d'un état de basse énergie – état fondamental – vers un état d'énergie plus élevée – état excité – peut être obtenu par absorption de l'énergie d'un photon.

Absorption par une particule isolée Si l'on considère une particule absorbante isolée, on peut caractériser son pouvoir d'absorption par sa section efficace d'absorption σ_a (cm²). Cette grandeur représente le rapport entre puissance absorbée P_a (W) et l'intensité I_0 (W.cm⁻²) d'une onde plane et monochromatique incidente. Soit :

$$\sigma_a(\hat{s}) = \frac{P_a}{I_0} \quad (\text{II.3})$$

où \hat{s} est la direction d'incidence. Dans la suite, on fait l'hypothèse que la section efficace d'absorption est indépendante de la direction d'incidence, soit $\sigma_a(\hat{s}) = \sigma_a$. Ceci est équivalent à considérer des absorbeurs sphériques.

La section efficace est homogène à une surface mais elle ne représente pas directement la surface géométrique de la particule qui aurait absorbé les photons.

Absorption par un milieu homogène On peut caractériser un milieu composé d'une densité uniforme ρ_a (cm⁻³) de particules absorbantes de même taille et non diffusantes par son coefficient d'absorption, noté μ_a (cm⁻¹). Pour un tel milieu, dit homogène, on écrit :

$$\mu_a = \rho_a \sigma_a \quad (\text{II.4})$$

Si l'on éclaire un milieu homogène et non diffusant d'épaisseur x (cm) par un faisceau collimaté d'intensité I_0 , alors on mesure une intensité I inférieure à I_0 émergent du

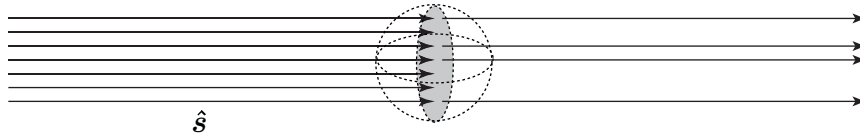


FIGURE II.2 – Atténuation de la lumière au travers d'un milieu homogène, non diffusant.

milieu comme illustré à la figure II.2. La relation entre les intensités I_0 et I est établie par la loi de Beer-Lambert-Bouguer faisant intervenir le coefficient d'absorption comme suit :

$$I = I_0 \exp(-\mu_a x) \quad (\text{II.5})$$

On définit enfin le libre parcours moyen d'absorption d'un milieu homogène et non diffusant comme l'inverse du coefficient d'absorption :

$$l_a = \frac{1}{\mu_a} \quad (\text{II.6})$$

Cette grandeur correspond à la distance moyenne parcourue par un photon dans le milieu avant qu'il ne soit absorbé.

Absorption par les tissus biologiques Les principaux absorbeurs d'un tissu biologique sont :

- L'hémoglobine, protéine métallique présente dans les globules rouges du sang et dont la fonction est le transport de l'oxygène. On trouve l'hémoglobine sous la forme oxygénée HbO₂ (oxyhémoglobine) et sous la forme désoxygénée Hb (désoxyhémoglobine).
- L'eau, constituant majeur des tissus.
- Les protéines.
- La mélanine, polymère responsable de la pigmentation de la peau.

L'étude des spectres d'absorption des tissus fait apparaître une bande spectrale, de 600 à 900 nm, pour laquelle les principaux constituants des tissus sont plus faiblement absorbants (voir figure II.3). Ainsi, dans les longueurs d'onde allant du rouge au proche infrarouge, la lumière pénètre plus profondément les tissus biologiques : on parle de *fenêtre thérapeutique*. Cette fenêtre est limitée dans les faibles longueurs d'ondes par l'hémoglobine sous ses deux formes ainsi que par de nombreuses protéines. Pour les plus grandes longueurs d'onde, l'absorption de l'eau devient le facteur limitant. Des études de revue regroupent les valeurs des coefficients d'absorption de différents tissus constitutifs du corps humain (Cheong *et al.*, 1990 ; Mobley et Vo-Dinh, 2003). Il faut

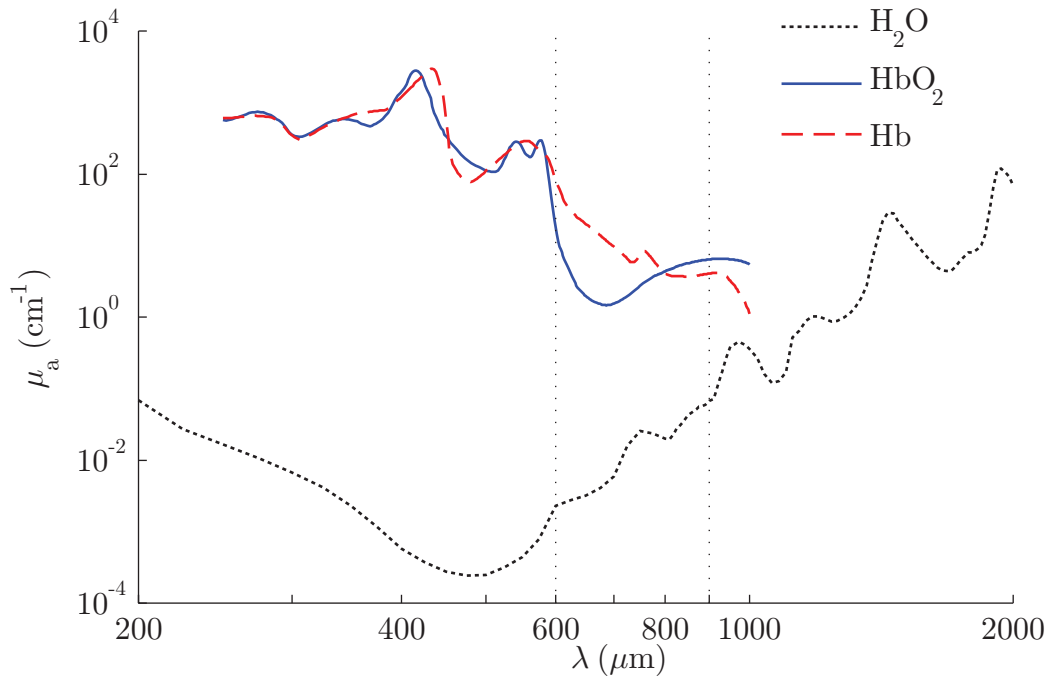


FIGURE II.3 – Spectres d'absorption des principaux absorbeurs d'un tissu biologique et mise en évidence de la fenêtre thérapeutique. La courbe bleue représente le spectre d'absorption de HbO_2 , la rouge celle de Hb et la noire celle de H_2O . La fenêtre thérapeutique est la bande spectrale comprise entre les deux lignes pointillées. Les données représentées sont issues du site <http://omlc.ogi.edu/spectra/>

rappeler que ces valeurs dépendent de la longueur d'onde utilisée, mais également de la méthode employée ainsi que des conditions dans lesquelles l'analyse a été menée. La table II.2 présente un aperçu de valeurs mesurées *in vivo*.

II.1.4 Fluorescence

Une molécule fluorescente, un *fluorophore*, absorbe la lumière à la longueur d'onde d'excitation λ_x pour la réémettre à une longueur d'onde de fluorescence $\lambda_f > \lambda_x$. La réémission de lumière par un ensemble de fluorophores est isotrope. Une illustration est présentée à la figure II.4.

Ce phénomène s'explique sur le plan quantique. Après absorption de lumière, le fluorophore se retrouve dans un état électroniquement excité, généralement l'état singulet S_1 . L'émission de lumière fluorescente correspond à la relaxation radiative – avec émission d'un photon – du fluorophore, de son état excité S_1 à son état fondamental S_0 .

Un fluorophore peut être caractérisé par trois paramètres : sa section efficace de fluorescence σ_f (cm^2), son rendement quantique η (-) et son temps de vie τ (ns).

TABLE II.2 – Quelques coefficients d'absorption de quelques tissus humains mesurés in vivo. Les données sont tirées de Mobley et Vo-Dinh (2003).

tissu	$\lambda(nm)$	μ_a (cm ⁻¹)	commentaires
peau	700	0.38	-
sein	753	0.046	technique résolue en temps
cerveau	674	>0.2	-
sang	665	1.3	oxygéné HbO ₂
sang	665	4.87	désoxygéné Hb

Section efficace de fluorescence Elle correspond au pouvoir absorbant du fluorophore à la longueur d'onde λ_x . Par conséquent, la section efficace de fluorescence est définie par l'équation II.3 du paragraphe précédent. En solution, pour une concentration en fluorophore donnée et pour une intensité d'excitation donnée, plus la section efficace de fluorescence sera grande, plus le nombre de fluorophores excités sera grand.

Efficacité quantique Elle décrit la part de photons absorbés qui va être convertie en photons de fluorescence. Soit N_a le nombre de photons absorbés à la longueur d'onde λ_x et N_f le nombre de photons émis à la longueur d'onde λ_f . On définit le rendement quantique par :

$$\eta = \frac{N_f}{N_a}. \quad (\text{II.7})$$

L'efficacité quantique est toujours inférieure à 1 et très variable selon les molécules considérées.

Le temps de vie de fluorescence Le temps de vie de fluorescence correspond au temps moyen que les molécules demeurent dans l'état excité. Considérons une cuve, contenant un nombre important de fluorophores, que l'on illumine par un pulse de lumière (mathématiquement parlant une fonction de Dirac). Soit N_0 le nombre de photons excités à l'instant initial. On observe une décroissance du nombre de fluorophores excités $N(t)$ suivant la loi (Lakowicz, 2006, chapitre 2, §4.1.1) :

$$N(t) = N_0 \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \quad (\text{II.8})$$

Les temps de vie des fluorophores sont de l'ordre de la nanoseconde, pour la plupart compris entre 1 et 10 ns.

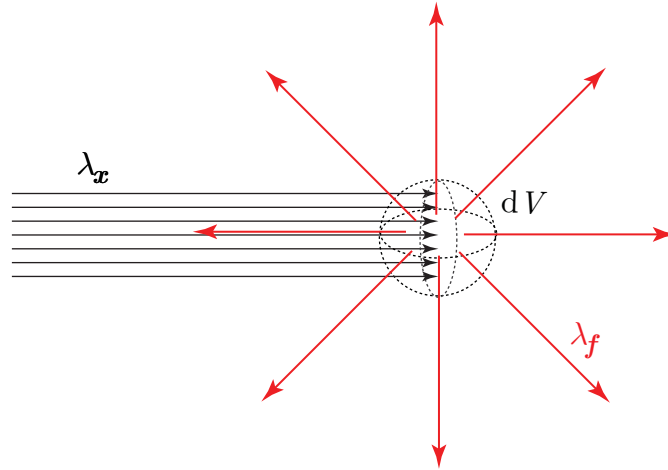


FIGURE II.4 – Illustration de la lumière de fluorescence émise à la longueur d'onde λ_f par un ensemble de fluorophores contenus dans un volume dV , après excitation à la longueur d'onde λ_x

II.1.5 Diffusion

La diffusion est un phénomène qui s'observe lorsqu'un matériau abrite des particules dont les propriétés diffèrent de celle du matériau d'accueil. La diffusion se manifeste par le changement de direction de l'onde incidente au niveau d'un diffuseur comme le montre la figure II.5.

Diffusion par une particule isolée De manière analogue à l'absorption, on exprime le pouvoir de diffusion d'un diffuseur sphérique isolé par σ_s (cm^2), sa section efficace de diffusion. Cette grandeur représente le rapport entre l'intensité I_0 ($\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$) d'une onde plane et monochromatique incidente et la puissance P_d (W) diffusée *hors* du plan d'incidence :

$$\sigma_s(\hat{\mathbf{s}}) = \frac{P_s(\hat{\mathbf{s}})}{I_0} \quad (\text{II.9})$$

De même que pour l'absorption, on va faire l'hypothèse que la section efficace de diffusion est indépendante de la direction d'incidence $\hat{\mathbf{s}}$. Soit : $\sigma_s(\hat{\mathbf{s}}) = \sigma_s$

Diffusion par un milieu homogène On caractérise un milieu composé d'une densité uniforme ρ_s (cm^{-3}) de particules diffusantes, de même taille et non absorbantes, par son coefficient de diffusion, noté μ_s (cm^{-1}). Pour un tel milieu, dit homogène, on écrit :

$$\mu_s = \rho_s \sigma_s \quad (\text{II.10})$$

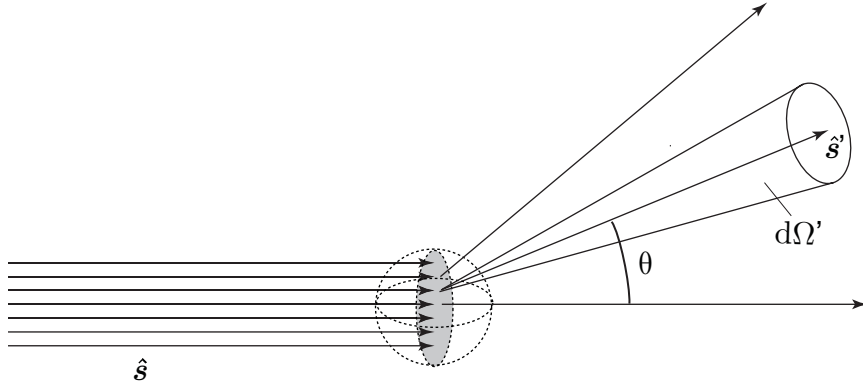


FIGURE II.5 – Illustration d'un évènement diffusif. Les flèches noires représentent la trajectoire du photon, incident de direction \hat{s} et diffusé de direction \hat{s}' .

On définit également l_s le libre parcours moyen de diffusion d'un milieu homogène et non absorbant comme l'inverse du coefficient de diffusion :

$$l_s = \frac{1}{\mu_s} \quad (\text{II.11})$$

Cette grandeur représente la distance moyenne parcourue par un photon dans le milieu avant qu'il ne soit diffusé.

Anisotropie de diffusion Lorsque la lumière est diffusée, il se peut qu'elle le soit préférentiellement selon certaines directions \hat{s}' . Afin de représenter cette anisotropie de comportement, on définit une fonction de phase p . Cette fonction traduit la densité de probabilité qu'un photon incident selon \hat{s} soit diffusé selon \hat{s}' . On suppose généralement que la fonction de phase ne dépend que de l'angle θ entre \hat{s} et \hat{s}' (se reporter à la figure II.5).

Afin d'évaluer la direction privilégiée de diffusion, on introduit le coefficient d'anisotropie g . Il est défini comme la valeur moyenne du cosinus de l'angle de diffusion, soit :

$$g = \int p(\hat{s} \cdot \hat{s}') \hat{s} \cdot \hat{s}' d\Omega'. \quad (\text{II.12})$$

Ce coefficient est par définition compris entre -1 et 1 . La valeur -1 traduit une diffusion entièrement vers l'arrière, la valeur 1 une diffusion entièrement vers l'avant. Un coefficient d'anisotropie nul indique une diffusion isotrope : sans aucune direction privilégiée.

Il est parfois souhaitable (notamment dans le cadre de l'approximation de la diffusion) de disposer d'un paramètre tenant compte de l'anisotropie de diffusion. À cet effet, on introduit le coefficient de diffusion *réduit* μ'_s :

$$\mu'_s = (1 - g)\mu_s \quad (\text{II.13})$$

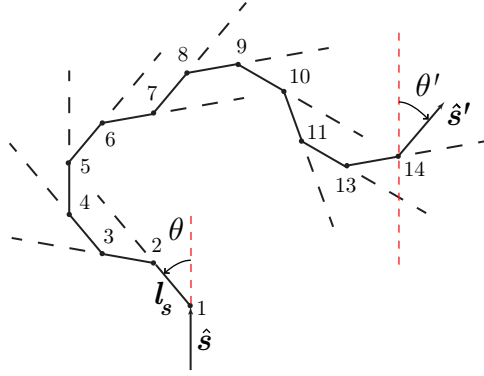


FIGURE II.6 – Représentation graphique de la relation entre le libre parcours moyen et le libre parcours moyen réduit. Après cinq évènements de diffusion anisotrope, le photon a perdu mémoire de sa direction.

Le coefficient de diffusion réduit, d'un milieu présentant une anisotropie de diffusion, peut être vu comme le coefficient de diffusion *équivalent* dans un milieu où la diffusion serait parfaitement *isotrope*. On définit le libre parcours moyen réduit de diffusion comme :

$$l'_s = \frac{1}{\mu'_s} \quad (\text{II.14})$$

Ce libre parcours moyen peut être interprété comme la distance moyenne parcourue par un photon dans un milieu anisotrope avant qu'il ne soit diffusé de façon isotrope. La figure II.6 illustre la relation entre le libre parcours moyen et le libre parcours réduit.

Diffusion par un tissu biologique Dans un tissu biologique, le phénomène de diffusion s'explique par la présence d'un certain nombre d'éléments de petite taille à l'intérieur des cellules (Mourant *et al.*, 1998), comme illustré à la figure II.7. Ces éléments, appelés organelles, ont un diamètre de l'ordre de quelques dixièmes de μm à mettre en regard avec le diamètre caractéristique d'une cellule de l'ordre de $20 \mu\text{m}$. Ces éléments sont de divers types : mitochondries, lysosomes et appareils de Golgi pour les principaux.

Les tissus biologiques sont constitués d'une grande diversité de structures dont les échelles de taille varient sur une large gamme. Les propriétés optiques de tels milieux, que l'on qualifie d'hétérogènes, seront vues comme des propriétés moyennes. Elles résultent des contributions pondérées des différentes structures impliquées dans chaque phénomène. Un aperçu des coefficients de diffusion réduits de quelques tissus biologiques est donné dans la table II.3.

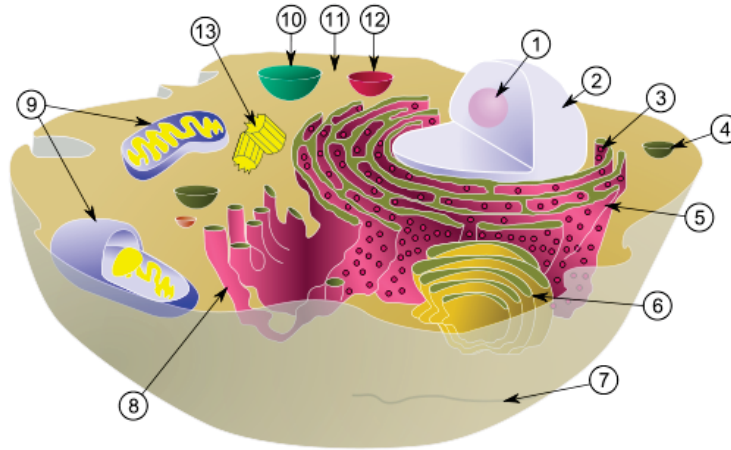


FIGURE II.7 – Schéma d'une cellule animale, de son noyau (2) et des différents éléments en périphérie (3 à 13), à l'origine de la diffusion dans les tissus biologiques. (1) nucléole, (3) ribosome, (4) vésicule, (5) réticulum endoplasmique granuleux, (6) appareil de Golgi, (7) cytosquelette, (8) réticulum endoplasmique lisse, (9) mitochondrie, (10) vacuole, (11) cytoplasme, (12) lysosome, (13) centriole. Ce schéma est extrait de l'article wikipédia « cell » disponible à l'adresse : [http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_\(biology\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_(biology)).

II.2 Théories de la diffusion

Comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre précédent (voir au paragraphe I.1.1), il existe deux grandes familles de modèles de propagation de la lumière dans les milieux diffusants : les modèles *statistiques* ou *stochastiques* et les modèles *déterministes*. Dans cette partie, nous détaillons les modèles déterministes, basés sur l'équation de transfert radiatif et ses différentes approximations.

II.2.1 Équation de transfert radiatif

L'équation de transfert radiatif (ÉTR) régit la propagation lumineuse dans un milieu diffusant. Cette équation a été initialement introduite en astrophysique (Chandrasekhar, 1960) avant d'être largement utilisée pour modéliser le transport de neutrons (Case et Zweifel, 1967). Elle a plus récemment été introduite en diffusion optique (Ishimaru, 1977).

L'ÉTR est établie phénoménologiquement, en exprimant la variation de puissance lumineuse dP transitant dans un volume élémentaire $dV = dA dr$ selon une direction donnée \hat{s} (voir figure II.8). On rappelle que la luminance est définie comme la puissance lumineuse par unité de surface et d'angle solide. Par conséquent, $dP = dL(\mathbf{r}, \hat{s}, t) dA$.

Détaillons la variation de puissance dP , dans le volume dV , selon la direction \hat{s} ,

TABLE II.3 – Quelques coefficients de diffusion réduits de quelques tissus humains mesurés in vivo. Les données sont tirées de Mobley et Vo-Dinh (2003).

tissu	$\lambda(nm)$	μ'_s (cm ⁻¹)	commentaires
peau	700	28.7	-
sein	753	8.9	technique résolue en temps
cerveau	674	8.5	-
sang	665	6.11	oxygéné HbO2
sang	665	2.49	désoxygéné Hb

en fonction des phénomènes physiques mis en jeu lors de la propagation de la lumière. Considérons tout d'abord les pertes de puissance qui sont de deux ordres :

1. Absorption de lumière incidente selon $\hat{\mathbf{s}}$. Elle s'exprime par définition du coefficient d'absorption par : $\mu_a(\mathbf{r})L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)dV$.
2. Diffusion de lumière incidente selon $\hat{\mathbf{s}}$. Elle s'exprime par définition du coefficient de diffusion par : $\mu_s(\mathbf{r})L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)dV$.

Détaillons à présent les gains de puissance, également de deux ordres.

1. Diffusion selon $\hat{\mathbf{s}}$ de lumière incidente selon les autres directions de l'espace : $\mu_s(\mathbf{r}) \int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}')L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}', t) d\hat{\mathbf{s}}'dV$
2. Sources de lumière présentes dans le volume dV : $S(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)dV$ où S est la distribution spatiale et angulaire des sources de photons, exprimée en W.m⁻³.sr⁻¹

Réécrivons la variation élémentaire de luminance $dL(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ en fonction des variations élémentaires d'espace dr et de temps $dt = 1/\nu dr$, où ν (m.s⁻¹), rappelons-le, représente la vitesse de propagation de la lumière dans le milieu. On a :

$$dL(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \frac{\partial L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)}{\partial t} dt + \nabla L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}} dr \quad (\text{II.15})$$

$$dL(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)dA = \frac{1}{\nu} \frac{\partial L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)}{\partial t} dV + \nabla L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}} dV \quad (\text{II.16})$$

En écrivant la variation de puissance dans dV comme la différence entre les gains et les pertes de puissance, on aboutit à l'équation de transfert radiatif suivante :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\nu} \frac{\partial L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)}{\partial t} + \nabla L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}} = & -[\mu_a(\mathbf{r}) + \mu_s(\mathbf{r})]L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \\ & + \mu_s(\mathbf{r}) \int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}')L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}', t) d\hat{\mathbf{s}}' + S(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \end{aligned} \quad (\text{II.17})$$

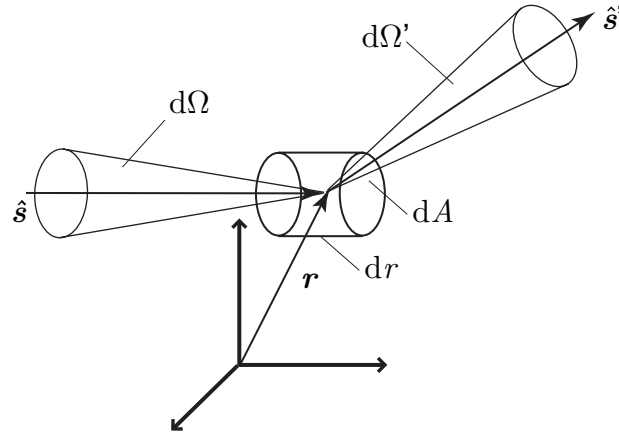


FIGURE II.8 – Position du problème permettant d'établir l'équation de transfert radiatif.

Les solutions analytiques de l'ÉTR sont très difficiles à obtenir. La difficulté réside dans l'évaluation du terme intégral contenant la fonction de phase. Des solutions existent pour quelques géométries simples (planaire, sphérique notamment) éclairées par une onde plane (Boas, 1996). Il est possible d'aller un peu plus loin en considérant une fonction de phase classique, dite de Henyey-Greenstein puis en résolvant l'ÉTR par des méthodes numériques et notamment celle des coordonnées discrètes (Klose *et al.*, 2002).

II.2.2 Approximation P_N

Cette approximation est effectuée en décomposant les fonctions p , L et S intervenant dans le problème en harmoniques sphériques (Boas, 1996 ; Arridge, 1999). Ces compositions peuvent, selon les auteurs, faire apparaître un terme supplémentaire en facteur par rapport aux expressions ici proposées :

$$\begin{aligned} p(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}') &= \sum_{l=0}^N g_l P_l(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}') \\ &= \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l g_l Y_{l,m}^*(\hat{\mathbf{s}}') Y_{l,m}(\hat{\mathbf{s}}) \end{aligned} \quad (\text{II.18})$$

$$L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l \phi_{l,m}(\mathbf{r}, t) Y_{l,m}(\hat{\mathbf{s}}) \quad (\text{II.19})$$

$$S(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l s_{l,m}(\mathbf{r}, t) Y_{l,m}(\hat{\mathbf{s}}) \quad (\text{II.20})$$

où les P_l sont les polynômes de Legendre^c à l'ordre l et les $Y_{l,m}$ les harmoniques sphériques.

En introduisant les grandeurs équation II.18 à l'équation II.20, tronquées à l'ordre $l = N$ dans l'équation de transfert radiatif équation II.17 et en utilisant certaines propriétés remarquables des harmoniques sphériques, on aboutit à un système de $(N + 1)^2$ équations couplées. Pour de plus amples détails concernant ces calculs, le lecteur pourra consulter la thèse de Boas (1996, cf. appendix A) ainsi que l'article d'Arridge (1999, cf. subsec. 3.1).

Notons que la troncature de la décompositions en harmoniques sphériques revient à imposer un certain niveau de régularité dans la dépendance angulaire des grandeurs p , L et S . Une illustration est fournie au paragraphe suivant pour le cas $N = 1$.

II.2.3 Approximation P_1

L'approximation P_1 consiste à exprimer la luminance L de la lumière diffuse en fonction de ses deux premiers moments :

$$L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \frac{1}{4\pi} \phi(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}} \quad (\text{II.21})$$

où :

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) d\Omega; \quad \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} d\Omega \quad (\text{II.22})$$

ϕ (W.cm^{-2}) est la fluence diffusée ou densité de photons diffusés (*fluence rate* ou *photon density* en anglais), \mathbf{J} (W.m^{-2}) est le flux de photons diffusés. Une illustration de la dépendance angulaire de la luminance est donnée à la figure II.9.

De la même façon, on développe le terme source sous la forme :

$$S(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \frac{1}{4\pi} S_0(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \mathbf{S}_1(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}}, \quad (\text{II.23})$$

où S_0 (W.m^{-3}) et \mathbf{S}_1 (W.m^{-3}) sont les deux premiers moments de la source.

On peut alors déterminer le *couple* d'équations régissant le cadre d'approximation P_1 . La première équation de ce couple est facilement obtenue en intégrant l'ÉTR II.17 sur tous les angles solides d'observation. Il vient :

$$\nabla \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) + \left[\frac{1}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} + \mu_a(\mathbf{r}) \right] \phi(\mathbf{r}, t) = S_0(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.24})$$

Notons que cette équation est très générale. Elle est vérifiée dans le cadre de l'ÉTR puisque l'hypothèse faite sur la luminance à l'équation II.21 n'intervient pas dans son obtention.

^cLes P_l sont une famille de polynômes de degré l , tous orthogonaux sur $[-1, 1]$.

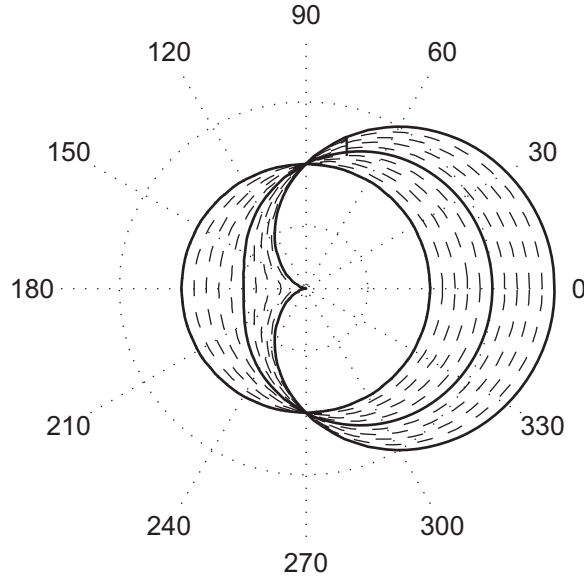


FIGURE II.9 – Représentation angulaire de la luminance $L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{r}}, t)$, pour $\hat{\mathbf{s}}$ variant de 0 à 2π , dans le cadre de l'approximation P_1 . La représentation a lieu dans un plan contenant \mathbf{J} , pour $\|\mathbf{J}\|$ variant de 0 à ϕ .

Les calculs permettant d'arriver à la seconde équation du couples sont moins évidents. Il faut dans un premier temps substituer dans l'ÉTR II.17, l'expression de la luminance donnée équation II.21. L'étape suivante consiste à multiplier les deux membres par $\hat{\mathbf{s}}$, puis à intégrer sur tous les angles solides. Un certain nombre de simplifications vont apparaître, utilisant les expressions données à la table II.4. Après calculs, on aboutit à :

$$\frac{1}{3}\nabla\phi(\mathbf{r}, t) + \left[\frac{1}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} + \mu_a(\mathbf{r}) + \mu'_s(\mathbf{r}) \right] \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{S}_1(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.25})$$

Afin de mettre en évidence des simplifications qui auront lieu par la suite, on réécrit l'équation précédente sous la forme :

$$\nabla\phi(\mathbf{r}, t) + \left[\frac{3}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} + \frac{1}{D(\mathbf{r})} \right] \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = 3\mathbf{S}_1(\mathbf{r}, t), \quad (\text{II.26})$$

où la constante de diffusion D (en cm) est donnée par :

$$D(\mathbf{r}) = \frac{1}{3[\mu_a(\mathbf{r}) + \mu'_s(\mathbf{r})]}. \quad (\text{II.27})$$

TABLE II.4 – Quelques valeurs d'intégrales utiles aux calculs de l'approximation P_1 . La démonstration de ces égalités est fournie en annexe.

$$\int_{4\pi} d\Omega = 4\pi,$$

$$\int_{4\pi} \hat{\mathbf{s}} d\Omega = \mathbf{0},$$

$$\int_{4\pi} (\mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}}) d\Omega = 0,$$

$$\int_{4\pi} (\mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}}) \cdot \hat{\mathbf{s}} d\Omega = \frac{4\pi}{3} \mathbf{a},^a$$

$$\int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}') \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}' d\Omega = g,^b$$

$$\int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}') \hat{\mathbf{s}} d\Omega = g \hat{\mathbf{s}}'.$$

^a Attention aux simplifications trop rapides : $(\mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}}) \hat{\mathbf{s}} \neq \mathbf{a}(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}) = \mathbf{a}$

^b Par définition de g , voir équation II.12

II.2.4 Équation du télégraphe

L'équation du télégraphe est obtenue en découplant les deux équations de l'approximation P_1 . Cette opération consiste dans un premier temps à prendre la divergence de l'équation II.26 afin de faire apparaître le terme $\nabla \mathbf{J}(\mathbf{r}, t)$. Il convient ensuite de substituer ce terme dans l'équation dans l'équation II.24. En effectuant lesdits calculs, on aboutit à :

$$\begin{aligned} & -D(\mathbf{r}) \nabla^2 \phi(\mathbf{r}, t) + \frac{3D(\mathbf{r})}{\nu^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \phi(\mathbf{r}, t) + \mu_a(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}, t) + \frac{1}{\nu} [1 + 3\mu_a(\mathbf{r})D(\mathbf{r})] \frac{\partial}{\partial t} \phi(\mathbf{r}, t) \\ & = \left[\frac{3D(\mathbf{r})}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right] S_0(\mathbf{r}, t) - 3D(\mathbf{r}) \nabla \mathbf{S}_1(\mathbf{r}, t) - \frac{\nabla D(\mathbf{r})}{D(\mathbf{r})} \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.28}) \end{aligned}$$

Il faut noter qu'à ce stade, l'approximation P_1 et l'équation du télégraphe sont équivalentes. Cette formulation met en lumière certaines approximations qui seront effectuées dans la section II.2.5. Pour aller un peu plus loin, on peut supposer les sources de lumière isotropes et le milieu homogène. En injectant $\nabla D(\mathbf{r}) = \mathbf{0}$ dans l'équation II.29, on a l'expression simplifiée suivante :

$$\begin{aligned} & -D \nabla^2 \phi(\mathbf{r}, t) + \frac{3D}{\nu^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \phi(\mathbf{r}, t) + \frac{1}{\nu} [1 + 3\mu_a D] \frac{\partial}{\partial t} \phi(\mathbf{r}, t) + \mu_a \phi(\mathbf{r}, t) \\ & = \left[\frac{3D(\mathbf{r})}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right] S_0(\mathbf{r}, t) - 3D(\mathbf{r}) \nabla \mathbf{S}_1(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.29}) \end{aligned}$$

Des solutions analytiques de cette dernière équation sont disponibles pour des géométries simples, notamment un milieu infini (Durian et Rudnick, 1997).

II.2.5 Approximation de la diffusion

L'approximation de la diffusion (AD) constitue un cadre d'approximation de la diffusion de la lumière aux hypothèses plus restrictives que celui de l'approximation P_1 . Partant de l'approximation P_1 , on ajoute deux hypothèses supplémentaires.

1. On suppose tout d'abord que la source de lumière est isotrope, soit :

$$\mathbf{S}_1(\mathbf{r}, t) = \mathbf{o}. \quad (\text{II.30})$$

2. On suppose de plus que le flux varie lentement au cours du temps, soit :

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{o}. \quad (\text{II.31})$$

En injectant ces deux équations dans l'équation II.26, le vecteur flux \mathbf{J} s'exprime par une simple loi de Fick :

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = -D(\mathbf{r})\nabla\phi(\mathbf{r}, t). \quad (\text{II.32})$$

Finalement, en utilisant cette loi de Fick pour remplacer \mathbf{J} dans l'équation II.24, on arrive à l'Équation de Diffusion de la Lumière (ÉDL) qui s'énonce :

$$-\nabla D(\mathbf{r})\nabla\phi(\mathbf{r}, t) + \frac{1}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} \phi(\mathbf{r}, t) + \mu_a(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}, t) = S_0(\mathbf{r}, t). \quad (\text{II.33})$$

Ces hypothèses sont généralement respectées dans les tissus biologiques. Ceci fait de l'AD un cadre théorique attrayant en vue de traiter les problèmes d'optique de diffusion orientés vers l'étude de tels milieux. Retenons qu'il a été démontré que cette équation est un modèle satisfaisant de propagation de la lumière dans les tissus biologiques pour peu que l'on se place dans certaines conditions de validité, à savoir lorsque :

1. Le milieu est beaucoup plus diffusant qu'absorbant, soit $\mu_a \ll \mu'_s$. Des études comparatives entre l'ÉTR et l'AD ont montré que lorsque le rapport entre μ_a et μ'_s était supérieur à 1/100, les deux approches étaient équivalentes même pour de grandes épaisseurs de tissu traversé (Hielscher *et al.*, 1998). Cette condition est généralement respectée dans les tissus biologiques (Arridge, 1999). Il a été avancé qu'il est possible d'étendre le domaine de validité de l'ÉDL à des milieux relativement plus absorbants en considérant un coefficient de diffusion modifié (Elaloufi *et al.*, 2003)
2. Le milieu est suffisamment absorbant et diffusant. En effet, même si la condition 1) est respectée, l'AD est prise en défaut dans des milieux faiblement absorbants, et faiblement diffusants (Arridge, 1999).

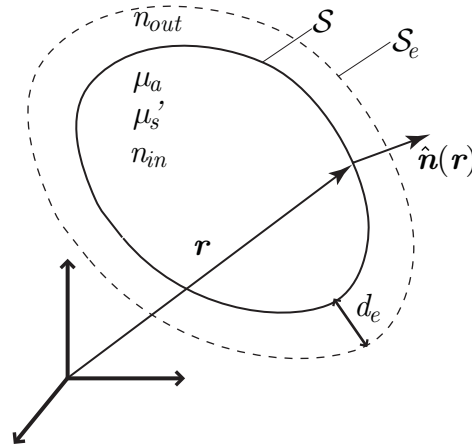


FIGURE II.10 – Schéma des éléments intervenant dans la définition des CL d'un milieu diffusant. La surface S est définie comme l'interface entre le milieu diffusant et absorbant d'indice n_{in} . Le milieu extérieur est supposé optiquement transparent d'indice de réfraction n_{out} . Le vecteur unitaire $\hat{n}(r)$ est normal à la surface en r et orienté vers l'extérieur. La surface S_e représente la surface extrapolée (cf. §II.3.3).

3. Les sources de lumière sont isotropes. C'est une conséquence directe de l'approximation faite à l'équation II.30.
4. Les distances de propagation sont suffisamment grandes, c'est-à-dire supérieures à plusieurs libres parcours de diffusion réduits l'_s (Yoo *et al.*, 1990).
5. Les temps sont suffisamment longs (Hielscher *et al.*, 1995), ce qui résulte de l'hypothèse faite à l'équation II.31.

II.3 Conditions aux limites

Les équations de propagation présentées dans la partie précédente doivent être complétées par des équations supplémentaires qui gèrent les conditions aux limites (CL). Pour le modèle le plus général, régi par l'ÉTR, on définit une CL sur la luminance à partir de considérations physiques. Pour les modèles approchés (et l'AD notamment), on ne peut employer les mêmes CL, et des CL de substitution doivent être introduites. Une revue très précise des trois types de CL de substitution a été publiée par Haskell *et al.* (1994). Les notations employées dans la suite de cette partie sont regroupées sur la figure II.10.

II.3.1 Condition aux limites « vraie »

On considère que la luminance L en un point de l'interface est nulle pour toutes les directions d'observation orientées vers le milieu. Autrement dit, cela revient à faire l'hypothèse que les photons diffusés hors du milieu n'y retournent pas et qu'il n'existe pas de source de lumière externe. Soit la condition :

$$L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = 0, \quad \forall \hat{\mathbf{s}} / \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} < 0 \quad (\text{II.34})$$

Cette condition ne peut malheureusement pas s'appliquer dans n'importe quel cadre, en particulier dans celui de l'approximation P_1 qui décrit la luminance comme la somme d'un terme isotrope et d'un terme directionnel (se rappeler la figure II.9). On a alors recourt aux CL approchées décrites dans les trois paragraphes suivants.

II.3.2 Condition aux limites de courant partiel

Elle est notée PCBC (pour *Partial Courant Boundary Condition*). Cette CL est obtenue en faisant l'hypothèse que la *puissance surfacique* entrante est nulle (Ishimaru, 1977), soit :

$$\int_{\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} < 0} L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} \, d\Omega = 0 \quad (\text{II.35})$$

Ce qui, en remplaçant la luminance par l'expression donnée équation II.21 conduit à l'expression suivante :

$$\phi_{PC}(\mathbf{r}, t) = 2D \nabla \phi_{PC}(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{n}}(\mathbf{r}), \quad \forall \mathbf{r} \in \mathcal{S} \quad (\text{II.36})$$

Cette condition peut être adaptée pour rendre de compte des réflexions aux interfaces. Pour cela, on considère la puissance surfacique entrante égale à la puissance surfacique réfléchie, soit :

$$\int_{\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} < 0} L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} \, d\Omega = \int_{\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} > 0} R(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}}) L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} \, d\Omega \quad (\text{II.37})$$

où $R(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}})$ est le coefficient de réflexion de Fresnel. On déduit après un calcul similaire à celui qui nous a conduit à l'équation II.36 :

$$\phi_{PC}(\mathbf{r}, t) = 2AD \nabla \phi_{PC}(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{n}}, \quad \forall \mathbf{r} \in \mathcal{S} \quad (\text{II.38})$$

La constante A s'exprime en fonction d'intégrales sur $R(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}})$ (Haskell *et al.*, 1994, voir les équations 2.4.1 et 2.3.5). Par conséquent, A dépend seulement du saut d'indice à l'interface.

II.3.3 Condition aux limites extrapolées

Elle est souvent notée EBC (pour *Extrapolated Boundary Condition*). Cette condition aux limites repose sur des bases rigoureuses qui trouvent leur origine dans la résolution du problème de Milne (Case et Zweifel, 1967, voir subsecs 5.6 et 6.4). La condition EBC impose que la densité de photons s'annule à une distance d_e de l'interface \mathcal{S} , hors du milieu diffusant. Cette surface est notée \mathcal{S}_e . Soit la condition :

$$\phi_E(\mathbf{r}, t) = 0, \forall \mathbf{r} \in (\mathcal{S}_e). \quad (\text{II.39})$$

La distance extrapolée d_e (cm) est donnée par la formule suivante :

$$d_e = 2AD, \quad (\text{II.40})$$

où la constante A est celle qui intervient dans le cas PCBC précédent (Moulton, 1990).

II.3.4 Condition aux limites nulles

Elle est souvent notée ZBC (pour *Zero Boundary Condition*). Cette CL stipule que la densité de photons est nulle au niveau de l'interface. Cette hypothèse est clairement fautive sur le plan de la physique. En revanche, elle est mathématiquement simple et certains auteurs ont avancé qu'elle constitue une approximation suffisante pour peu que l'on se place suffisamment loin des interfaces (Patterson *et al.*, 1989). Soit la condition ZBC :

$$\phi_Z(\mathbf{r}, t) = 0, \forall \mathbf{r} \in \mathcal{S} \quad (\text{II.41})$$

II.3.5 Comparaison des conditions aux limites

Plusieurs études ont eu pour objectif de comparer les solutions de l'AD obtenue avec les trois CL (consulter la figure II.11 à titre d'illustration). Dans ces études, la solution de référence est généralement obtenue par la MMC ou plus rarement par une mesure expérimentale.

Hielscher *et al.* (1995) ont comparé les résultats d'une simulation Monte-Carlo avec les solutions analytiques de l'AD en milieu semi-infini. Leurs conclusions, basées sur le calcul de la *réflectance* qui est la norme du gradient de la densité de photons, sont les suivantes : *i*) les réflectances obtenues par PCBC et EBC sont quasiment les mêmes, *ii*) la réflectance obtenue par ZBC diffère des deux autres, *iii*) la réflectance obtenue par ZBC s'éloigne davantage des simulations Monte-Carlo que ne le font les réflectances obtenues par PCBC et EBC.

Kienle et Patterson (1997) ont comparé la luminance selon la direction normale à l'interface. Les luminances obtenues par PCBC et celles obtenues par EBC sont

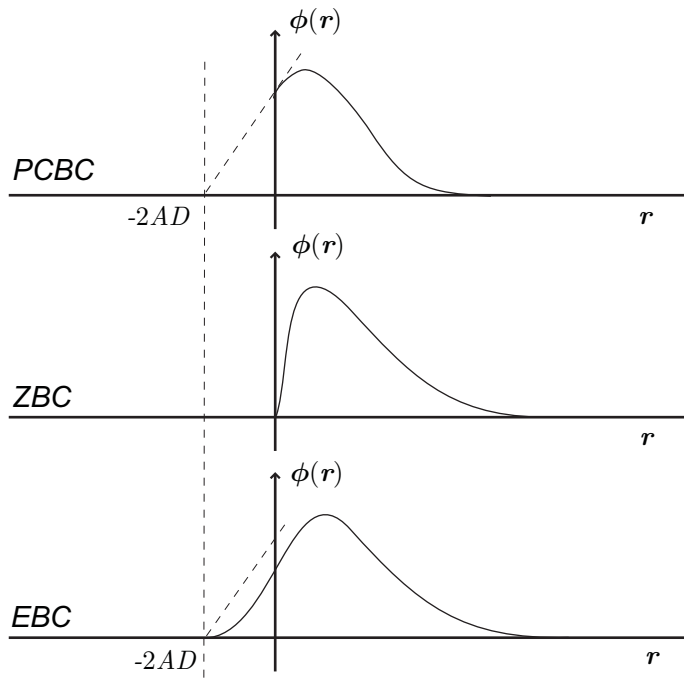


FIGURE II.11 – Illustration de solutions de l'ÉDL obtenue pour les trois CL. r représente la distance à l'interface selon une direction normale. Les allures des courbes sont données à titre indicatif.

très proches. En les comparant à des prévisions obtenues par la MMC, les auteurs observent que les luminances issues des CL EBC sont légèrement meilleures aux temps courts que celles issues des CL PCBC.

II.4 Modèles de sources

Par modèle de source, on entend modèle d'interaction entre un faisceau laser incident et un milieu diffusant. Dans la suite, on considère un faisceau laser d'énergie E_i , incident selon la direction $\hat{\mathbf{i}}$, en un point \mathbf{r}_i à la surface \mathcal{S} du milieu diffusant. L'aire d'interaction entre le faisceau et le milieu diffusant est notée \mathcal{A}_i . La figure II.12 reprend ces notations et schématise les trois modèles les plus courants, détaillés dans les trois paragraphes suivants.

II.4.1 Source « vraie »

La lumière du faisceau laser incident est collimatée. Autrement dit, tous les photons se déplacent dans la même direction $\hat{\mathbf{i}}$, jusqu'à atteindre la surface du milieu diffusant

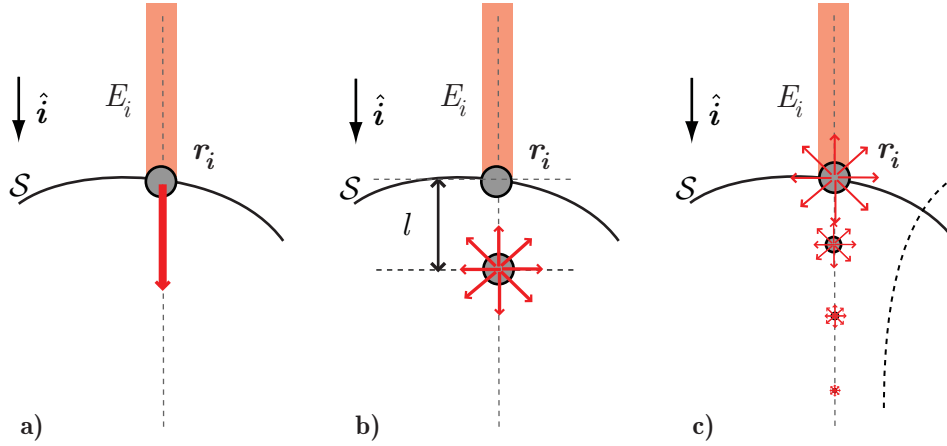


FIGURE II.12 – Illustration de différents modèles d'interaction entre un faisceau laser et un milieu diffusant. Le faisceau laser est représenté en rouge. Le milieu diffusant se trouve au dessous de la surface S . a) Modèle de source « vraie » ; b) modèle de source isotrope ponctuelle ; c) modèle de source isotrope étendue

en \mathbf{r}_i . Traduit en termes de luminance, cela nous donne le modèle de source suivant :

$$S_0(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = E_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \delta(\hat{\mathbf{s}} - \hat{\mathbf{i}}) \delta(t) \quad (\text{II.42})$$

Tout comme la CL « vraie », ce modèle de source « vraie » ne peut pas être mis en œuvre pour n'importe quel modèle de propagation de la lumière. Dans le cadre de l'AD, cela conduit aux deux modèles qui sont présentés par la suite.

II.4.2 Source isotrope ponctuelle

C'est le modèle le plus utilisé. Son utilisation se généralise lorsque l'AD est retenue comme modèle de propagation. Ce modèle consiste à dire que l'interaction entre le milieu et le faisceau laser est équivalent à une source ponctuelle isotrope. Cette source est placée dans le milieu, légèrement sous le point d'interaction, à la distance l de celui-ci. Dans le cadre de ce modèle on a donc :

$$S_0(\mathbf{r}, t) = E_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i - l\hat{\mathbf{i}}) \delta(t) \quad (\text{II.43})$$

La distance l est généralement choisie égale à l'_s (Patterson *et al.*, 1989). Ceci est cohérent avec le fait que c'est au bout de cette distance que les photons ont perdu la mémoire de leur direction de propagation. À cette distance du point d'interaction, un photon a bien équiprobabilité d'être diffusé dans une direction ou une autre. Cependant, Intes *et al.* (1999) ont montré que la corrélation entre ce modèle et des mesures expérimentales était meilleure pour $l = 1.5 l'_s$. Malgré cette étude, le choix $l = l'_s$ reste le plus largement utilisé.

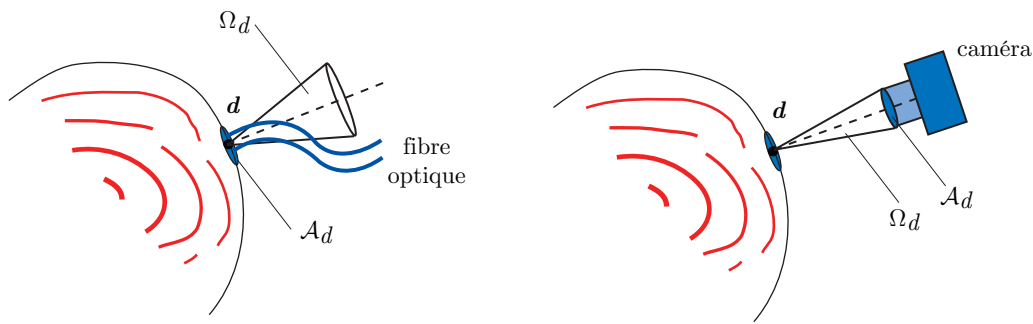


FIGURE II.13 – Schéma des notations employées pour le calcul du signal détecté par un dispositif de mesure.

II.4.3 Source isotrope étendue

Dans le modèle précédent, on suppose que tous les photons incidents partent d'un même point ce qui n'est évidemment pas physique. Pour affiner le modèle Farrell *et al.* (1992) considèrent un ensemble de sources ponctuelles, sous la surface, dont l'intensité décroît exponentiellement avec la profondeur. Soit :

$$S_0(\mathbf{r}, t) = E_i \mu_t \exp(-\mu_t \mathbf{r}_i \cdot \hat{\mathbf{z}}) \delta(t) \quad (\text{II.44})$$

où $\mu_t = \mu_a + \mu'_s$.

Des comparaisons entre ce modèle de source étendue et le modèle de source ponctuelle précédent ont été réalisées. Pour cela, les auteurs ont comparé les solutions de l'équation de l'AD, pour les deux modèles de source, avec des simulations MC. Bien que cela soit contre-intuitif, ils montrent que le modèle de source ponctuelle, dans le cadre de l'AD, produit de meilleurs résultats.

Fantini *et al.* (1997) ont également développé des modèles de source étendue. Dans leur travaux, ils modélisent l'interaction faisceau laser/milieu diffusant par une demi-sphère d'intensité constante mais dont le rayon est fonction des propriétés optiques. Il déduisent ensuite les solutions de l'équation de l'AD avec un tel terme source. Les mêmes auteurs ont traité des distributions de sources étendues plus complexes : sphères et demi-sphères avec des intensités décroissantes, linéairement ou exponentiellement.

II.5 Modèles de détection

Le modèle de détection, comme nous l'entendons, décrit la grandeur photométrique collectée en *entrée* du dispositif de mesure. On parle de *quantité mesurée* pour désigner cette grandeur, que l'on notera par la suite MQ . Le dispositif de mesure, que ce soit une fibre optique ou l'objectif d'une caméra, est caractérisé par son aire de détection \mathcal{A}_d et son angle solide de détection Ω_d comme schématisé sur la figure II.13.

II.5.1 Modèle de détection « vrai »

L'expression la plus générale de la quantité mesurée, proposée par Haskell *et al.* (1994), consiste à intégrer la luminance transmise sur la surface de détection et pour les angles acceptés par le dispositif de mesure. La quantité mesurée en \mathbf{d} à l'instant t s'écrit donc :

$$MQ(\mathbf{d}, t) = \int_{\mathcal{A}_d} \int_{\Omega_d} T_F(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}}) L(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} \, d\hat{\mathbf{s}} \, d\mathbf{r}, \quad (\text{II.45})$$

où $T_F(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}})$ est le coefficient de transmission de Fresnel.

En substituant dans l'expression précédente l'expression de la luminance dans le cadre de l'AD (cf. équation II.21), on obtient :

$$MQ(\mathbf{d}, t) = \frac{1}{4\pi} \int_{\mathcal{A}_d} \int_{\Omega_d} T(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}}) [\phi(\mathbf{r}, t) - 3D\nabla\phi(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}}] \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} \, d\hat{\mathbf{s}} \, d\mathbf{r} \quad (\text{II.46})$$

Considérons d'aventure que la densité de photons est uniforme au niveau de l'aire de collection. Soit : $\phi(\mathbf{r}, t) = cte, \forall \mathbf{r} \in \mathcal{A}_d$. Il s'agit d'une hypothèse raisonnable pour peu que l'aire de détection soit faible. On obtient alors l'expression

$$MQ(\mathbf{d}, t) = \frac{\mathcal{A}_d}{4\pi} \int_{\Omega \in \Omega_d} T(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}}) [\phi(\mathbf{r}, t) - 3D\nabla\phi(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{s}}] \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} \, d\Omega \quad (\text{II.47})$$

qui peut être réduite sous la forme :

$$MQ(\mathbf{d}, t) = \frac{1}{4\pi} \mathcal{A}_d [\Omega_\phi \phi(\mathbf{d}, t) - 3D\Omega_F \nabla\phi(\mathbf{d}, t) \cdot \hat{\mathbf{n}}]. \quad (\text{II.48})$$

où Ω_ϕ et Ω_F sont les angles solides de densité et de flux, respectivement, donnés par les formules suivantes :

$$\Omega_\phi = 2\pi \int_0^{\theta_m} T_F(\cos\theta) \cos\theta \sin\theta \, d\theta \quad \text{et} : \quad \Omega_F = 2\pi \int_0^{\theta_m} T_F(\cos\theta) \cos^2\theta \sin\theta \, d\theta. \quad (\text{II.49})$$

où θ_m est le demi-angle au sommet l'angle solide de détection Ω_d .

On voit ici que le signal mesuré par le dispositif de mesure est proportionnel à une quantité qui est fonction de la densité de photons au niveau de l'interface mais également à la dérivée de cette densité de photon suivant la normale à l'interface. Par la suite, et par simplicité, on notera F le flux de photons sortant $F = -\nabla\phi(\mathbf{d}, t) \cdot \hat{\mathbf{n}}$. Soit l'expression de la quantité mesurée :

$$MQ(\mathbf{d}, t) = \frac{1}{4\pi} \mathcal{A}_d [\Omega_\phi \phi(\mathbf{d}, t) + 3D\Omega_F F(\mathbf{d}, t)]. \quad (\text{II.50})$$

II.5.2 Modèle de densité

Le modèle de densité stipule que la quantité mesurée est proportionnelle à la densité de photon au point de détection. Soit MQ_ϕ la quantité mesurée dans le cadre de ce modèle. On a :

$$MQ_\phi(\mathbf{d}, t) \propto \phi(\mathbf{d}, t) \quad (\text{II.51})$$

D'après l'expression de la CL PCBC définie équation II.38, on peut exprimer le flux de photons en fonction de la densité de photons en tout point de l'interface. En utilisant cette propriété dans l'équation II.50, on aboutit au modèle de densité.

II.5.3 Modèle de flux

Dans le cadre de ce modèle, on considère la quantité mesurée proportionnelle au flux de photons dans la direction normale à l'interface. Soit MQ_F la quantité mesurée en modèle de flux. On a :

$$MQ_F(\mathbf{d}, t) \propto F(\mathbf{d}, t) \quad (\text{II.52})$$

Injecter la CL ZBC définie équation II.41 dans la relation de l'équation II.50, permet d'aboutir à ce modèle. Si la CL PCBC est considérée, on aboutit également au modèle de flux, par un raisonnement similaire à celui du paragraphe précédent.

II.5.4 Modèle hybride

Ce modèle fait l'hypothèse que la quantité mesurée est proportionnelle à une expression faisant intervenir *à la fois* la densité et le flux de photons. Soit MQ_H la quantité mesurée dans le cadre de ce modèle. On a :

$$MQ_H(\mathbf{d}, t) \propto \phi(\mathbf{d}, t) + 3D \nabla\phi(\mathbf{d}, t) \cdot \hat{\mathbf{n}}. \quad (\text{II.53})$$

Ce modèle est adapté au traitement des CL EBC pour lesquelles l'écriture de la quantité mesurable ne peut être simplifiée. Il a notamment été utilisé par Kienle et Patterson (1997) afin de déterminer les propriétés optiques d'un milieu et par Comsa *et al.* (2006) dans le cadre de la bioluminescence.

II.5.5 Remarque

Dans la littérature, il est courant que des auteurs utilisant l'EBC considèrent la quantité mesurable proportionnelle à la densité de photons (Li *et al.*, 1996, par exemple). Il est également courant que des auteurs utilisant l'EBC considèrent la quantité mesurable proportionnelle au flux de photons dans la direction normale à l'interface (Moulton, 1990, par exemple). Enfin, d'autres auteurs (mais les exemples sont moins nombreux, voir Kienle et Patterson (1997) par exemple), considèrent la quantité mesurable proportionnelle aux deux termes. Il existe donc une ambiguïté concernant le modèle de détection à choisir lorsque l'EBC est employée. Afin de lever cette ambiguïté, une discussion détaillée est donnée au chapitre IV.

II.6 Conclusion du chapitre

Prévoir des mesures en imagerie optique diffuse nécessite en premier lieu de choisir un modèle de propagation de la lumière. Les modèles de propagation dans les milieux diffusants, et notamment les modèles déterministes, ont été largement étudiés depuis la fin des années 1980. Les temps de calcul, associés à ces modèles, doivent rester faibles car ces modèles ont pour finalité d'être utilisés dans des boucles de reconstruction. Partant de cet impératif, on préfère utiliser des modèles aux hypothèses restrictives, mais plus simples et pouvant être calculés plus rapidement. L'AD est sans conteste le modèle le plus utilisé en imagerie optique diffuse.

La validité des modèles de propagation, et de l'AD en particulier, a fait l'objet de nombreuses études que nous avons tenté de résumer dans ce chapitre. Il convient ici de remarquer que la plupart de ces études, réalisées au début des années 1990, étaient orientées vers la détermination des propriétés optiques d'un milieu. L'AD a donc été abondamment évaluée pour différents coefficients d'absorption et de diffusion. Elle a été évaluée dans une moindre mesure pour différentes distances de propagation. La robustesse du modèle en fonction de la distance de propagation est pourtant d'un intérêt particulier dès lors que ce modèle intervient par la suite dans un processus de reconstruction.

Les modèles de propagation doivent être associés à des conditions aux limites

qui décrivent le comportement de la lumière au niveau de l'interface entre le milieu diffusant et le milieu extérieur. Dans le cadre de l'AD, les conditions aux limites de courant partiel et extrapolées se distinguent devant les conditions aux limites nulles qu'il convient de rejeter en raison de la faiblesse théorique de leur fondement.

Les modèles de source décrivent l'interaction entre un milieu diffusant et un faisceau laser collimaté. Le modèle le plus éprouvé dans le cadre de l'AD consiste à considérer une source de lumière isotrope à une distance $1/\mu'_s$ sous le point d'interface entre le faisceau et le milieu.

Enfin, le modèle de détection permet de décrire la part de lumière émergeant du milieu qui est collecté par le dispositif de mesure. Dans le cadre de l'AD lorsque les CL EBC sont retenues, différents modèles sont couramment employés, bien que leur validité ne soit pas clairement établie. Cette ambiguïté nous amène au chapitre IV où ce point est discuté en détails.

Chapitre

III

Introduction à la résolution de problèmes inverses

Sommaire

III.1 Quelques définitions	53
III.1.1 Problèmes bien et mal posés	54
III.1.2 Solution généralisée	55
III.1.3 Problèmes bien et mal conditionnés	56
III.1.4 Décomposition en valeurs singulières	57
III.2 Régularisation	58
III.2.1 Régularisation implicite via de schémas itératifs	59
III.2.2 Régularisation de Tikhonov	59
III.3 Choix du paramètre de régularisation	61
III.3.1 Contrôle de l'énergie de l'erreur résiduelle	62
III.3.2 Validation croisée généralisée	62
III.3.3 Courbe en L	63
III.4 Conclusion du chapitre	64

Chapitre III

INTRINSÈQUEMENT, la tomographie optique diffuse nécessite la résolution d'un *problème inverse*. Cette notion, très générale, cache une foule de concepts mathématiques, parfois complexes, que nous allons tenter d'introduire dans ce chapitre. Nous ne ferons qu'effleurer ce domaine, tant il est vaste et en évolution, mais nous allons nous efforcer de donner les bases permettant de s'orienter parmi les différentes méthodes de résolution disponibles. Il est à noter que la rédaction de ce chapitre a été grandement facilitée par la lecture de deux chapitres de revue co-écrits par Demoment et Idier (2001a,b).

Ce chapitre s'organise en trois parties. Dans un premier temps, nous rappelons quelques définitions ; notamment celle d'un problème mal posé et celle d'un problème mal conditionné, parfois à tort confondus. Dans un second temps, nous introduisons la notion de régularisation, permettant d'obtenir des solutions stables aux problèmes sus-mentionnés. Nous mettons plus particulièrement l'accent sur la régularisation de Tikhonov et sur le calcul de ses solutions grâce à la décomposition en valeurs singulières. Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous abordons l'épineux problème du choix du paramètre de régularisation.

III.1 Quelques définitions

Dans un contexte d'imagerie, on considère généralement un objet Ω , que l'on souhaite caractériser en volume, la variable x décrivant la caractéristique du milieu que l'on cherche à déterminer. Dans les problèmes tomographiques, x n'est malheureusement pas observable directement. On effectue alors des mesures y au niveau de la surface $\partial\Omega$ de l'objet, à partir desquelles on espère pouvoir remonter à x . On dit que l'on cherche à *reconstruire* x .

Comme illustrés à la figure III.1, on distingue généralement deux types de problème : le problème *direct* et le problème *inverse*.

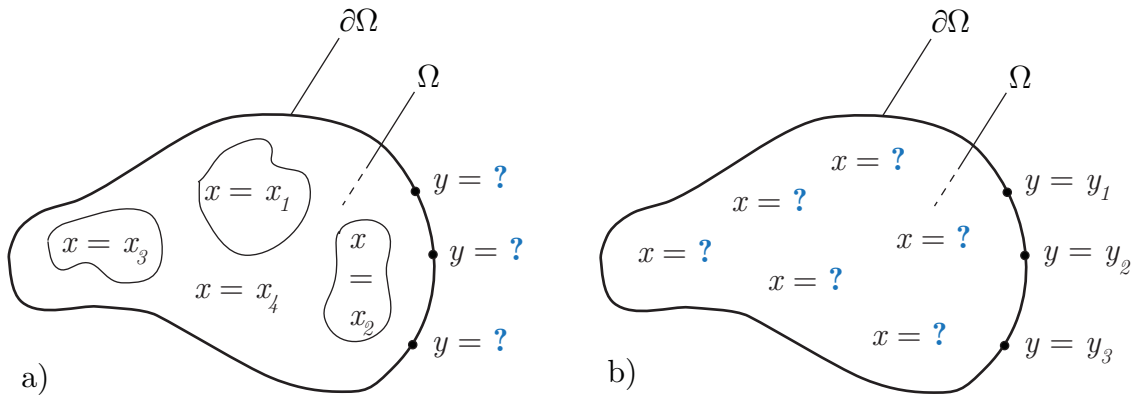


FIGURE III.1 – Illustration de l'enjeu des problèmes direct (a) et inverse (b).

Problème direct Le problème direct consiste à prévoir les mesures y pour n'importe quelles caractéristiques x de l'objet. Cela revient à déterminer l'opérateur \mathcal{W} tel que :

$$\begin{aligned} \mathcal{W} : X &\longrightarrow Y \\ x &\longmapsto y = \mathcal{W}(x) \end{aligned} \quad (\text{III.1})$$

où X et Y sont deux espaces vectoriels. Ces espaces vectoriels peuvent être de dimension finie, classiquement $X = \mathbb{R}^N$ et $Y = \mathbb{R}^M$, ou infinie, par exemple des fonctions de carré intégrable $X = L^2(\Omega)$ et $Y = L^2(\partial\Omega)$.

L'opérateur \mathcal{W} constitue un *modèle*^a du processus d'imagerie.

Problème inverse Le problème inverse consiste à reconstruire les caractéristiques x de l'objet à partir des mesures y et du modèle fourni par l'opérateur \mathcal{W} .

III.1.1 Problèmes bien et mal posés

Hadamard a défini trois conditions devant être vérifiées pour qu'un problème soit *bien* posé (Hadamard, 1901) :

- i) *Existence* : pour toute mesure y dans l'espace Y , il existe une solution x dans l'espace X ;
- ii) *Unicité* : la solution x est unique dans X ;
- iii) *Continuité* : la solution x dépend continûment des mesures y .

^aOn parle parfois de modèle *direct*

L'exigence de continuité est reliée à celle de la *stabilité* de la solution vis-à-vis des erreurs qui entachent inévitablement les mesures. La continuité est cependant une condition nécessaire, mais non suffisante, à la stabilité. Nous verrons un peu plus bas que la résolution de certains problèmes bien posés, mais *mal conditionnés*, est très instable et nécessite un traitement semblable à celui devant être appliqué aux problèmes mal posés.

Si l'une au moins des trois conditions i), ii) ou iii) n'est pas vérifiée, on parle alors de problème *mal* posé.

Grossièrement, les problèmes directs sont généralement bien posés tandis que les problèmes inverses sont généralement mal posés.

III.1.2 Solution généralisée

Considérons maintenant un problème *linéaire* et en dimension *finie*^b. L'opérateur \mathcal{W} peut être exprimé au moyen de la matrice \mathbf{W} , les grandeurs x et y au moyen des vecteurs \mathbf{x} et \mathbf{y} . L'équation III.1 devient :

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{x} \quad (\text{III.2})$$

La notion de solution généralisée, que l'on note \mathbf{x}^\dagger , s'entend au sens des moindres carrés et est de norme minimale. La solution généralisée est donc définie par :

$$\mathbf{x}^\dagger = \arg \min_{\mathbf{x} \in S} \|\mathbf{x}\|, \quad S = \{\mathbf{x}, \text{ tels que } \|\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}\|^2 \text{ est minimale}\} \quad (\text{III.3})$$

La solution \mathbf{x}^\dagger ainsi définie existe toujours et est unique. On définit alors \mathbf{W}^\dagger , la matrice inverse généralisée de \mathbf{W} , par :

$$\mathbf{x}^\dagger = \mathbf{W}^\dagger \mathbf{y} \quad (\text{III.4})$$

L'opérateur \mathbf{W}^\dagger ainsi défini est continu (Nashed, 1976), son existence et son unicité étant de plus garanties, le problème consistant à déterminer la solution inverse généralisée \mathbf{x}^\dagger à partir des mesures \mathbf{y} est donc bien posé. Cependant, comme on le verra au paragraphe suivant, ce problème peut être *mal conditionné*, et par conséquent très instable en présence de bruit sur les mesures y .

Supposons la matrice $\mathbf{W} \in \mathcal{M}_{M,N}(\mathbb{R})$ de rang plein^c. La matrice inverse généralisée

^bEn dimension infinie, on peut définir l'inverse généralisée de façon identique (cf. équation III.3). Cependant, l'inverse ainsi définie n'existe généralement pas.

^cUne matrice $\mathbf{M} \in \mathcal{M}_{M,N}(\mathbb{R})$ est dite de rang plein, si son rang $\text{rg}(\mathbf{M})$ est égal à la plus petite de ses dimensions. Soit : $\text{rg}(\mathbf{M}) = \min(M, N)$.

prend alors la forme suivante^d :

$$\mathbf{W}^\dagger = \begin{cases} (\mathbf{W}^T \mathbf{W})^{-1} \mathbf{W}^T & \text{si : } M \geq N \quad (\text{cas } \textit{sur-déterminé}) \\ \mathbf{W}^T (\mathbf{W} \mathbf{W}^T)^{-1} & \text{si : } M \leq N \quad (\text{cas } \textit{sous-déterminé}) \end{cases} \quad (\text{III.5})$$

On peut remarquer que lorsque $M = N$, on a : $(\mathbf{W}^T \mathbf{W})^{-1} \mathbf{W}^T = \mathbf{W}^T (\mathbf{W} \mathbf{W}^T)^{-1} = \mathbf{W}^{-1}$. Autrement dit, l'inverse généralisée d'une matrice carrée inversible coïncide avec son inverse. Mathématiquement : $\mathbf{W}^\dagger = \mathbf{W}^{-1}$, si \mathbf{W} est inversible.

III.1.3 Problèmes bien et mal conditionnés

La linéarité de l'équation III.4 implique qu'une perturbation $\delta \mathbf{x}^\dagger$ sur \mathbf{x}^\dagger est linéairement reliée à une perturbation $\delta \mathbf{y}$ sur \mathbf{y} : $\delta \mathbf{x}^\dagger = \mathbf{W}^\dagger \delta \mathbf{y}$. On en déduit l'inégalité :

$$\|\delta \mathbf{x}^\dagger\| \leq \|\mathbf{W}^\dagger\| \|\delta \mathbf{y}\| \quad (\text{III.6})$$

On peut également montrer que (Demoment et Idier, 2001a, cf. équation 1.21) :

$$\|\mathbf{y}\| \leq \|\mathbf{W}\| \|\mathbf{x}^\dagger\| \quad (\text{III.7})$$

En combinant ces deux inégalités, on aboutit à :

$$\frac{\|\delta \mathbf{x}^\dagger\|}{\|\mathbf{x}^\dagger\|} \leq \kappa(\mathbf{W}) \frac{\|\delta \mathbf{y}\|}{\|\mathbf{y}\|} \quad (\text{III.8})$$

où $\kappa(\mathbf{W}) = \|\mathbf{W}\| \|\mathbf{W}^\dagger\|$ est appelé *conditionnement* de la matrice \mathbf{W} .

La norme d'une matrice, et celle de son inverse généralisée, s'expriment en fonction de ses valeurs singulières. La notion de valeur singulière sera définie au paragraphe suivant, mais on peut d'ors et déjà dire que la norme $\|\mathbf{W}\|$ est donnée par la plus grande valeur singulière de \mathbf{W} , notée σ_{max} , tandis que $\|\mathbf{W}^\dagger\|$ est donnée par la plus petite des valeurs singulières de \mathbf{W} , notée σ_{min} . Le conditionnement de \mathbf{W} vaut donc $\kappa(\mathbf{W}) = \sigma_{max}/\sigma_{min} \geq 1$, les valeurs singulières étant positives.

L'équation III.8 nous renseigne sur la propagation des erreurs lors du calcul de la solution inverse généralisée. On peut voir $\kappa(\mathbf{W})$ comme un facteur d'amplification des erreurs de mesures. Si la matrice \mathbf{W} est *bien* conditionnée, c'est-à-dire si $\kappa(\mathbf{W})$ est proche de 1, une erreur relative sur \mathbf{y} sera à l'origine d'une erreur relative d'amplitude semblable sur \mathbf{x}^\dagger . En revanche, si la matrice \mathbf{W} est *mal* conditionnée, c'est-à-dire si $\kappa(\mathbf{W})$ est grand devant 1, même une faible erreur relative sur \mathbf{y} peut conduire à une forte erreur relative sur \mathbf{x}^\dagger . Le problème consistant à déterminer \mathbf{x}^\dagger est alors très instable en présence de bruit.

^dSi \mathbf{W} n'est pas de rang plein, on peut tout de même définir la solution généralisée \mathbf{x}^\dagger mais l'expression de la matrice inverse \mathbf{W}^\dagger définie à l'équation III.5 n'est plus valide.

III.1.4 Décomposition en valeurs singulières

Soit une matrice quelconque $\mathbf{W} \in \mathcal{M}_{M,N}(\mathbb{R})$. Il existe deux matrices orthogonales^e $\mathbf{U} \in \mathcal{M}_{M,M}(\mathbb{R})$ et $\mathbf{V} \in \mathcal{M}_{N,N}(\mathbb{R})$, ainsi qu'une matrice diagonale $\mathbf{\Sigma}_R \in \mathcal{M}_{R,R}(\mathbb{R})$, $R = \min\{M, N\}$ telles que

$$\mathbf{W} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T, \quad \text{où : } \mathbf{\Sigma} = \begin{cases} (\mathbf{\Sigma}_R \quad \mathbf{o}) & \text{si } M \leq N \\ \begin{pmatrix} \mathbf{\Sigma}_R \\ \mathbf{o} \end{pmatrix} & \text{si } M \geq N \end{cases} \quad (\text{III.9})$$

Plus précisément, $\mathbf{\Sigma}_R = \text{diag}(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_R)$ où les σ_i , toutes positives ou nulles, sont appelées *valeurs singulières* de \mathbf{W} . Classiquement, les valeurs singulières sont rangées par ordre décroissant : $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_R \geq 0$.

La démonstration de l'existence d'une telle décomposition peut être trouvée dans l'ouvrage de Golub et Van Loan (1996, voir §2.5.3 p.70). On parlera de décomposition en valeurs singulières de \mathbf{W} ou SVD (pour *singular value decomposition*) de \mathbf{W} .

On appelle *spectre* de \mathbf{W} , l'ensemble des valeurs singulières de \mathbf{W} . Le conditionnement d'une matrice étant le rapport entre sa plus grande et sa plus petite valeur singulière, il est directement fonction de la décroissance de son spectre.

Le rang de \mathbf{W} est donné par le nombre de valeurs singulières non nulles.

SVD réduite La présence de blocs de zéros dans l'expression de la matrice $\mathbf{\Sigma}$ autorise de réduire la taille des matrices impliquées dans la décomposition. Ainsi, si l'on considère les matrices $\mathbf{U}_R \in \mathcal{M}_{M,R}(\mathbb{R})$ et $\mathbf{V}_R \in \mathcal{M}_{N,R}(\mathbb{R})$, constituées des R premières colonnes de \mathbf{U} et \mathbf{V} , on obtient de façon équivalente à la décomposition de l'équation III.9 :

$$\mathbf{W} = \mathbf{U}_R \mathbf{\Sigma}_R \mathbf{V}_R^T. \quad (\text{III.10})$$

Sous cette forme, où les matrices impliquées dans la décomposition sont de taille moindre, on parle de SVD *réduite* ou *compacte*.

SVD et inverse généralisée Le calcul de l'inverse généralisée de \mathbf{W} peut avantageusement être effectué au moyen de sa décomposition SVD. En effet, le calcul, la mise en mémoire et l'inversion de la matrice $\mathbf{W}^T \mathbf{W}$, très mal conditionnée, peut

^eRappelons qu'une matrice orthogonale vérifie : $\mathbf{U}\mathbf{U}^T = \mathbf{U}^T\mathbf{U} = \mathbf{I}$.

conduire à une perte très importante de la précision de calcul^f (Golub et Van Loan, 1996).

Soit \mathbf{W} une matrice de rang plein et sa SVD réduite $\mathbf{W} = \mathbf{U}_R \boldsymbol{\Sigma}_R \mathbf{V}_R^T$. Injectant cette décomposition dans l'expression de \mathbf{W}^\dagger donnée à l'équation III.5, on obtient :

$$\mathbf{W}^\dagger = \mathbf{U}_R \boldsymbol{\Sigma}_R^{-1} \mathbf{V}_R^T \quad (\text{III.11})$$

Notons que la matrice \mathbf{W} étant de rang plein, la matrice diagonale $\boldsymbol{\Sigma}_R$ ne possède aucun zéro sur sa diagonale et est donc bien inversible^g.

III.2 Régularisation

Les techniques de régularisation visent à résoudre les problèmes d'instabilité liés à la résolution de problèmes mal conditionnés en présence de bruit.

Lorsque la matrice \mathbf{W} est mal conditionnée, une faible erreur sur la mesure de \mathbf{y} peut entraîner de fortes variations sur les valeurs du vecteur \mathbf{x}^\dagger reconstruit. On cherche alors des opérateurs pouvant fournir des solutions plus satisfaisantes que celles obtenues en appliquant \mathbf{W}^\dagger . Le principe de la régularisation consiste à chercher une famille d'opérateurs $\{\mathbf{R}^\alpha\}$, vérifiant les conditions suivantes :

$$\begin{aligned} \text{(i)} \quad & \lim_{\alpha \rightarrow 0} \mathbf{R}^\alpha = \mathbf{W}^\dagger \\ \text{(ii)} \quad & \|\mathbf{R}^\alpha\| \leq \|\mathbf{W}^\dagger\| \end{aligned} \quad (\text{III.12})$$

où α est le *paramètre de régularisation* appartenant généralement à \mathbb{R}^+ . On cherche donc une suite d'opérateurs convergeant vers la matrice inverse généralisée lorsque α tend vers 0 (condition i), de façon à pouvoir disposer de la solution \mathbf{x}^\dagger optimale en l'absence de bruit. On cherche de plus des opérateurs dont la norme est plus faible que celle de l'inverse généralisée (condition ii) afin de limiter la sensibilité au bruit de la reconstruction (cf. le raisonnement qui a conduit à établir l'équation III.8).

On peut regrouper les méthodes de régularisation en deux familles distinctes. Les méthodes appartenant à la première famille sont basées sur le contrôle de dimension. Celles appartenant à la seconde opèrent par minimisation de fonctions de coût composites, sommes d'un terme d'attache aux données et d'un terme de régularisation pouvant intégrer la connaissance d'*a priori* sur l'objet à reconstruire. Dans la suite,

^f Pour comprendre grossièrement le problème, il faut remarquer que le conditionnement de $\mathbf{W}^T \mathbf{W}$ est très grand. En effet, $\kappa(\mathbf{W}^T \mathbf{W}) = \kappa(\mathbf{W}^T) \kappa(\mathbf{W}) = \kappa(\mathbf{W})^2$. Or $\kappa(\mathbf{W})$ est déjà très grand puisque l'on souhaite régulariser le problème. Que dire de $\kappa(\mathbf{W})^2$!

^g Dans le cas d'une matrice \mathbf{W} de rang $r < R$, la matrice $\boldsymbol{\Sigma}_R$ possède $R - r$ zéros sur sa diagonale et n'est donc pas inversible. L'inverse généralisée de \mathbf{W} est alors obtenue en considérant la matrice diagonale $\boldsymbol{\Sigma}'$ en lieu et place de la matrice $\boldsymbol{\Sigma}_R^{-1}$. La diagonale de $\boldsymbol{\Sigma}'$ est constituée des inverses des $\sigma_i > 0$ et de zéros si $\sigma_i = 0$.

nous allons détailler deux méthodes classiques de régularisation appartenant à chacune des deux familles : l'utilisation de schémas itératifs pour le contrôle de dimension, et la régularisation de Tikhonov dans le cadre de la minimisation de fonctions de coût composites.

III.2.1 Régularisation implicite via de schémas itératifs

Le principe de ce type de méthodes consiste à calculer la solution inverse généralisée \mathbf{x}^\dagger au moyen d'un algorithme itératif que l'on stoppe avant qu'il n'ait convergé. L'algorithme employé peut être du type descente de gradient, à pas fixe ou variable, du type gradient conjugué ou pseudo-conjugué pour citer les principaux exemples. Les techniques de reconstruction algébriques ART (pour *algebraic reconstruction technique*) et ses dérivées SART (*simultaneous ART*) et SIRT (*simultaneous iterative reconstruction technique*) entrent également dans ce cadre.

Soit \mathbf{x}_N^\dagger la valeur approchée de \mathbf{x}^\dagger obtenue à la N^{e} itération. Ce type d'approche fournit une méthode de régularisation où le paramètre de régularisation α peut être interprété comme l'inverse du nombre d'itérations : $\alpha = 1/N$. En effet, si N tend vers l'infini – de façon équivalente si α tend vers 0 – alors \mathbf{x}_N^\dagger tend vers \mathbf{x}^\dagger ce qui est la première condition que doit remplir un schéma de régularisation. Il est possible de montrer que la condition de stabilité (ii) est également remplie par ce type d'approche (voir Bertero *et al.*, 1988, par exemple).

Le choix du nombre d'itérations se fait souvent de façon empirique, car le cadre théorique initial ne prend pas en compte la nécessité de la régularisation. Ces méthodes sont davantage des méthodes de régularisation *ad hoc*, où la régularisation passe lors de l'implémentation d'algorithmes visant plus particulièrement à calculer la solution inverse généralisée.

III.2.2 Régularisation de Tikhonov

L'approche proposée par Tikhonov et Arsenin (1977), consiste à renoncer à chercher une solution qui permet d'expliquer parfaitement des mesures en pratique bruitées, puisque cela conduit à des solutions très irrégulières et sensibles au bruit. Pour cela, on ajoute à la fonction de coût quadratique de l'équation III.3 un terme de régularisation favorisant des solutions plus régulières :

$$\Phi(\mathbf{x}) = \|\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}\|_2^2 + \alpha\|\mathbf{x}\|_2^2, \quad (\text{III.13})$$

où α est le paramètre de régularisation. Cette fonction de coût peut s'écrire de façon équivalente :

$$\Phi(\mathbf{x}) = (\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x})^T(\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}) + \alpha \mathbf{x}^T \mathbf{x} \quad (\text{III.14})$$

Afin de déterminer le lieu des minima de la fonction quadratique Φ , dérivons-la par rapport à \mathbf{x} . Il vient :

$$\frac{\partial \Phi(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} = -2\mathbf{W}^T \mathbf{y} + 2\mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{x} + 2\alpha \mathbf{x} \quad (\text{III.15})$$

Notons \mathbf{x}^α , le vecteur pour lequel la fonction Φ est minimale. De $\partial \Phi / \partial \mathbf{x} = \mathbf{0}$, on déduit :

$$\mathbf{x}^\alpha = (\mathbf{W}^T \mathbf{W} + \alpha \mathbf{I})^{-1} \mathbf{W}^T \mathbf{y} \quad (\text{III.16})$$

Notons $\mathbf{W}^\alpha = (\mathbf{W}^T \mathbf{W} + \alpha \mathbf{I})^{-1} \mathbf{W}^T$ la matrice inverse régularisée de la matrice \mathbf{W} , ce qui nous permet d'écrire la solution \mathbf{x}^α sous la forme simple :

$$\mathbf{x}^\alpha = \mathbf{W}^\alpha \mathbf{y} \quad (\text{III.17})$$

Le calcul explicite de la matrice \mathbf{W}^α peut être sujet à des problèmes numériques, en raison de la présence du produit $\mathbf{W}^T \mathbf{W}$ comme nous l'avons vu au paragraphe III.1.4. Une méthode de calcul explicite de cette matrice évitant de former le produit $\mathbf{W}^T \mathbf{W}$ et limitant ainsi les erreurs numériques, consiste de nouveau à utiliser la décomposition en valeurs singulières de \mathbf{W} . Soit $\mathbf{W} = \mathbf{U}_R \boldsymbol{\Sigma}_R \mathbf{V}_R^T$ la SVD réduite de \mathbf{W} . On réécrit alors \mathbf{W}^α sous la forme

$$\mathbf{W}^\alpha = \mathbf{V}_R \boldsymbol{\Sigma}_R (\boldsymbol{\Sigma}_R^2 + \alpha \mathbf{I}_R)^{-1} \mathbf{U}_R^T \quad (\text{III.18})$$

que l'on simplifie en

$$\mathbf{W}^\alpha = \mathbf{V}_R \boldsymbol{\Sigma}^\alpha \mathbf{U}_R^T \quad (\text{III.19})$$

où $\boldsymbol{\Sigma}^\alpha$ est la matrice diagonale obtenue en posant $\boldsymbol{\Sigma}^\alpha = \boldsymbol{\Sigma}_R (\boldsymbol{\Sigma}_R^2 + \alpha \mathbf{I}_R)^{-1}$. Notons que si $\alpha = 0$, l'inverse régularisée correspond bien à l'inverse généralisée : $\mathbf{W}^{\alpha=0} = \mathbf{W}^\dagger$. Remarquons également que si α tend vers l'infini, la matrice $\boldsymbol{\Sigma}^\alpha$ tend vers la matrice nulle. Soit : $\lim_{\alpha \rightarrow \infty} \mathbf{W}^\alpha = \mathbf{0}_R$.

En comparant les équations III.5 et III.19, on s'aperçoit que les matrices inverses régularisée et généralisée s'écrivent sous la même forme. Si l'inverse généralisée est obtenue en inversant les valeurs singulières de \mathbf{W} , soit la transformation $\sigma_i \mapsto 1/\sigma_i$, l'inverse régularisée est obtenue en appliquant la transformation $\sigma_i \mapsto 1/\sigma_i \times \sigma_i^2 / (\sigma_i^2 + \alpha)$. Les faibles valeurs singulières – à l'origine du mauvais conditionnement et donc de l'amplification des erreurs lors du calcul de l'inverse généralisée – sont d'autant plus atténuées qu'elles sont faibles. On parle de régularisation par *filtrage* des valeurs singulières de \mathbf{W} . La coupure du filtre passe haut $\sigma_i^2 / (\sigma_i^2 + \alpha)$ est fixée par le paramètre de régularisation α .

Confiance dans les mesures et régularisation spatiale On considère ici la minimisation de la fonction de coût suivante :

$$\Phi(\mathbf{x}) = \|\mathbf{Q}(\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x})\|_2^2 + \alpha\|\mathbf{P}\mathbf{x}\|_2^2 \quad (\text{III.20})$$

Les matrices $\mathbf{Q} \in \mathcal{M}_{M,M}(\mathbb{R})$ et $\mathbf{P} \in \mathcal{M}_{N,N}(\mathbb{R})$ sont deux matrices de pondération, la première agissant sur l'espace des mesures, la seconde sur l'espace des solutions.

La matrice \mathbf{Q} est généralement choisie de façon à donner plus ou moins de poids à certaines mesures. Une approche classique consiste à choisir \mathbf{Q} comme l'inverse de la racine carrée de la matrice de variance-covariance des mesures. Ainsi, plus une mesure est bruitée moins sa valeur influe, et inversement.

La matrice \mathbf{P} est une matrice dite de *régularisation spatiale* qui permet de favoriser la reconstruction de fortes valeurs pour certaines composantes de \mathbf{x} , donc dans certaines zones de l'espace objet. Une façon de faire classique consiste à choisir \mathbf{P} comme la matrice diagonale composée des racines carrées des éléments diagonaux de $\mathbf{W}^T\mathbf{W}$. La matrice \mathbf{P} peut également être choisie comme le gradient ou le laplacien discret afin de promouvoir une forte régularité de la solution.

Par un raisonnement identique à celui développé au paragraphe précédent, on montre que, si la matrice \mathbf{P} est inversible^h, le minimum de la fonction de coût donnée équation III.20 est atteint en

$$\mathbf{x}^\alpha = \mathbf{P}^{-1}(\overline{\mathbf{W}}^T\overline{\mathbf{W}} + \alpha\mathbf{I})^{-1}\overline{\mathbf{W}}^T\overline{\mathbf{y}} \quad (\text{III.21})$$

où l'on a posé $\overline{\mathbf{y}} = \mathbf{Q}\mathbf{y}$ et $\overline{\mathbf{W}} = \mathbf{Q}\mathbf{W}\mathbf{P}^{-1}$. De façon analogue à ce qui a été vu précédemment, on a :

$$\mathbf{W}^\alpha = \mathbf{P}^{-1}\overline{\mathbf{V}}_R\overline{\Sigma}^\alpha\overline{\mathbf{U}}_R^T \quad (\text{III.22})$$

où $\overline{\mathbf{W}} = \overline{\mathbf{U}}_R\overline{\Sigma}_R\overline{\mathbf{V}}_R^T$ est la SVD réduite de la matrice $\overline{\mathbf{W}}$ et $\overline{\Sigma}^\alpha$ est une matrice diagonale obtenue en posant $\overline{\Sigma}^\alpha = \overline{\Sigma}_R(\overline{\Sigma}_R^2 + \alpha\mathbf{I}_R)^{-1}$.

III.3 Choix du paramètre de régularisation

Lors de la résolution d'un problème inverse mettant en œuvre une méthode de régularisation, une part importante du problème consiste à déterminer la valeur du paramètre de régularisation α . Pour en comprendre l'enjeu, rappelons comment se comportent les reconstructions, dans le cadre le plus simple de la régularisation de Tikhonov, pour les cas limites $\alpha = 0$ et $\alpha \rightarrow \infty$.

Si $\alpha = 0$, $\mathbf{W}^\alpha = \mathbf{W}^\dagger$. Le vecteur reconstruit est alors la solution inverse généralisée \mathbf{x}^\dagger , très sensible au bruit, dont les composantes oscillent très fortement. On parle de solutions *rugueuses*.

^hBertero *et al.* (1988) ont obtenu une expression explicite de \mathbf{W}^α dans le cas où \mathbf{P} n'est pas inversible.

Si $\alpha \rightarrow \infty$, $\mathbf{W}^\alpha \rightarrow \mathbf{0}_R$ et le vecteur reconstruit est alors le vecteur nul, insensible au bruit mais très insatisfaisant. Plus généralement, pour de forts α , on force les composantes de \mathbf{x} à prendre de faibles valeurs. On parle alors de solutions – trop – *douces*, par opposition aux solutions rugueuses.

L'art du choix de α consiste à déterminer le bon compromis entre sensibilité au bruit/rugosité et douceur/robustesse au bruit afin d'obtenir un vecteur reconstruit satisfaisant. Dans la suite, on note α^* la valeur optimale du paramètre α .

III.3.1 Contrôle de l'énergie de l'erreur résiduelle

Cette méthode, peut-être la plus simple, sûrement la plus ancienne et la plus intuitive, consiste à fixer le paramètre de régularisation en imposant la valeur de l'erreur résiduelle sur les mesures. Cette méthode a été formalisée par Morozov et Nashed (1984), ce qui lui vaut parfois le nom de *principe de Morozov*. Formellement :

$$\alpha^* = \{\text{l'unique } \alpha \text{ tel que } \|\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}^\alpha\|^2 = \epsilon\}. \quad (\text{III.23})$$

La valeur de l'erreur résiduelle peut être fixée connaissant le bruit des mesures. En effet, si \mathbf{x}_0 est la vraie solution, alors $\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}_0$ suit la loi du bruit, que l'on suppose implicitement gaussien centré. On choisit alors de fixer l'erreur résiduelle ϵ , qui suit une loi du χ^2 , à sa valeur moyenne. Soit :

$$\epsilon = \sum_i^M \sigma_i^2 \quad (\text{III.24})$$

où M est le nombre de mesures et σ_i l'écart type du bruit de la i^{e} mesure.

On considère qu'un tel choix pour α conduit généralement à une surrégularisation de la solution. Autrement dit, le α^* ainsi obtenu est trop grand et la solution \mathbf{x}^{α^*} plus douce qu'escomptée. Ceci a été confirmé dans le cadre de la DOT (Culver *et al.*, 2003).

De plus, le graphe de la fonction $\alpha \mapsto \|\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}^\alpha\|^2$ est souvent horizontal sur une large plage de α . Une mauvaise estimation de ϵ conduit alors à de fortes variations sur α^* .

III.3.2 Validation croisée généralisée

Le principe de cette méthode est de choisir le paramètre de régularisation permettant la meilleure estimation d'une mesure manquante à partir de la solution reconstruite sans cette mesure (Allen, 1974). Contrairement à la validation croisée, la validation

croisée *généralisée* est construite de façon à être indépendante de toute transformation orthogonale (ce qui inclut les permutations) du vecteur \mathbf{y} (Golub *et al.*, 1979).

Soit \mathbf{x}_k^α , la reconstruction partielle, obtenue sans tenir compte de la k^e mesure :

$$\mathbf{x}_k^\alpha = \arg \min_x \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq k}}^M |y_j - (\mathbf{W}\mathbf{x})_j|^2 + \alpha \|\mathbf{x}\|^2. \quad (\text{III.25})$$

En appliquant l'opérateur \mathbf{W} à la reconstruction partielle \mathbf{x}_k^α , on est en mesure de donner une estimation \hat{y}_k^α de la mesure manquante. Soit :

$$\hat{y}_k^\alpha = (\mathbf{W}\hat{\mathbf{x}}_k^\alpha)_k \quad (\text{III.26})$$

La méthode de validation croisée consiste alors à chercher la valeur de α qui minimise une fonction de l'erreur d'estimation de la mesure manquante. Cette fonction est une énergie pondérée de l'énergie de l'erreur d'estimation, soit :

$$\alpha^* = \arg \min_{\alpha} \mathcal{V}(\alpha), \quad \mathcal{V}(\alpha) = \sum_{k=1}^M p_k^\alpha (y_k - \hat{y}_k^\alpha)^2. \quad (\text{III.27})$$

où les p_k^α sont des coefficients de pondération. Ces coefficients sont choisis de façon à assurer au critère III.27 des propriétés d'invariance vis-à-vis des rotations dans l'espace d'observation, ainsi que la présence d'un minimum. Le critère devient alors (Golub *et al.*, 1979) :

$$\mathcal{V}(\alpha) = \frac{\|\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{W}^\alpha \mathbf{y}\|^2}{\text{tr}^2(\mathbf{I} - \mathbf{W}\mathbf{W}^\alpha)}. \quad (\text{III.28})$$

De façon intéressante, cette méthode ne nécessite pas la connaissance du bruit des mesures. Cependant, Hansen et O'Leary (1993) constate que l'allure du graphe de la fonction $\alpha \mapsto \mathcal{V}(\alpha)$ est très plate au niveau de son minimum, ce qui peut rendre difficile et instable la localisation dudit minimum.

III.3.3 Courbe en L

La méthode de la courbe en L, formalisée par Hansen (1992), consiste à exploiter la représentation de la courbe ayant en abscisses le logarithme de l'erreur d'attache aux données $\|\mathbf{Q}(\mathbf{y} - \mathbf{W}\mathbf{x}^\alpha)\|_2$ et en ordonnées le logarithme du terme de régularisation $\|\mathbf{P}\mathbf{x}^\alpha\|_2$ (consulter la figure III.2). Cette courbe, paramétrée par α , a l'allure caractéristique de la lettre « L », d'où son nom.

Le paramètre de régularisation optimal $\alpha = \alpha^*$, est choisi à l'angle du « L ». De cette façon, la solution \mathbf{x}^{α^*} obtenue est un bon compromis entre la nécessité de

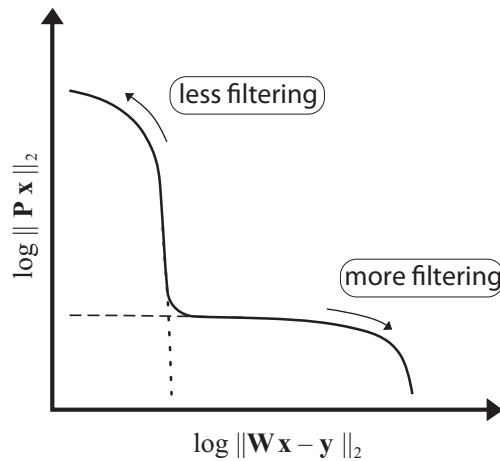


FIGURE III.2 – Représentation de l’allure caractéristique d’une courbe en L . Ce schéma, légèrement modifié pour coller avec nos notations, est extrait de Hansen (1994).

produire une solution qui explique les mesures \mathbf{y} observées, et la nécessité de limiter la rugosité/sensibilité au bruit de celle-ci.

Cette méthode s’avère efficace dans bon nombre de cas, cependant, l’allure « en L » de la courbe est plus ou moins marquée selon les situations. La détection de l’angle peut alors poser des problèmes de mise en œuvre, voire même de définition. Selon les auteurs, « *Although the L-curve criterion sometimes fails to compute a reasonable regularization parameter, it seems to be much more robust than its main competitor, generalized cross-validation* » (conclusion de Hansen et O’Leary, 1993).

III.4 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons présenté les notions de problème mal posé et de solution généralisée qui en découle. Nous avons ensuite introduit la notion de problème mal conditionné et mis en avant l’origine de l’amplification du bruit de mesures qui a lieu lors de l’inversion. Nous avons alors introduit la notion de régularisation permettant de pallier ce problème. Nous avons brièvement présenté les méthodes itératives de régularisation implicites avant de mettre l’accent sur les méthodes de régularisation basées sur la minimisation d’un critère composite dit de Tikhonov. Nous avons présenté les solutions explicites qui en découlent, ainsi que leur formulation basée sur la décomposition en valeurs singulières. Enfin, nous avons présenté trois méthodes de choix du paramètre de régularisation adaptées à la régularisation de Tikhonov : le contrôle de l’erreur résiduelle, la validation croisée généralisée ainsi que la méthode de la courbe en L .

Il s'agit là d'une vision parcellaire du domaine de la régularisation. Les pénalisations fondées sur d'autres normes que la norme 2 n'ont pas été évoquées, pas plus que la régularisation dans un cadre bayésien. Cependant, les méthodes présentées au cours de ce chapitre couvrent un large champ des méthodes couramment employées dans le cadre de la tomographie optique diffuse et sont sans doute un bon point de départ dans la compréhension du problème.

Chapitre

IV

Choix du modèle de détection

Sommaire

IV.1 Influence du modèle de détection en termes de prévisions	70
IV.2 Modèle de densité quantitatif	78
IV.3 Influence du modèle de détection en termes de reconstruction	79
IV.4 Conclusion du chapitre	87

Chapitre IV

AU CHAPITRE II, nous avons défini ce que nous entendons par *modèle de détection* : un modèle décrivant la part de lumière captée par un dispositif de mesure. On parle de *quantité mesurée* pour désigner cette part de lumière captée. Plus précisément, le modèle de détection permet de prendre en compte l'angle solide et l'aire de détection du dispositif de mesure. À ce point, il faut clairement distinguer le modèle de détection d'un dispositif de mesure de sa *réponse impulsionnelle* (IRF pour *instrument response function*). Cette dernière décrit, pour sa part, comment la quantité mesurée est déformée, transformée, par le dispositif de mesure.

Le modèle de détection est intimement lié au modèle de propagation de la lumière. Dans le cadre du transfert radiatif, on accède directement à la luminance qui décrit, en tout point de l'espace et à n'importe quel instant, le nombre de photons se propageant dans une direction donnée. Dans ce cas, le modèle de détection est simple : il consiste à intégrer^a la luminance sur l'ensemble des angles acceptés par le dispositif de mesure, c'est-à-dire sur l'angle solide de détection. Dans le cadre de l'approximation de la diffusion la situation est plus complexe car on travaille sur une grandeur physique distincte : la densité de photons. Et celle-ci ne porte pas d'information sur la direction de propagation des photons. En pratique, différentes approches ont été mises en œuvre pour modéliser la détection de la lumière. Il en résulte différents modèles, que nous nous proposons de confronter dans ce chapitre.

Dans la littérature relative à la reconstruction en milieu diffusant, la majorité des auteurs considèrent la quantité mesurée directement donnée par la densité de photons. Cette approche présente l'avantage de la simplicité puisque c'est à la densité de photons que l'on accède en résolvant l'équation de l'AD. Bien souvent, cette approche relève aussi d'un amalgame entre luminance, densité de photons et quantité mesurée. D'autres auteurs également – ils sont moins nombreux – choisissent le flux de photons pour modéliser la quantité mesurée. Dans les deux cas, cependant, on ne dispose d'aucun élément théorique permettant de valider ou d'invalider les hypothèses formulées. À notre connaissance, il semblerait que l'étude de la validité des modèles

^aAu sens mathématique du terme.

de détection ait été négligée jusqu'alors.

Le déficit d'argumentation en faveur de l'un ou l'autre des deux modèles de détection constitue le moteur de notre démarche. Vaut-il mieux utiliser le modèle de densité ou le modèle de flux ? Nous tentons dans ce chapitre d'apporter des éléments permettant de répondre à cette question. Les deux modèles de détection classiques, basés sur la densité et flux de photons, sont bien évidemment les objets de notre attention mais nous considérons également un troisième modèle que nous avons identifié comme la référence théorique.

Notre démarche s'articule selon trois axes. Dans un premier temps, nous cherchons à quantifier les écarts au modèle induits par l'utilisation des modèles de détection basés sur la densité ou le flux de photons. Cette étude, qui a fait l'objet d'une publication dans la revue *Journal of the Optical Society of America a* (Ducros *et al.*, 2008a), se trouve reproduite dans la première partie de ce chapitre.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous cherchons à déterminer l'expression analytique de la constante reliant la densité de photons à la quantité mesurée.

Sur un exemple caractéristique, enfin, nous évaluons la dégradation de la qualité de reconstruction imputable à l'utilisation des modèles de densité et de flux. Cette seconde étude a été présentée lors de la *European Conference on Biomedical Optics* Ducros *et al.* (2009c). L'acte de cette conférence est reproduit dans la troisième partie de ce chapitre.

IV.1 Influence du modèle de détection en termes de prévisions

Dans cette partie, nous quantifions, dans le cadre de l'*AD*, les écarts au modèle consécutifs à l'utilisation des deux modèles de détection approchés que sont les modèles de densité et de flux. Nous présentons une nouvelle expression de la quantité mesurée, valide quelle que soit l'ouverture numérique du dispositif de mesure. Cette expression *hybride*^b permet de disposer d'un modèle de détection de référence. L'objet-test de cette étude est un milieu semi-infini, homogène du point de vue optique. Un détecteur est placé en un point de sa surface et on considère un grand nombre de positions de sources de lumière dans son volume. Pour chacun des points source, la quantité de lumière mesurée au niveau du détecteur est simulée par les trois modèles. Des comparaisons sont ensuite effectuées, à la fois pour la modalité continue (source d'intensité constante) et pour la modalité résolue en temps (source pulsée).

^b car faisant intervenir à la fois la densité et le flux de photons

Approximations of the measurable quantity in diffuse optical problems: theoretical analysis of model deviations

Nicolas Ducros,^{1,2,*} Anabela da Silva,¹ Jean-Marc Dinten,¹ and Françoise Peyrin²

¹Micro Technologies for Biology and Healthcare Division, Commissariat à l'Énergie Atomique–Laboratoire d'Électronique de Technologie et d'Instrumentation Micro et Nano Technologies, 17 rue des Martyrs, 38054 Grenoble, France

²Centre de Recherche et d'Applications en Traitement de l'Images et du Signal–UMR CNRS 5220–INSERM U630, INSA Lyon, Bât. Blaise Pascal, 69621 Villeurbanne Cedex, France

*Corresponding author: nicolas.ducros@cea.fr

Received November 20, 2007; revised February 16, 2008; accepted March 24, 2008;
posted March 25, 2008 (Doc. ID 89873); published April 28, 2008

Photon density and photon flux are widely used to model the measurable quantity in diffuse optical tomography problems. However, it is not these two quantities that are actually measured, but rather the radiance accepted by the detection system. We provide a theoretical analysis of the model deviations related to the choice of the measurable quantity—either photon density or flux. By using the diffusion approximation to the radiative transfer equation and its solution with extrapolated boundary conditions, an exact analytical expression of the measurable quantity has been obtained. This expression has been employed as a reference to assess model deviation when considering the photon density or the photon flux as the measurable quantity. For the case of semi-infinite geometry and for both continuous wave and time domains, we show that the photon density approximates the measurable quantity better than the photon flux. We also demonstrate that the validity of this approximation strongly depends on the optical parameters. © 2008 Optical Society of America
OCIS codes: 170.0170, 170.3660, 170.6920, 170.7050, 170.6960.

1. INTRODUCTION

The diffusion equation (DE) is known to model to good approximation the photon migration processes in biological tissue. Solutions of the DE have been used extensively for the optical characterization of turbid media, in diffuse optical tomography (DOT) [1,2] and fluorescence diffuse optical tomography (FDOT) [3,4]. Although one requires expressing the experimentally measurable quantity (MQ), the solutions of the DE are given in terms of photon densities. A question of interest, already addressed by different authors, is to determine the relation between the photon density and the MQ. The two main approaches are (1) the MQ is proportional to the photon density [1,3] and (2) the MQ is proportional to the derivative of the photon density normal to the boundary, namely, the photon flux [5,6].

Lui *et al.* [7] suggested that the two approaches are equivalent since the photon density and flux are proportional. This assertion is valid when regarding solutions of the DE obtained with the partial current boundary condition as shown by Martelli *et al.* [8]. However, the alternative extrapolated boundary condition (EBC) is often applied, since it leads to the derivation of analytical solutions of the DE [6]. These EBC solutions are widely employed and appreciated because of the short computation time they require. In that case, there is no *a priori* proportionality between photon density and photon flux, and both terms must be taken into account.

Kienle and Patterson [9] first reported improvement in the determination of optical properties when density and flux terms are both considered. The same hybrid expression has been used in the steady-state bioluminescence problem by Comsa *et al.* [10]. Xu *et al.* [11] reported enhanced description of continuous wave (CW) light distribution with a distinct expression involving density and flux. Finally, Laidevant *et al.* [12] derived a hybrid expression for the time-resolved (TR) light distribution. However, the vast majority of authors consider either only photon density or only photon flux. Indeed, it is also claimed that there is no difference in taking one or the other or both terms. For instance, Haskell *et al.* [13] reported little difference in the simulated MQ when neglecting the density term.

Since deviations between model and measurements can dramatically affect ill-posed DOT and FDOT problems, we propose an evaluation of model deviation due to the choice of MQ. Our evaluation is carried out by comparing the EBC photon density and the EBC photon flux at a surface to a reference MQ. Tomographic schemes consist of reconstructing quantities (absorption, diffusion, fluorescence yield) from surface excitations and measurements. Whatever the quantity to be reconstructed, that implies in practice the calculation of the MQ of light for any position of excitation within the medium. Consequently, the evaluation has been done simultaneously on a wide set of source positions within the medium.

Finally, we restrict the study to a semi-infinite geometry, allowing the simplest description of a bounded medium. However, a more complex geometry such as a slab or a parallelepiped can be seen as the combination of semi-infinite media. Such an expansion can be performed by means of the method of images [14]. Therefore, the deviation trends observed in the semi-infinite geometry could be reasonably extrapolated to those in the slab or parallelepiped geometry.

In Section 2, we present the classical analytical expressions of photon density and photon flux used to model MQ. We also detail our reference MQ based on the diffusion approximation and solution of the DE obtained with EBC. We propose to address both the CW and the TR case. Since the CW case can be derived from the TR case by integration over all time, the problem is put into equations in the more general time domain.

In Section 3, we evaluate the deviation due to the modeling of the MQ by photon density and photon flux. We emphasize here the necessity to compare the MQ models for a large variety of source positions. Comparisons based only on the temporal shapes of the MQ underestimate the deviation due to neglecting the influence of varying source–detector separation. The evaluation is done in the CW domain and in the TR domain. We see that CW deviations differ from TR deviations in some situations. Finally, the evaluation is done for several combinations of optical parameters and for several numerical apertures (NA) of the detection system. We observe a strong dependence on some optical parameters.

2. THEORY

In this study, we consider a homogeneous semi-infinite medium of absorption coefficient μ_a (cm^{-1}), diffusion constant $D=1/3\mu'_s$ (cm) as recommended in [15], and refractive index n . As depicted in Fig. 1, this medium is surrounded by a nonabsorbing and nondiffusing medium of refractive index n_0 .

A. Photon Density with Extrapolated Boundary Conditions

The photon density ϕ (photon number/ cm^2/ns) in a diffusing medium is defined as the integration of the radiance L (photon number/ $\text{cm}^2/\text{ns}/\text{sr}$) over all solid angles [16]:

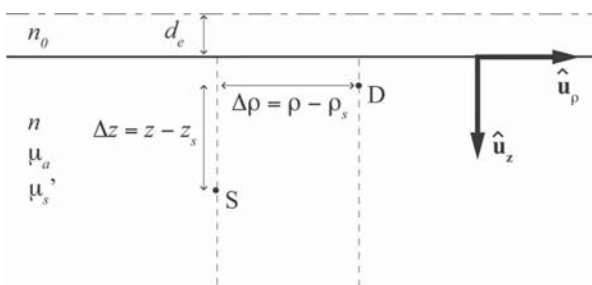


Fig. 1. Position of the problem and notations. The lower semi-infinite medium is absorbing and scattering. The position of the source S expressed in cylindrical coordinates is (ρ_s, z_s) , the position of the detector D is (ρ, z) . The relative position between S and D is represented by Δz and $\Delta \rho$.

$$\phi(\mathbf{r}, t) \equiv \int_{4\pi} L(\hat{\mathbf{s}}, \mathbf{r}, t) d\hat{\mathbf{s}}. \quad (1)$$

In diffusing media, analytical expressions of EBC photon densities have been well established for simple geometries [6]. In our semi-infinite problem, the photon density ϕ at position $\mathbf{r} = \rho \hat{\mathbf{u}}_\rho + z \hat{\mathbf{u}}_z$ and time t (ns) due to the injection of a light pulse at position $\mathbf{r}_s = \rho_s \hat{\mathbf{u}}_\rho + z_s \hat{\mathbf{u}}_z$ and time $t = 0$ is given by

$$\begin{aligned} \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = & \frac{\nu}{(4\pi\nu Dt)^{3/2}} \exp\left(-\mu_a \nu t - \frac{\Delta \rho^2}{4\nu Dt}\right) \\ & \times \left[\exp\left(-\frac{\Delta z^2}{4\nu Dt}\right) \right. \\ & \left. - \exp\left(-\frac{(z + 2d_e + z_s)^2}{4\nu Dt}\right) \right], \end{aligned} \quad (2)$$

where ν (cm/ns) is the speed of light in the medium, $\Delta \rho = \rho - \rho_s$ (cm) and $\Delta z = z - z_s$ (cm) represents the radial and normal source–detector separation. The distance d_e (cm) is the distance of extrapolation away from the physical interface and where the photon density vanishes. The distance of extrapolation is calculated according to [13] and [17], taking into account the index mismatch between the diffusing and the nondiffusing medium (see [18] for further discussion of that distance).

B. Photon Flux with Extrapolated Boundary Conditions

The photon flux F (photon number/ cm^3/ns) in the direction $\hat{\mathbf{n}}$ is defined from the photon density. Several expressions, differing only in a multiplicative factor, have been used [6,9]. Let us keep the simple definition

$$F(\mathbf{r}, t) \equiv \nabla \phi(\mathbf{r}, t) \cdot \hat{\mathbf{n}}. \quad (3)$$

The photon flux normal to the boundary is easily given by deriving Eq. (2) along $\hat{\mathbf{u}}_z$. The classical expression is then obtained:

$$\begin{aligned} F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = & \frac{1}{2Dt(4\pi\nu Dt)^{3/2}} \exp\left(-\mu_a \nu t - \frac{\Delta \rho^2}{4\nu Dt}\right) \\ & \times \left\{ (z + 2d_e + z_s) \exp\left[-\frac{(z + 2d_e + z_s)^2}{4\nu Dt}\right] \right. \\ & \left. - \Delta z \exp\left(-\frac{\Delta z^2}{4\nu Dt}\right) \right\}. \end{aligned} \quad (4)$$

It can be seen from Eq. (2) and Eq. (4), that photon density and photon flux are not proportional. Indeed, the ratio between these two quantities is not a constant and depends notably on the time and on the normal source–detector separation.

C. Measurable Quantity

The MQ at the surface position $\mathbf{r} = \rho \hat{\mathbf{u}}_\rho$ has been rigorously defined by Haskell *et al.* [13]. It is stated that surface MQ is proportional to the radiance L transmitted from the diffuse medium to the detection system and integrated over the angles accepted by the detection system:

$$MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) \propto \int_{\Omega_{det}} T_F(\hat{\mathbf{s}}) L(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, \hat{\mathbf{s}}, t) \hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}}(\mathbf{r}) d\hat{\mathbf{s}}, \quad (5)$$

where Ω_{det} is the solid angle corresponding to the NA of detection, $\hat{\mathbf{s}}$ is a unit vector indicating the direction of radiance, and $\hat{\mathbf{n}}$ is a unit vector indicating the direction of detection. We consider normal detection, leading to $\hat{\mathbf{n}} = -\hat{\mathbf{z}}$. All these parameters are represented in Fig. 2. T_F is the Fresnel transmission coefficient for unpolarized light given by

$$T_F(\theta) = 1 - \frac{1}{2} \left(\frac{n \cos \theta' - n_0 \cos \theta}{n \cos \theta' + n_0 \cos \theta} \right)^2 - \frac{1}{2} \left(\frac{n \cos \theta - n_0 \cos \theta'}{n \cos \theta + n_0 \cos \theta'} \right)^2, \quad (6)$$

where θ is the angle of incidence from within the medium and θ' is the refracted angle outside the medium (see Fig. 2) satisfying the Snell–Descartes law $n_0 \sin \theta' = n \sin \theta$ [13].

To go further, the radiance L can be expanded in terms of ϕ according to the diffusion approximation [16]:

$$L(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, \hat{\mathbf{s}}, t) = \frac{1}{4\pi} \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) - \frac{3D}{4\pi} \nabla \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) \cdot \hat{\mathbf{s}}. \quad (7)$$

Substituting Eq. (7) in Eq. (5) and after some algebra (see [16] and [19] for details on the derivation) we derive the general form

$$MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) \propto \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) + 3DCF(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t). \quad (8)$$

The general Eq. (8) describes the MQ as the weighted sum of a density term and a flux term. The weight coefficients C give the relative amount of photon density and flux that have to be considered. This coefficient depends only on refractive indices n and n_0 and on the NA of the detection system, since they are analytically given by

$$C = \frac{\int_0^{\theta_m} T_F(\theta') \sin \theta' (1 - n_0^2/n^2 \sin^2 \theta') d\theta'}{\int_0^{\theta_m} T_F(\theta') \sin \theta' (1 - n_0^2/n^2 \sin^2 \theta')^{1/2} d\theta'}, \quad (9)$$

where $\theta_m = \arcsin(\text{NA})$ represents the angle of maximal acceptance of the detection system. Note that the integra-

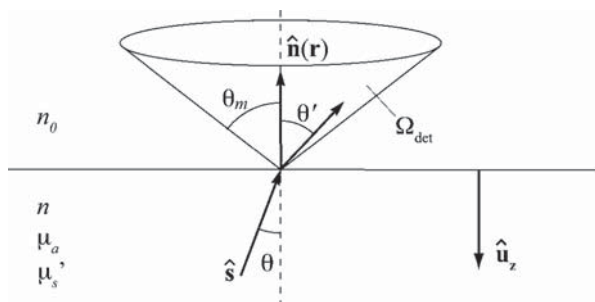


Fig. 2. Determination of the MQ. $\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{n}} = \cos \theta$. θ and θ' are related through the Snell–Descartes law. The radiance is integrated over all refracted angles within the acceptance of the detection system. All θ' smaller than θ_m must be considered.

Table 1. Indicating Values of Coupling Coefficients for Different NA and Refractive Indices n^a

NA	n			
	1.33	1.4	1.5	1.54
0.2	0.994	0.995	0.996	0.996
0.5	0.963	0.967	0.971	0.973
0.7	0.925	0.933	0.942	0.945
0.9	0.865	0.879	0.895	0.901

^aHere n_0 is set to 1.

tion is performed on refracted angles corresponding to photons leaving the medium.

Values of the weight coefficient C for different NAs and refractive indices are gathered in Table 1. Equation (8) generalizes for any numerical aperture and refractive index the hybrid expressions proposed by different authors. The expression of Kienle and Patterson [9] and similar expressions are identical to Eq. (8) under conditions of large NA. The expression proposed by Laidevant *et al.* [12] and similar expressions can be retrieved considering a low NA, for which C tends to 1.

3. MODEL DEVIATIONS

A. Continuous Wave Domain

In the CW domain, we propose to evaluate the following deviations:

$$\epsilon_{d,CW}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = \frac{\int \alpha \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt - \int MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}{\int MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}, \quad (10a)$$

$$\epsilon_{f,CW}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = \frac{\int \beta F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt - \int MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}{\int MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}. \quad (10b)$$

The model deviation due to the use of the photon density as the MQ is given by Eq. (10a). The model deviation due to the use of photon flux as the MQ is given by Eq. (10b). The two quantities $\epsilon_{d,CW}$ and $\epsilon_{f,CW}$ can be analytically determined by integration of Eq. (2) and Eq. (4) and use of Eq. (8). Analytical expression of the integrals of Eq. (2) and Eq. (4) can be found in [6]. CW deviations depend on the depth of the source $\Delta z = -z_s$ and on the radial source–detector separation $\Delta \rho$. The coefficients of proportionality α and β are calibrated such that CW deviations are null for large source–detector separations. For such long distances of propagation, the photon density and the photon flux are proportional. This assertion is proved in Appendix A.

An illustration of CW deviations is given on Fig. 3. To investigate tomographic conditions, we represent deviations for 143 different source–detector relative positions.

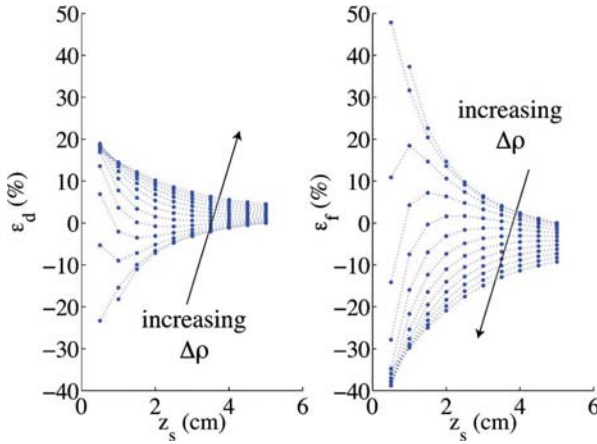


Fig. 3. (Color online) CW deviations in tomographic conditions. MQ is approximated by the photon density (left) and by the photon flux (right). z_s varies from $1/\mu'_s$ to 5 cm and $\Delta\rho$ from 0 to 4 cm. Here $\mu_a=0.05\text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s=2\text{ cm}^{-1}$, $n=1.54$, and $\text{NA}=0.7$. The closer to the surface the source is, the larger the deviations are.

Table 2. CW Deviations at $z_s=1/\mu'_s\text{ cm}$ for $\mu_a=0.05\text{ cm}^{-1}$ and $\text{NA}=0.7$

$\mu'_s\text{ (cm)}^{-1}$	n	$\epsilon_{d,CW}\text{ (%)}$		$\epsilon_{f,CW}\text{ (%)}$	
		Min	Max	Min	Max
2	1.33	-18.9	14.1	-21.9	29.4
5	1.33	1.2	9.0	-17.0	-2.0
20	1.33	0.5	5.5	-9.5	-0.8
2	1.54	-23.3	18.9	-38.8	47.9
5	1.54	-2.4	12.0	-29.7	5.9
20	1.54	2.2	7.5	-20.3	-0.8

The smallest z_s investigated was chosen equal to $1/\mu'_s$. This choice is based on external laser beam excitations, as this type of excitation is commonly modeled by a source of light positioned at depth $1/\mu'_s$ below the surface [5]. We investigate z_s up to 5 cm and $\Delta\rho$ up to 4 cm. These dimensions are large enough for DOT and FDOT problems.

It can be seen that for both photon density and flux, the shallower the source is, the larger the deviations are. In particular, the photon density and the photon flux due to a surface excitation differ significantly from the MQ. These deviations will be of particular consequence with DOT and FDOT problems for which the quantity to be reconstructed (absorption, diffusion, or fluorescence yield) is close to the surface. Interestingly, it can be noted that choosing photon density as the MQ leads to lower deviations than choosing photon flux. We calculated the same deviation pictures as in Fig. 3 for several $\mu_a \in [0.02, 0.2]\text{ cm}^{-1}$, for several $\mu'_s \in [2, 20]\text{ cm}^{-1}$, for several $n \in [1.33, 1.54]$ (from water to epoxy resin), and for several $\text{NA} \in [0.2, 0.9]$. These sets of parameters cover most of the situations encountered in DOT and FDOT problems.

The same trends in deviations with increased or reduced amplitudes were observed for all these configurations. Some interesting results for $z_s=1/\mu'_s\text{ cm}$ are reported in Table 2. We observed that the deviations were mainly amplified by the parameter μ'_s . A low-diffusing medium leads to large deviations. Deviations are accentuated

by high values of n , especially when the photon flux is assumed to describe the MQ. Finally, deviations are affected to a lower extent by the parameters μ_a and NA .

B. Time Domain

In the time domain, we introduce the following deviations:

$$\epsilon_{d,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{\alpha\phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) - MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)}{MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)}, \quad (11a)$$

$$\epsilon_{f,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{\beta F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) - MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)}{MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)}. \quad (11b)$$

In the same way, the model deviations due to the use of photon density as a model of the MQ is given by Eq. (11a). The model deviation due to the use of flux as a model of the MQ is given by Eq. (11b). The two quantities $\epsilon_{d,TR}$ and $\epsilon_{f,TR}$ can be easily derived using Eq. (2), Eq. (4), and Eq. (8). TR deviations depend also on the depth of the source $\Delta z = -z_s$ and on the time t but, contrary to the CW case, not on the radial source–detector separation $\Delta\rho$.

An illustration of TR deviations is given in Fig. 4. We chose the same relative source–detector positions as in the CW domain (see subsection 3.A). The coefficients of proportionality α and β calibrated for the CW study were also used in the time domain. For both photon density

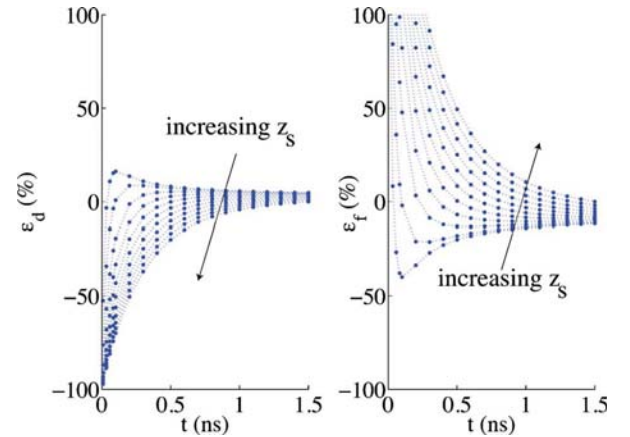


Fig. 4. (Color online) TR deviations in tomographic conditions. MQ is approximated by the photon density (left) and by the photon flux (right). z_s varies from $1/\mu'_s$ to 5 cm. TR deviations do not depend on $\Delta\rho$. Here $\mu_a=0.05\text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s=5\text{ cm}^{-1}$, $n=1.54$, and $\text{NA}=0.7$. The earlier the time, the larger the deviations.

Table 3. TR Deviations at $\mu'_s=5\text{ cm}^{-1}$, $\mu_a=0.05\text{ cm}^{-1}$, and $\text{NA}=0.7$

$t\text{ (ns)}$	n	$\epsilon_{d,TR}\text{ (%)}$		$\epsilon_{f,TR}\text{ (%)}$	
		Min	Max	Min	Max
0.1	1.33	-70.0	11.9	-20.4	105.6
0.1	1.4	-64.9	14.0	-27.6	127.5
0.1	1.54	-61.5	16.1	-40.0	173.1
1.0	1.33	-1.2	2.9	-5.0	2.0
1.0	1.4	-1.9	3.7	-7.3	3.8
1.0	1.54	-4.2	5.5	-13.9	10.5

and flux, the smaller t is, the larger the deviations. At early time, deviations are particularly high, especially for deep sources and when the MQ is modeled by the photon flux. Here again, it can be seen that the use of photon density rather than photon flux results in smaller deviations. Analogously to the CW case, deviations were evaluated for several $\mu_a \in [0.02, 0.2] \text{ cm}^{-1}$, several $\mu'_s \in [2, 20] \text{ cm}^{-1}$, several $n \in [1.33, 1.54]$, and several $\text{NA} \in [0.2, 0.9]$. As for the CW domain, the trends of deviations remain the same for all configurations but exhibit increased or reduced amplitudes. In the TR case the main amplifying parameter is found to be n . The larger n is, the larger the deviations are whether photon density if or photon flux is considered. Examples of deviations for different n are shown in Table 3. Secondarily, low μ'_s leads to larger deviations. The parameters μ_a and NA have limited impact.

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we analyzed the impact of the approximation of the measurable quantity. The main contribution of this work was to show that EBC photon density better describes the measurable quantity than EBC photon flux in DOT and FDOT according to the diffusion approximation. We saw that model deviations due to the approximation of the MQ can be reduced by a factor of 2 when photon density is preferred to photon flux. That conclusion was found to be true for CW and TR problems for a wide range of optical properties. In addition, it was proved that the degree of accuracy of approximating the MQ to the photon density strongly depends on the values of the optical parameters.

More precisely, we found for $\mu'_s = 5 \text{ cm}^{-1}$ that the CW photon density differs by less than 15% from the MQ whatever source position, absorption, refractive index, or numerical aperture is considered. We identified that CW deviations are larger when the source is close to the surface and also larger if the medium is less diffusing. When the propagation distances are short and when the diffusion processes are limited, the directive (flux) component of the MQ differs significantly from the isotropic (density) component.

In the time domain, we found at $t = 1 \text{ ns}$ that the TR photon density deviation from the MQ is less than 15% whatever source depth, absorption, diffusion, refractive index or NA is considered. We observed that the largest TR deviations occur at early time and are negative for the photon density (underestimation of the MQ) and positive for the photon flux (overestimation of the MQ). We investigated how large these deviations are by deriving the limit of $\epsilon_{d,TR}$ and $\epsilon_{f,TR}$ when t tends to zero (see Appendix B for details). It was shown that using the photon density results in a 100% underestimation of the MQ at early time. It was also shown that using photon flux results in an overestimation of the MQ at early time. The amplitude of this overestimation depends on the optical properties of the medium and the NA of the detection system according to formula Eq. (B6). For all the situations investigated in the present paper, the amplitude of the early time photon flux overestimation is always larger than the amplitude of the early time photon density underestimation.

In the time domain, we also established that the stronger n is, the larger the deviations are. This strong index dependency, enhanced at early time, was not observed in the CW domain. The index mismatch has high implications in terms of extrapolation distance. Although the implications in terms of extrapolation distance are the same in the CW domain, the dependency is limited in that domain. The determining aspect of the index dependency may be explained in terms of speed of light in the medium. Indeed, the speed of light affects only the time domain since it cancels out in the CW domain where phenomena are integrated over time.

In the situations investigated, the NA of the detection system is not a crucial parameter. However, we would like to point out that the influence of this parameter grows sensitive when a low-diffusing medium is considered, as already noted by Martelli *et al.* [8] with partial current boundary conditions.

In this paper we identified and quantified model deviations due to the modeling of the MQ. Our analysis is based entirely on the diffusion approximation. It may be interesting to note that the situations for which the use of photon density to model the MQ becomes questionable are situations for which the diffusion approximation starts to be invalid. Indeed, the diffusion approximation breaks down when low-diffusing media, near-to-surface source positions, and early time are examined. It can be postulated that the diffusion approximation can hold in a wider range of validity when the exact MQ expression given in Eq. (5) is used. Further studies with experimental measurements could enlarge the discussion and provide an answer to this question.

APPENDIX A: LIMIT OF THE RATIO BETWEEN PHOTON DENSITY AND PHOTON FLUX FOR DEEP SOURCE OF LIGHT IN THE CONTINUOUS WAVE DOMAIN

To evaluate

$$L_\infty \equiv \lim_{z_s \rightarrow +\infty} \frac{\int \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}{\int F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}, \quad (\text{A1})$$

we make use of analytical expressions of $\int \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt$ and $\int F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt$ given by Eqs. (12) and (15) of [20]. With our notations, the two equations are rewritten

$$\int \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt = \frac{1}{4\pi D} \left[\frac{\exp(-kr_1)}{r_1} - \frac{\exp(-kr_2)}{r_2} \right], \quad (\text{A2a})$$

$$\int F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt = \frac{1}{4\pi D} \left[\frac{(z_s + 2d_e)(kr_2 + 1)}{r_2^3} \exp(-kr_2) + \frac{z_s(kr_1 + 1)}{r_1^3} \exp(-kr_1) \right], \quad (\text{A2b})$$

where $r_1^2 = \Delta\rho^2 + z_s^2$, $r_2^2 = \Delta\rho^2 + (2d_e + z_s)^2$, and $k = (\mu_a/D)^{1/2}$. With no loss of generality when z_s tends to infinity, $\Delta\rho$ is

set to zero in Eqs. (A2a) and (A2b). Then the two quantities are factored into the form

$$\int \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt = \frac{1}{4\pi D} \frac{\exp(-kz_s)}{z_s} [1 - \exp(-2d_e k)] A(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s), \quad (\text{A3a})$$

$$\int F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt = \frac{k}{4\pi D} \frac{\exp(-kz_s)}{z_s} [1 + \exp(-2d_e k)] B(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s), \quad (\text{A3b})$$

where the terms A and B both tend to one when z_s tends to infinity. Taking the ratio between $\int \phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt$ and $\int F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt$ in the form of Eqs. (A3a) and (A3b) leads to the derivation of the finite limit as

$$L_\infty = \frac{1 - \exp(-2d_e k)}{1 + \exp(-2d_e k)} \frac{1}{k}. \quad (\text{A4})$$

L_∞ has the dimensions of length. The strict positivity of d_e and k guarantee that L_∞ is also positive.

APPENDIX B: BOUNDS OF DEVIATIONS IN THE TIME DOMAIN

In order to evaluate how large the deviations are at early time, we are interested in deriving the following quantities:

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \epsilon_{d,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \alpha \frac{\phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)}{MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)} - 1, \quad (\text{B1a})$$

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \epsilon_{f,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \beta \frac{F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)}{MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)} - 1. \quad (\text{B1b})$$

To derive the two limits in Eq. (B1a) and Eq. (B1b), we rewrite Eqs. (2), (4), and (8) in the form

$$\phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{\nu}{(4\pi\nu Dt)^{3/2}} \exp\left(-\frac{\Delta\rho + z_s^2}{4\nu Dt}\right) I(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t), \quad (\text{B2a})$$

$$F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{z_s/2D}{(4\pi\nu Dt)^{3/2}} \frac{1}{t} \exp\left(-\frac{\Delta\rho + z_s^2}{4\nu Dt}\right) J(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t), \quad (\text{B2b})$$

$$MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{3Cz_s/2}{(4\pi\nu Dt)^{3/2}} \frac{1}{t} \exp\left(-\frac{\Delta\rho + z_s^2}{4\nu Dt}\right) K(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t), \quad (\text{B2c})$$

where the three terms I , J , and K tend to one when t tends to 0^+ . Upon substitution of Eq. (B2a) and Eq. (B2c) into Eq. (B1a) and substitution of Eq. (B2b) and Eq. (B2c) into Eq. (B1b), we obtain the following limits:

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \epsilon_{d,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = -1, \quad (\text{B3a})$$

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \epsilon_{f,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{\beta}{3CD} - 1. \quad (\text{B3b})$$

Using the fact that β is calibrated in the CW domain such that $\epsilon_{d,CW}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ tends to zero when z_s tends to infinity, we can write

$$\lim_{z_s \rightarrow \infty} \beta \frac{\int F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt}{\int MQ(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) dt} - 1 = 0. \quad (\text{B4})$$

With expansion of MQ in terms of ϕ and F and use of the definition of L_∞ given by Eq. (A1), we derive the simple expression

$$\beta = L_\infty + 3CD. \quad (\text{B5})$$

After substitution of Eq. (B5) into Eq. (B3b), we finally obtain

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \epsilon_{f,TR}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = \frac{L_\infty}{3CD} > 0. \quad (\text{B6})$$

ACKNOWLEDGMENTS

This work has been supported by the Région Rhône-Alpes in the context of project 13M “Multiscale medical imaging and modeling: from the small animal to the human being” of cluster ISLE.

REFERENCES

1. D. A. Boas, M. A. O’Leary, B. Chance, and A. G. Yodh, “Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 4887–4891 (1994).
2. S. R. Arridge, “Optical tomography in medical imaging,” *Inverse Probl.* **15**, R41–R93 (1999).
3. X. D. Li, M. A. O’Leary, D. A. Boas, and B. Chance, “Fluorescent diffuse photon density waves in homogeneous and heterogeneous turbid media: analytic solutions and applications,” *Appl. Opt.* **35**, 3746–3758 (1996).
4. E. M. Sevick-Muraca, E. Kuwana, A. Godavarty, J. P. Houston, A. B. Thompson, and R. Roy, “Near infrared fluorescence imaging and spectroscopy in random media and tissues,” in *Biomedical Photonics Handbook*, J. Voldinh, ed. (CRC Press, 2003), Chap. 33.
5. M. S. Patterson, B. Chance, and B. C. Wilson, “Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical-properties,” *Appl. Opt.* **28**, 2331–2336 (1989).
6. S. R. Arridge, M. Cope, and D. T. Delpy, “The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue—temporal and frequency-analysis,” *Phys. Med. Biol.* **37**, 1531–1560 (1992).
7. F. Liu, K. M. Yoo, and R. R. Alfano, “Should the photon flux or the photon density be used to describe the temporal profiles of scattered ultrashort laser pulses in random media?” *Opt. Lett.* **18**, 432–434 (1993).
8. F. Martelli, A. Sassaroli, G. Zaccanti, and Y. Yamada, “Properties of the light emerging from a diffusive medium: angular dependence and flux at the external boundary,” *Phys. Med. Biol.* **44**, 1257–1275 (1999).

9. A. Kienle and M. S. Patterson, "Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium," *J. Opt. Soc. Am. A* **14**, 246–254 (1997).
10. D. C. Comsa, T. J. Farrell, and M. S. Patterson, "Quantification of bioluminescence images of point source objects using diffusion theory models," *Phys. Med. Biol.* **51**, 3733–3746 (2006).
11. T. Xu, C. P. Zhang, G. Y. Chen, J. G. Tian, G. Y. Zhang, and C. M. Zhao, "Theoretical and experimental study of the intensity distribution in biological tissues," *Chin. Phys.* **14**, 1813–1820 (2005).
12. A. Laidevant, A. da Silva, M. Berger, and J. M. Dinten, "Effects of the surface boundary on the determination of the optical properties of a turbid medium with time-resolved reflectance," *Appl. Opt.* **45**, 4756–4764 (2006).
13. R. C. Haskell, L. O. Svaasand, T.-T. Tsay, T.-C. Feng, M. S. McAdams, and B. J. Tromberg, "Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer," *J. Opt. Soc. Am. A* **11**, 2727–2741 (1994).
14. A. Kienle, "Light diffusion through a turbid parallelepiped," *J. Opt. Soc. Am. A* **22**, 1883–1888 (2005).
15. R. Pierrat, L. J. Greffet, and R. Carminati, "Photon diffusion coefficient in scattering and absorbing media," *J. Opt. Soc. Am. A* **23**, 1106–1110 (2006).
16. A. Ishimaru, *Wave Propagation and Scattering in Random Media* (Academic, 1978).
17. J. D. Moulton, "Diffusion modelling of picosecond pulse propagation in turbid media," Master's thesis (McMaster University, Hamilton, Ontario, 1990).
18. R. Aronson, "Boundary conditions for diffusion of light," *J. Opt. Soc. Am. A* **12**, 2532–2539 (1995).
19. J. Ripoll, M. Nieto-Vesperinas, S. R. Arridge, and H. Dehghani, "Boundary conditions for light propagation in diffusive media with nonscattering regions," *J. Opt. Soc. Am. A* **17**, 1671–1681 (2000).
20. T. Farrell, M. Patterson, and B. Wilson, "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo," *Med. Phys.* **19**, 879–888 (1992).

IV.2 Modèle de densité quantitatif

Dans la partie précédente, nous avons montré que le modèle de densité était le plus précis des deux modèles de détection approchés. Ce modèle suppose la quantité mesurée proportionnelle à la densité de photons, sans pour autant préciser la valeur de la constante de proportionnalité. Dans cette partie, nous nous proposons de déterminer l'expression de cette constante, afin de disposer d'un modèle *quantitatif*, c'est-à-dire capable de prévoir de façon *absolue* le nombre de photons détectés.

Cherchons l'expression de la constante A , telle que $MQ_\phi(\mathbf{d}, t) \simeq A\phi(\mathbf{d}, t)$. La partie précédente nous a appris que le modèle de densité converge en prévisions vers le modèle de référence lorsque l'on se place en continu et considère des positions de sources profondes. Utilisons cette propriété et cherchons A vérifiant :

$$\lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty MQ(\mathbf{d}, t) dt = A \lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty \phi(\mathbf{d}, t) dt. \quad (\text{IV.1})$$

Soit

$$A = \frac{1}{4\pi} \mathcal{A}_d \frac{\lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty [\Omega_\phi \phi(\mathbf{d}, t) + 3D \Omega_F F(\mathbf{d}, t)] dt}{\lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty \phi(\mathbf{d}, t) dt}, \quad (\text{IV.2})$$

qui devient en développant :

$$A = \frac{1}{4\pi} \mathcal{A}_d \left(\Omega_\phi + 3D \Omega_F \frac{\lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty F(\mathbf{d}, t) dt}{\lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty \phi(\mathbf{d}, t) dt} \right). \quad (\text{IV.3})$$

On reconnaît alors la grandeur L_∞ , valant par définition $\lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty \phi(\mathbf{d}, t) dt / \lim_{z_s \rightarrow \infty} \int_0^\infty F(\mathbf{d}, t) dt$ et dont nous avons donné une expression explicite en fonction des propriétés optiques du milieu (cf. équation A4 dans la partie précédente). On obtient alors le modèle de densité *quantitatif* suivant :

$$MQ_\phi(\mathbf{d}, t) = \frac{1}{4\pi} \mathcal{A}_d \left(\Omega_\phi + \Omega_F \frac{3D}{L_\infty} \right) \phi(\mathbf{d}, t) \quad (\text{IV.4})$$

Pour simplifier davantage cette expression, on remarque que pour de faibles angles solides de détection Ω_d – autrement dit lorsque θ_m tend vers 0 – on a les équivalences suivantes^c : $\Omega_\phi \sim \Omega_d$ et $\Omega_F \sim \Omega_d$. On en déduit alors la formule du modèle de densité pour de faibles angles solides de détection :

$$Q_\phi(\mathbf{d}, t) = \frac{\Omega_d}{4\pi} \mathcal{A}_d \left(1 + \frac{3D}{L_\infty} \right) \phi(\mathbf{d}, t). \quad (\text{IV.5})$$

^cCeci est cohérent avec le fait que $C \rightarrow 1$ lorsque $NA \rightarrow 0$, cf tableau 1 de Ducros *et al.* (2008a) reproduit dans la partie précédente.

IV.3 Influence du modèle de détection en termes de reconstruction

Comme nous l'avons montré dans la partie précédente, les modèles de détection basés sur la densité ou sur le flux de photons conduisent à des écarts au modèle, lesquels peuvent s'avérer importants selon la distance source-détecteur et les propriétés optiques du milieu. Quand bien même les écarts au modèle seraient-ils faibles, le problème inverse en tomographie optique reste notoirement connu pour son mauvais conditionnement. Cela signifie qu'un écart au modèle, même faible, peut conduire à une forte erreur de reconstruction. Dans ces conditions, il convient d'être très prudent concernant le choix du modèle de détection.

Dans cette partie nous souhaitons évaluer dans quelle mesure le choix d'un modèle de détection approché conduit à une dégradation de la *qualité de reconstruction*. Dans ce but, toujours pour un milieu semi-infini et homogène du point de vue optique, mais uniquement pour la modalité continue, nous comparons la qualité des reconstructions en fonction du type de modèle de détection retenu.

N.B. : Nous avons choisi une configuration test pour laquelle les écarts au modèle sont importants. De plus, les mesures synthétiques ont été perturbées par un bruit photonique. L'écart type de ce dernier dépend directement du niveau de signal, dont la valeur maximum a été fixée à 10^6 photons sur l'un des détecteurs.

Impact of the Measurement Model Deviations on Fluorescence Diffuse Optical Tomography

Nicolas Ducros^{a,b}, Anabela da Silva^c, Jean-Marc Dinten^a, and Françoise Peyrin^b

^a CEA, LETI, MINATEC, 17 rue des Martyrs, F-38054 Grenoble, France.

^bCREATIS-LRMN, INSERM U 630; CNRS UMR 5220; Université de Lyon; INSA de Lyon, bât. Blaise Pascal, F-69621 Villeurbanne Cedex, France.

^c Institut Fresnel, Aix-Marseille Université; CNRS; École Centrale Marseille, Campus Saint-Jérôme, F-13013 Marseille.

ABSTRACT

Within the diffusion approximation, we recently showed that the classical measurable quantity models can lead to significant deviations. Here, we show that the choice of the measurable quantity model can impact significantly the reconstructions in fluorescence diffuse optical tomography. The problem arises when i) the extrapolated boundary conditions are used and when ii) low diffusing media are considered.

Keywords: light propagation, turbid media, diffusion equation, measurable quantity, diffuse optical tomography.

1. INTRODUCTION

The diffusion approximation (DA) framework has been used extensively in diffuse optical tomography (DOT) and fluorescence diffuse optical tomography (FDOT). Indeed, both problems require the description of the light propagation in highly absorbing and diffusing media. The model given by the DA is based on the photon density. This quantity can be easily calculated but it is not actually measurable. In this context, different approaches have been used. Some authors have considered that the measurable quantity (MQ) is proportional to the photon density.¹ Other authors have rather considered that the MQ is proportional to the photon flux,² a quantity proportional to the derivative of the photon density. In the same time, it has also been reported that a more rigorous treatment, for which the sum of both terms – density and flux – are regarded, should be used.³ The question of the choice of the MQ has often been settled considering that all approaches were equivalent because the photons density and flux were proportional – or nearly proportional.⁴

In a recent paper, we provided a theoretical analysis of the model deviations related to the choice of the MQ – either photon density or flux – in the continuous and time domains.⁵ The deviations of both classical models have turned out to be significant in some situations. The deviation pictures show a strong dependence on the optical properties of the medium. It was also observed that preferring the photon density to the photon flux can limit the deviations.

The inverse problem in DOT and FDOT is known to be ill-posed, meaning that a small deviation in the model can lead to large deviations in the reconstructions. As a result, deviations in the MQ model can dramatically affect the reconstructions. In this paper, we provide reconstructions of fluorescence markers in the semi-infinite geometry and in the continuous domain. The rigorous MQ model, involving both photon density and flux, is chosen to compute synthetic measurements. Then, continuous domain reconstructions are performed from considering two simplified forward models. The first simplified forward model approximates the MQ by the photon density while the second one approximates the MQ by the photons flux. Comparing the two results, we show that the choice of the MQ affects the reconstruction.

E mail: nicolas.ducros@cea.fr

2. THEORY

2.1 Light propagation

In a medium with absorption coefficient μ_a and diffusion constant D , the photon density ϕ classically satisfies the following partial derivative equation:⁶

$$-\nabla [D(\mathbf{r})\nabla\phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r})] + \mu_a(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s) \quad (1)$$

The diffusion equation, referred to as the diffusion equation, has to be coupled with another equation accounting for the boundary conditions. Three types of boundary conditions can be used: the partial current boundary conditions, the extrapolated boundary conditions (EBC) and the zero boundary conditions. The EBC is often applied since i) it is a physically relevant condition originating from the resolution of the Milne problem⁷ and ii) it allows for deriving analytical solutions of the DE.⁸ The EBC imposes the photon density to vanish at a given distance d_e out of the medium. Mathematically:

$$\phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = 0, \forall \mathbf{r} \in (\mathcal{S} + d_e). \quad (2)$$

where \mathcal{S} is the surface of the medium and d_e the extrapolated distance given by $d_e = 2AD$, A being a function depending on the index mismatch at the boundary (see⁹ and¹⁰ for further details).

In the semi-infinite geometry, the analytical solution of (1) with the boundary condition specified in (2) is available. In the following, the positions are expressed in the cylindrical coordinates, $\mathbf{r} = \rho\hat{\mathbf{u}}_\rho + z\hat{\mathbf{u}}_z$, ρ being the radial coordinate along the radial axis $\hat{\mathbf{u}}_\rho$ and z the height coordinate along the axis $\hat{\mathbf{u}}_z$. The diffusing medium is assumed to lie within the half-space $z > 0$. With these notations, we have that:

$$\phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi D} \left[\frac{1}{r_1} \exp\left(-\frac{r_1}{l^*}\right) - \frac{1}{r_2} \exp\left(-\frac{r_2}{l^*}\right) \right], \quad (3)$$

where $r_1 = [(\rho - \rho_s)^2 + (z - z_s)^2]^{1/2}$ is the distance to the source and $r_2 = [(\rho - \rho_s)^2 + (z + z_s + 2d_e)^2]^{1/2}$ is the distance to the image source – the symmetric of the source with respect to the virtual surface. We note: $l^* = (D/\mu_a)^{1/2}$.

2.2 Measurable quantity model

The diffusion approximation relies on the photon density. However, this quantity is not actually measured by the acquisition set-up. As a result, there is a need for a model expressing the actually measured quantity as a function of the photon density. In the following, this model is referred to as the measurable quantity (MQ) model. As shown in a preliminary work, the choice of the MQ model is not obvious when the EBC are considered.⁵ Although such a model is rarely stated explicitly in DOT/FDOT problems, three common approaches are classically used.

2.2.1 Photon density model

Within this approximation framework, the MQ m_ϕ is assumed to be proportional to the photons density.¹¹ Hence:

$$m_\phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \alpha\phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) \quad (4)$$

where α is some constant.

2.2.2 Photon flux model

Within this approximation framework, the MQ m_F is assumed to be proportional to the derivative of the photons density along the normal to the boundary:⁸

$$m_F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \beta F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \beta \frac{\partial}{\partial z} \phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}). \quad (5)$$

where F stands for the photon flux and β is some constant. Derivating (3) along the z-axis leads to the following analytical expression for the photon flux:¹²

$$F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \frac{1}{4D\pi} \left[\frac{z_2(r_2/l^* + 1)}{r_2^3} \exp\left(-\frac{r_2}{l^*}\right) + \frac{z_1(r_1/l^* + 1)}{r_1^3} \exp\left(-\frac{r_1}{l^*}\right) \right], \quad (6)$$

where $z_1 = z_s - z$ and $z_2 = z + 2d_e + z_s$.

2.2.3 Hybrid model

This is the more rigorous framework. It gives the measurable quantity as a function of the photon density and the photon flux.^{3,5} Within this framework, the MQ m_h is given by:

$$m_h(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) = \phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) + 3DC F(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}). \quad (7)$$

where C is a constant depending on the index mismatch and the numerical aperture of the detection set-up.⁵

2.3 Forward model in DOT / FDOT

Let us now consider a set of N_s sources and N_d detectors at different positions at the interface. A set of $N_s N_d$ source-detector pairs can be formed. The i -th pair – $i \in \{1, \dots, N_s N_d\}$ – is made of the source at position \mathbf{r}_s^i and the detector at position \mathbf{r}_d^i . The semi-infinite medium is discretized into N voxels centered at positions $\{\mathbf{r}^j\}$, $j \in \{1, \dots, N\}$. The vector \mathbf{c} stands for the fluorescent marker concentration vector. We have: $\mathbf{c} = [c_1, \dots, c_N]^T$, with the notation $c_j = c(\mathbf{r}^j)$. The vector \mathbf{m} stands for the measurement vector. We have: $\mathbf{m} = [m_1, \dots, m_{N_s N_d}]^T$, with the notation $m_i = m(\mathbf{r}_s^i, \mathbf{r}_d^i)$. The measurement vector \mathbf{m} is linearly related to concentration vector \mathbf{m} by the weight matrix \mathbf{W} :¹³

$$\mathbf{m} = \mathbf{W}\mathbf{c} \quad (8)$$

Depending on the MQ model that is chosen, the three following cases can be considered:

- Photon density case. In this case, the entries of weight matrix \mathbf{W}_ϕ are given by: $(\mathbf{W}_\phi)_{ij} = \phi(\mathbf{r}_s^i, \mathbf{r}^j)\phi(\mathbf{r}^j, \mathbf{r}_d^i)$. The corresponding photon density measurements are: $\mathbf{m}_\phi = \mathbf{W}_\phi\mathbf{c}$
- Photon flux case. In this case, the entries of weight matrix \mathbf{W}_F are given by: $(\mathbf{W}_F)_{ij} = \phi(\mathbf{r}_s^i, \mathbf{r}^j)F(\mathbf{r}^j, \mathbf{r}_d^i)$. The corresponding photon flux measurements are: $\mathbf{m}_F = \mathbf{W}_F\mathbf{c}$.
- Hybrid case, the entries of weight matrix \mathbf{W}_H are given by: $(\mathbf{W}_H)_{ij} = \phi(\mathbf{r}_s^i, \mathbf{r}^j) [\phi(\mathbf{r}^j, \mathbf{r}_d^i) + 3DC F(\mathbf{r}^j, \mathbf{r}_d^i)]$. The corresponding hybrid measurements are: $\mathbf{m}_H = \mathbf{W}_H\mathbf{c}$.

3. MATERIALS & METHODS

3.1 Description of the phantom

The optically homogeneous semi-infinite medium phantom used is shown in Fig. 3. Its absorption coefficient μ_a is set to 0.02 cm^{-1} and its reduced scattering coefficients $\mu'_s = 1/(3D)$ to 2 cm^{-1} . The homogeneity of the phantom allows to use the analytical solutions of (1) given by (3), (6), and (7).

The fluorescence markers are concentrated preferentially around two sites at positions $\mathbf{r}_1 = [1, 1.5, 0.75]$ and $\mathbf{r}_2 = [-1, -1, 1.75]$. To simulate the auto-fluorescence of the tissue as well as the non-specificity of the markers, a fluorescence background with a background-to-site ratio of 2.5:100 is also considered.

The medium is excited by 41 point-sources and probed by 40 point-detectors, the sources and detectors being evenly arranged in the plan $z = 0$, in the so called reflexion geometry. The 1640 source-detector pairs that can be formed are regarded. For the purpose of reconstruction, the medium is evenly discretized, resulting into 1089 voxels of size $0.5 \times 0.5 \times 0.25 \text{ cm}^3$ covering a total volume of $5 \times 5 \times 2.25 \text{ cm}^3$.

3.2 Reconstruction

The ill-posedness of the inverse problem implies to work within the framework of regularization. In this study, the reconstructed vectors \mathbf{c}^* are obtained by minimizing the Tikhonov cost function instead of the standard quadratic cost function. The general formulation of the Tikhonov regularization is:¹⁴

$$\mathbf{c}^* = \arg \min_{\mathbf{c}} \|\mathbf{m} - \mathbf{W}\mathbf{c}\|^2 + \alpha \|\mathbf{L}\mathbf{c}\|^2 \quad (9)$$

where \mathbf{m} is measurement vector, \mathbf{W} the weight matrix, α the regularization parameter, and \mathbf{L} a spatially variant regularization operator.¹⁵ Practically, \mathbf{c}^* can directly be calculated from the singular value decomposition of \mathbf{W} .¹⁶

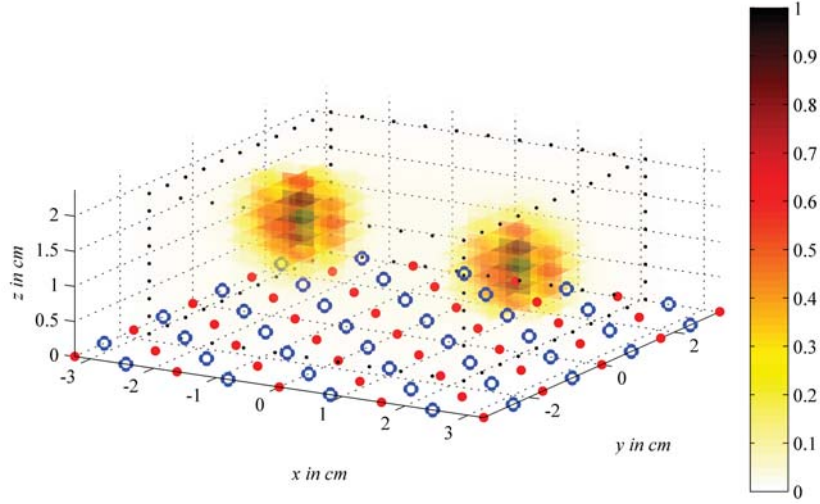


Figure 1. Synthetic phantom. The red dots indicate the source positions and the blue circle the detector positions. Optical properties: $\mu_a = 0.02 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 2 \text{ cm}^{-1}$, $n = 1.4$

Since the hybrid model is the most rigorous one, the hybrid measurements \mathbf{m}_H are used as the reference measurements. Moreover, the hybrid measurements are corrupted by Poisson noise to mimic experimental scenarios. To assess the impact of approximating the measurable quantity, three types of reconstructions are considered. In the first case, the MQ is approximated to the photon density. Thus, the weight matrix \mathbf{W}_ϕ is used. In the second case, the MQ is approximated to the photon flux. Thus, the weight matrix \mathbf{W}_F is used. In the third case, we consider the rigorous hybrid MQ and the resulting hybrid weight matrix \mathbf{W}_H is used. Explicitly, the three following reconstructed concentration vectors are computed:

$$\mathbf{c}_\phi^* = \arg \min_{\mathbf{c}} \|\mathbf{m}_H - \mathbf{W}_\phi \mathbf{c}\|^2 + \alpha \|\mathbf{Lc}\|^2, \quad (10a)$$

$$\mathbf{c}_F^* = \arg \min_{\mathbf{c}} \|\mathbf{m}_H - \mathbf{W}_F \mathbf{c}\|^2 + \alpha \|\mathbf{Lc}\|^2, \quad (10b)$$

$$\mathbf{c}_H^* = \arg \min_{\mathbf{c}} \|\mathbf{m}_H - \mathbf{W}_H \mathbf{c}\|^2 + \alpha \|\mathbf{Lc}\|^2, \quad (10c)$$

where \mathbf{c}_ϕ^* denotes the photons density reconstruction vector, \mathbf{c}_F^* the photons flux reconstruction vector, and \mathbf{c}_H^* the hybrid reconstruction vector.

4. RESULTS

4.1 Impact of the model deviations on the measurement previsions

In a preliminary work, we observed that the deviations due to the approximation of the measurable quantity to photon density or photon flux can be significant. To illustrate these deviations in our reconstruction scenario, we plot on Fig. 2 the photon density, the photon flux, and the reference (hybrid) measurements as a function of the detector position (only the central source has been considered). More specifically, Fig. 2 is a plot of some adequately chosen components of vectors \mathbf{m}_ϕ , \mathbf{m}_F and \mathbf{m}_H .

It can be seen that the 3 models may differ noticeably in their previsions. For some detector positions, the photon density overestimates the reference measurements, while for some other detector positions, the photon density underestimates the reference measurements. The same observation can be made concerning the photon flux. From closer inspection of Fig. 2, it can be seen than the photon flux is always further from the reference than the photons density. This is consistent with our previous work showing that the photon density better approximates the MQ.

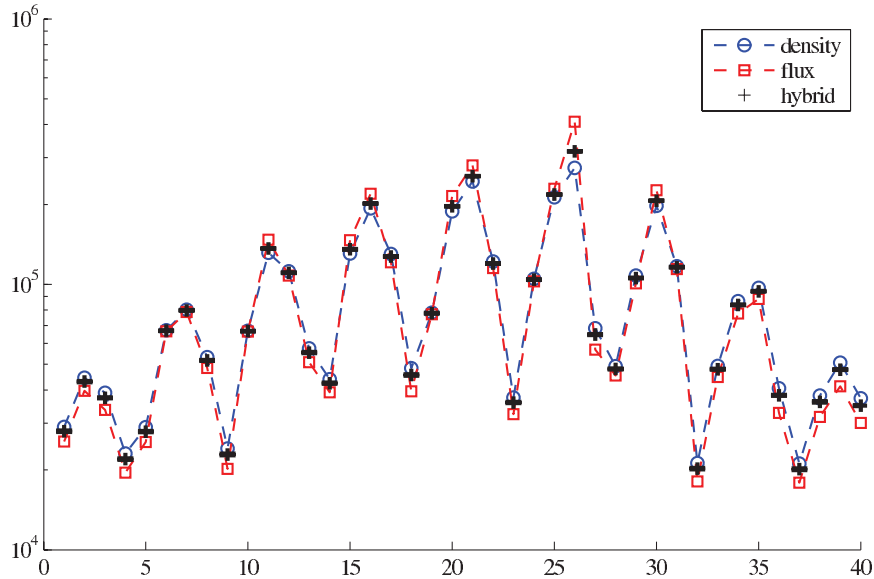


Figure 2. Measurements for 40 different detector positions. Note that the measurements are plotted with a log scale. The blue dots indicate the photon density, the red square the photon flux and the black cross the rigorous hybrid measurements.

4.2 Impact of the model deviations on the reconstructions

The concentrations reconstructed from the two approximated MQ models – density on and flux – as well as from the reference hybrid MQ model are represented in Fig. 3. The phantom concentration and the reference reconstruction vector \mathbf{c}_H^* are represented in the top row while the reconstruction vector \mathbf{c}_ϕ^* and \mathbf{c}_F^* are represented in the bottom row. It can be seen that the two reconstructions differ significantly. In particular, the reconstruction obtained from the photon density MQ model is of better quality than the one obtained from the photon flux MQ model, which is consistent with the fact that the photons density deviations are smaller than the photon flux deviations.

However, the impact of the MQ model is strongly related with the optical properties of the medium. Indeed, we performed the same set of reconstructions for different values of μ'_s and observed that significant differences between reconstructions from the photon MQ model, and from the photon flux MQ model, are no longer observed when μ'_s is larger than 5 cm^{-1} . The reason for this is quite clear since the photon density MQ model and the photons flux MQ model provide closer and closer previsions for medium with higher and higher scattering coefficient, as shown in a previous work.⁵

5. CONCLUSIONS

We consider the problem of FDOT applied to a homogeneous semi-infinite medium imaged in the reflexion geometry. We used the analytical solutions of the diffusion approximation equation, which are available when the extrapolated boundary conditions are considered, to account for light propagation.

In this study, we investigated the influence of the measurement model in terms of reconstructions. Although it is commonly accepted that the different MQ models lead more or less to the same results, it is shown that the choice of the MQ model can impact the reconstruction results. This is to the best of our knowledge the first time that this effect is shown. Moreover, this study confirms that the photon density is a better approximated model of the MQ than the photon flux from the reconstruction point-of-view.

Acknowledgments

This work has been supported by the Région Rhône-Alpes in the context of project I3M ‘Multiscale Medical Imaging and modelling: from the small animal to the human being’ of cluster ‘Informatique, Signal, Logiciel Embarqué’.

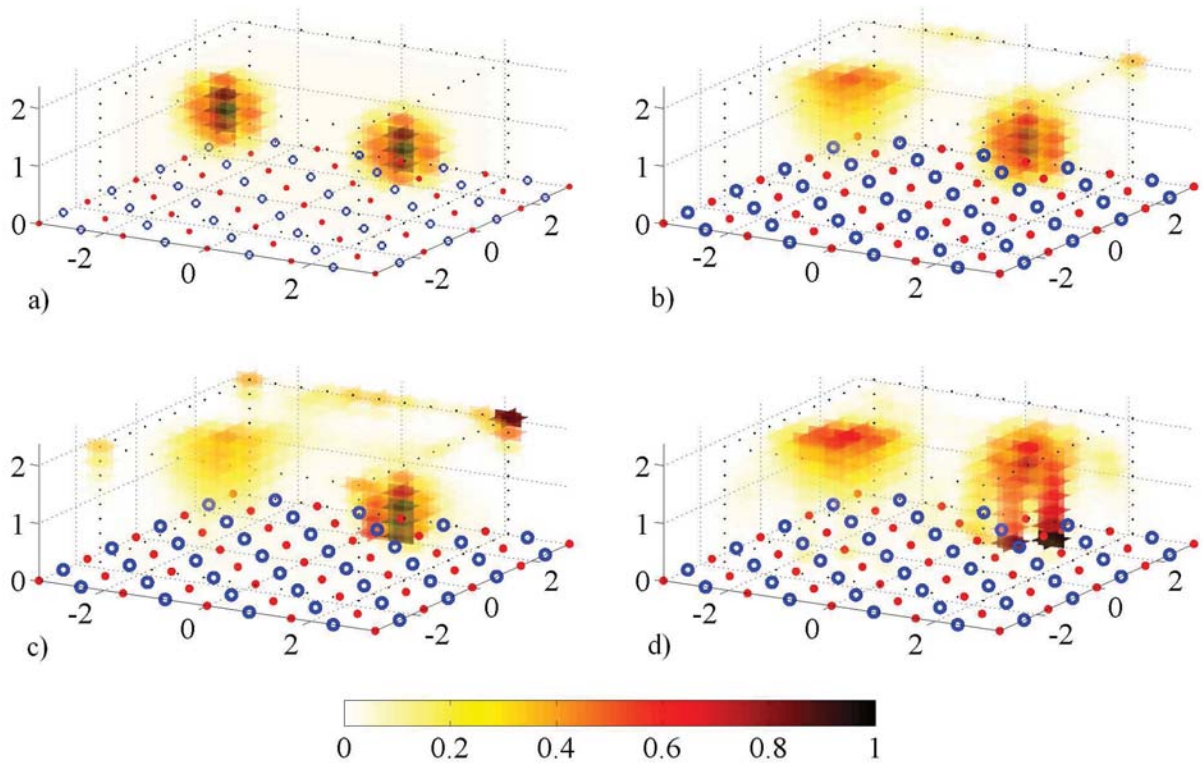


Figure 3. Reconstructions from different MQ model. a) phantom concentration; b) hybrid reconstruction; c) photon density reconstruction; d) photon flux reconstruction.

REFERENCES

- [1] Li, X. D., O'Leary, M. A., Boas, D. A., and Chance, B., "Fluorescent diffuse photon density waves in homogeneous and heterogeneous turbid media: analytic solutions and applications," *Applied Optics* **35**(19), 3746–3758 (1996).
- [2] Patterson, M. S., Chance, B., and Wilson, B. C., "Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical-properties," *Applied Optics* **28**(12), 2331–2336 (1989).
- [3] Kienle, A. and Patterson, M. S., "Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium," *J. Opt. Soc. Am. A* **14**(1), 246–254 (1997).
- [4] Liu, F., Yoo, K. M., and Alfano, R. R., "Should the photon flux or the photon density be used to describe the temporal profiles of scattered ultrashort laser pulses in random media?," *Opt. Lett.* **18**(6), 432 (1993).
- [5] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., and Peyrin, F., "Approximations of the measurable quantity in diffuse optical problems: theoretical analysis of model deviations," *J. Opt. Soc. Am. A* **25**(5), 1174–1180 (2008).
- [6] Ishimaru, A., "Theory and application of wave propagation and scattering in random media," *Proceedings of the IEEE* **65**, 1030–1061 (July 1977).
- [7] Case, K. and Zweifel, P., "Linear transport theory," (1967).
- [8] Arridge, S. R., Cope, M., and Delpy, D. T., "The theoretical basis for the determination of optical path-lengths in tissue - temporal and frequency-analysis," *Physics in Medicine and Biology* **37**(7), 1531–1560 (1992).
- [9] Haskell, R. C., Svaasand, L. O., Tsay, T.-T., Feng, T.-C., McAdams, M. S., and Tromberg, B. J., "Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer," *Journal of the Optical Society of America A* **11**(10), 2727–2741 (1994).

- [10] Moulton, J. D., *Diffusion Modelling of Picosecond Pulse Propagation in Turbid Media*, PhD thesis, McMaster University, Hamilton, Ontario (1990).
- [11] Boas, D. A., O’Leary, M. A., Chance, B., and Yodh, A. G., “Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications.,” *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**, 4887–4891 (May 1994).
- [12] Farrell, T., Patterson, M., and Wilson, B., “A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo,” *Medical Physics* **19**, 879 (1992).
- [13] Patterson, M. S. and Pogue, B. W., “Mathematical-model for time-resolved and frequency-domain fluorescence spectroscopy in biological tissue,” *Applied Optics* **33**(10), 1963–1974 (1994).
- [14] Tikhonov, A. N. and Arsenin, V. A., [*Solution of Ill-posed Problems*], WinstonWiley, New York (1977).
- [15] Kumar, A. T. N., Raymond, S. B., Dunn, A. K., Bacskai, B. J., and Boas, D. A., “A time domain fluorescence tomography system for small animal imaging,” *Medical Imaging, IEEE Transactions on* **27**, 1152–1163 (Aug. 2008).
- [16] Regińska, T., “Regularization of discrete ill-posed problems,” *BIT Numerical Mathematics* **44**, 119–133 (Mar. 2004).

IV.4 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons abordé le problème du choix du modèle de détection lorsque l'approximation de la diffusion (AD) et les conditions aux limites extrapolées (EBC) sont considérées. Nous sommes partis du constat que deux modèles distincts étaient classiquement mis en œuvre, sans que l'on dispose d'étude justifiant leur bien-fondé ou les comparant. Le premier modèle – le plus largement utilisé – considère la quantité mesurée proportionnelle à la densité de photons. Le second, en revanche, admet que la quantité mesurée est proportionnelle au flux de photons. Nous avons donc entrepris un travail visant à déterminer lequel des deux modèles était le mieux adapté. Pour cela, nous sommes repartis d'une expression plus générale et, l'adaptant, nous sommes aperçus que l'expression rigoureuse de la quantité mesurée faisant intervenir à la fois la densité et le flux de photons : le modèle hybride. Nous avons alors comparé les prévisions des modèles approchés de densité et de flux au modèle hybride de référence. Les écarts au modèle ont été évalués pour la modalité continue et résolue en temps, pour un grand nombre de positions de sources et de détecteurs, pour différents jeux de propriétés optiques et pour différentes ouvertures numériques du dispositif de mesure. Enfin, sur une configuration donnée nous avons comparé les qualités des reconstructions obtenues à partir des trois modèles de détection. Nos conclusions se déclinent à différents niveaux.

La première partie de ce chapitre a tout d'abord montré que le modèle de détection basé sur la densité de photons est le meilleur des deux modèles approchés en termes de prévisions. Cette conclusion est valable que ce soit en continu ou en temporel et quelles que soient les propriétés optiques du milieu. Ceci est une bonne nouvelle car la mise en œuvre du modèle de densité de photons est la plus simple.

Dans ce chapitre nous n'avons volontairement pas souhaité aborder la question, déjà largement débattue, du domaine de validité de l'AD. Cependant, comme nous l'avons mis en exergue, le modèle hybride, qui implique à la fois la densité et le flux de photons, est le modèle de détection le plus précis dans le cadre de l'AD lorsque les CL ECB sont utilisées. Ce point est généralement ignoré et des indices nous laissent à penser que la prise en compte du modèle de détection hybride permettrait d'élargir le domaine de validité de l'AD – notamment à des distances et à des temps plus faibles. Pour tester cette hypothèse, il serait intéressant de comparer les approches classiques (notamment la densité de photons associée aux CL PCBC ou EBC) et l'association modèle hybride–CL ECB à un modèle de propagation plus général (par exemple une simulation MC). Dans l'une des rares études où les CL ECB sont associées à un modèle de détection hybride, une comparaison avec des simulations MC est réalisée. De cette comparaison, les auteurs concluent : « *the PCBC solution is worse than the EBC solution (...). The reasons for this are unclear* » (Kienle et Patterson, 1997), ce

qui tend à accréditer notre hypothèse.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons déterminé la formule analytique de la constante de proportionnalité permettant de relier la densité de photons à la quantité mesurée, dans le cadre du modèle de détection de densité. Cette constante est fonction des propriétés optiques du milieu et des caractéristiques du dispositif de mesure.

Dans la troisième partie de ce chapitre, nous avons comparé la qualité des reconstructions obtenues à partir des trois différents modèles de détection : les deux modèles approchés, le modèle de densité et celui de flux, et le modèle hybride. Nous observons une dégradation de la qualité de reconstruction lorsque les modèles de détection approchés sont utilisés. Comme nous l'attendions, cette dégradation est nettement moins marquée lorsque le modèle de densité est préféré au modèle de flux. La qualité des reconstructions issues des modèles hybride et de flux apparaît même très proche et en pratique cette similarité sera même plus grande.

Notons, en effet, que la simulation effectuée représente un cas limite – en termes de propriétés optiques et de niveau de bruit, pour lequel la dégradation de la qualité de reconstruction imputable aux écarts de modèle est très forte. Deux facteurs contribuent à cette situation. Premièrement, les propriétés optiques ont été choisies pour conduire à de forts écarts au modèle. Dans la majorité des tissus biologiques, les écarts aux modèles consécutifs à l'utilisation de modèles de détection approchés seront plus faibles. Secondement, le niveau de bruit a été choisi relativement bas. Le nombre maximal de photons détectés, fixé ici à 10^6 , peut atteindre des valeurs beaucoup plus faibles dans le cadre de certaines applications^d. Dans un contexte plus bruyé, les écarts au modèle seront davantage noyés parmi les écarts dus à la présence bruit. L'exigence de leur prise en compte sera alors moins critique.

Ces différents éléments nous permettent de conclure que la densité de photons est un modèle de détection simple, mais permettant de décrire avec une bonne précision la quantité mesurée. Cette conclusion est valable dans des milieux diffusants dont les propriétés optiques sont celles de tissus biologiques. Par la suite, nous considérons donc que la quantité mesurée en \mathbf{r} à l'instant t est donnée par :

$$MQ_\phi(\mathbf{d}, t) = \frac{\Omega_d}{4\pi} \mathcal{A}_d \left(1 + \frac{3D}{L_\infty} \right) \phi(\mathbf{d}, t) \quad (\text{IV.6})$$

Ω_d (sr) représente l'angle solide de détection et \mathcal{A}_d (cm²) la surface de détection du système d'acquisition. D (cm) est la constante de diffusion du milieu et L_∞ (cm) une longueur fonction des propriétés optiques du milieu définie dans la partie IV.1 (cf. équation A4). Enfin $\phi(\mathbf{d}, t)$ (photons.m⁻².s⁻¹) est la densité de photons en \mathbf{d} , à

^dOn rappelle que le bruit photonique est tel que plus le nombre de photons collectés est grand, moins la mesure est bruitée.

l'instant t .

Chapitre

V

Reconstruire à partir des moments

Sommaire

V.1 Part I. Theoretical material	94
V.1.1 Introduction	95
V.1.2 Theoretical background	99
V.1.3 Derivation of the analytical expression of the higher order moments in infinite medium	100
V.1.4 Derivation of the moment-based noise model	103
V.1.5 Analysis of the information content of the higher order moments	105
V.1.6 Conclusion	109
V.2 Part II. Three-dimensional reconstructions	112
V.2.1 Introduction	113
V.2.2 Theoretical background	114
V.2.3 Numerical Experiments	116
V.2.4 Reconstruction procedure	118
V.2.5 Results and discussion	120
V.2.6 Conclusion	125
V.3 Conclusion du chapitre	126

Chapitre V

NATURELLEMENT, les méthodes résolues en temps ont été associées à l'étude des moments des mesures, soit aux $m_k = \int u(t)t^k dt$ où $u(t)$ représente la mesure et k indique l'ordre du moment. En effet, en considérant le moment d'ordre 0 des mesures on se ramène au cas bien connu des données acquises en continu. De surcroît, le temps de vol moyen – qui n'est rien d'autre que le moment d'ordre 1 divisé par celui d'ordre 0 – se présente comme une grandeur intuitive, que l'on peut facilement relier à la position d'un marqueur fluorescent présent dans le milieu. Dans une autre technique d'imagerie, en tomographie par émission de positons, la prise en compte du temps de vol permet d'améliorer significativement la qualité des reconstructions. Ces quelques éléments, associés à une mise en œuvre relativement simple, permettent sans doute d'expliquer qu'un grand nombre d'études se soient concentrées sur les moments temporels des mesures (Liebert *et al.*, 2003 ; Lam *et al.*, 2005 ; Laidevant *et al.*, 2007, pour ne citer que quelques travaux principaux). Aux études de faisabilité, démontrant la possibilité d'intégrer les moments des mesures dans le processus de reconstruction, ont succédé plusieurs études les mettant en œuvre dans des applications concrètes.

Paradoxalement, à notre connaissance, on ne dispose pas d'étude théorique ayant quantifié l'intérêt d'utiliser des moments d'ordre supérieur (1 et plus). Les situations pour lesquelles les moments d'ordre supérieur seraient bénéfiques (position des sources ou des détecteurs, propriétés optiques du milieu, temps de vie du marqueur, niveau de bruit) sont donc méconnues. Selon nous, un des principaux verrous à ce type d'étude est lié à la reconstruction dans un contexte de problème inverse mal conditionné. Il est en effet difficile de mettre en place un schéma de reconstruction utilisant un nombre variable^a de données de différentes natures^b qui puisse produire des reconstructions comparables^c.

L'utilisation de moments d'ordre supérieur reste basée sur des fondements empiriques. Au travers des deux parties de ce chapitre, nous portons un regard critique sur leur utilisation et tentons d'apporter des éléments en faveur ou défaveur de leur utilisation.

^aLes moments des mesures jusqu'à un ordre plus ou moins élevé.

^bLes moments d'un même signal ont des unités différentes selon leur ordre.

^cDéfinir mathématiquement le terme *comparable* apporterait en partie une solution au problème.

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur l'expression des moments des signaux de fluorescence, autrement dit sur le modèle direct. En milieu homogène et infini, nous avons obtenu une nouvelle expression analytique des moments des signaux de fluorescence valable pour n'importe quel ordre. Grâce à cette formule nous avons évalué la corrélation des moments des signaux afin d'anticiper quel pourrait être leur apport à la reconstruction – des signaux très corrélés fournissent moins d'information que des signaux qui le sont moins. Nous avons également obtenu des expressions analytiques simples de la moyenne, de la variance et de la covariance des moments issus de mesures temporelles perturbées par un bruit photonique.

Dans un second temps, nous avons effectué des reconstructions 3D de fluorescence à partir des moments des mesures résolues en temps. Nous avons considéré seulement les moments d'ordre 0, puis de façon incrémentale les moments jusqu'à l'ordre 3 et comparé les reconstructions qui en résultent. Pour rendre ces comparaisons possibles, nous avons mis en place un schéma de reconstruction de Tikhonov classique, que nous avons associé à une méthode originale de sélection du paramètre de régularisation.

Ces deux études ont été soumises à la revue *Physics in Medicine and Biology*, sous la forme d'un article en deux parties intitulé « *A comprehensive study of the use of temporal moments in Time-Resolved Diffuse Optical Tomography* ». La première partie de cet article, intitulée « *Part I. Theoretical material* », constitue la première partie de ce chapitre, tandis que la seconde partie, intitulée « *Part II. Three dimensional reconstructions* », constitue la seconde partie de ce chapitre.

V.1 Part I. Theoretical material

Abstract

The problem of fluorescence diffuse optical tomography consists in localizing fluorescence markers from near infrared light measurements. Among the different available acquisition modalities, the time-resolved modality is expected to provide measurements of richer information content. To extract this information, the moments of the time-resolved measurements are often considered. In this paper, a theoretical analysis of the moments of the forward problem in fluorescence diffuse optical tomography is proposed for the infinite medium geometry. The moments are expressed as a function of the source, detector and markers positions as well as the optical properties of the medium and markers. Here, for the first time, an analytical expression holding for any moments order is mathematically derived. In addition, analytical expressions of the mean, variance, and covariance of the moments in the presence of noise are given. These expressions are used to demonstrate the increasing sensitivity of moments to noise. Finally, the newly derived expressions are illustrated by means of

sensitivity maps. The physical interpretation of the analytical formulas in conjunction with their map representations could provide new insights in the analysis of the information content provided by moments.

V.1.1 Introduction

Near-infrared (NIR) imaging techniques mainly benefit from low tissue absorption. Since photons can propagate over several centimetres within biological tissues at NIR wavelengths, they can be used to explore the inner tissue structure (Yodh et Chance, 1995). Diffuse optical tomography (DOT) makes use of this ability and provides three-dimensional (3-D) maps of the optical properties (Boas *et al.*, 2001 ; Gibson *et al.*, 2005). By employing a setup including a set of external light sources and light detectors, the local absorption and diffusion coefficients can be estimated by solving an inverse problem (Arridge, 1999). The development of new NIR fluorescent markers has led to a novel imaging technique called fluorescence DOT (FDOT) or fluorescence molecular tomography (FMT) (Paithankar *et al.*, 1997 ; Soubret et Ntziachristos, 2006 ; Hervé *et al.*, 2007a). This technique is capable of determining the 3-D local concentrations of fluorescent markers.

Classically, DOT and FDOT approaches can be broadly classified into three modalities:

- Continuous wave (CW). The excitation light is steady and the attenuation of the detected intensity is considered as the measurement (Schmitz *et al.*, 2002).
- Frequency domain (FD). The amplitude of the excitation light is modulated at radio-frequencies, typically around 100 MHz. The phase and demodulation between the excitation and detection intensities are recorded as the two measurements (Yu *et al.*, 2003).
- Time domain (TD). Ultrashort excitation pulses with time width in the picosecond or femtosecond range are used. At the detection point, the whole time course of the distorted pulse response is recorded over a range of about 10 ns with a time step varying from few picoseconds to few hundreds of picoseconds (Schmidt *et al.*, 2000).

CW measurements contain in nature less information than FD and TD since only the continuous component of the signals is exploited. In the context of DOT, Arridge et Lionheart (1998) have demonstrated that simultaneous recovery of absorption and diffusion coefficients maps cannot be achieved using the CW approach, contrary to FD and TD approaches. Using the latter approaches also enables to limit the number

of necessary detection points compared to CW. For instance, in the context of FDOT, Hall *et al.* (2004) have shown that a unique fluorescent inclusion can be resolved with a single measurement point in the TD. Moreover, FD and TD offer the potential of fluorescence reconstruction with lifetime discrimination (Kumar *et al.*, 2008a). FD and TD approaches are theoretically equivalent since FD and TD measurements are related by a Fourier transform. Practically speaking, the FD measurements are performed for a few modulation frequencies limiting the information content. As a result, the TD approach *a priori* maximizes the amount of information that can be acquired from a single time-resolved (TR) measurement point.

Classically the TR measurements are not used directly but reduced to few features resulting from the application of a transformation along the time axis. This treatment is twofold: i) reducing the redundancy in the measurements and ii) reducing the computation cost of the forward model to a more tractable level. The optimal choice of the measurement features, initiated by Schweiger et Arridge (1999), is still a matter of debate. Global features such as the Laplace transform of the TR signals (Gao *et al.*, 2006) or the temporal moments of the TR signals (Hillman *et al.*, 2001 ; Liebert *et al.*, 2003, 2004 ; Lam *et al.*, 2005 ; Bloch *et al.*, 2005 ; Laidevant *et al.*, 2007 ; Marjono *et al.*, 2008) have been investigated. Recently, it was shown that local features offer some advantages in terms of reconstruction quality over the global temporal moments [11]. However, the moments approach is still widely used due to specific advantages. First, the moments of the Green's light propagation functions can be calculated iteratively with a computation cost several order lower than the one of the TR functions (Arridge et Schweiger, 1995). Second, the moments allow for a physical interpretation of the features in terms of the numbers of photons and mean time of flights, which is of high interest in the understanding of the problem. Third, in practical problems the instrument response function implies to perform a convolution/deconvolution operation that is greatly simplified when moments are considered (Liebert *et al.*, 2003). Fourth and last, a noise model on the moments can be derived analytically from the TR measurement noise model (Liebert *et al.*, 2003 ; Arridge *et al.*, 1995).

A large number of studies based on the temporal moments have been undertaken. However, to our knowledge, there has been no clear evaluation of the benefit of using higher order moments. Generally, the use of the moments is limited to the orders from 0 to 2 (Liebert *et al.*, 2003, 2004 ; Lam *et al.*, 2005). In some cases only the first order is considered (Hillman *et al.*, 2001 ; Laidevant *et al.*, 2007 ; Marjono *et al.*, 2008). In a preliminary work, we observed that the benefits of higher order moments was related to the optical and fluorescence properties (Ducros *et al.*, 2008b). However, the underlying physical explanation for this situation is not fully established yet. In this context, the determination and understanding of the situations for which higher

order moments are of interest is highly desirable.

The purpose of this two-part paper is to establish the domain of interest of the higher orders by analysing the information content they provide. In particular, the benefit of using higher orders will be evaluated against several parameters of interest. Under the scope of this study is the influence of: i) the optical properties of the medium, ii) the fluorescence marker lifetime, and iii) the noise level. It is believed that this moment-based study may provide new insights into the understanding of the more general time-resolved measurements.

The present paper deals with the theoretical aspects of the use of moments in FDOT. Since the problem of absorption reconstruction in DOT – and even diffusion – can be seen as a particular case of FDOT, the problem of DOT is also in the scope of this paper. As detailed in section V.1.2, the present study is restricted to media where the diffusion approximation holds. We consider an infinite and homogeneous medium injected with a distribution of local fluorescent markers. Although this is a simple geometry, it has been previously used in practical situations (Thompson *et al.*, 2005). Moreover, the infinite medium expressions being developed here can be easily extended to expressions holding for more complex geometries (semi infinite, slab or parallelepiped) by means of the method of images (Kienle, 2005). In section V.1.3, we provide, as exhaustively as possible, the theoretical material that is required to build the moment-based FDOT forward model. This is, to the best of our knowledge, the first time that an expression that holds for any moments order is derived. In section V.1.4, we analyse how the noise present on the TR measurement corrupts the moments. This novel derivation arises from the single assumption that the TR measurement noise follows a Poisson statistic.

The theoretical material developed in the present paper will be exploited to address the inverse problem in a companion paper.

Nomenclature

<i>Symbol</i>	<i>Meaning</i>	<i>Units/Definition</i>
μ_a	absorption coefficient	cm^{-1}
μ'_s	reduced scattering coefficient	cm^{-1}
$D = 1/(3\mu'_s)$	diffusion constant	cm
$\gamma^* = (\mu_a/D)^{1/2}$	wave number	cm^{-1}
ν	speed of light within the medium	$\text{cm}.\text{ns}^{-1}$
$v^* = 2\nu(\mu_a D)^{1/2}$	mean speed of the detected photons	$\text{cm}.\text{ns}^{-1}$
τ	fluorescence lifetime	ns
η	fluorescence quantum yield	$[-]$
G	Green's function for the diffusion equation	$\text{W}.\text{cm}^{-2}$
\mathcal{G}	Green's function for the diffusion equation in infinite media	$\text{W}.\text{cm}^{-2}$
u^F	FDOT signal	$\text{W}.\text{cm}^{-2}$
u	DOT signal	$\text{W}.\text{cm}^{-2}$
e	fluorescence pulse response	ns^{-1}
$f * g$	convolution of f and g	$\int_{-\infty}^{+\infty} f(t')g(t-t') dt'$
\hat{f}	Fourier transform of f	$\int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \exp(-j\omega t) dt$
$m_k[f]$	k^{th} order moment of f	$\int_0^{\infty} f(t)t^k dt$
s	source position	
d	detector position	
r_n	n^{th} marker position	
\mathbb{N}	set of integers	
\mathbb{N}^*	set of strictly positive integers	

V.1.2 Theoretical background

V.1.2.1 Light Propagation

The propagation of light in turbid medium has been extensively discussed (e.g. see Ishimaru, 1977). In the context of FDOT, the diffusion approximation is often considered to be accurate enough to model the propagation of light. Within this framework, the photon density ϕ (in $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$) satisfies the following partial derivative equation:

$$-\nabla [D(\mathbf{r})\nabla\phi(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t)] + \frac{1}{\nu} \frac{\partial}{\partial t}\phi(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) + \mu_a(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) = S(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t). \quad (\text{V.1})$$

D (in cm) is the diffusion constant defined as recommended in (Pierrat *et al.*, 2006) by $D = 1/(3\mu'_s)$; μ'_s (in cm) is the reduced scattering coefficient; μ_a (in cm) is the absorption coefficient; and ν (in $\text{cm}\cdot\text{ns}^{-1}$) is the speed of light within the medium. In the following, $G_{\mathbf{r},\mathbf{s}}(t)$ denotes the Green's function of the propagation operator, i.e. the solutions of equation V.1 for $S(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{s})\delta(t)$.

V.1.2.2 FDOT Forward Model

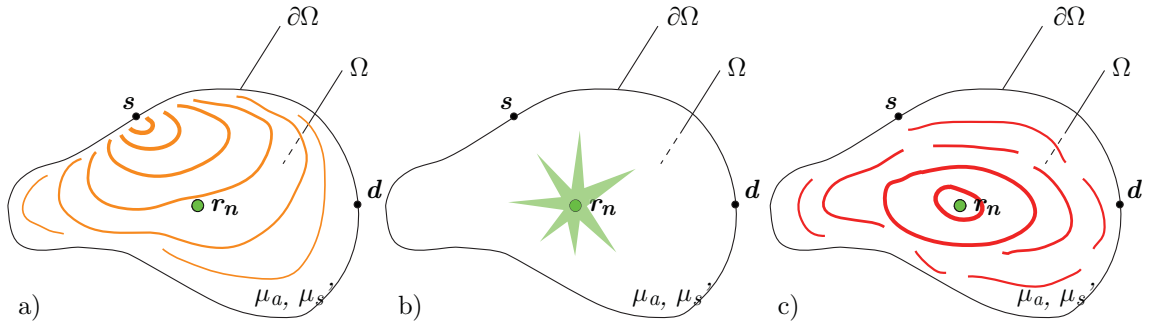


Figure V.1: Basic schematic of FDOT principle. a) *Excitation:* The light emitted by the source at the point s propagates through the medium; b) *Fluorescence:* the fluorescent marker absorbs a part of the excitation light and re-emits light at a higher wavelength; c) *Emission:* The light emitted by the fluorescent marker propagates through the medium

FDOT is physically a three-step process: i) the propagation of the light at the excitation wavelength from the source to the fluorescence marker, ii) the fluorescence phenomenon, and iii) the propagation of the light at the fluorescence wavelength from the marker to the detector. This principle is illustrated in figure V.1.

Let us consider a fluorescence marker distribution $\{c_n\}_{n=1\dots N}$, representing the local fluorescence marker concentrations at positions $\{\mathbf{r}_n\}_{n=1\dots N}$. The fluorescence signal $u_{s,d}(t)$ measured at detector position d after excitation at source position s is

given by (Patterson et Pogue, 1994 ; Lam *et al.*, 2005):

$$u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}^F(t) = \sum_{n=1}^N c_n (G_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n} * e * G_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}})(t), \quad (\text{V.2})$$

where $e(t) = \eta \exp(-t/\tau)/\tau$ is the pulse response of the fluorescence marker that is parametrized by its fluorescence lifetime τ and quantum yield η . The functions $G_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n}$ and $G_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}}$ denotes for the Green's functions of the propagation operator as defined in section V.1.2.1. In equation V.2, we use the classical assumption that the light acquisition set-up measures directly photon density. A more detailed discussion about this model can be found in (Ducros *et al.*, 2008a).

It can be noted that $\exp(-t/\tau)/\tau$ tends to the Dirac's function when τ goes to 0. As a result, the special case ($\eta = 1, \tau = 0$) leads to:

$$u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t) = \sum_{n=1}^N c_n [G_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n} * G_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}}](t). \quad (\text{V.3})$$

One can reinterpret $u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t)$ as the light measured in the presence of distribution of local absorption perturbation $\{\delta\mu_{a,n}\} = \{c_n\}$. Hence, the particular case of FDOT for which the lifetime is set to zero and quantum yield to unity covers the problem of DOT.

V.1.3 Derivation of the analytical expression of the higher order moments in infinite medium

The goal of this section is to provide analytical formulas of the measured signals moments (as given in equation V.2) when an infinite medium is considered. Different definitions for the temporal moments have been employed in the past. Here, the following definition is adopted:

$$m_k[f] = \int_0^\infty f(t)t^k dt, \quad \forall k \in \mathbb{N} \quad (\text{V.4})$$

This definition has been chosen since it defines the moments as a linear transformation of the signal. Hence, this is the definition that allows for dealing with a linear inverse problem, which is done in the majority of FDOT cases. Moreover, such a definition allows for easily deriving the moments of a convolution (refer to equation V.25).

The main results and starting point of this section is the novel derivation of equation V.9 that gives the moments of a Green's function for any order. All the succeeding formulations derive from this equation.

V.1.3.1 Moments of a Green's function for the diffusion equation

Let us introduce the two following parameters: $v^* = 2\nu(\mu_a D)^{1/2}$ and $\gamma^* = (\mu_a/D)^{1/2}$; v^* (in $\text{cm}\cdot\text{ns}^{-1}$) is referred to as the mean speed of the detected photons and γ^* (in cm) is referred to as the wave number. These two quantities appear naturally in the derivation of the moments. As will be discussed in section V.1.5 these two parameters play a major role in the problem of FDOT.

The moments of a function can be advantageously expressed in the Fourier domain. Indeed, the k^{th} order moment of a function f is related to its Fourier transform \hat{f} by (see equation 12 of Arridge et Schweiger, 1995, for example):

$$m_k[f] = j^k \frac{d^k \hat{f}}{d\omega^k}(\omega = 0) \quad (\text{V.5})$$

For an homogeneous infinite medium, this approach is particularly suited to our problem since the Fourier transform of the Green's function for equation V.1 is available. Interestingly, it only spatially depends on the propagation distance $l = \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s\|$ and is noted $\hat{\mathcal{G}}_l(\omega)$. Explicitly, $\hat{\mathcal{G}}_l(\omega)$ is given – after adaptation of equation 23 of (Arridge *et al.*, 1992) to our notations – by:

$$\hat{\mathcal{G}}_l(\omega) = \frac{1}{4\pi D l} \exp[-x(\omega)^{1/2}], \text{ with } x(\omega) = 2j\omega \frac{\gamma^*}{v^*} l^2 + (\gamma^* l)^2 \quad (\text{V.6})$$

Taking the k^{th} derivatives of equation V.6 leads to:

$$\frac{d^k \hat{\mathcal{G}}_l}{d\omega^k} = \frac{1}{4\pi D l} \left(\frac{j l^2}{\nu D} \right)^k \frac{d^k}{dx^k} \exp(-x^{1/2}), \quad (\text{V.7})$$

To go further, we use the lemma that is established below.

Lemma 1: If $h(x) = \exp(-x^{1/2})$, then:

$$\frac{d^k h}{dx^k} = \frac{(-1)^k}{(2x)^k} \exp(-x^{1/2}) \sum_{p=1}^k \beta_p^k x^{p/2}, \quad \forall k \in \mathbb{N}^* \quad (\text{V.8a})$$

$$\text{where: } \beta_p^k = \frac{2^p}{2^k} \frac{(2k-p-1)!}{(k-p)!(p-1)!} \quad (\text{V.8b})$$

The use of the lemma 1 in equation V.7 and multiplication by j^k leads, after some algebra, to the following general formula:

$$m_k[\mathcal{G}_l] = \frac{1}{4\pi D} \frac{1}{l} \exp(-\gamma^* l) \left(\frac{1}{\gamma^* v^*} \right)^k \mathcal{P}_k(\gamma^* l), \quad \forall k \in \mathbb{N}. \quad (\text{V.9})$$

where \mathcal{P}_k is a polynomial of order k , referred to as the reverse Bessel polynomial (Carlitz, 1957), and defined by:

$$\mathcal{P}_k(x) = \begin{cases} 1, & \text{if } k = 0 \\ \sum_{p=1}^k \beta_p^k x^p, & \forall k \in \mathbb{N}^* \end{cases} \quad (\text{V.10})$$

To illustrate the previous formula the first four order moments are given below:

$$\begin{aligned} m_0[\mathcal{G}_l] &= \frac{1}{4\pi D} \frac{1}{l} \exp(-\gamma^* l), & m_2[\mathcal{G}_l] &= m_0[\mathcal{G}_l] \left(\frac{1}{\gamma^* v^*} \right)^2 [\gamma^* l + (\gamma^* l)^2], \\ m_1[\mathcal{G}_l] &= m_0[\mathcal{G}_l] \left(\frac{1}{\gamma^* v^*} \right) \gamma^* l, & m_3[\mathcal{G}_l] &= m_0[\mathcal{G}_l] \left(\frac{1}{\gamma^* v^*} \right)^3 [3\gamma^* l + 3(\gamma^* l)^2 + (\gamma^* l)^3]. \end{aligned} \quad (\text{V.11})$$

It is well known that the ratio $m_1[\mathcal{G}_l]/m_0[\mathcal{G}_l]$ represents the mean time of flight of the detected photons (Arridge *et al.*, 1992). It can be observed that the mean time of flight is linearly related to the propagation distance l by $m_1[G]/m_0[G] = l/v^*$. From this observation, it is natural to interpret v^* as the mean speed the detected photons.

V.1.3.2 Moments of the convolution of two Green's functions

In an infinite homogeneous medium, the time convolution of two Green's functions can be expressed in terms of one single weighted Green's function. Denoting $l_{sn} = \|\mathbf{s} - \mathbf{r}_n\|$ and $l_{nd} = \|\mathbf{r}_n - \mathbf{d}\|$, we have:

$$[\mathcal{G}_{l_{sn}} * \mathcal{G}_{l_{nd}}](t) = \frac{l_{sn} + l_{nd}}{l_{sn} l_{nd}} \mathcal{G}_{l_{sn} + l_{nd}}(t) \quad (\text{V.12})$$

This formula has been previously published in (Hall *et al.*, 2004) and is demonstrated in V.1.6 for completeness. The moments of the convolution of two Green's functions readily derive from equation V.9 and equation V.12 and are given by:

$$m_k[\mathcal{G}_{l_{sn}} * \mathcal{G}_{l_{nd}}] = \frac{1}{16\pi^2 D^2} \frac{1}{l_{sn} l_{nd}} \exp[-\gamma^*(l_{sn} + l_{nd})] \left(\frac{1}{\gamma^* v^*} \right)^k \mathcal{P}_k[\gamma^*(l_{sn} + l_{nd})], \quad \forall k \in \mathbb{N} \quad (\text{V.13})$$

V.1.3.3 Moments of the DOT forward model

To obtain the moments of the DOT measurement, the weighted sum of all contribution has to be considered as described by equation V.3. Thanks to the linearity property of the moments (see equation V.24), the following general expression is derived:

$$m_k[u_{\mathbf{s}, \mathbf{d}}] = \frac{1}{16\pi^2 D^2} \left(\frac{1}{\gamma^* v^*} \right)^k \sum_{n=1}^N c_n \frac{1}{l_{sn} l_{nd}} \exp[-\gamma^*(l_{sn} + l_{nd})] \mathcal{P}_k[\gamma^*(l_{sn} + l_{nd})], \quad \forall k \in \mathbb{N} \quad (\text{V.14})$$

V.1.3.4 Moments of the fluorescence pulse response

Let $e(t)$ be the exponential decay of the fluorescence pulse response: $e(t) = \eta \exp(-t/\tau)/\tau$. It can be shown that the moments of $e(t)$ are given by:

$$m_k[e] = \eta k! \tau^k, \forall k \in \mathbb{N}. \quad (\text{V.15})$$

The demonstration of this formula is provided in V.1.6.

V.1.3.5 Moments of the FDOT forward model

The FDOT moments $m_k[u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}^F]$ can be obtained as a function of the DOT moments of order 0 to k . Indeed, using the commutativity property of the convolution, it can be seen from equation V.2 and equation V.3 that:

$$u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}^F(t) = [u_{\mathbf{s},\mathbf{d}} * e](t). \quad (\text{V.16})$$

Then, the convolution property of the moments given in equation V.25 is applied onto the previous equation. We obtain:

$$m_k[u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}^F] = \sum_{p=0}^k \binom{k}{p} \eta (k-p)! \tau^{k-p} m_p[u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}]. \quad (\text{V.17})$$

It can be verified that the case $\tau = 0$ simplifies to $m_k[u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}^F] = m_k[u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}]$ as expected.

V.1.4 Derivation of the moment-based noise model

In this section, the variance and covariance of the moments of the measurements are derived. This derivation only relies on the assumption that the TR measurements are corrupted by a Poisson noise. Here, no hypothesis is made concerning the light propagation model or concerning the geometry of the media.

Let us start with the definition of the moments in which the integral is discretized. In practice, the TR signals are recorded over a finite time range $t \in [0, T]$ and sampled with a given time step ΔT . Let us consider the acquisition of Q samples and let N_q be the number of photons detected in the q^{th} detection channel. Therefore, the k^{th} order moment is given by:

$$m_k[f] = \int f(t) t^k dt = \sum_{q=1}^Q N_q (q\Delta t)^k \quad (\text{V.18})$$

In real scenarios, the noiseless number of detected photons N_q is being perturbed by the presence of noise. To quantify the perturbation resulting on the moments,

we adopt a statistical formalism. Let \tilde{N}_q be some random variables describing the measured numbers of detected photons and \tilde{m}_k be a random variable describing the measured k^{th} order moment. According to the Poisson noise assumption, we have $E(\tilde{N}_q) = N_q$ and $\text{var}(\tilde{N}_q) = E(\tilde{N}_q)$. Moreover, the noise is supposed to be uncorrelated in time, i.e. the covariance between two distinct detection channels is zero. Under these assumptions, the mean and variance of the moments simplifies to

$$E(\tilde{m}_k) = \sum_{q=1}^Q E(\tilde{N}_q)(q\Delta t)^k = E(\tilde{m}_k) = m_k, \quad (\text{V.19})$$

and

$$\text{var}(\tilde{m}_k) = \sum_{q=1}^Q \text{var}(\tilde{N}_q)(q\Delta t)^{2k} = \sum_{q=1}^Q E(\tilde{N}_q)(q\Delta t)^{2k} = E(\tilde{m}_{2k}) = m_{2k}, \quad (\text{V.20})$$

where m_k stands for the noiseless k^{th} order moment.

Note that if the noiseless number of detected photons N_q is larger enough then the Poisson distributed random variable \tilde{N}_q can be modelled to a good approximation by a Gaussian distribution. In this case, the random variable \tilde{m}_k is a weighted sum of independent Gaussian distributions. Thus, \tilde{m}_k is itself a Gaussian distributed random variable whose mean and variance are given by equation V.19 and equation V.20.

The covariance between two different order moments can also be expressed through a simple expression. The expression generalizing the previous formula is:

$$\text{cov}(\tilde{m}_i, \tilde{m}_j) = E(\tilde{m}_{i+j}) = m_{i+j}. \quad (\text{V.21})$$

The demonstration of equation V.21 is provided in V.1.6. It can be mentioned that equation V.20 and equation V.21 are in agreement with the statistical properties derived by Arridge et Schweiger (1995, refer more specifically to equation 46).

It has been often observed that moments of increasing order are increasingly sensitive to noise. To state it mathematically, let us define the signal-to-noise ratio (SNR) of a moment of order k by $R_k = 10 \log[E(\tilde{m}_k)^2/\text{var}(\tilde{m}_k)] = 10 \log(m_k^2/m_{2k})$. In this definition the SNR is expressed in dB. Originally, we show that the SNR of the moments satisfies the often observed inequality:

$$R_k > R_{k+1}, \forall k \in \mathbb{N} \quad (\text{V.22})$$

The demonstration for this formula is given in V.1.6.

V.1.5 Analysis of the information content of the higher order moments

This section aims at discussing the information content provided by the higher order moments. Our purpose is to bring out some general intuitions about the benefits of using higher order moments. Therefore, the present discussion is limited to the direct observation of the moments resulting from the presence of a single fluorescence marker. A more rigorous reconstruction-based analysis is provided in a companion paper.

V.1.5.1 Zero lifetime case

figure V.2 illustrates the so-called sensitivity maps for moments of order 0 to 3, the fluorescence lifetime being set to zero. On a sensitivity map the source and detector positions \mathbf{s} and \mathbf{d} are fixed. Here: $\|\mathbf{s} - \mathbf{d}\| = 5$ cm. A sensitivity map represents the moment measured for a given source and detector positions, with respect to the marker position \mathbf{r}_n . More specifically, a sensitivity map is a representation of equation V.14 for different marker positions \mathbf{r}_n around the source and detector positions. Moments corresponding to marker positions closer than 0.5 cm to the source or to the detector are not represented since the diffusion approximation fails when such small distances are reached. In the forthcoming discussion, the information content of the moments is examined from the patterns of the sensitivity maps. Hence, the latter have been normalized to the same maximum value.

Regardless the order, it can be seen that the further to the source the marker is – or to the detector due to the symmetry of the problem – the smaller the moments. This exhibits the dramatic lack of FDOT sensitivity to deeply embedded marker. However, the higher the moments order, the more sensitive to marker far away from sources and detectors.

To understand the physical origin of the sensitivity patterns, let us inspect equation V.14. Although this equation can seem complex, it takes the following simple form:

$$m_k(\mathbf{r}_n) = A_k m_0(\mathbf{r}_n) \mathcal{P}_k(\mathbf{r}_n), \quad (\text{V.23})$$

where A_k is some constant depending on the optical properties of the medium and \mathcal{P}_k is a polynomial of order k . To be more precise, \mathcal{P}_k is polynomial with respect to the propagation distance $l(\mathbf{r}_n) = \|\mathbf{s} - \mathbf{r}_n\| + \|\mathbf{r}_n - \mathbf{d}\|$. Note that the pattern of a m_k map does depend on the optical properties of the medium since both m_0 and \mathcal{P}_k are functions of γ^* whereas it is not modified by v^* that only affects the multiplicative constant A_k . As a result, the information content of the moments are related to the optical properties of the medium through γ^* . In terms of sensitivity maps, the

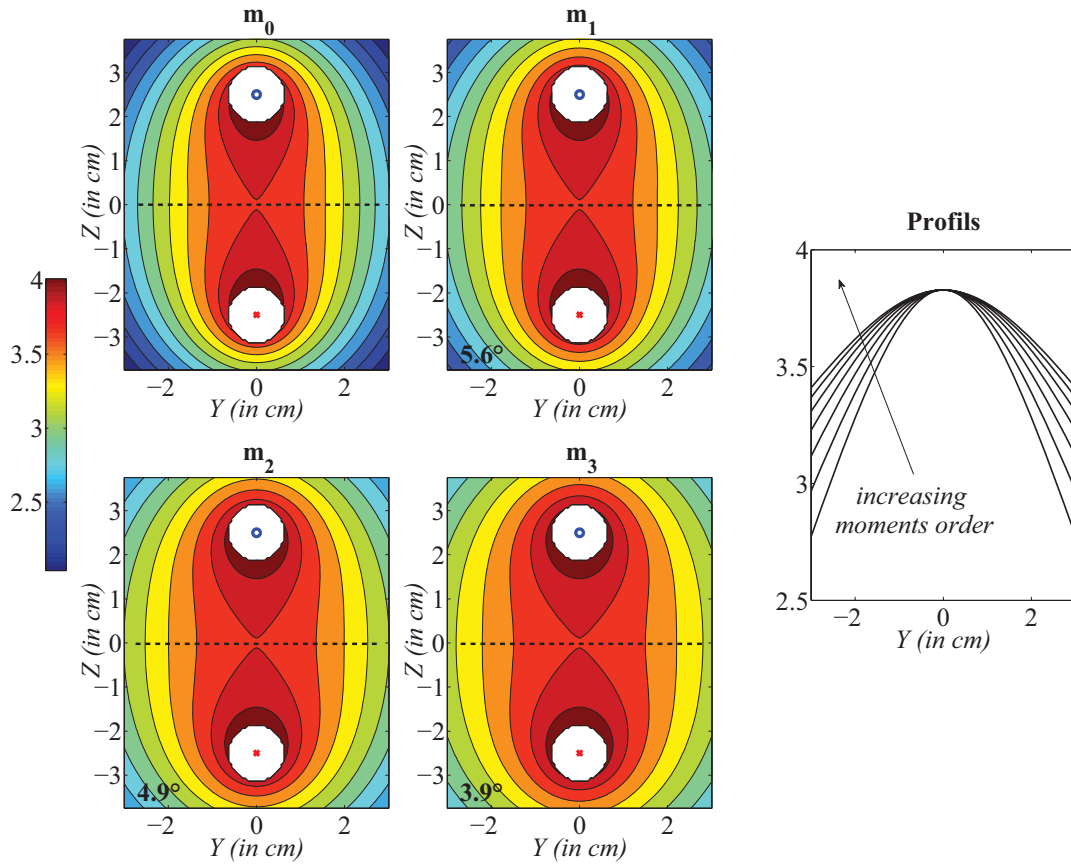


Figure V.2: Sensitivity to the presence of a point like fluorescence marker for different moment orders. The sensitivity is plotted with a log scale. On the right hand side is plotted the sensitivity of the moments along the dash line of the left hand side maps, for moment order from 0 to 6. The red cross indicates the source position and the blue circle the detector position. Optical properties: $\mu_a = 0.01 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 10 \text{ cm}^{-1}$ and $\tau = 0 \text{ ns}$.

simplified expression of m_k allows for interpreting a m_k sensitivity map as the results of a multiplication between a m_0 sensitivity map and a polynomial of order k map.

In view of localizing a fluorescence marker, the more different the sensitivity maps for different orders, the better. Indeed, two similarly patterned sensitivity maps provide redundant information whereas sensitivity maps with very different patterns indicate that complementary information is available. To quantify the similarity of the sensitivity maps, and thus the amount of available information, the correlation between sensitivity maps has been evaluated. On the bottom left-hand corner of every map, we report the correlation angle θ – the arccosine of the uncentered correlation – between the current map m_k and the lower order map m_{k-1} . Within this geometrical framework, two fully correlated – equivalently proportional – maps satisfy $\theta = 0^\circ$.

In our problem, the correlation between two moments of consecutive order is observed to be very strong since $\theta < 6^\circ$ whatever the order. Moreover, the larger the order is, the stronger the correlation. This suggests that the information content of

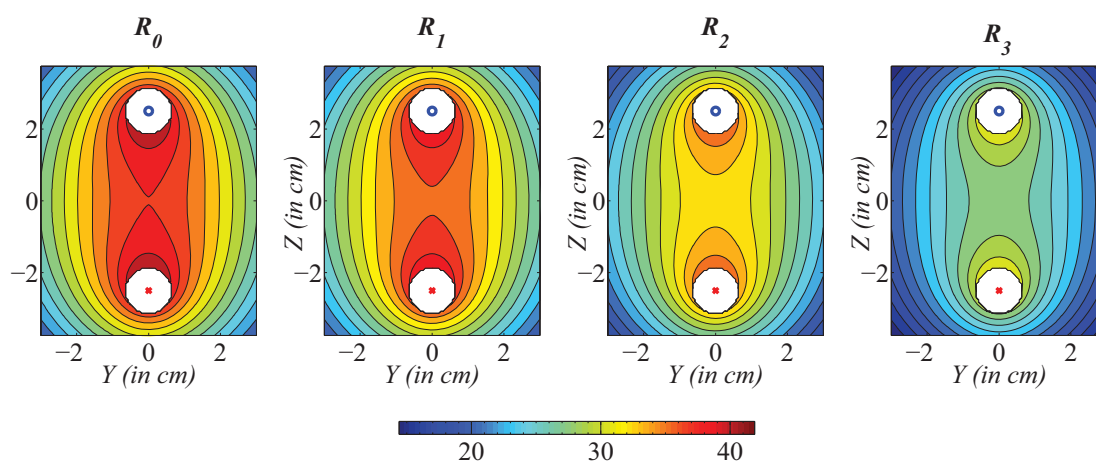


Figure V.3: Signal-to-noise ratio maps. The red cross indicates the source position and the blue circle the detector position. Optical properties: $\mu_a = 0.01 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 10 \text{ cm}^{-1}$ and $\tau = 0 \text{ ns}$. figure V.2

the moments is getting poorer and poorer when the moments order is increased. This behaviour, in agreement with the increasingly close sensitivity profiles of figure V.2, may be understood from the simplified expression of m_k given in equation V.23. Indeed, this expression shows that the differences between two sensitivity patterns only originates from the \mathcal{P}_k polynomials. Inspecting the coefficient of these polynomials, it can be seen that: i) they are all positive and ii) they give relatively less and less weight to the monomial of order k than to the monomials of smaller orders for increasing k .

The two penalizing effects – the increase in the correlation of the moments and the increase in the noise sensitivity – should dramatically limit the practical use of higher order moments.

Figure V.3 represents the SNR of moments for orders from 0 to 3. This representation showing the degradation of the SNR for higher orders is in agreement with equation V.22. Moreover, it underlines the fact that the degradation of the SNR gets larger and larger when higher and higher orders are considered. This increasing sensitivity to noise is not linear with the moment order. While the SNR of 0th and 1st moments remain quite close, the SNR of higher order moments experience stronger drops.

V.1.5.2 non-zero lifetime case

On figure V.4 the sensitivity maps for a fluorescence marker lifetime τ of 5 ns are represented. Comparing these maps to maps depicted on figure V.2 for which $\tau =$

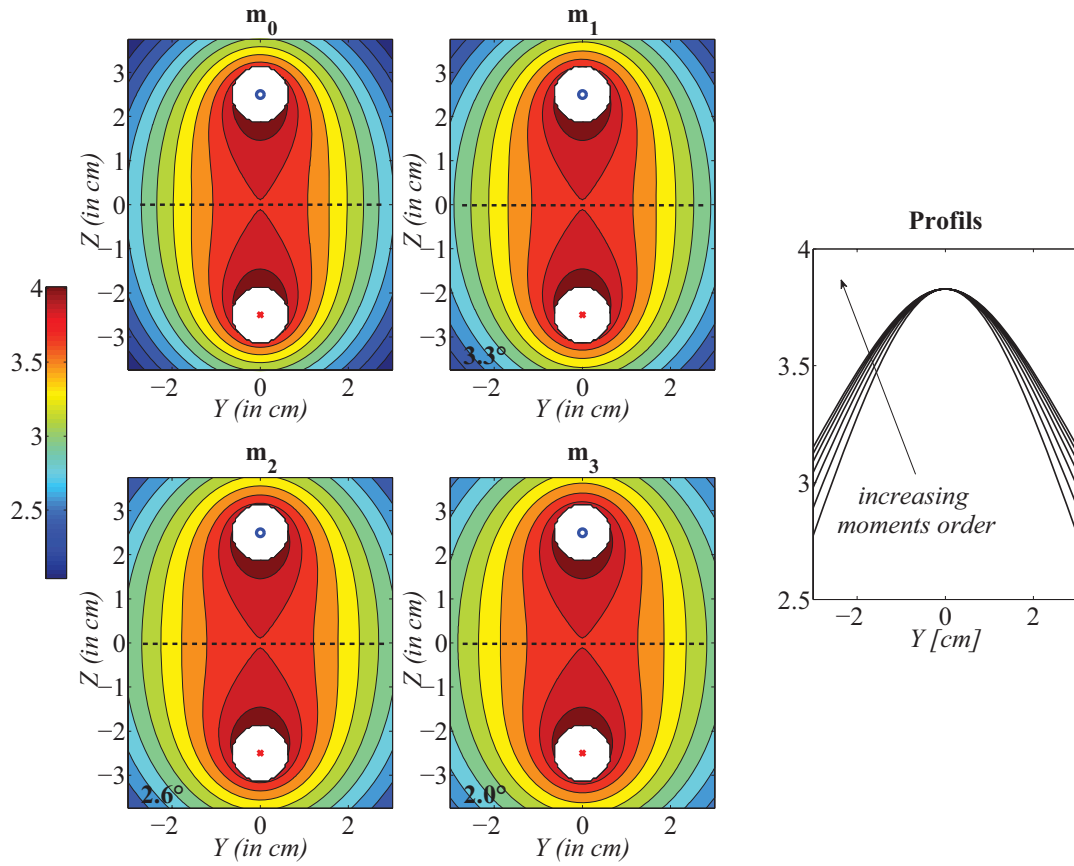


Figure V.4: Sensitivity maps (log scale). Same conditions as in figure V.2 but $\tau = 5$ ns.

0 ns, it can be seen that increasing the marker lifetime from 0 to 5 ns results in a stronger correlation. To understand this phenomenon, let us inspect the effect of the fluorescence decay convolution as described by equation V.17. For the first order moment, it gives: $m_1^F(\mathbf{r}_n) = \eta\tau m_0(\mathbf{r}_n) + \eta m_1(\mathbf{r}_n)$, which can be rewritten as: $m_1^F(\mathbf{r}_n) = \eta m_0(\mathbf{r}_n)[\tau + AP_1(\mathbf{r}_n)]$. Therefore, the first order moment $m_1^F(\mathbf{r}_n)$ originates from two components: the first one related to the fluorescence itself, irrespective to the marker position, and the second one related to the marker position. If the lifetime τ is larger than $AP_1(\mathbf{r}_n)$, then desirable part of the signal – the one depending on the marker position – is overwhelmed by the undesirable one – the one not depending on the marker position. As a result, it can be reasonably expected that the ability of determining the position of a fluorescent marker degrades for increasing τ . Furthermore, it can be readily noted that $AP_1(\mathbf{r}_n) = l(\mathbf{r}_n)/v^*$. Therefore, the amount of desirable signal is smaller within a medium of high v^* than within medium with low v^* . Hence, for a given τ , the ability of determining the position of a fluorescent marker should be improved with decreasing v^* .

V.1.6 Conclusion

A theoretical study concerning the use of moments in TR FDOT has been proposed. Analytical expressions of the moments of the forward model of DOT and FDOT have been derived. Originally, these expressions for an infinite medium geometry hold whatever the moment order. The corruption of the moments due to the presence of noise on the time resolved measurement has been also studied and simple expressions of the variance and covariance of the noise of the moments were derived. It was also proven that the SNR decreases with increasing moment orders. Then an analysis of the information content of the moments has been proposed. This analysis, based on the pattern of the sensitivity maps, has led to identify the following points:

1. the moments are strongly correlated,
2. the moments of increasing order are increasingly correlated,
3. the moments of increasing order are increasingly more corrupted by noise,
4. the information content of the moments is related to the optical properties of the medium through parameter k^* when the lifetime is zero,
5. the information content of the moments degrades when increasing lifetimes are considered,
6. for a given lifetime, the degradation of the information content of the moments depends on the optical properties of the medium through parameter v^* .

In part II, the expressions derived here will be used in the resolution of the inverse problem allowing for recovering the 3-D reconstructions of the markers concentrations. The influence of the SNR of the measurements as well as the optical properties of the medium and the fluorescence lifetime will be particularly investigated.

Appendix A: Properties of the moments

Assuming the moments are defined by $m_k[f] = \int f(t)t^k dt$, the two following properties derives:

Property 1: linearity of the moments. Let the function f be the sum of the functions f_i . Thus: $f(t) = \sum_i f_i(t)$. The moments of f are related to the moments of the f_i by the following formula:

$$m_k[f] = \sum_i m_k[f_i], \forall n \in \mathbb{N} \quad (\text{V.24})$$

Property 2: moments of a convolution. The moments of $f * h$ can be expressed in terms of the moments of f and h . Explicitly, it can be stated that:

$$m_k[f * h] = \sum_{p=0}^k \binom{k}{p} m_p[f] m_{k-p}[h], \forall k \in \mathbb{N} \quad (\text{V.25})$$

Appendix B: Proof of lemma 1

We write: $h(x) = \exp(-x^{1/2})$ and want to show that the k^{th} derivative of h satisfies equation V.8.

First Step: By inspection of the first derivatives of h , it is observed that the general form of k^{th} derivative of h follows equation V.8a. We assume that this formula holds up to the order k , which is easily verified for $k = 1$.

Second Step: The $k + 1^{\text{th}}$ derivative of h is calculated by differentiation of equation V.8a. After some algebra, this leads to:

$$\frac{d^{k+1}h}{dx^{k+1}} = \frac{d}{dx} \frac{d^k h}{dx^k} = \frac{(-1)^{k+1}}{(2x)^{k+1}} \exp(-x^{1/2}) \sum_{p=1}^{k+1} [\beta_{p-1}^k + (2k - p)\beta_p^k] x^{p/2}. \quad (\text{V.26})$$

This proves that the equality defined equation V.8a holds for any $k \in \mathbb{N}^*$. Moreover the following relation between the β_p^k is established: $\beta_p^{k+1} = \beta_{p-1}^k + (2k - p)\beta_p^k$. This relation generates the coefficients of the reverse Bessel polynomials whose explicit formula given in (Sloane, 2009) allows to derive, after some algebra, the equation V.8b. This concludes the proof of this lemma.

Appendix C: Moments of the convolution of two Green's function of the diffusion equation

According to the convolution theorem, the Fourier transform of a convolution is the point-wise product of Fourier transforms. Thus, we consider the product $\hat{\mathcal{G}}_{l_1}(\omega)\hat{\mathcal{G}}_{l_2}(\omega)$. After substitution of the two Fourier transforms as given in equation V.6, we have that:

$$\hat{\mathcal{G}}_{l_1}(\omega)\hat{\mathcal{G}}_{l_2}(\omega) = \frac{1}{4\pi D l_1} \exp[-y(\omega)l_1] \frac{1}{4\pi D l_2} \exp[-y(\omega)l_2], \quad (\text{V.27})$$

where $y(\omega) = \gamma^*[2j\omega/(\gamma^*v^*) + 1]^{1/2}$. The terms are then rearranged to prove that:

$$\hat{\mathcal{G}}_{l_1}(\omega)\hat{\mathcal{G}}_{l_2}(\omega) = \frac{1}{16\pi^2 D^2 l_1 l_2} \exp[-y(\omega)(l_1 + l_2)] = \frac{1}{4\pi D} \frac{l_1 + l_2}{l_1 l_2} \hat{\mathcal{G}}_{l_1+l_2}(\omega) \quad (\text{V.28})$$

Appendix D: Moments of the fluorescence decay

We search for an analytic expression of the following integral:

$$m_k[e] = \frac{\eta}{\tau} \int_0^\infty \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) t^k dt \quad (\text{V.29})$$

Integrating equation V.29 by parts, it can be easily shown that:

$$m_k[e] = k\tau m_{k-1}[e], \quad \forall n \in \mathbb{N}^* \quad (\text{V.30})$$

By recursive use of the previous equality and with $m_0[e] = \eta$, we get that $m_k[e] = \eta k! \tau^k$.

Appendix E: Covariance of the noisy moments

Starting from the definition of the covariance of the two variables m_i and m_j we have to calculate:

$$\text{cov}(\tilde{m}_i, \tilde{m}_j) = \text{E}(\tilde{m}_i \tilde{m}_j) - \text{E}(\tilde{m}_i) \text{E}(\tilde{m}_j) \quad (\text{V.31})$$

First we focus on the first term of equation V.31, replacing the moments by the discrete definition given in equation V.18 and rearranging the different terms in order to obtain:

$$\text{E}(\tilde{m}_i \tilde{m}_j) = \text{E} \left[\left(\sum_{q=1}^Q \tilde{N}_q (q\Delta t)^i \right) \left(\sum_{q'=1}^Q \tilde{N}_{q'} (q'\Delta t)^j \right) \right] = \text{E} \left[\sum_{q=1}^Q \sum_{q'=1}^Q \tilde{N}_{q'} \tilde{N}_q (q\Delta t)^i (q'\Delta t)^j \right]. \quad (\text{V.32})$$

Then, due to the linearity of expectation, we have that:

$$\text{E}(\tilde{m}_i \tilde{m}_j) = \sum_{q=1}^Q \sum_{q'=1}^Q \text{E}(\tilde{N}_{q'} \tilde{N}_q) (q\Delta t)^i (q'\Delta t)^j \quad (\text{V.33})$$

Since the noise is assumed to be uncorrelated in time, \tilde{N}_q and $\tilde{N}_{q'}$ are independent variables for all $q \neq q'$. Thus: $\text{E}(\tilde{N}_q \tilde{N}_{q'}) = \text{E}(\tilde{N}_q) \text{E}(\tilde{N}_{q'})$, $\forall q \neq q'$. A variable being obviously correlated with itself, the case $q = q'$ leads to: $\text{E}(\tilde{N}_q \tilde{N}_q) = \text{E}^2(\tilde{N}_q) + \text{var}(\tilde{N}_q)$. Upon substitution of these two relations in equation V.33, we have:

$$\text{E}(\tilde{m}_i \tilde{m}_j) = \sum_{q=1}^Q \text{var}(\tilde{N}_q) (q\Delta t)^{i+j} + \sum_{q=1}^Q \sum_{q'=1}^Q \text{E}[\tilde{N}_q] \text{E}[\tilde{N}_{q'}] (q\Delta t)^i (q'\Delta t)^j \quad (\text{V.34})$$

$$= \sum_{q=1}^Q \text{var}(\tilde{N}_q) (q\Delta t)^{i+j} + \text{E}(\tilde{m}_i) \text{E}(\tilde{m}_j). \quad (\text{V.35})$$

With the Poisson statistic assumption stating that $\text{var}(\tilde{N}_q) = \tilde{N}_q$ we finally obtain $\text{cov}(\tilde{m}_i, \tilde{m}_j) = \text{E}(m_{i+j})$.

Appendix F: Signal-to-noise ratio of the moments

To demonstrate equation V.22, we generalize the problem and show that $\mathcal{R}(\kappa) = m_\kappa^2/m_{2\kappa} = (\int f(t)t^\kappa dt)^2 / \int f(t)t^{2\kappa} dt$ is a decreasing function of the continuously defined variable κ . Therefore, we are to show that the derivative of \mathcal{R} is negative for all κ .

First, the derivative \mathcal{R} is derived and factorized as:

$$\frac{d\mathcal{R}}{d\kappa}(\kappa) = 2A \left(\int f(t) \ln(t) t^\kappa dt \int f(t) t^{2\kappa} dt - \int f(t) \ln(t) t^{2\kappa} dt \int f(t) t^\kappa dt \right) \quad (\text{V.36})$$

where $A = \int f(t)t^\kappa dt / (\int f(t)t^{2\kappa} dt)^2$ is positive since f is assumed to be positive.

Second, the two products of integrals are transformed into two double integrals, allowing for a new factorization. The integral transformation can be done in two equivalent manners:

$$\frac{d\mathcal{R}}{d\kappa}(\kappa) = 2A \iint f(u)f(v) [\ln(u)u^\kappa v^{2\kappa} - \ln(u)u^{2\kappa}v^\kappa] du dv \quad (\text{V.37a})$$

$$= 2A \iint f(u)f(v) [\ln(v)v^\kappa u^{2\kappa} - \ln(v)v^{2\kappa}u^\kappa] du dv \quad (\text{V.37b})$$

Third, $d\mathcal{R}/d\kappa(\kappa)$ is written as the half-sum of (V.37a) and (V.37b), which permits a last factorization:

$$\frac{d\mathcal{R}}{d\kappa}(\kappa) = A \iint f(u)f(v) u^{3\kappa/2} v^{3\kappa/2} \ln\left(\frac{u}{v}\right) \left[\left(\frac{u}{v}\right)^{-\kappa/2} - \left(\frac{u}{v}\right)^{\kappa/2} \right] du dv \quad (\text{V.38})$$

Noting that: $\ln(x)(x^{-\epsilon} - x^\epsilon) < 0, \forall x > 0$ and $\epsilon > 0$; as well as: $\ln(x)(x^{-\epsilon} - x^\epsilon) = 0$ if $\epsilon = 0$, concludes this demonstration.

V.2 Part II. Three-dimensional reconstructions

Abstract

The present paper addresses the inverse problem of time-resolved (fluorescence) diffuse optical tomography from temporal moments of the measurements. A methodology that enables to provide fairly comparable reconstructions is presented. The proposed reconstruction methodology is applied to infinite medium synthetic phantoms in the transmission geometry. Reconstructions are performed for moment orders increasing from 0 to 3. The reconstruction quality is shown to be increasing when higher moment orders are added. However, the value of the highest useful moments order strongly depends on the number of photons that can be acquired. In particular, it can be

considered that the benefit of using higher order moments vanishes when fewer than 10^8 photons are detected. The evolution of the reconstruction quality with respect to the optical properties of the medium and fluorescence lifetime is also shown.

V.2.1 Introduction

Diffuse Optical Tomography (DOT) and Fluorescence DOT (FDOT) are two techniques aiming at exploring the inner structure of biological tissues with light in the near infra-red range. DOT deals with the determination of the optical properties of the medium while FDOT deals with the detection of fluorescent markers. The principle of these methods is to process the light exiting the medium at different detector positions for a set of source positions and to solve an inverse problem to reconstruct 3-dimensional (3-D) maps of the parameters of interest.

When available, the time-resolved (TR) light measurements are classically reduced to their moments up to a given order. In a companion paper, the theoretical aspects of calculating the moments the forward problem of DOT and FDOT have been investigated. Analytical expressions of the moments of the forward model have been derived for any order, as well as a moment-based noise model. In the present paper, the inverse problem is addressed. Our purpose is to accurately quantify the benefit of using higher order moments and determine, in terms of reconstruction quality, the situations for which the moment method is the more profitable. Toward this end, an infinite and homogeneous medium injected with a distribution of local fluorescent markers is considered. Synthetic TR measurements are simulated in the transmission geometry, i.e. light sources and detectors are placed on either side of the object to be imaged. Then, reconstructions of the markers concentration are performed for moment orders ranging from 0 to 3.

In the problem of FDOT, the markers concentration within the medium is linearly related with the moments of the measurements. From physical considerations, it is possible to derive the so-called forward model that maps the measurement onto the marker concentration. The building of the forward model, when moments of the TR measurements are considered, has been described in the first part of this work. In section V.2.2, we briefly present our formalism. Reconstructing the markers concentration from the measurements is addressed in the resolution of the so-called inverse problem. Since the inverse problem in FDOT is ill-posed, meaning that the reconstruction is highly sensitive to some perturbations in the measurements, the reconstruction has to be performed within the framework of regularization. An extensive literature can be found on the subject and several families of algorithms are available (Bertero *et al.*, 1988). A brief review of the regularization strategies completes the

section V.2.2.

In section V.2.3, we describe the synthetic phantoms under study as well as the Poisson-based noise model that has been used.

It should be emphasized that in the context of this study, dealing with ill-posedness is a necessary condition but not a sufficient one. Indeed, to provide fairly comparable reconstructions, the reconstruction procedure must ensure that the regularization is strictly equivalent from reconstruction to reconstruction. A particular care must be taken to fulfil this condition since the measurements are of different nature (different order moments have different dimensions) and sensitivity to noise (higher order moments are more sensitive to noise). A number of general methods, among them the discrepancy principle (Galatsanos et Katsaggelos, 1992), the L-curve (Hansen, 1992), and the generalized cross validation (Golub *et al.*, 1979), are available to cope with the problem of regularization control (see Kilmer et O’Leary., 2001, for an overview of the different approaches). Unfortunately, it has been noticed that these general methods can lead to over-regularization in the context of DOT (Culver *et al.*, 2003). Hence, empirical methods based on object contrast (Culver *et al.*, 2003) or visual assessment (Graves *et al.*, 2004 ; Selb *et al.*, 2007 ; Kumar *et al.*, 2008a) are commonly employed and show good practical results. However, the use of empirical methods prevents from ensuring the comparability between reconstructions.

In section V.2.4 we present a original methodology that allows for controlling thoroughly the regularization while avoiding the undesirable over-regularization. It is thought that the proposed reconstruction methodology could provide a reconstruction framework well adapted to comparative studies.

The section V.2.5 provides the reconstructed concentrations from noisy synthetic moments, increasing the considered orders from 0 to 3, for several configurations. The influence of three kinds of parameters is investigated. The more critical parameter is found to be the number of detected photons that sets the signal-to-noise ratio (SNR). The influence of the optical properties of the medium as well as of the lifetime of the fluorescent marker is also shown.

V.2.2 Theoretical background

V.2.2.1 Notations

Matrices are marked with bold capitals while vectors are marked with bold minuscules. Vectors are seen as column-matrices: $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$. The notation $\|\cdot\|$ denotes the discrete l_2 norm defined by $\|\mathbf{x}\| = (\mathbf{x}^T \mathbf{x})^{1/2}$. We note $\|\cdot\|_{\mathbf{L}}$, the weighted l_2 norm

induced by the positive-definite matrix \mathbf{L} and defined by: $\|\mathbf{x}\|_{\mathbf{L}} = (\mathbf{x}^T \mathbf{L}^T \mathbf{L} \mathbf{x})^{1/2}$.

V.2.2.2 Forward problem: moment-based formalism

Let us consider a fluorescence marker distribution \mathbf{c} within the medium. The vector $\mathbf{c} = (c_1, \dots, c_N)^T$ is composed of the local concentration c_n at positions $\{\mathbf{r}_n\}_{n=1\dots N}$. The medium is probed by a set of light sources at positions $\{\mathbf{s}\}$ and a set of detectors at positions $\{\mathbf{d}\}$. In the following, I source-detector pairs $\{(\mathbf{s}_i, \mathbf{d}_i)\}$ are considered. The light detected at position \mathbf{d}_i due to excitation at position \mathbf{s}_i is noted $u_i(t) = u(\mathbf{s}_i, \mathbf{d}_i, t)$. It originates from the superposition of all the local fluorescence light contributions. Mathematically we have the following weighted sum: $u_i(t) = \sum_{n=1}^N w_n^i(t) c_n$. Regarding the whole set of light measurements $\mathbf{u}(t) = (u_1(t), \dots, u_I(t))^T$ a matrix formalism can be adopted. It leads to:

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{W}(t) \mathbf{c}, \quad (\text{V.39})$$

where $\mathbf{W}(t) = (w_n^i(t))_{i,n}$ is the TR forward model operator that maps the local concentrations onto the light measurements. The building of the matrix $\mathbf{W}(t)$, usually referred to as the TR weight matrix, has been reported in a companion paper (Ducros *et al.*, 2009a). Now, we consider the temporal moments of the TR forward model given in equation V.39. The k^{th} order moments of a signal f is defined consistently with (Ducros *et al.*, 2009a) by: $m_k\{f(t)\} = \int_0^\infty f(t)t^k dt$. Then, the moment transformation can be applied component-wise on the linear system equation V.39, which leads to:

$$\mathbf{u}[k] = \mathbf{W}[k] \mathbf{c}, \quad (\text{V.40})$$

where $\mathbf{u}[k] = m_k\{\mathbf{u}(t)\}$ is the k^{th} order moments of the measurements and $\mathbf{W}[k] = m_k\{\mathbf{W}(t)\}$ is the k^{th} order moments of the TR weight matrix. In the first paper of this serie, the analytical expression for the entries of $\mathbf{W}[k]$ is given for an infinite homogeneous medium (refer to equation 14 and 17 of Ducros *et al.* (2009a)).

V.2.2.3 Inverse problem: regularization strategies

The inverse problem in FDOT consists in determining the concentration vector \mathbf{c} from the measurement vector \mathbf{u} and the knowledge of the weight matrix \mathbf{W} . Unfortunately, the inverse problem in FDOT is well-known to be ill-posed, meaning that a small deviation $\delta\mathbf{u}$ in the measurement \mathbf{u} – practically speaking the presence of noise – leads to a large deviation $\delta\mathbf{c}$ in the reconstructed concentration \mathbf{c} . Formally, the amplification of the measurement deviation is given by (Regińska, 2004):

$$\frac{\|\delta\mathbf{c}\|}{\|\mathbf{c}\|} \leq \kappa(\mathbf{W}) \frac{\|\delta\mathbf{u}\|}{\|\mathbf{u}\|} \quad (\text{V.41})$$

where $\kappa(\mathbf{W})$ is the condition number of the matrix of the forward model. In this study, for instance, $\kappa(\mathbf{W})$ is always larger than 10^8 explaining that even a small measurement deviation can lead to a large reconstruction deviation. To reduce the influence of noise and stabilize the inversion, regularization schemes must be introduced. We categorized them into two groups: the *implicit* regularization schemes and the *explicit* regularization schemes.

The implicit regularization scheme involves minimizing the classical least square cost function:

$$\Phi(\mathbf{c}) = \|\mathbf{u} - \mathbf{W}\mathbf{c}\|^2 \quad (\text{V.42})$$

The regularization is performed by minimizing equation V.42 with some iterative algorithms. The algebraic reconstruction technique has been used in a large number of instances (Gaudette *et al.*, 2000 ; Lam *et al.*, 2005 ; Gao *et al.*, 2002, 2006 ; Nielsen *et al.*, 2009) as well as other classical optimization approaches as Landweber algorithm, steepest descent or conjugate gradient descent (Gaudette *et al.*, 2000). Then, the regularization strategy consists of stopping the retained algorithm before convergence to the minimum of equation V.42.

In the explicit regularization scheme, the cost function equation V.42 is modified by adding a regularization term, weighted by the so-called regularization parameter. In the classical Tikhonov approach the regularization term is chosen to be the square of the norm of the concentration. Mathematically, the Tikhonov cost function is (Tikhonov et Arsenin, 1977):

$$\Phi^\alpha(\mathbf{c}) = \|\mathbf{u} - \mathbf{W}\mathbf{c}\|^2 + \alpha\|\mathbf{c}\|^2, \quad (\text{V.43})$$

α being the regularization parameter. The solution $\mathbf{c} = \arg \min_{\Phi} \Phi^\alpha(\mathbf{c})$ strongly depends on α . Indeed, let us consider the two extreme scenarios: $\alpha = 0$ and $\alpha = \infty$. If $\alpha = 0$, then no regularization is performed and the resulting solution $\mathbf{c}(\alpha = 0)$ is dominated by noise and thus highly unstable. If $\alpha = \infty$, the inverse problem is reduced to minimizing the energy of the concentration $\|\mathbf{c}\|^2$. This leads to the highly stable – or noise-free – solution $\mathbf{c}(\alpha = \infty) = \mathbf{o}$. This meaningless solution is said to be over-smoothed since its energy is zero. In section V.2.4, the key choice of α as a compromise between instability and over-smoothing is further discussed.

V.2.3 Numerical Experiments

V.2.3.1 Description of the numerical phantoms

We consider the homogeneous infinite medium phantom represented on figure V.5. The refractive index n of the medium is set to 1.4. Different absorption coefficients

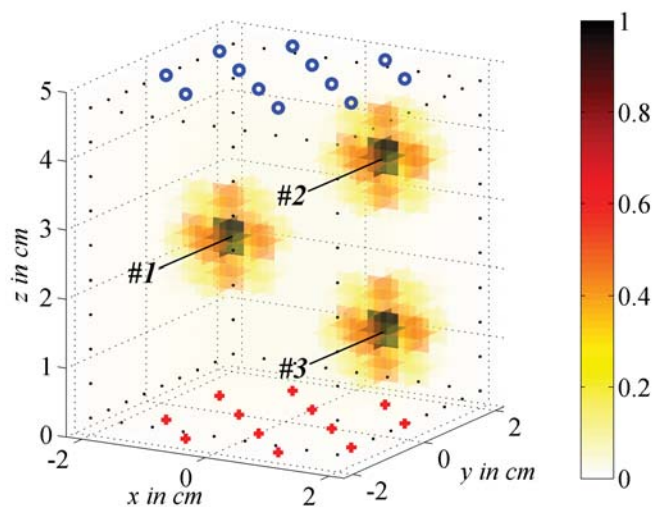


Figure V.5: Numerical phantom used for the reconstructions. The blue circles indicate the detectors, the red crosses indicate the sources and the black dots indicate the contour of the mesh. The marker concentration within the medium is plotted with the hot colour scale

μ_a and the reduced scattering coefficients μ'_s are investigated. The study ranges $-\mu_a \in [0.01, 0.5] \text{ cm}^{-1}$ and $\mu'_s \in [1, 20] \text{ cm}^{-1}$ – should cover most of the practical situations. For the reconstruction purpose, the medium is evenly discretized. The resulting 810 cubic voxels of size $(0.5 \text{ cm})^3$ span a total volume of $4.5 \times 4.5 \times 5 \text{ cm}^3$. The medium is probed by 12 light sources and 12 light detectors, resulting in a set of 144 source-detector pairs. Sources and detectors are both evenly arranged within two circular disks of radius 1.5 cm. The two disks are located 5 cm apart, surrounding the medium in the so-called transmission geometry.

We regard fluorescent markers with lifetime τ in the range $\tau \in [0, 5] \text{ ns}$. The lower bound $\tau = 0 \text{ ns}$ stands for the DOT problem, while the upper bound $\tau = 5 \text{ ns}$ can describe the use of long lifetime markers such as quantum dots (Medintz *et al.*, 2005). The phantom under study contains three tumoural zones where the fluorescent markers concentrate (see figure V.5 for illustration). The three tumours are centred at the positions $\mathbf{r}_1 = [-1.5, 1, 2.25] \text{ cm}$ (tumor #1), $\mathbf{r}_2 = [1, 1, 3.75] \text{ cm}$ (tumor #2) and $\mathbf{r}_3 = [1, 1, 1.25] \text{ cm}$ (tumor #3). To simulate the autofluorescence of the medium as well as the non specificity of the markers, a homogeneous fluorescent background is also considered. The background to tumour ratio is set to 1:40. The present configuration is not easy to deal with for two reasons. First, the tumour #1 is located far away from both source and detector plans, within a zone of poor sensitivity (Kepshire *et al.*, 2007). Second, the tumours #2 and #3 are aligned along the z-axis for which FDOT exhibits low ability to separating two adjacent inclusions (Gao *et al.*, 2002).

V.2.3.2 Noise model

Classically, the noise in optical measurements is assumed to follow a Poisson distribution. Recently, this model has been complexified to take into considerations the specificities of FDOT measurements (Hyde *et al.*, 2007). In this study the number of detected photons is hypothesized to be large enough to neglect any other sources of noise. Furthermore, under this assumption the Poisson distribution can be modelled to good approximation by a Gaussian distribution. Within this framework, any noisy measurement $\tilde{u}(t)$ is given by:

$$\tilde{u}(t) = u(t) + \mathcal{N}\{\mu = 0, \sigma^2 = u(t)\}, \quad (\text{V.44})$$

where $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ denotes for a realization of a Gaussian random variable of mean μ and variance σ^2 . In a companion paper we have shown how noise on a TR signal corrupts its moments (see equation 20 of Ducros *et al.*, 2009a). Using this result we have:

$$m_k[\tilde{u}] = m_k[u] + \mathcal{N}\{\mu = 0, \sigma^2 = m_{2k}[u]\}, \quad (\text{V.45})$$

Consistently with the notations developed in the section V.2.2, the vector $\tilde{\mathbf{u}}[k] = (m_k\{\tilde{u}_1(t)\}, \dots, m_k\{\tilde{u}_I(t)\})^T$ denotes k^{th} order moments of the noisy measurements.

For a measurement $u(t)$ corrupted by a Poisson noise, the standard deviation of the noisy measurement is $\sqrt{u(t)}$. The SNR, expressed in dB, is then $20 \log(u)$, meaning that the value of u fixes the SNR. The larger the measurement u is, the better the SNR. In the following, the SNR is tuned by rescaling the moments with an appropriate constant. The constant is chosen so as to fix the largest moment of order 0 to a desired maximal count of detected photons C_{max} . This mathematical operation is experimentally equivalent to increasing the time of integration until C_{max} photons are collected on one of the detectors. In the present study, C_{max} covers the range $[10^6, 10^{14}]$ photons.

V.2.4 Reconstruction procedure

In this part, we consider the reconstruction of the concentration vector from the moments up to a given order. Let K be highest selected moments order. Let $\tilde{\mathbf{u}}_K = (\tilde{\mathbf{u}}[0], \dots, \tilde{\mathbf{u}}[K])^T$ be the stack of the moments of the measurements up to order K and $\mathbf{W}_K = (\mathbf{W}[0], \dots, \mathbf{W}[K])^T$ be the stack of the moments of the TR weight matrix up to order K . The reconstructed concentration sought from the moments up to order K is noted \mathbf{c}_K .

V.2.4.1 Choice of the algorithm

To benefit from thorough control of the regularization, the choice is made to consider an explicit regularization scheme and thus to minimize the following cost function:

$$\Phi^\alpha(\mathbf{c}) = \|\tilde{\mathbf{u}}_K - \mathbf{W}_K \mathbf{c}\|_{\mathbf{L}}^2 + \alpha \|\mathbf{c}\|^2, \quad (\text{V.46})$$

Here \mathbf{L} is a diagonal matrix chosen to penalize the noisier measurements. Explicitly, the j^{th} diagonal entry of \mathbf{L} is the standard deviation of the j^{th} component of $\tilde{\mathbf{u}}_K$. Advantageously, the choice of this weighted norm results in considering dimensionless moments and resolves the problem of dealing with measurements of different nature.

Let $\mathbf{c}_K(\alpha)$ be the reconstructed concentration using moments up to order K . $\mathbf{c}_K(\alpha)$ is the minimiser of the Tikhonov cost function given by equation V.46. It can be obtained either analytically or by iterative algorithms. Here, the analytical method is preferred since it avoids the problems of convergence and the determination of the stopping criterion. Explicitly, $\mathbf{c}_K(\alpha)$ is given by:

$$\mathbf{c}_K(\alpha) = (\mathbf{W}_K^T \mathbf{L}^T \mathbf{L} \mathbf{W}_K + \alpha \mathbf{I}_N)^{-1} \mathbf{W}_K^T \mathbf{L}^T \tilde{\mathbf{u}}_K \quad (\text{V.47})$$

For conciseness, we note: $\mathbf{c}_K(\alpha) = \mathbf{W}_K^\alpha \mathbf{u}_K$ where the Moore-Penrose pseudo inverse \mathbf{W}_K^α is defined accordingly to equation V.47. Interestingly, \mathbf{W}_K^α can be computed by from the singular value decomposition (SVD) of $\mathbf{L} \mathbf{W}_K$. The SVD consists of writing $\mathbf{L} \mathbf{W}_K$ as $\mathbf{L} \mathbf{W}_K = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T$, where \mathbf{U} and \mathbf{V} are two orthonormal matrices and $\mathbf{\Sigma}$ is a diagonal matrix. Substituting this decomposition in equation V.47, it can be seen that $\mathbf{c}_K(\alpha) = \mathbf{V} \mathbf{\Sigma} (\mathbf{\Sigma}^2 + \alpha \mathbf{I})^{-1} \mathbf{U}^T \tilde{\mathbf{u}}_K$, where \mathbf{I} stands for the identity matrix (see section 2 of Hansen, 1987, for details). In this process, the SVD is known to be a time-consuming step. However, once the SVD has been performed, the computation of equation V.47 for multiple regularization parameters α is almost done on the flight. Indeed, it only requires recomputing the inverse of $\mathbf{\Sigma}^2 + \alpha \mathbf{I}$, which is a straightforward calculation since $\mathbf{\Sigma}^2 + \alpha \mathbf{I}$ is a diagonal matrix.

V.2.4.2 Determination of the regularization parameter

The approach detailed below fixes the regularization parameter from the definition of some acceptable reconstruction variability. To illustrate the philosophy of the proposition, let us consider a very simple example. Let $\tilde{\mathbf{u}}_K^{(1)}$ be a given noisy measurement vector. The concentration vector reconstructed from this noisy measurement is $\tilde{\mathbf{c}}_K^{(1)}(\alpha) = \mathbf{W}_K^\alpha \tilde{\mathbf{u}}_K^{(1)}$. If the experiment is reproduced in the same conditions, then a new noisy measurement vector $\tilde{\mathbf{u}}_K^{(2)}$ is acquired. The resulting reconstructed concentration is now $\tilde{\mathbf{c}}_K^{(2)}(\alpha) = \mathbf{W}_K^\alpha \tilde{\mathbf{u}}_K^{(2)}$. It is reasonable to expect that an appropriate $\alpha = \alpha^*$ can ensure $\tilde{\mathbf{c}}_K^{(1)}(\alpha^*)$ to be close to $\tilde{\mathbf{c}}_K^{(2)}(\alpha^*)$.

To estimate the variability of the reconstructions, we first define the mean reconstruction vector $E[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)]$ and the standard deviation reconstruction vector $\delta[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)]$. Explicitly, from a set of Ω reconstructed concentration vectors, the two quantities are computed according to the two classical non-biased estimators:

$$E[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)] = \frac{1}{\Omega} \sum_{\omega=1}^{\Omega} \mathbf{c}_K^{(\omega)} \quad \text{and:} \quad \delta[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)] = \left(\frac{1}{\Omega-1} \sum_{\omega=1}^{\Omega} \{\tilde{\mathbf{c}}_K^{(\omega)} - E[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)]\}^2 \right)^{1/2}. \quad (\text{V.48})$$

With synthetic experiments, for which the noiseless measurements are available, only the standard deviation has to be calculated. Indeed, the mean reconstruction vector equals the noiseless reconstruction vector $\mathbf{c}_K(\alpha) = \mathbf{W}_K^\alpha \mathbf{u}_K$.

Then, the reconstruction variability \mathcal{V} is defined on the model of equation V.41:

$$\mathcal{V}(\alpha) = \frac{\|\delta[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)]\|}{\|\mathbf{c}_K(\alpha)\|} = \frac{\|\delta[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)]\|}{\|E[\tilde{\mathbf{c}}_K(\alpha)]\|} \quad (\text{V.49})$$

Setting Ω to 50, $\mathcal{V}(\alpha)$ was computed for multiple α 's and it was observed that $\mathcal{V}(\alpha)$ decreases monotonically. For α^* such that $\mathcal{V}(\alpha^*) = 0.1$, the reconstructions exhibit both limited instability and over-smoothing. Therefore, the retained α^* 's are chosen by dichotomy to verify $\mathcal{V}(\alpha^*) = 0.1$.

It can be noted that the proposed procedure for choosing α differs from the so-called Miller criterion Miller (1970). The Miller criterion sets α as $\alpha^* = \epsilon^2/E^2$, where ϵ stands for the upper bounds of $\|\mathbf{u} - \mathbf{W}\mathbf{c}\|^2$ and E for the upper bound of $\|\mathbf{c}\|^2$. Here the constraint is put on the variability of the reconstruction and not on the smoothness of the reconstruction that is *a priori* unknown in experimental scenarios.

V.2.5 Results and discussion

An example of the 3-D concentration reconstructions performed from moments up to different orders (for different K) is presented on figure V.6. In this illustration, μ_a is set to 0.1 cm^{-1} , μ'_s to 10 cm^{-1} , τ to 0 ns and C_{max} to 10^{14} photons. The aforementioned optical properties are commonly encountered in FDOT problems; they are notably in agreement with *in vivo* values of breast tissue (Cheong *et al.*, 1990).

From this first reconstruction example, it can be seen how the use of higher order moments improve the reconstruction quality. Using only the 0th order moments – the m_0 's in short – results in a poor separability of tumour #2 and #3. Now let us compare the cases $K = 0$ and $K = 1$. When the m_1 's are added to the m_0 's, the presence of tumour #1 is exhibited. In parallel, a better separation of the tumours #2 and #3 is observed. The detectability of tumour #1 as well as the separability between tumour #2 and #3 are further enhanced when the m_2 's are adjoined to

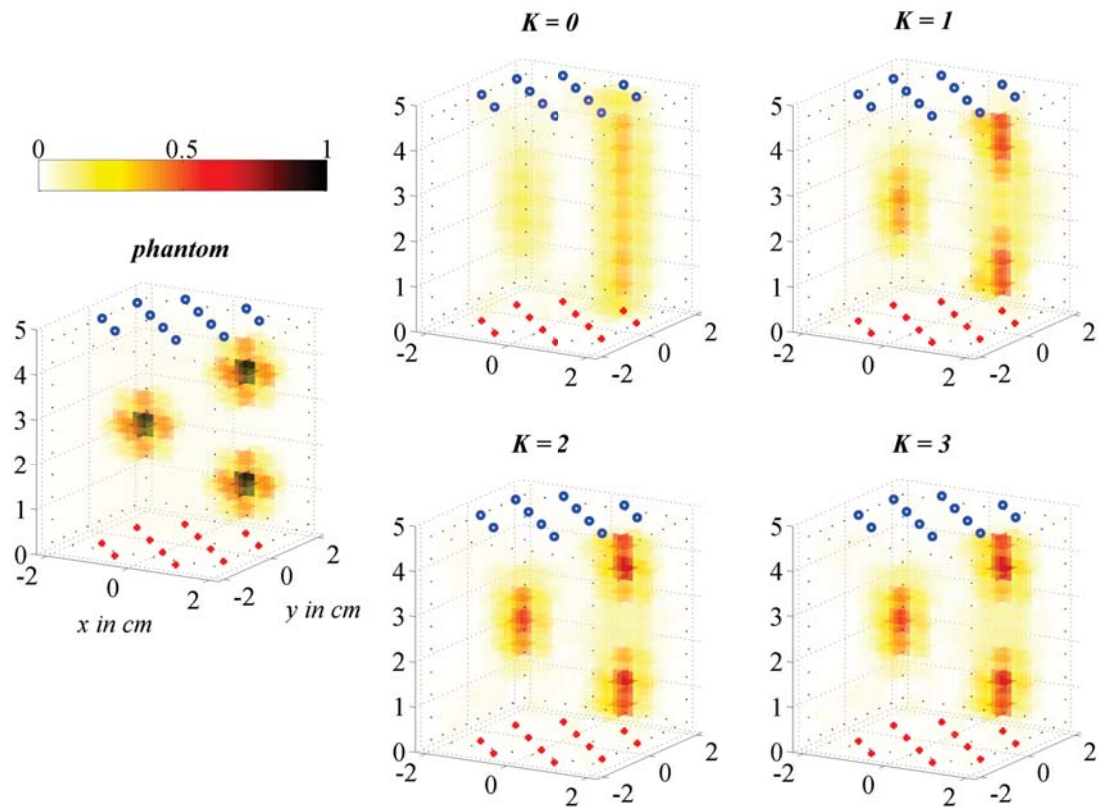


Figure V.6: 3-D reconstructions from moments up to order K of 0, 1, 2 and 3 (right) to be compared to the phantom (left). Here, $\mu_a = 0.1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 10 \text{ cm}^{-1}$ and $C_{max} = 10^{14}$ photons.

the m_0 's and the m_1 's (consider the case $K = 2$). However, the difference between the reconstruction for $K = 2$ and $K = 3$ can hardly be told. In this example, it can be concluded that higher order moments provide extra information in terms of reconstruction quality up to order 2.

V.2.5.1 Influence of the signal-to-noise ratio

On figure V.7, reconstructed concentration profiles along the z -axis are depicted for 3 maximum numbers of detected photons. The profiles through tumour #1 and through tumour #2 and #3 are represented for $C_{max} = 10^{14}$ photons, $C_{max} = 10^{10}$ photons, and $C_{max} = 10^6$ photons.

We have identified the number of detected photons – equivalently the SNR – to be the most critical parameter in terms of reconstruction quality. As shown on the reconstruction profiles of figure V.7, the benefit of using higher order can vary from very significant to null depending on the number of photons that can be detected. When $C_{max} = 10^6$ photons, no benefit in using higher order moments was observed

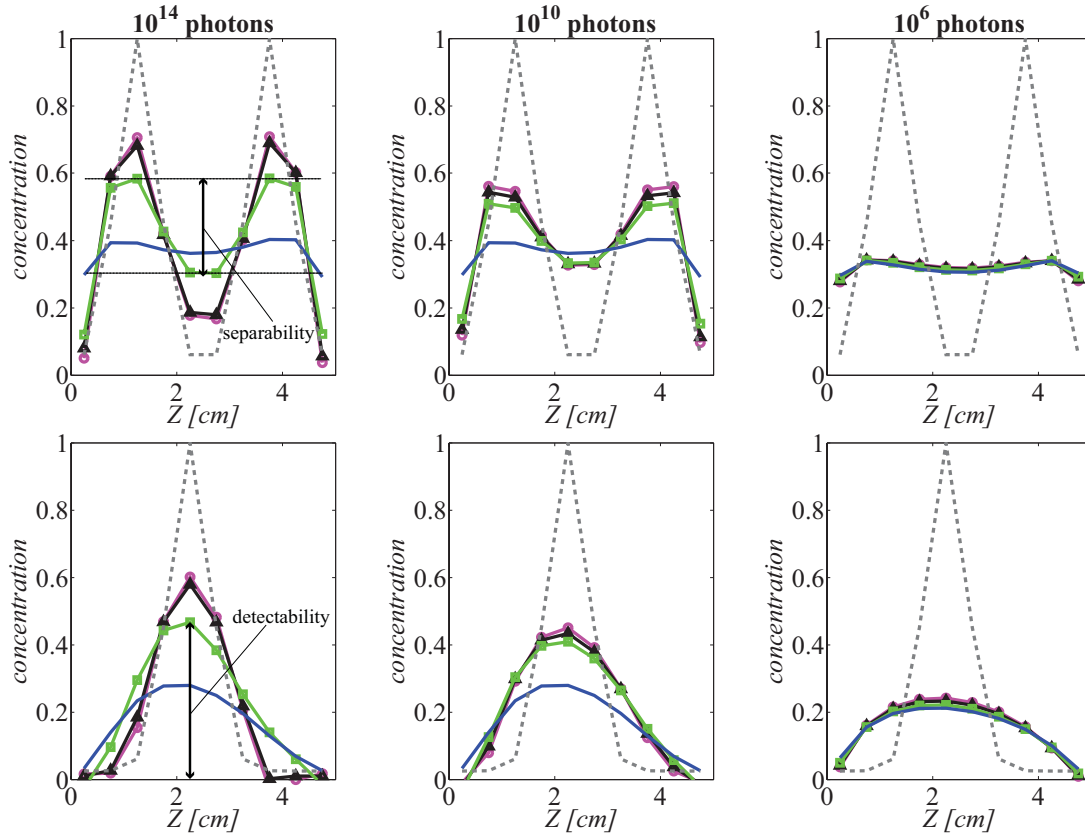


Figure V.7: Reconstruction profiles along the z -axis, through tumor #2 and #3 (first row) and through tumor #3 (second row). The dashed lines indicate the ground truth concentration profiles. In the first column C_{max} is set to 10^{14} , in the second to 10^{10} and in the third to 10^6 . Moments are used up to order 0 (blue solid line), 1 (green marked with \square), 2 (black marked with \triangle) and 3 (magenta marked with \circ). Here, $\mu_a = 0.1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 10 \text{ cm}^{-1}$.

whatever the optical properties of the medium and the fluorescence lifetime. Benefits of using higher order only appears for C_{max} larger 10^8 detected photons. Experimentally speaking this conclusion is of the highest importance since such level of detection may hardly be reached.

V.2.5.2 Influence of the optical properties of the medium

In this part we assess the influence of the optical properties on the reconstruction quality. In terms of optical properties, we have previously identified the wave number $\gamma^* = (3\mu_a\mu'_s)^{1/2}$ to be the driving parameter when the lifetime is zero (refer to Part I). Hence, the reconstruction quality for a varying γ^* is evaluated. Small γ^* represent low absorbing and diffusing media while large γ^* represent highly absorbing and diffusing media. The smallest γ^* is obtained with $\mu_a = 0.01 \text{ cm}^{-1}$ and $\mu'_s = 1 \text{ cm}^{-1}$. The largest γ^* is obtained with $\mu_a = 0.5 \text{ cm}^{-1}$ and $\mu'_s = 20 \text{ cm}^{-1}$.

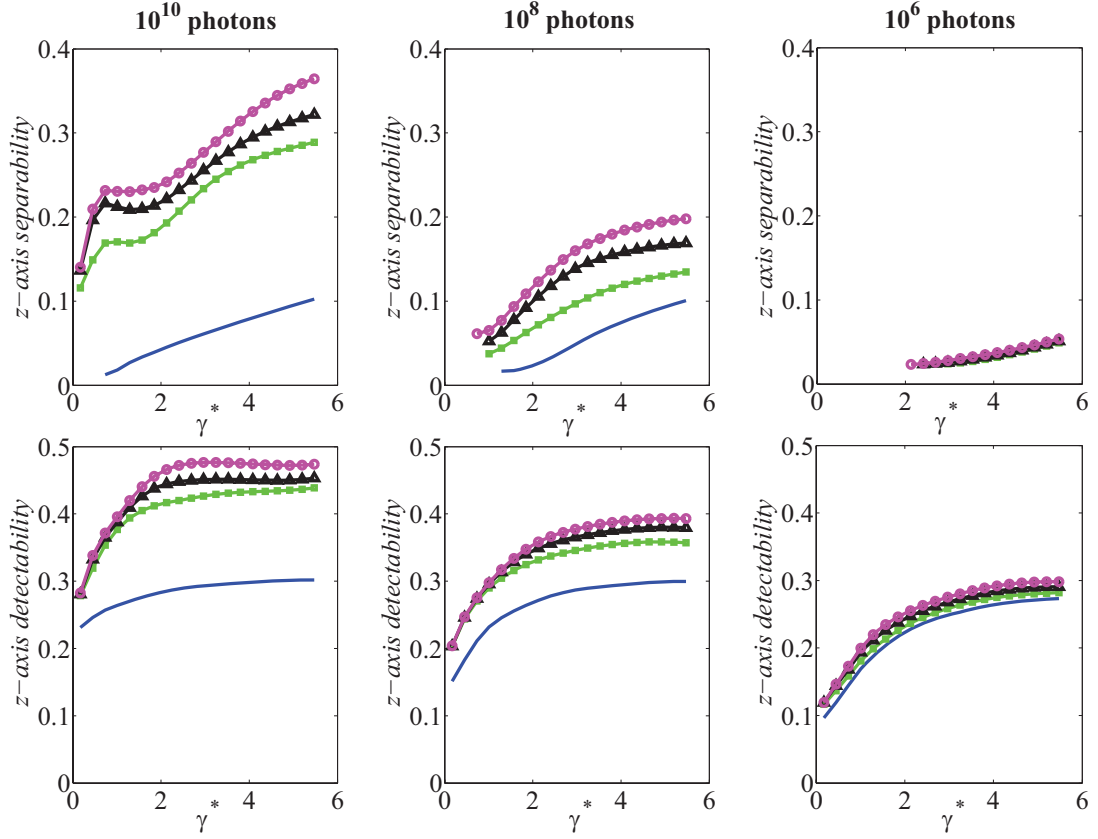


Figure V.8: Sensitivity and separability along the z -axis for varying optical properties. In the first column C_{max} is set to 10^{10} , in the second to 10^8 and in the third to 10^6 . Moments are used up to order 0 (blue solid line), 1 (green marked with \square), 2 (black marked with \triangle) and 3 (magenta marked with \circ).

To summarize the reconstruction quality for different wave numbers γ^* , we focus on the z -axis separability and detectability. The z -axis separability is the ability to separate two tumours along the z -axis. It has been calculated from the reconstructed concentrations of tumour # 2 and #3. The z -axis separability is defined as the difference between the peak and valley reconstructed concentrations as specified on figure V.7. The z -axis detectability is defined as the reconstructed concentration of the tumour #1. On figure V.8, the z -axis separability and detectability are plotted with respect to γ^* for three maximum numbers of detected photons.

It can be seen that the parameter γ^* impacts the reconstruction quality as predicted. For a given SNR, the z -axis separation and detection are better within a medium of large γ^* than within a medium of small γ^* .

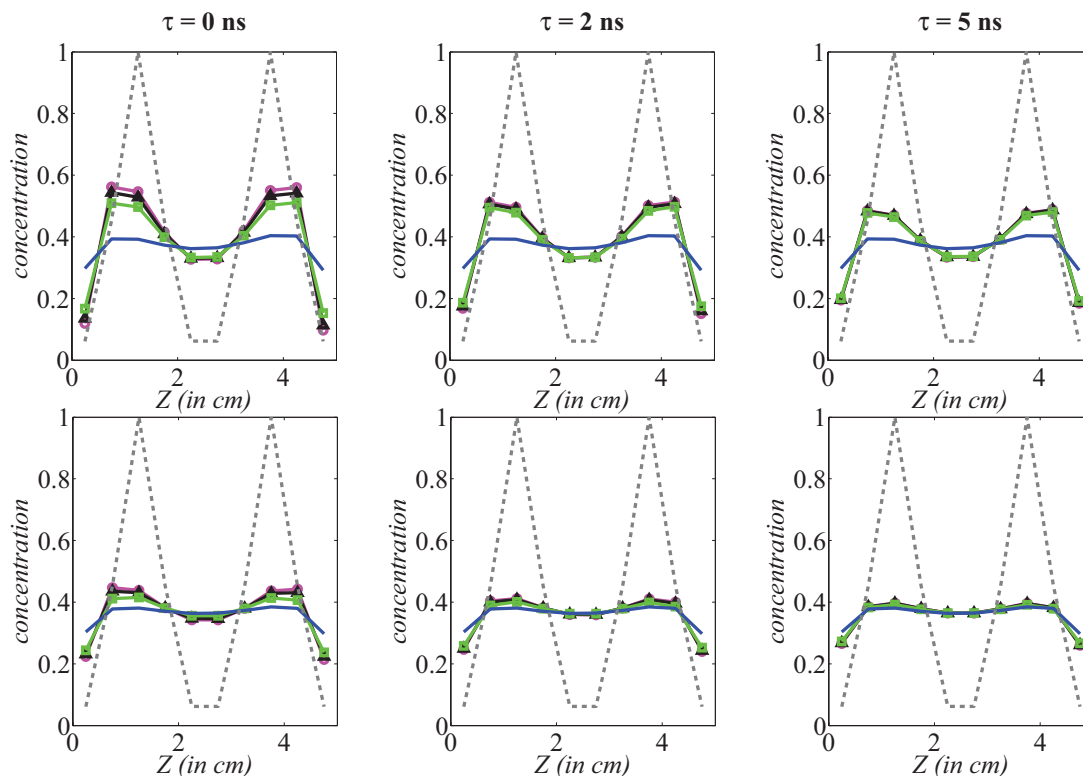


Figure V.9: Reconstruction profiles along the z -axis, through tumour #2 and #3, for three fluorescence lifetimes. The dashed line indicate the ground truth concentration profile. In the first column $\tau = 0$ ns, in the second $\tau = 2$ ns, and in the $\tau = 5$ ns. C_{max} is set to 10^{10} (top row) and to 10^8 (bottom row). Here again, $\mu_a = 0.1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 10 \text{ cm}^{-1}$. Moments are used up to order 0 (blue solid line), 1 (green marked with \square), 2 (black marked with \triangle) and 3 (magenta marked with \circ).

V.2.5.3 Influence of the fluorescence lifetime of the markers

In this last part, the influence of the fluorescence lifetime with respect to the reconstruction quality is evaluated. We have predicted the benefit of using higher order moments to be decreasing when increasing fluorescence lifetimes are considered. To verify this prediction, reconstructions profiles along tumour #2 and #3 are plotted on figure V.9 for the three cases $\tau = 0$ ns, $\tau = 2$ ns, and $\tau = 5$ ns (left, middle, and right columns). The maximum number of detected photons has been set to $C_{max} = 10^{10}$ and $C_{max} = 10^8$ (top and bottom rows).

The degrading effect of the lifetime is observed on reconstructions for which C_{max} is set to 10^8 photons. Indeed, it can be observed on the bottom row of figure V.9 that the reconstruction can be improved by addition of the m_1 's when $\tau = 0$ ns while the benefit provided by the m_1 's is severely limited when τ is set to 5 ns. Moreover, we have verified (results not shown) that the degradation due to the lifetime is amplified for media with large mean speed of detected photons $v^* = 2c(\mu_a)^{1/2}/(3n\mu'_s)^{1/2}$, c being the celerity. These two points are in agreement with the predictions of the first paper

of this series. However, when $C_{max} = 10^{10}$ photons, the quality of the reconstructions remains about the same, even for a lifetime as long as 5 ns photons.

To understand these observations, let us get back to the first part of this work in which it was observed that the fluorescence first order moment consists of a desirable marker dependent component and an undesirable marker free component. The marker free component was shown to get larger and larger for increasing fluorescence lifetime. Therefore, when the fluorescence lifetime is too large, the marker free component overwhelms the marker dependent component. This explains why the reconstruction quality decreases with increasing fluorescence lifetime. Nevertheless, the marker dependent component may remain significant with respect to the measurement signal – even if it is much lower than the marker free one – provided that the measurement can be performed accurately enough. It can be thought the accuracy of the measurement is large enough for $C_{max} = 10^{10}$ photons to avoid the degrading effects of the marker lifetime.

V.2.6 Conclusion

In this paper, 3-D reconstructions of the markers concentration are performed from the moments of synthetic measurements up to different orders. The reconstruction methodology we used is based on the classical Tikhonov regularization implemented via SVD, together with an original procedure for choosing the regularization parameter. This methodology guarantees the reconstructions to be rigorously comparable and may be profitable in other contexts.

The main result of the present study is to show that higher order moments are only beneficial when the SNR of the measurements is large enough. Specifically, we observe that higher order moments start being profitable when more than 10^8 photons can be detected. Below this limit, the higher order moments do not improve the reconstruction quality. Therefore, using only the 0th order moments is sufficient. This result is not surprising in the sense that the higher order moments were previously identified to be strongly correlated and corrupted by noise in the first part of this work. However, the value of the limit is surprisingly high and can be hardly reached in some experimental situations. As far as DOT is concerned, the 10^8 photons limit can be reached with tractable integration times provided that the medium is not too thick and/or absorbing. However, as far as FDOT is concerned, the number of detected photons is much lower due to losses related with the photons conversion (quantum yield) and the small absorption cross section of the fluorescence markers. Typically, the fluorescence signals are about 10^4 times smaller than their diffuse counterparts.

The optical properties of the medium and the fluorescence lifetime of the marker

are found to have a much lower impact on the reconstruction quality. However, this confirms the conclusions of the first part concerning the influence of the parameter k^* when the lifetime is zero and of the parameters v^* when the lifetimes is non-zero.

More conclusively, the moment method turns out to be dramatically limited by the presence of intrinsic photon noise on the time-resolved measurements. This drawback could prevent its application to FDOT for which the number of detected photons – and thus the SNR – is quite low. Alternative features such as Laplace transform (Gao *et al.*, 2006), full width at half maximum, peak value, time at peak value (Riley *et al.*, 2007) or number of photons within time windows (Grosenick *et al.*, 2005) have been proposed. Further comparative studies still have to be engaged to determine if such features could overcome the limitations identified in this study.

V.3 Conclusion du chapitre

Ce chapitre a été consacré à la mise à plat de l’approche fondée sur les moments temporels des mesures, afin de comparer ses performances à celles de la modalité continue. Nous nous sommes également efforcés à délimiter le domaine d’intérêt de cette approche. Au cours de cette étude, où nous nous sommes placés en milieu infini, le problème a été traité en deux temps.

Tout d’abord, un certain nombre de formules a pu être généralisé. Une nouvelle expression analytique des moments, valide quel qu’en soit l’ordre, a été introduite en milieu infini. Notons que cette formule est aisément généralisable à des milieux simples (semi-infinis, parallélépipédiques) par la méthode, classique dans le domaine, des sources images (Kienle, 2005). Nous avons utilisé cette expression, fonction de la position de la source et du détecteur ainsi que des propriétés optiques du milieu, pour montrer que les moments étaient fortement corrélés. Nous avons également généralisé l’expression de la variance des moments quel que soit leur ordre (cette formule est valable indépendamment de la géométrie) et démontré que le rapport signal sur bruit des moments décroissait avec l’ordre. Nous avons introduit la vitesse moyenne des photons et montré que sa valeur influait sur la corrélation des moments. Plus cette vitesse est faible, moins les moments sont corrélés. Il en va de même pour le temps de vie de fluorescence : plus sa valeur est faible, moins les moments sont corrélés.

Dans un second temps, nous avons utilisé les expressions précédentes pour construire des moments synthétiques à partir desquels nous avons effectué des reconstructions, sources et détecteurs situés de part et d’autre du milieu, selon la configuration dite en transmission. Ces reconstructions sont le résultat de l’inversion d’un problème linéaire où l’inconnue est la concentration en marqueurs dans les voxels discrétisant le milieu. Dans ce cadre, nous avons mis en place une procédure de recons-

truction spécifique permettant la comparaison de reconstructions effectuées à partir de plus ou moins de données de différentes natures, ici des moments de différents ordres. Cette procédure de reconstruction sera réutilisée au chapitre VI. Le principal résultat de cette étude a été de montrer que l'intérêt des moments d'ordre 1 et plus dépendait très fortement du nombre de photons détectés, et donc du rapport signal sur bruit. La limite des 10^8 photons peut être considérée comme une limite basse en deçà de laquelle seuls les moments d'ordre 0 sont porteurs d'information. Nous avons également confirmé que la vitesse moyenne des photons détectés ainsi que le temps de vie de fluorescence modulaient l'apport des moments d'ordre supérieur en FDOT.

Le résultat principal, et le plus surprenant, de ce chapitre est sans doute la forte quantité de signal – ou de façon équivalente le faible niveau de bruit – requise pour que les moments d'ordre 1 et plus bénéficient à la reconstruction. Ceci constitue une limitation certaine qui nous amène vers le chapitre suivant où l'information temporelle est exploitée différemment.

Chapitre

VI

Reconstruire à partir d'une transformée en ondelettes

Sommaire

VI.1 Transformée en ondelettes de Haar	132
VI.1.1 Introduction	133
VI.1.2 A general framework for the FDOT forward model	136
VI.1.3 Temporal wavelet transform	141
VI.1.4 Solution of the inverse problem	143
VI.1.5 Numerical simulations	145
VI.1.6 Results	149
VI.1.7 Discussion	156
VI.1.8 Conclusion	158
VI.2 B-Splines exponentielles	159
VI.3 Conclusion du chapitre	164

Chapitre VI

EN ÉTUDIANT l'approche fondée sur l'exploitation des moments des mesures temporelles, nous nous sommes aperçus que cette méthode était sévèrement limitée par le bruit photonique. En effet, elle permet seulement de tirer profit de l'information temporelle lorsque le nombre de photons détectés dépasse cent millions, ce que nous expliquons par une forte corrélation des moments aux différents ordres. Pour être atteinte en pratique, la barre des cent millions de photons nécessiterait des temps d'acquisition importants, si importants qu'ils pourraient restreindre le champ des applications visées. Pour exploiter l'information temporelle contenues dans des signaux davantage bruités – mais ayant nécessité des temps d'acquisition plus faibles, le recours à des signatures alternatives aux moments apparaît naturel. Se tournant vers la littérature, nous nous apercevons que différents types de signatures *ad hoc* ont déjà été étudiés par ailleurs. Nous les regroupons ici en deux catégories : les signatures globales et les signatures localisées. Les signatures *globales* sont issues de transformations appliquées sur l'ensemble du support temporel des mesures. C'est par exemple le cas des moments. Les signatures *localisées* s'intéressent à un support temporel restreint des mesures résolues en temps. C'est par exemple le cas du temps au maximum ou encore d'un nombre de photons dans une fenêtre temporelle donnée. Certaines études récentes tendent à montrer que les signatures *localisées* sont les plus performantes (Riley *et al.*, 2007, entre autres).

Dans ce chapitre, nous envisageons un type de signature localisée original qui se base sur la transformée en ondelettes des mesures, transformée dont les propriétés mathématiques ont été largement discutées au cours des vingt dernières années.

La première partie de ce chapitre est consacrée à l'étude d'un nouveau type de signatures localisées basé sur la transformée en *ondelettes de Haar* des mesures à différentes échelles. Cette étude va très prochainement être soumise à la revue *IEEE Transactions on Medical Imaging*.

Dans une seconde partie, nous introduisons une transformée en ondelettes que nous estimons davantage adaptée aux spécificités du problème : la transformée en *ondelettes exponentielles*. Ces travaux ont été présentés à Boston lors de la conférence

IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (Ducros *et al.*, 2009d).

Ces travaux ont été conduits en collaboration étroite avec le *Biomedical Imaging Group*^a (Prof. Michael Unser), grâce au support financier de la région Rhône-Alpes qui m'a permis de séjourner six mois dans cette équipe.

VI.1 Transformée en ondelettes de Haar

Cette partie est pour nous l'occasion de prendre un peu de hauteur par rapport au problème et de revisiter certaines notions. La formulation du problème direct a été revue de façon à mettre en évidence les différents modèles physiques impliqués en FDOT ainsi que leur dépendance. Cette nouvelle interprétation permet de clarifier les approximations effectuées, et donc, dans le même temps, son niveau de généralité. Le concept de signatures temporelles a également été réinterprété comme la projection des mesures sur certaines fonctions de base. Ceci nous amène à considérer une transformation en ondelettes, outil connu pour ses qualités de compression de l'information mais n'ayant pas été utilisé dans ce cadre jusqu'alors. Afin de tester les performances de cette approche, nous avons implémenté un modèle direct résolu en temps, en milieu infini. Celui-ci fournit, dans des temps de calcul de l'ordre de la seconde, des jeux de mesures temporelles synthétiques sur lesquels sont appliquées des transformées en ondelettes à différentes échelles et à partir desquels les moments temporels sont également calculés. Nous réalisons alors des reconstructions selon la méthode décrite dans la seconde partie du chapitre précédent, puis les comparons.

Abstract

In the context of fluorescence diffuse optical tomography, determining the optimal way to exploit the time-resolved information has been receiving much attention recently. Among the different *features* of the time-resolved signals that have been introduced, the temporal moments have been the most extensively studied one. However this approach is severely limited in the presence of noise. The contribution of this paper is twofold. First, we provide a general formulation of the time-resolved forward model that is able to encompass any of the available light propagation models. Second and more importantly, we revisit the notion of feature, which leads us to propose a novel approach based on the wavelet transform of the measurements. A comparative study between reconstructions obtained from the proposed wavelet-based approach and the reference temporal moments is provided. Reconstructions are performed

^aLe « BIG » partie de l'école polytechnique fédérale de Lausanne. Pour plus d'information concernant les activités de ce laboratoire, il est possible de consulter son site web : <http://bigwww.epfl.ch/>.

from synthetic measurements assuming Poisson noise statistics. The reconstruction scheme, which belongs to the Tikhonov framework, is associated with a procedure for selecting the regularization parameter that we previously designed to obtain fairly comparable reconstructions. In this context, the wavelet approach is shown to be superior to the moment-based one, both in terms of the sensitivity and contrast of reconstructions.

VI.1.1 Introduction

Imaging techniques operating in the near-infrared region (NIR) benefit mainly from low tissue absorption. At NIR wavelength photons can propagate over several centimeters within biological tissues and can thus be used to localize the position of an heterogeneity (Yodh et Chance, 1995). By employing a setup comprising a set of external light sources and a set of external light detectors, the optical structure of the inner tissue structure can be estimated, by applying the principles of tomography. This property is exploited in diffuse optical tomography (DOT), which provides three-dimensional (3-D) maps of the absorption or scattering coefficients (Boas *et al.*, 2001 ; Gibson *et al.*, 2005). The development of new NIR fluorescent markers such as Fluorophore Indocyanine Green (ICG) and Green Fluorescent Protein (GFP) in the recent past has led to a novel imaging technique, called fluorescence DOT (FDOT) or also fluorescence molecular tomography (FMT), which is capable of determining the 3-D local concentrations of fluorescent particles (Paithankar *et al.*, 1997 ; Ntziachristos *et al.*, 2002 ; Hervé *et al.*, 2007a). These new markers tag specific proteins and function as *molecular probes*. Another variety of markers called *active probes* exhibit fluorescence only in the vicinity of an associated protein (Bremer *et al.*, 2003). Yet another promising class of tagging approaches is based on quantum dots (Medintz *et al.*, 2005). Monitoring such markers *in vivo* can potentially give rise to significant information about the functional aspects. In this context, FDOT can play a significant role in small-animal imaging and in drug discovery/delivery. The clinical applications, however, require advances in the improvement of the resolution of thick tissues.

The tradition DOT approaches can be broadly classified into three groups: (i) continuous wave (CW), (ii) frequency domain (FD), and (iii) time-resolved (TR) techniques. These three approaches differ in the modes of excitation and detection. More specifically, CW-FDOT is based on the measurement of the attenuation of a steady state excitation light (Ntziachristos et Weissleder, 2001 ; Roy *et al.*, 2003 ; Graves *et al.*, 2003 ; Koenig *et al.*, 2008). Frequency-domain FDOT is based on the measurement of the phase and demodulation of an amplitude-modulated excitation (Yu *et al.*, 2003). TR FDOT is based on the temporal measurement of the distortion

of an excitation light pulse (Selb *et al.*, 2007 ; Wu *et al.*, 1997 ; Liebert *et al.*, 2004 ; Lam *et al.*, 2005 ; Gao *et al.*, 2006 ; Laidevant *et al.*, 2007 ; Riley *et al.*, 2007). On the one hand, the CW and FD approaches are inexpensive and easy to develop. TR FDOT, on the other hand, is more costly and requires careful handling. It, however, allows to separate absorption and diffusion (Arridge et Lionheart, 1998), to derive fluorescence lifetime (Kumar *et al.*, 2008a) and to better reconstruct deeply-embedded markers (Selb *et al.*, 2007). FD FDOT, unlike CW-FDOT, also offers this possibilities. However, in practice, the FD measurements can only be performed for few modulation frequencies. Thus, the information content of the TR measurements, which contains any frequency, is richer than the FD measurements one.

An important aspect is to know how to select useful information contained in the TR-FDOT signal. This issue is more commonly known as the problem of selecting *data features* or *data types*. The initial approaches focused on early-arriving photons of temporal signals (Wu *et al.*, 1997). This approach, however, suffers from low signal-to-noise ratio (SNR) and provides poor depth resolution. A more recent trend has been to exploit the global features of time-resolved signals (Schweiger et Arridge, 1999 ; Liebert *et al.*, 2004 ; Lam *et al.*, 2005 ; Gao *et al.*, 2006 ; Laidevant *et al.*, 2007). Specifically, the Laplace transform of the TR signals (Gao *et al.*, 2006) and above all the temporal moments of the fluorescence signals have been intensively studied and employed (Liebert *et al.*, 2004 ; Lam *et al.*, 2005 ; Laidevant *et al.*, 2007 ; Ducros *et al.*, 2009a,b). The moment approach is of particular interest since it allows for a physical interpretation of the features, in terms of the number of photons and their time of flight, and can be easily calculated (Arridge *et al.*, 1995). The moments approach is the most studied one and is therefore often recognized as the gold standard. In contrast with the moment approach, local features have also been proposed, with particular attention on photon counts within time windows (Grosenick *et al.*, 1999, 2005) as well as on the peak photon value and the peak time (Riley *et al.*, 2007).

Although many data features have been introduced and are used in practical applications, few studies have compared their performances. The first contributions in this direction are by Gao *et al.* (2002) and Lam *et al.* (2005), who provided comparisons of moments up to order 3. Grosenick *et al.* (1999) have also compared reconstructions from photon counts within different time windows in the context of TR-DOT. More recently, Riley *et al.* (2007) showed that local features are superior to moments in terms of noise robustness. Unfortunately, the comparison of reconstructions from different data features is often biased by the necessary regularization of the inverse problem. Recently, we have designed a reconstruction procedure specifically dedicated to overcome the previously mentioned issue (Ducros *et al.*, 2009b). Using this reconstruction procedure with moments of different orders, it has been shown that the domain of interest of the moment approach is mainly determined by the level of noise corrupting the measurement, which in turn is directly subject to the number

of detected photons. If the number of detected photons exceeds 10^8 , the moments approach offers superior performance. Below this threshold, the moment-based reconstruction quality is severely limited by noise. Therefore, more robust features are desirable in this regime.

In this paper, we introduce a new kind of localized analysis based on the wavelet decomposition of the TR-FDOT signal. The success of wavelet algorithms for a large number of applications in biomedical imaging mainly lies in the multi-resolution capabilities and the ease with which regularization criteria can be incorporated (Unser et al. 1996). Surprisingly, wavelets have not been fully exploited for DOT/FDOT. The prominent works in this direction are that of Zhu *et al.* (1997, 1998), who demonstrated a reduction in the computational costs for the same reconstruction quality, and Kanmani *et al.* (2006) and Frassati *et al.* (2007), who employed wavelets in the forward problem of DOT and FDOT, respectively. In this paper, the wavelet approach is deployed for the TR signals in the time domain; i.e., primarily as a tool to aid in the choice of the data features. We evaluate, in terms of reconstructions quality, the benefit of the proposed wavelet-based approach and provide a comparative study that shows its advantage over the temporal moments.

The rest of the paper is organized as follows. In section VI.1.2, we revisit the forward model of FDOT by paying particular attention to its physical aspects. All the underlying models involved in the forward model are identified and thoroughly detailed. As a result it can be easily seen which model must be adjusted to reach a desired accuracy. The proposed forward model is also fully quantitative in the sense that all the physical constants involved in any model are stated explicitly. This new formulation may provide insights into the understanding of the nature of FDOT measurements. In section VI.1.3, we introduce a general formalism that describes the notion of a data feature/type. The wavelet decomposition fits naturally in this formalism. In section VI.1.5, we present a simulated study of the reconstruction algorithm. This study comprises the description of the chosen phantom, the noise model, the implementation of the forward model and wavelet transform, and the reconstruction procedure. In section VI.1.6, we present the results of the numerical simulations for some specific reconstructions. Quantitative criteria are defined to facilitate a fair comparison of the different reconstructions. The influence of the number of detected photons is also evaluated.

VI.1.1.1 Notations

We consider real-valued continuously-defined functions $f(t)$, $t \in \mathbb{R}$. The time domain convolution of the two functions f and g is written $f *_t g$ and is defined as $(f *_t g)(t) =$

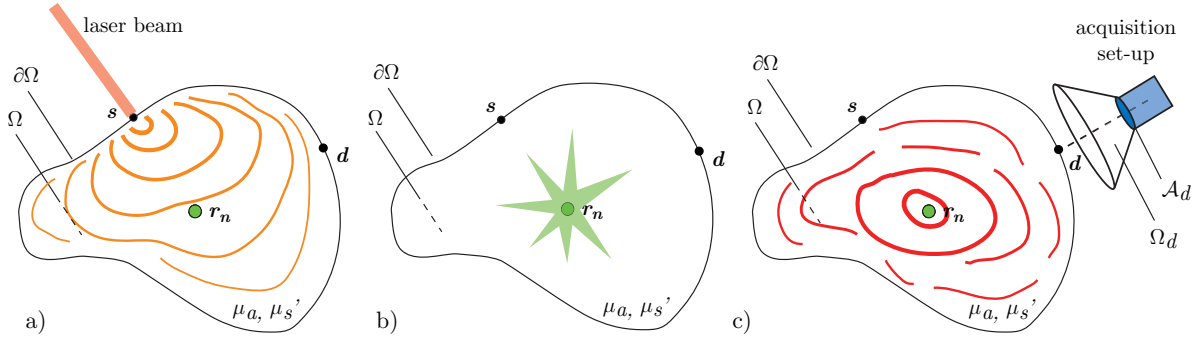


Figure VI.1: The mechanism of diffusion in FDOT. a) *Excitation:* The light emitted by the source at the point s propagates through the medium; b) *Fluorescence:* the fluorescent marker absorbs a fraction of the excitation light and then emits light at a higher wavelength; c) *Emission:* The light emitted by the fluorescent marker propagates through the medium; the fluorescent marker thus acts as a secondary source.

$\int_{-\infty}^{+\infty} f(\tau)g(t-\tau) d\tau$. The Fourier transform of $f(t)$ is denoted by $\hat{f}(\omega)$ and is defined as $\hat{f}(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \exp(-j\omega t) dt$, j being the square root of -1 .

Matrices are denoted in upper-case bold letters while vectors are marked with lower-case bold letters. Vectors are seen as column-matrices: $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$. The notation $\|\cdot\|$ denotes the discrete ℓ_2 norm defined by $\|\mathbf{x}\| = (\mathbf{x}^T \mathbf{x})^{1/2}$. The weighted ℓ_2 norm induced by the positive-definite matrix \mathbf{Q} is denoted as $\|\mathbf{x}\|_{\mathbf{Q}} = (\mathbf{x}^T \mathbf{Q} \mathbf{x})^{1/2}$.

VI.1.2 A general framework for the FDOT forward model

Consider an absorbing and diffusing medium Ω that embeds fluorescence markers. Let $\partial\Omega$ be the boundary of Ω . FDOT consists in exciting the medium at position $s \in \partial\Omega$ with a laser beam and exploiting the fluorescence light measured at position $d \in \partial\Omega$ by the acquisition set-up. As shown in figure VI.1, the underlying principle of FDOT can be explained by a three-step process. It involves light propagation at excitation wavelength λ_x , fluorescence of the markers, and propagation at fluorescence wavelength λ_f .

The goal of this section is to provide a formulation of the forward model. First, we describe in a general setting the different *physical models* involved in the measurement of a fluorescence signal and explain how they interact with each other. We emphasize the generality of the formalism. Second, we derive the *analytical expression* for the fluorescence emitted by a distribution of fluorescent markers, with sources and detectors placed on the boundary. Third, considering a specific configuration of sources and detectors, we propose a *matrix formalism* for the forward model by discretizing the medium.

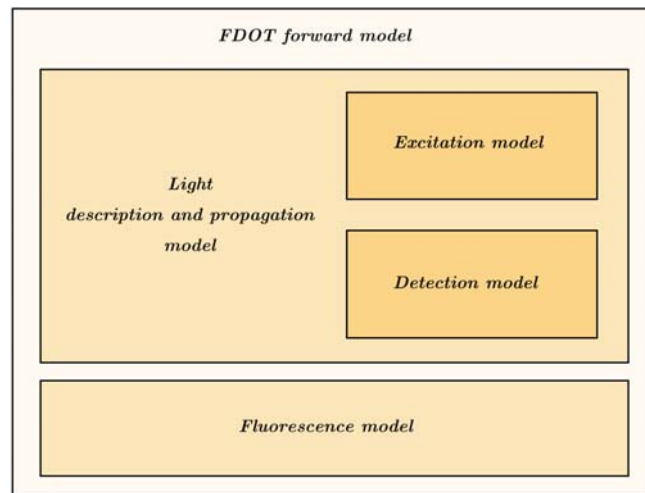


Figure VI.2: Schematic of the nesting of models in FDOT. The excitation and detection models are closely linked to the propagation model. These three models, however, are independent of the fluorescence model.

VI.1.2.1 Underlying physical models

The building of the forward model in FDOT lies on the coupling of different models, with each having a certain level of accuracy. As a result, a large variety of FDOT forward models are described in the literature and it is sometimes difficult to identify the implicit underlying assumptions. In the following description, we aim at categorizing the different models involved in a FDOT forward model and at providing a general framework that can encompass the variety of previously proposed descriptions.

Broadly, the forward model in FDOT can be conceptualized as the coupling of four models: the light propagation model, the excitation model, the fluorescence model and the detection model, as depicted in figure VI.2. Among these, the propagation model plays a significant role since it sets the level of accuracy of the forward model.

Propagation Light propagation within biological tissues is strongly dominated by absorption and scattering of light. Such specimen are *turbid*, and different models for light propagation in such media have been developed. Among them, the deterministic propagation models are obtained by solving partial differential equations (see secs. II.D-F of Ishimaru, 1977, for an overview of the different models). Let \mathcal{P} be the propagation operator acting on $I(\mathbf{r}, t)$ the quantity describing light at position $\mathbf{r} \in \Omega$ and time t . Note that depending on the retained propagation model the quantity I has different meanings and designations. Here, for generality, I can denote any of them and is referred to as the *light descriptor*. Taking into account the mechanism

of fluorescence described in figure VI.1 leads to

$$\mathcal{P}_x I_x(\mathbf{r}, t) = S_x(\mathbf{r}, t), \text{ and} \quad (\text{VI.1a})$$

$$\mathcal{P}_f I_f(\mathbf{r}, t) = S_f(\mathbf{r}, t), \quad (\text{VI.1b})$$

where \mathcal{P}_x and \mathcal{P}_f denote the light propagation operators at wavelengths λ_x (in nm) and λ_f (in nm), respectively. In the same way, I_x and I_f denote the light descriptors at wavelengths λ_x and λ_f and S_x and S_f denote the sources densities at wavelengths λ_x and λ_f . Equation VI.1a describes the propagation of light at wavelength λ_x due to the presence of the excitation source density S_x whereas equation VI.1b describes the propagation of light at wavelength λ_f due to the presence of the fluorescence source density S_f . Note that the present formulation can accommodate any type of boundary conditions (refer to Ishimaru (1977) and Haskell *et al.* (1994) for details on the treatment of boundaries).

In FDOT, the light propagation is often assumed to follow the diffusion equation. There are also more general models, such as the telegraph equation (Soloviev et Krasnosselskaia, 2006) or the most accurate radiative transfer equation (RTE) (Klose *et al.*, 2002). In the RTE, we use I to denote the luminance ($\text{photons.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}.\text{sr}^{-1}$) and S_x and S_f to denote the source terms, which have units of $\text{photons.s}^{-1}.\text{cm}^{-3}.\text{sr}^{-1}$. When the diffusion equation is used, I stands for the photon density ($\text{photons.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$) and the source terms S_x and S_f have units of $\text{photons.s}^{-1}.\text{cm}^{-3}$. The rigorous definitions of the luminance and photon density can be found in Section II.C of (Ishimaru, 1977). Regardless of the propagation model, the propagation operators \mathcal{P}_x and \mathcal{P}_f have units of cm^{-1} .

Excitation The excitation model describes the interaction between the collimated excitation laser beam and the diffusing medium. Specifically, the excitation model consists in choosing the appropriate expression for the source term S_x . Depending on the level of accuracy of the propagation model, different cases can be considered. If the RTE is used, the directivity of light can be accounted for. Thus, the naturally arising source term is:

$$S_x(\mathbf{r}, t) = N_x \delta(\mathbf{r} - \mathbf{s}) \delta(\hat{\boldsymbol{\Omega}}) \delta(t), \quad (\text{VI.2})$$

where N_x (photons) is the number of injected photons, $\mathbf{s} \in \partial\Omega$ is the interaction point between the source of light and the medium, and $\hat{\boldsymbol{\Omega}}$ indicates the direction of the laser beam. If the diffusion equation is used, the directivity of light cannot be accounted for. To fill in this gap, the classical diffusion approximation excitation models consider an isotropic source point within the medium, slightly underneath the surface. Stated explicitly,

$$S_x(\mathbf{r}, t) = N_x \delta(\mathbf{r} - \mathbf{s}') \delta(t), \quad (\text{VI.3})$$

where $\mathbf{s}' \in \Omega$ is the virtual isotropic interaction point.

Fluorescence Let us consider a fluorescent marker concentration $c(\mathbf{r})$ (μM) within a medium. The fluorescence marker is characterized by its fluorescence lifetime τ (ns), quantum yield η (-), and cross section σ (cm^2). The fluorescence pulse response f in both space and time ($\text{s}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) is given by

$$f(\mathbf{r}, t) = c(\mathbf{r})\delta(\mathbf{r})\frac{\eta\sigma}{\tau}\exp(-t/\tau)d^3\mathbf{r}, \quad (\text{VI.4})$$

where $d^3\mathbf{r}$ is the incremental volume centered at position \mathbf{r} . For the brevity of notation, we denote $e(t) = \eta\sigma/\tau\exp(-t/\tau)$. Note that more complicated multi-exponential decays could also be incorporated but this level of sophistication is generally not considered necessary in FDOT.

Detection TR-FDOT operates from the measurement u (photons.s^{-1}) of the time course of the fluorescence light at a given detection point $\mathbf{d} \in \partial\Omega$. The detection model aims at expressing the measurement u as a function of the fluorescence light descriptor I_f , which cannot be actually measured. Similar to the excitation model, a different case must be considered according to the level of accuracy of the propagation model. When the RTE is considered, I_f has to be integrated over the area \mathcal{A}_d and solid angle Ω_d of detection. Assuming that both quantities are small and that the measurement is performed normal to the boundary, it can be readily shown that:

$$u(\mathbf{d}, t) = \mathcal{A}_d\Omega_d I_f(\mathbf{d}, t). \quad (\text{VI.5})$$

When the diffusion equation is considered, the situation is more complex (see the works of Haskell *et al.* (1994) and Martelli *et al.* (1999) for examples). However, we have recently shown that the measurement can be modeled to a good approximation by the photon density (Ducros *et al.*, 2008a). Therefore, the following simple detection model applies :

$$u(\mathbf{d}, t) = \mathcal{A}_d\frac{\Omega_d}{4\pi}I_f(\mathbf{d}, t). \quad (\text{VI.6})$$

VI.1.2.2 Analytical expression for the fluorescence light

In this part, we seek the expression of the fluorescence light u measured at detection point \mathbf{d} due to light excitation at source point \mathbf{s} . First, the expression of the infinitesimal fluorescence light dI_f originating from a local marker concentration at a given position \mathbf{r}_n is derived. Second, the expression of the fluorescence light is generalized for a distribution of markers. Third, the detection model is used to derive $u(\mathbf{d}, t)$.

Infinitesimal fluorescence light Making use of the Green's functions of the propagation operator \mathcal{P}_x , we have that:

$$I_x(\mathbf{r}_n, t) = N_x g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x(t), \quad (\text{VI.7})$$

where $g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x$ ($\text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{sr}^{-1}$ or $\text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$) denotes the Green's function of \mathcal{P}_x at point \mathbf{r}_n for the source term $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{s}')\delta(t)$. Henceforth, the infinitesimal secondary source of light originating from a local marker concentration at position \mathbf{r}_n is obtained by the following time-axis convolution (Patterson et Pogue, 1994):

$$dS_f(\mathbf{r}, t) = c(\mathbf{r}_n)\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_n)I_x(\mathbf{r}_n, t) *_t e(t) d^3\mathbf{r}_n. \quad (\text{VI.8})$$

Finally, the source light at detection point results from a convolution with a Green's function of \mathcal{P}_f . Explicitly:

$$dI_f(\mathbf{d}, t) = c(\mathbf{r}_n) N_x \left[g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x(t) *_t e(t) *_t g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}}^f(t) \right] (t) d^3\mathbf{r}_n, \quad (\text{VI.9})$$

where $g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}}^f$ ($\text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{sr}^{-1}$ or $\text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$) is the Green's function of \mathcal{P}_f at point \mathbf{d} for the source term $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_n)\delta(t)$.

Equation VI.9 is the mathematical description of the three-step physical process illustrated in figure VI.1. $g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x$ is the time-course of the amount of light at position \mathbf{r}_n due to the pulse excitation at point \mathbf{s}' . The convolution $g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x * e$ represents the time-course of the amount of fluorescence light that is re-emitted at position \mathbf{r}_n due to the presence of the fluorescent marker. The term $g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x * e * g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}}^f$ represents the amount of light leaving the medium from the point \mathbf{d} after propagation of the fluorescence light from the point \mathbf{r}_n . This quantity is weighted by the local concentration of the marker.

Fluorescence light Then, a distribution of concentration $c(\mathbf{r}_n)$, $\mathbf{r}_n \in \Omega$ is regarded. The fluorescence light is obtained by integrating the infinitesimal contributions. Therefore, the general expression of the fluorescence light is given by:

$$I_f(\mathbf{d}, t) = \int_{\mathbf{r}_n \in \Omega} c(\mathbf{r}_n) N_x \left[g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x(t) *_t e(t) *_t g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}}^f(t) \right] (t) d^3\mathbf{r}_n. \quad (\text{VI.10})$$

Note that an asymptotic expression of the latter equation for multiple lifetimes has been derived by (Kumar *et al.*, 2008a).

Measured fluorescence light At this point the detection model has not been incorporated yet. Multiplying I_f by the detection constant Γ ($\text{cm}^2 \cdot \text{sr}$ ou cm^2), chosen accordingly to the description given in the detection paragraph, allows for obtaining

the measurable quantity $u(\mathbf{d}, t)$:

$$u(\mathbf{d}, t) = \int_{\mathbf{r}_n \in \Omega} c(\mathbf{r}_n) N_x \Gamma \left[g_{\mathbf{s}', \mathbf{r}_n}^x(t) *_t e(t) *_t g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}}^f(t) \right] (t) d^3 \mathbf{r}_n. \quad (\text{VI.11})$$

VI.1.2.3 Matrix system formulation

In what follows, the spatial dependence of a function is systematically indicated as a subscript. With this convention, the light measured at detection point \mathbf{d} resulting from excitation at source point \mathbf{s} is denoted by $u_{\mathbf{s}, \mathbf{d}}(t)$. The medium Ω is assumed to be discretized into N voxels of volume v_n , centered at positions \mathbf{r}_n , $n \in \{1, \dots, N\}$. Considering a constant concentration of markers within voxels, or stated mathematically, expanding the marker concentration on a basis of B-splines of order zero (Unser, 1999), give rise to the following discrete counterpart of equation VI.11:

$$u_{\mathbf{s}, \mathbf{d}}(t) = \sum_{n=1}^N c_n v_n N_x \Gamma \left[g_{\mathbf{s}, \mathbf{r}_n}^x * e * g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}}^f \right] (t), \quad (\text{VI.12})$$

where c_n is the local marker concentrations at positions \mathbf{r}_n . At this point more complicated basis functions could have been used. Considering a distribution of S source points $\{\mathbf{s}\}$ and D detector points $\{\mathbf{d}\}$, a set of $S \times D$ measurement pairs $\{\mathbf{s}_j, \mathbf{d}_j\}$, $i \in \{1, 2, 3, \dots, S \times D\}$ can be formed. Then, we consider the fluorescence measurement, as given in equation VI.12, for the j^{th} source-detector pair $\{\mathbf{s}_j, \mathbf{d}_j\}$ rewriting the sum as a dot product leads to:

$$u_j(t) = \mathbf{w}_j(t) \cdot \mathbf{c}, \quad (\text{VI.13})$$

where $\mathbf{c} = [c_1, c_2, \dots, c_N]$ is the N -dimensional concentration vector and $\mathbf{w}_j(t) = [w_{j,1}, w_{j,2}, \dots, w_{j,N}]^T$ is the weight vector such that $w_{j,n}(t) = v_n N_x \Gamma [g_{\mathbf{s}_j, \mathbf{r}_n}^x * e * g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}_j}^f](t)$. Considering the SD measurements on the model of equation VI.13, the following matrix system is obtained:

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{W}(t) \mathbf{c}. \quad (\text{VI.14})$$

The matrix $\mathbf{W}(t) = [\mathbf{w}_1(t), \dots, \mathbf{w}_{SD}(t)] \in \mathbb{R}^{SD \times N}$, referred to as the weight matrix, maps the concentration vector onto the measurement vector $\mathbf{u}(t) = [u_1(t), u_2(t), \dots, u_{SD}(t)]$.

VI.1.3 Temporal wavelet transform

In this section, we refer to *data types* (Schweiger et Arridge, 1999), which are also referred to as *measurement types* (Arridge, 1999) or *data features* (Gao et al., 2006)

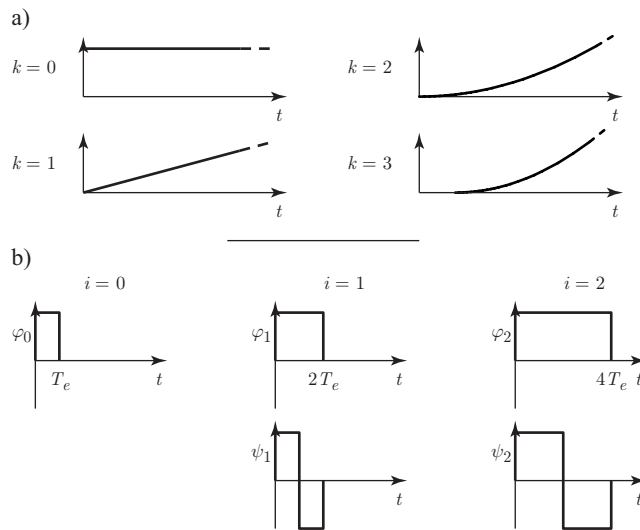


Figure VI.3: *Basis Functions (BFs).* Any data type can be conceived as the projection of the measurements on such functions. a) *BFs* corresponding to the moments; b) *BFs* corresponding to the Haar wavelet decomposition. Moments are non-localized data features, whereas the wavelet features are localized one.

in the literature. All these terms are used to describe the transformations applied to the TR measurements in order to reduce the redundancy, the computational cost of the inverse problem and possibly the computational cost of the forward model. As Schweiger et Arridge (1999) already suggested in their pioneering work, a good data type should possess the following properties:

- *Efficiency:* Maximize the information captured from the TR measurements in order to yield high-accuracy reconstructions, both in terms of sensitivity and resolution;
- *Sparseness:* Provide a parsimonious representation; and
- *Robustness:* The quality of reconstruction must be robust and any performance degradation with respect to noise must be at an acceptable level.

Here, the concept of data types/features is formalized by considering the projections of the TR measurements on some TR functions, referred to as *basis functions* (BFs). Let $u(t)$ denote a TR measurement and $p(t)$ a BF. The data feature of $u(t)$ associated with $p(t)$ is defined by the dot product: $\langle u, p \rangle = \int u(t)p(t) dt$. In the following, we make the distinction between data features, which are projection coefficients, and data types, which describe a type of BFs.

In this paper, we introduce a new data type choosing the BFs as wavelets bases. This results in a temporal multi-resolution analysis (MRA) wherein a given function

is projected on to translated versions of the so-called scaling function $\varphi(t)$ (which yield smooth approximations) and wavelet function $\psi(t)$ (which give rise to the detail coefficients) (Unser et Blu, 2003).

A large number of wavelets bases are available. In this study, the Haar wavelets are considered. On top of its implementation simplicity, this choice offers a natural link between the new Haar features and the classical features based on the number of photons detected within time windows. In the Haar case, the scaling function φ is a B-spline of degree zero. The scaling function φ_i at scale i is given by

$$\varphi_i(t) = h(t) - h(t - 2^i T_e), \quad (\text{VI.15})$$

where $h(t)$ is the Heaviside unit-step function and T_e is the finest time step. Thus, the analysis performed at a coarser scale as i increases. The finest scale is obtained for $i = 0$. The wavelet ψ_i at scale i is given by

$$\psi_{i+1}(t) = \varphi_i(t) - \varphi_i(t - 2^i T_e). \quad (\text{VI.16})$$

The approximation coefficients at scale i are given by $a_i[k] = \langle u(t), \varphi_i(t - k2^i T_e) \rangle$ and the corresponding detail coefficients are given by $d_i[k] = \langle u(t), \psi_i(t - k2^i T_e) \rangle$.

Note that within this BF-based framework, the classical k th order temporal moments of the measurements are easily obtained considering a basis of monomial, i.e. choosing: $p(t) = t^k$.

VI.1.4 Solution of the inverse problem

The inverse problem in FDOT is known to be ill-posed, that is, a small perturbation in the data can potentially lead to large deviations in the reconstruction. In the presence of noise, small perturbations are inevitable and therefore, the ill-posedness must be carefully avoided. The reconstruction procedure used in this study was introduced in a previous work (Ducros *et al.*, 2009b) and is adapted to the present problem. It must be emphasized that this procedure was introduced so as to obtain fairly comparable reconstructions, in the sense that their stability are quantified and fixed to the same value.

First, let us define a forward problem of the general form $\mathbf{y} = \mathbf{A}\mathbf{c}$, where $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times N}$ denotes the system matrix, $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^M$ is the measurement vector, and $\mathbf{c} \in \mathbb{R}^N$ is the unknown concentration vector. It is worth emphasizing that, in the present study, the measurement vector \mathbf{y} consists of a set of data features. In other words the components of the measurement vector are the projections of the measurements on a given set of BFs. Considering a set of P BFs $\{p_1(t), \dots, p_P(t)\}$, the vector $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{I \times J \times P}$ is given by $\mathbf{y} = [\langle u_{1,1}, p_1 \rangle, \dots, \langle u_{1,1}, p_P \rangle, \dots, \langle u_{I,J}, p_P \rangle]^T$. By invoking linearity, it can be readily shown from equation VI.12 that the n th column of the system matrix \mathbf{A} of size $IJP \times N$ is $[\langle w_{(1,1),n}, p_1 \rangle, \dots, \langle w_{(1,1),n}, p_P \rangle, \dots, \langle w_{(I,J),n}, p_P \rangle]^T$

VI.1.4.1 Regularization strategy

We employ the Tikhonov regularization formalism to solve the inverse problem. This approach has proved superior to algebraic techniques for reconstruction in the context of diffuse optical tomography (Gaudette *et al.*, 2000). It consists in the minimization of an objective function Φ , which is expressed as the sum of two terms: a data fidelity term and a regularization term that favors smooth solutions and thus, ensures that the sensitivity to noise is low (Tikhonov et Arsenin, 1977). Stated mathematically:

$$\Phi(\mathbf{c}) = \|\mathbf{y} - \mathbf{A}\mathbf{c}\|_{\mathbf{Q}}^2 + \alpha\|\mathbf{c}\|_2^2. \quad (\text{VI.17})$$

Here, \mathbf{Q} is a diagonal matrix introduced so as to penalize the measurements with low SNR. Practically, the j^{th} component of the diagonal of \mathbf{Q} is the inverse of the variance of the j^{th} component of \mathbf{y} . This is equivalent to choosing \mathbf{Q} as the inverse of the covariance matrix of the measurements, keeping only the diagonal entries.

The minimizer of equation VI.17, denoted \mathbf{c}_α^* , can be explicitly derived. It has the two *equivalent* closed-form expressions when $\alpha \neq 0$ (Yalavarthy *et al.*, 2008):

$$\mathbf{c}_\alpha^* = (\widehat{\mathbf{A}}^T \widehat{\mathbf{A}} + \alpha \mathbf{I}_N)^{-1} \widehat{\mathbf{A}}^T \widehat{\mathbf{y}}, \quad \text{and} \quad (\text{VI.18a})$$

$$\mathbf{c}_\alpha^* = \widehat{\mathbf{A}}^T (\widehat{\mathbf{A}} \widehat{\mathbf{A}}^T + \alpha \mathbf{I}_M)^{-1} \widehat{\mathbf{y}}, \quad (\text{VI.18b})$$

where $\widehat{\mathbf{A}} = \mathbf{Q}^{1/2} \mathbf{A}$ and $\widehat{\mathbf{y}} = \mathbf{Q}^{1/2} \mathbf{y}$. Equation VI.18a is known as the over-determined solution whereas equation VI.18b is known as the under-determined one.

VI.1.4.2 Selection of the regularization parameter

In the Tikhonov regularization scheme, the selection of the regularization parameter α is important since the resulting solution critically depends on its value. A general method for choosing α is a hot topic that has been intensively discussed and is out of the scope of the present paper. A number of alternatives (among them the discrepancy principle (Galatsanos et Katsaggelos, 1992), the L-curve (Hansen, 1992), the generalized cross validation (Golub *et al.*, 1979) are available. In the context of DOT, however, these methods have been shown to lead to over-regularization (Culver *et al.*, 2003). Instead, empirical methods based on visual assessment, noise level or contrast have showed good practical results and have been widely employed. However, the reconstructions provided by these methods are *a priori* not comparable.

In this study, as we already described, the choice of α is based on the stability of the reconstruction (Ducros *et al.*, 2009b). The stability of the reconstruction is

evaluated by calculating the following criterion:

$$\mathcal{V}(\alpha) = \frac{\|\sigma[\mathbf{c}_\alpha^*]\|}{\|E[\mathbf{c}_\alpha^*]\|}, \quad (\text{VI.19})$$

where $E[\mathbf{c}_\alpha^*]$ and $\sigma[\mathbf{c}_\alpha^*]$ are two vectors corresponding to the mean and standard deviation of the components of \mathbf{c}_α^* , respectively. In our approach, the optimal α is chosen such that the stability of the solution satisfies a prescribed value.

VI.1.5 Numerical simulations

VI.1.5.1 Description of the phantom

We consider the homogeneous synthetic phantom depicted in figure VI.4. The absorption coefficient μ_a is set to 0.2 cm^{-1} , the reduced scattering coefficient μ'_s to 10 cm^{-1} , and the refractive index n to 1.4. The choice of the values of the optical properties is based on experimental measurements of breast-tissue properties (Mobley et Vo-Dinh, 2003). Note that even in the presence of heterogeneities, the medium can be considered as approximately homogeneous provided that the data is normalized by employing the Born normalization (Soubret *et al.*, 2005). Eventually, the medium is assumed to be infinite. Despite its simplicity, this model is realistic in some experimental scenarios (Thompson *et al.*, 2005). Note that this infinite medium model can be easily extended to more complicated geometries, such as semi-infinite medium, slab or a parallelepiped by means of the method of images (Kienle, 2005) and also to arbitrary geometries by means of the Kirchhoff approximation (Ripoll *et al.*, 2001). The absorbing and diffusing medium is excited by $S = 13$ point-sources and probed by $D = 13$ detectors. The sources and detectors are uniformly arranged onto two grids of side 3 cm placed 5 cm apart. The medium lies between the detection and the excitation planes, in the so-called transmission geometry. For the purpose of reconstruction, the medium is discretized, resulting into 1539 voxels of size $0.5 \times 0.5 \times 0.25 \text{ cm}^3$ covering a total volume of $4 \times 4 \times 5 \text{ cm}^3$.

We consider a unique fluorescent marker type with a lifetime τ of 0.3 ns. The fluorescent markers concentrate preferentially around the three positions $\mathbf{r}_1 = [-1.5, 1, 2.25]$, $\mathbf{r}_2 = [1, 1, 3.75]$ and $\mathbf{r}_3 = [1, 1, 1.25]$, which are referred to as fluorescence inclusions 1, 2 and 3, respectively (see figure VI.4 for illustration). The marker concentration is set to $1 \mu\text{M}$ at the center of the inclusions. Away from the center, the concentration decreases. A Gaussian distribution, whose standard deviation σ can be adjusted to tune the spatial extent of the inclusion, is used to account for the decrease of the concentration. Here, the inclusion 1 is chosen to be narrower than the inclusions 2 and 3. Specifically, the standard deviation of the inclusions 1, 2, and 3 is $\sigma_1 = 0.4 \text{ cm}$, $\sigma_2 = 0.6 \text{ cm}$ and $\sigma_3 = 0.6 \text{ cm}$, respectively.

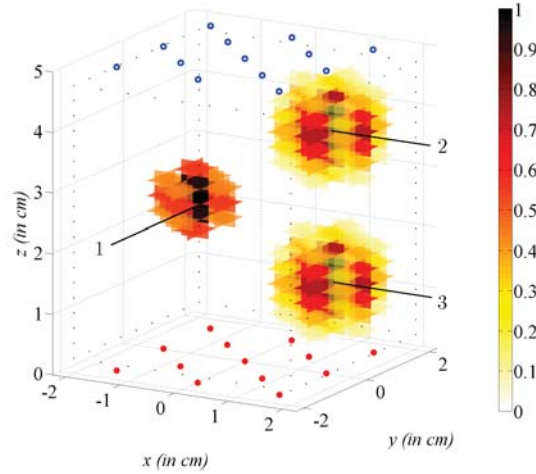


Figure VI.4: Synthesized phantom. $\mu_a = 0.2 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s = 10 \text{ cm}^{-1}$, $\tau = 0.3 \text{ ns}$ and $n = 1.4$. The red dots represent the source points, the blue rings the detector points and the thin black dots the mesh points (for clarity, only those at the border are represented).

To simulate the autofluorescence of the tissue – natural fluorescence in the absence of markers – as well as the imperfect uptake of the marker, a fluorescent background, i.e. a homogeneous distribution of markers within the medium, is also considered. The concentration of the background is set to $0.05 \mu M$.

It must be noted that this particular configuration encompasses two of the difficulties of FDOT: first, the poor ability to detect an inclusion (here, inclusion 1) located far away from the sources and the detectors (Kepshire *et al.*, 2007); second, the limited resolution between two inclusions (here, inclusions 2 and 3) aligned along the z-axis (Gao *et al.*, 2002). This is especially interesting to analyze how the TR approaches cope with these situations.

VI.1.5.2 Construction of the forward model

Physical aspects In this work, the properties of the medium are assumed to be the same at excitation and fluorescence wavelengths. Thus, the light propagation is governed by a unique operator $\mathcal{P} = \mathcal{P}_x = \mathcal{P}_f$. Moreover, the DA is considered, i.e. the light propagation operator \mathcal{P} is given by:

$$\mathcal{P} = -\frac{1}{3\mu'_s} \Delta + \frac{1}{\nu} \frac{\partial}{\partial t} + \mu_a. \quad (\text{VI.20})$$

Classically when the DA is considered, the excitation model consists in placing the virtual source position \mathbf{s}' at $1/\mu'_s$ beneath the physical source position \mathbf{s} (Patterson *et al.*, 1989). Specifically, with the notation defined in section VI.1.2.1, we have that:

$$S_x(\mathbf{r}, t) = N_x \delta \left(\mathbf{r} - \mathbf{s} - \frac{1}{\mu'_s} \hat{\mathbf{\Omega}} \right) \delta(t). \quad (\text{VI.21})$$

As far the detection model is concerned, we use the detection model given by equation VI.6

Computational aspects We consider all possible source-detector (SD) combinations leading to a total of 169 SD couples. The resulting weight matrix $\mathbf{W}(t)$ is of size 169×810 . The time-varying entries $w_{j,n}(t) = [g_{\mathbf{s}_j, \mathbf{r}_n} * d * g_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}_j}](t)$ of the weight matrix are computed as follows.

Step 1: The convolution of the two Green's functions is explicitly calculated in the Fourier domain. Indeed, in infinite medium the Green's functions of equation VI.20 are available (Arridge *et al.*, 1992) as well as the convolution of two Green's functions of equation VI.20 (demonstration available in appendix C of (Ducros *et al.*, 2009b)). We have:

$$\hat{g}_{\mathbf{s}_j, \mathbf{r}_n}(\omega) \hat{g}_{\mathbf{r}_n, \mathbf{d}_j}(\omega) = \frac{3\mu'_s}{4\pi l_{j,n} l_{n,j}} \exp[-b(\omega)^{1/2}], \quad (\text{VI.22})$$

where $b(\omega) = [3j\omega\mu'_s/\nu + 3\mu_a\mu'_s](l_{j,n} + l_{n,j})^2$ is the complex wave number, $l_{j,n} = \|\mathbf{s}_j - \mathbf{r}_n\|$ is the excitation distance, and $l_{n,j} = \|\mathbf{r}_n - \mathbf{d}_j\|$ is the emission distance.

Step 2: The previous result is multiplied by the Fourier transform of the decaying exponential:

$$\hat{e}(\omega) = \frac{\eta\sigma\tau}{1 + j\omega\tau} \quad (\text{VI.23})$$

Step 3: The $\hat{w}_{j,n}$'s are inverse-Fourier transformed.

The frequency step and range are chosen so as to get a time step T_e of 125 ps over an observation range T of 16 ns. This results in $N_e = 128$ time samples. The computation time of the 128 time samples of the weight matrix of size 169×1539 is about about 6 s on our system (Dell precision workstation running Linux 2.6.18 with 2.83 Ghz Intel Xeon processor and 4GB RAM). In the following, the analysis is restricted to the 32 time samples in the range $[0.5; 4.5]$ ns.

VI.1.5.3 Noise model

Classically, the measurement noise in optics is assumed to follow a Poisson distribution. Within this framework, the variance of the noise equals the noise-free measurement. This was observed by Selb *et al.* (2006) in experimental situation. However, on the basis of CW FDOT measurements, Hyde *et al.* (2007) observed the noise variance to be rather proportional to the noise-free measurements. On the contrary, Riley *et al.* (2007) found the noise standard deviation of TR FDOT measurements to be

proportional to the noise-free measurements. The explanation for this is still unclear but has been attributed to the presence of some non-photonic sources of noise.

In this particular study, we use the classical Poisson noise model. The number of detected photons is hypothesized to be large enough to neglect any other sources of noise. Furthermore, under this assumption, the Poisson distribution can be approximated by a Gaussian distribution whose variance equals the mean value of the measurement. Hence, the noisy measurement \tilde{u} is given by

$$\tilde{u}_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t) = u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t) + \mathcal{N}\{\mu = 0, \sigma^2 = u_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t)\}, \quad (\text{VI.24})$$

where $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ denotes a Gaussian distribution of mean μ and variance σ^2 .

When Poisson noise is considered, the signal-to-noise ratio (SNR) increases with respect to the amplitude of the noise-free measurement. In others words, the larger the measurement is, the better the SNR. In the following, the SNR is tuned by rescaling the TR measurement, i.e., by fixing the maximum number of photons detected by one of the S-D pairs to a prescribed value denoted C_{max} . This mathematical operation is experimentally equivalent to increasing the integration time until C_{max} photons are collected on one of the detectors. In the present study, C_{max} lies in the range $[10^5, 10^9]$.

VI.1.5.4 Computation of the wavelet transforms

In this study, the wavelet transform of the measurements along the time axis is performed by means of the filter-bank implementation described by Mallat (1989). This choice allows for significantly alleviating the computational cost of the procedure. The filter-bank implementation of the wavelet transform relies on the iterative discrete filtering and downsampling of the input signal. Two filters are used: the first one is a low-pass filter whose outputs are the approximation coefficients; the second one is a high-pass filter whose outputs are the detail coefficients.

When Haar wavelets are considered, the wavelet coefficient at scale i reduces to sums and differences of the approximations coefficients at scale $i - 1$. Specifically, the approximation and detail Haar wavelet coefficients at scale i are given by:

$$a_i[q] = \frac{1}{2} (a_{i-1}[2q - 1] + a_{i-1}[2q]), \quad q \in \{1, \dots, N_e/2^i\}, \quad \text{and} \quad (\text{VI.25a})$$

$$d_i[q] = \frac{1}{2} (a_{i-1}[2q - 1] - a_{i-1}[2q]), \quad q \in \{1, \dots, N_e/2^i\} \quad (\text{VI.25b})$$

To initialize the algorithm, the approximation coefficients at scale 0 are chosen to equal the time samples. Thus: $a_0[q] = u(qT_e)$. The wavelet decomposition of TR weight matrix up to scale 5 is performed in 2 s.

VI.1.5.5 Computation of the solution of the inverse problem

The reconstruction vector \mathbf{c}_α^* can be interestingly computed from the singular value decomposition (SVD) of $\hat{\mathbf{A}}$. Writing $\hat{\mathbf{A}}$ as $\mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T$, where \mathbf{U} and \mathbf{V} are two orthonormal matrices and \mathbf{S} is a diagonal matrix, it can be readily seen (refer to Hansen (1987) for details about the derivation) that

$$\mathbf{c}_\alpha^* = \mathbf{V}\mathbf{S}(\mathbf{S}^2 + \alpha\mathbf{I})^{-1}\mathbf{U}^T\hat{\mathbf{y}}, \quad (\text{VI.26})$$

where \mathbf{I} stands for the identity matrix.

The reconstruction is then performed as follows. First $\hat{\mathbf{A}}$ and $\hat{\mathbf{y}}$ are calculated. Second, the SVD of $\hat{\mathbf{A}}$ is performed and \mathbf{U} , \mathbf{V} , as well as \mathbf{S} are stored. Last, \mathbf{c}_α^* is calculated according to equation VI.26. The inversion of the diagonal matrix $\mathbf{S}^2 + \alpha\mathbf{I}$ being straightforward, it necessitates little computational cost. In this three-step process, the SVD is known to be a time-consuming step, of complexity $\mathcal{O} = \min(MN^2, M^2N)$. However, once the SVD has been performed, the computation of \mathbf{c}_α^* for multiple regularization parameters and measurement vectors is almost done on the fly.

The optimal α is chosen such that the stability of the solution satisfies a prescribed value. We found the value $\mathcal{V} = 0.1$ to be at an acceptable level of stability.

Practically, the reconstructed concentration \mathbf{c}_α^* is calculated for 50 noise realizations of the measurements \mathbf{y} . The optimal α is obtained iteratively. The variability \mathcal{V} is first evaluated for $\alpha = 10$ and $\alpha = 1000$. Then, since the variability is observed to be monotonically decreasing with respect to the regularization parameter, the optimal α is obtained by the bisection method. Typically, this process converges in less than 20 updates to the prescribed value $\mathcal{V} = 0.1$ with a precision of 0.01 %. For a weight matrix of size 5577×1539 (the largest one involved in this study), the whole reconstruction process takes 60 s on our system.

VI.1.6 Results

In this section, we present fluorescence marker concentration reconstructed from the following data features.

- Moments up to order $k = 0, 1, 2$, and 3. Higher orders are sensitive to noise and of limited use in reconstruction Ducros *et al.* (2009a). Hence, reconstructions obtained from moment up to order 3 can be considered as the best reconstructions attainable with moments. In the following, we note m_k the set of moments of order k .

- Haar MRA from scale $i = 0$ (the finest) to scale $i = 5$ (the coarsest). In the following, we note h_i the set of Haar features obtained at scale i .

The three following remarks are important for interpreting the results. (1) The Haar approximation at scale $i = 5$ is equivalent to the moment at order $n = 0$. Thus $m_0 = h_5$. (2) When the TR signals are restricted to their Haar MRA at scale $i = 0$ (or equivalently to their 0th order moments) the TR FDOT reduces to CW FDOT. (3) The Haar approximation at scale $i = 5$ is equivalent to directly considering the TR signal. Thus, reconstructions based on Haar MRA at scale $i = 5$ are considered as the best reconstructions achievable with TR measurements.

VI.1.6.1 Performance metrics

In order to quantitatively characterize the quality of a reconstruction \mathbf{c}^* , we employ the following performance metrics:

- *Reconstruction error* ϵ_r : This is a global measure that depends on the distance between the phantom concentration \mathbf{c}_p and the reconstructed concentration \mathbf{c}^* . The normalized definition of this metric is:

$$\epsilon_r = \frac{\|\mathbf{c}^* - \mathbf{c}_p\|_2^2}{\|\mathbf{c}_p\|_2^2}. \quad (\text{VI.27})$$

The closer to zero this metric is, the better is the quality of reconstruction.

- *Reconstruction energy* E_r : This global measure accounts for the ability of preserving the energy of the concentration during the reconstruction process. Indeed, because of the ill-posedness of the inverse problem, the energy of the reconstructed concentration can be severely reduced so as preserve its stability. The reconstruction energy is defined by:

$$E_r = \frac{\|\mathbf{c}^*\|_2^2}{\|\mathbf{c}_p\|_2^2}. \quad (\text{VI.28})$$

The closer to one this metric is, the better the reconstruction.

We also introduce local criteria, based on the reconstruction accuracy of the three inclusions. Specifically, the reconstructed inclusion concentrations c_1^* , c_2^* , and c_3^* are calculated, by searching the positions of the local maximum concentrations \mathbf{r}_1^* , \mathbf{r}_2^* , and \mathbf{r}_3^* in the vicinity of the three ground-truth positions \mathbf{r}_1 , \mathbf{r}_2 , and \mathbf{r}_3 , respectively. The three reconstructed inclusion concentrations are then defined by: $c_i^* = c(\mathbf{r}_i^*)$, $i \in \{1, 2, 3\}$. After that, the two following criteria can be evaluated.

- *z-axis sensitivity* z_S . This criterion assesses the ability of reconstructing an inclusion from sources and detectors. This criterion is important since inclusions are hardly detectable in such zones. The z-axis sensitivity z_S is defined by:

$$z_S = \frac{c_3^*}{c_p(\mathbf{r}_3^*)}, \quad (\text{VI.29})$$

The closer to one the z-axis sensitivity is, the better the reconstruction.

- *z-axis contrast* z_C . This is a measure of the ability to resolve two adjacent inclusions along the z -axis. It is defined as:

$$z_C = \frac{c_{peak} - c_{valley}}{(c_{peak}^2 + c_{valley}^2)^{1/2}}, \quad (\text{VI.30})$$

where c_{peak} is the peak concentration chosen as the mean of the concentration of the inclusions 2 and 3, thus $c_{peak} = [c_2^* + c_3^*]/2$; c_{valley} is the valley concentration chosen as the minimum concentration among the voxels joining the inclusion positions \mathbf{r}_2 and \mathbf{r}_3 . The closer to one the z-axis contrast is, the better the reconstruction.

VI.1.6.2 Noise-free case

We first consider noise-free scenario and present the 3-D reconstructed concentrations obtained from the different data features. The reconstructions obtained from moments and Haar MRA are depicted on figure VI.5. To facilitate the comparison of reconstructions obtained from the same number of data features, the latter are placed along the same column. The four performance metrics, evaluated for every data features, are shown in figure VI.7a. In this representation, the results are grouped depending on the number of BFs used. For the Haar MRA, the scale $i = 0$ involves 32 BFs; the scale $i = 1$, 16; the scale $i = 2$, 8; the scale $i = 3$, 4; the scale $i = 4$, 2; and the scale $i = 5$ only 1.

VI.1.6.3 Noisy case

We next present the reconstructed concentrations obtained from the different data features in the presence of noise. The maximum number of detected photons is set to 10^7 . The different 3-D reconstructed concentrations are shown in figure VI.6. The reconstruction profiles along the z -axis when the moments are considered and when the Haar MRA is considered are plotted in figure VI.8a and in figure VI.8b, respectively. A quantitative evaluation, based on the performance metrics defined in section VI.1.6.1, is available in figure VI.7b. The influence of the noise on the

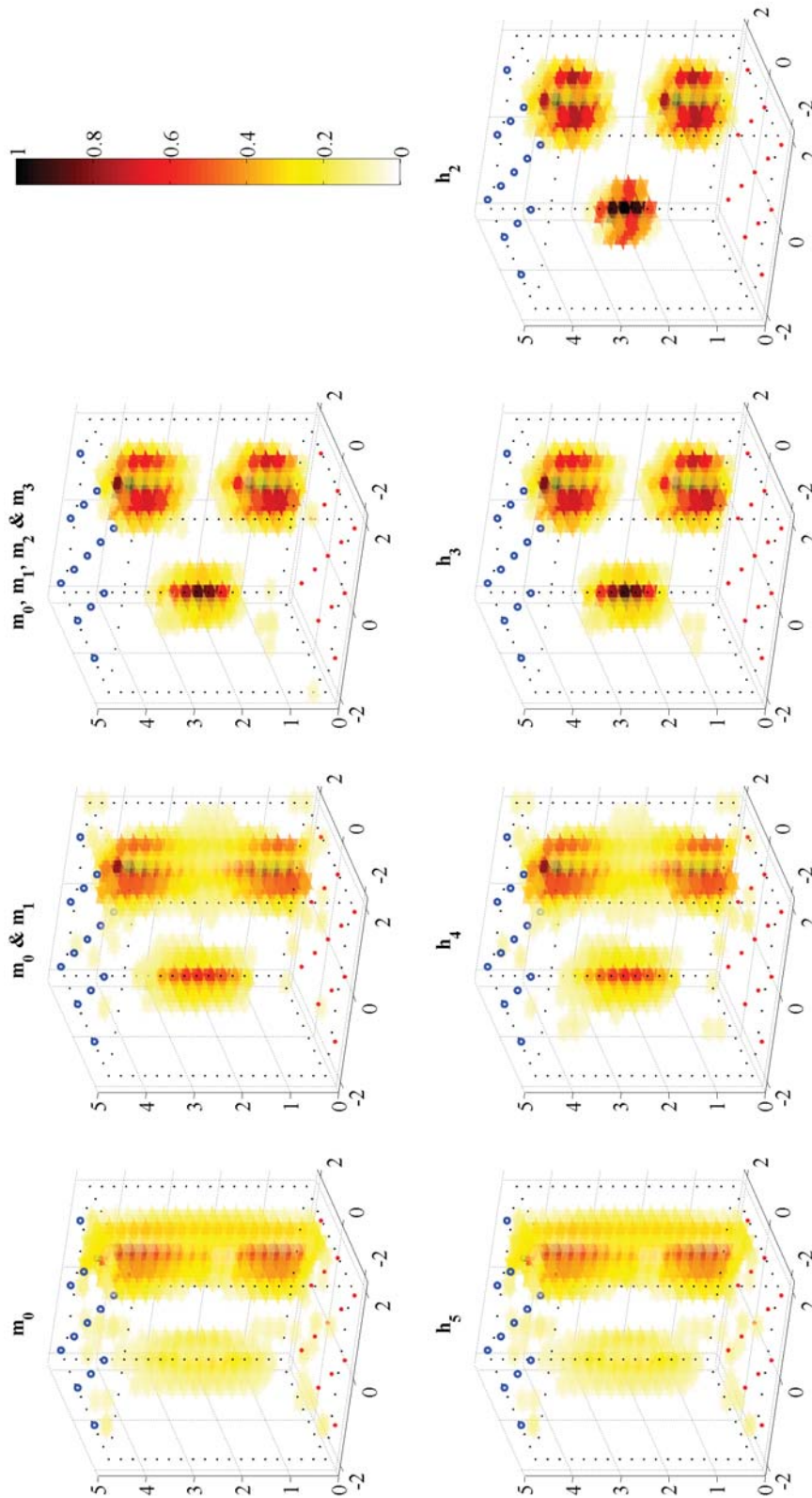


Figure VI.5: 3-D representation of the reconstructed fluorescence marker concentrations in the noise-free case. On the upper row, moments up to order 0 to 3 are considered. On the bottom row, Haar approximation coefficients at scales from 1 to 5 are considered. In a given column, reconstructions are obtained from the same number of BFs.

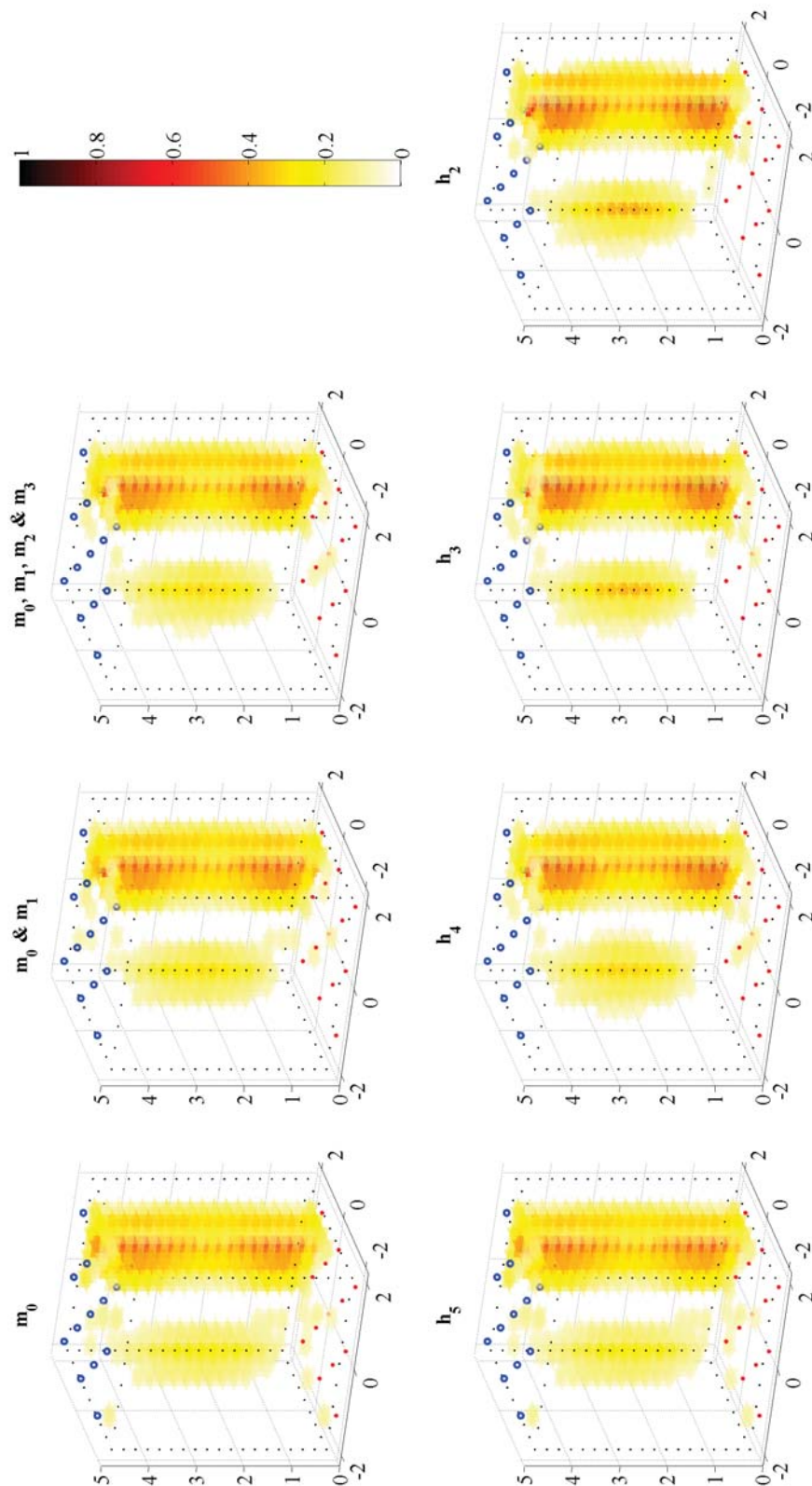
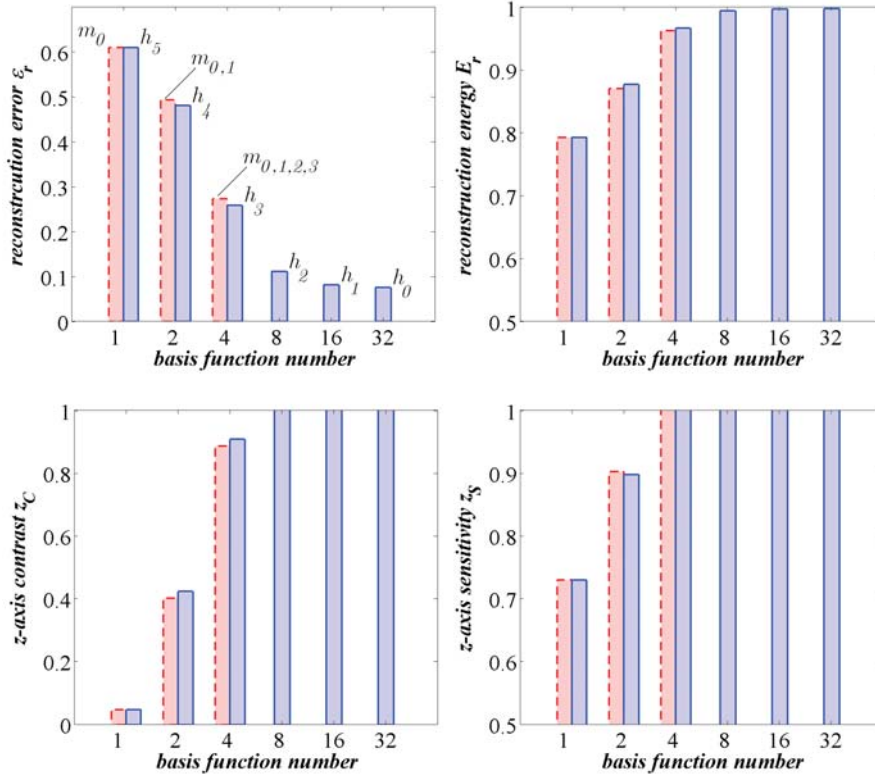
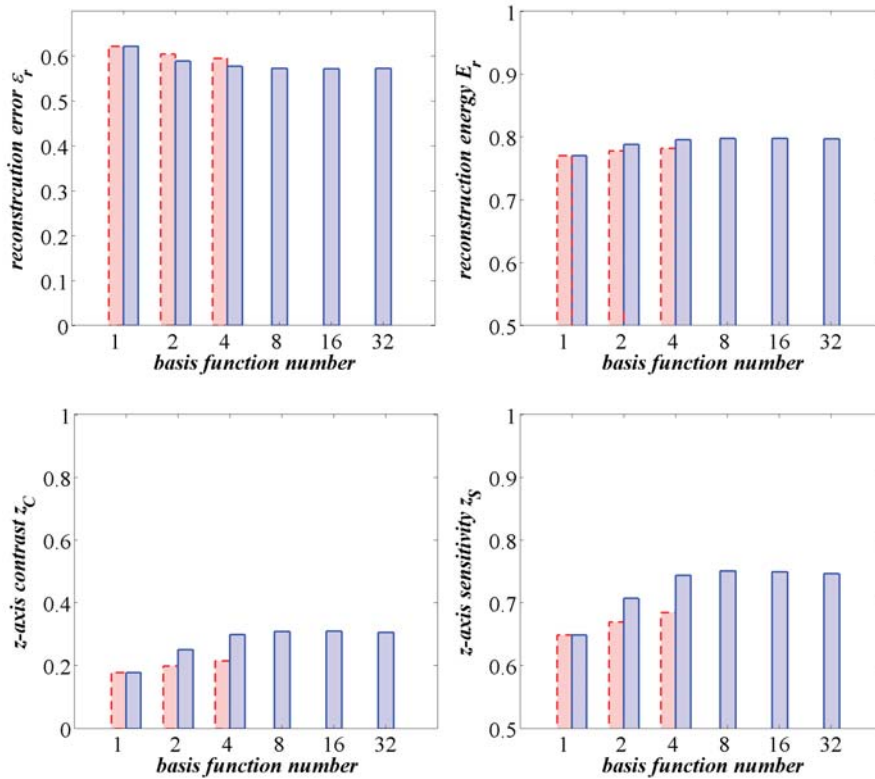


Figure VI.6: 3-D representation of the reconstructed fluorescence marker concentrations in the noisy case. Measurements are corrupted with Poisson noise, the maximum total number of detected photons C_{max} being set to 10^7 . On the upper row, moments up to order 0 to 3 are considered. On the bottom row, Haar approximation coefficients at scales from 1 to 5 are considered. In a given column, reconstructions are obtained from the same number of BFs.

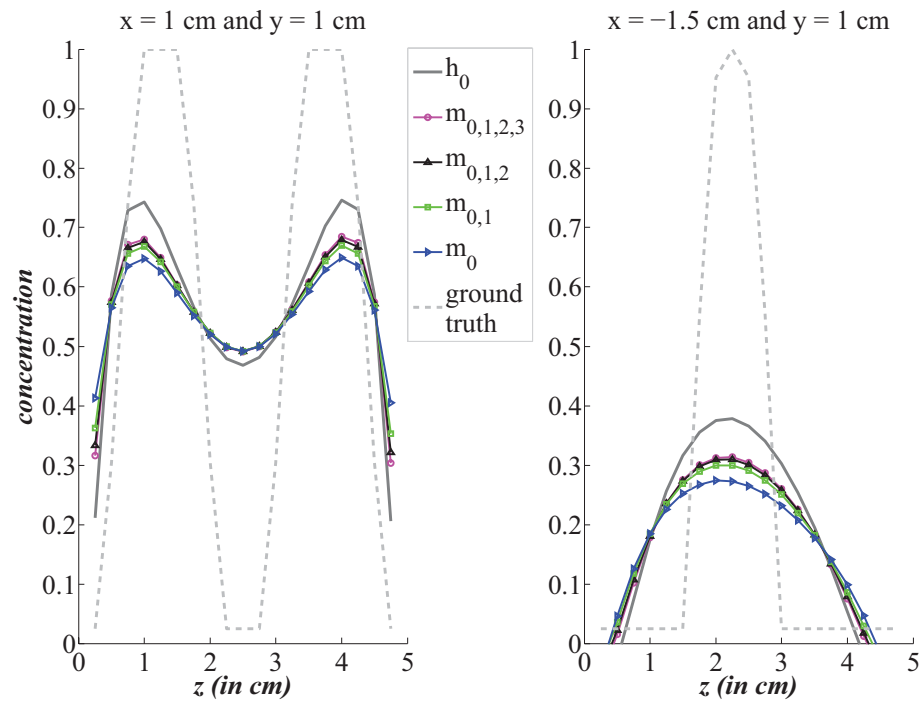


(a) Noise-free scenario

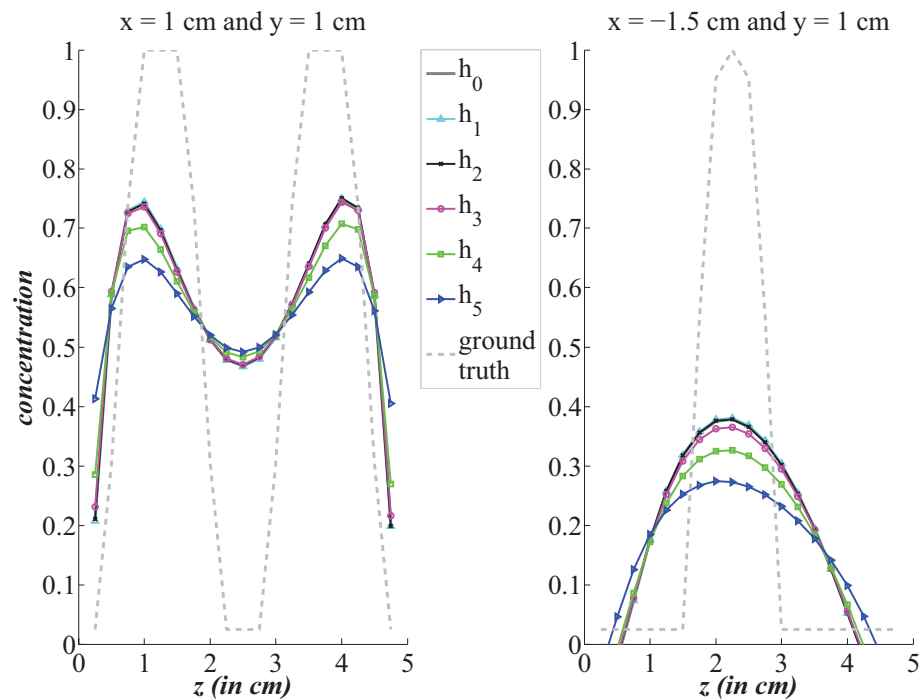


(b) Noisy scenario

Figure VI.7: Comparison of the different performance metrics for both moment-based reconstructions and Haar-MRA-based reconstructions. The red dash-line bars indicate the metrics for the moment approach; the blue solid-line bars the metrics of the Haar MRA. a) Noise-free scenario; b) Noisy scenario, $C_{max} = 10^7$ photons. The performance metrics are plotted with respect to the number of BFs used for the reconstructions. The use of 1 BF corresponds to m_0 or h_5 ; 2 BFs to m_0 and m_1 or h_4 ; 4 BFs to m_0, m_1, m_2 and m_3 or h_3 ; 8 BFs to h_2 ; 16 BFs to h_1 ; 32 BFs to h_0 .



(a) moments



(b) Haar MRA

Figure VI.8: Fluorescence marker concentration profiles reconstructed from a) moments up to order 3; b) Haar MRA at scales 0 to 5. In both cases, $C_{max} = 10^7$ photons.

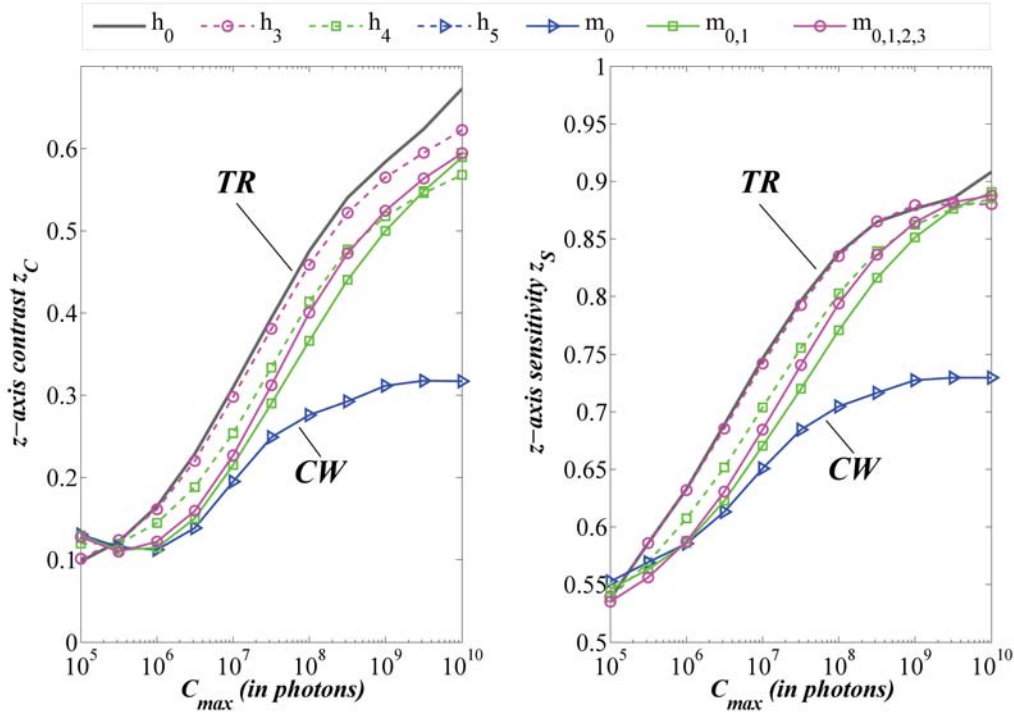


Figure VI.9: Evaluation of the z -axis contrast and sensitivity for maximum numbers of detected photons ranging from 10^5 to 10^{10} . The solid lines with markers indicate moments while the dashed lines with marker indicate the Haar MRA. The gray solid line without marker is the reference TR reconstruction obtained from the Haar MRA at scale $i = 0$ corresponding to the raw TR measurements. The number of BFs employed can be 1 (blue line marked with \triangle), 2 (blue line marked with \square) or 3 (blue line marked with \circ).

reconstructed concentration is investigated next. To this end, we consider a maximum number of detected photons C_{max} varying from 10^5 to 10^{10} . The results are plotted in figure VI.9. The analysis focuses on the z -axis sensitivity and contrast since these two local metrics are of particular interest in practical applications. Moreover, for clarity, the investigated data features are restricted to the moments up to orders from 0 to 3 and to the Haar MRA at scales for which the number of BFs is the same that for the moments, i.e. scales $i = 3, 4, 5$.

VI.1.7 Discussion

The discussion of the results presented in section VI.1.6 is divided into two parts. First, we compare and analyze the reconstructions obtained from noise-free measurements. Then, we focus on the reconstructions in the presence of noise.

VI.1.7.1 Noise-free case

In the noise-free case, the number of BF used for the reconstruction has a significant impact on the quality of reconstruction. As can be observed on the 3-D fluorescence marker reconstructions of figure VI.5, the reconstruction quality is enhanced for increasing numbers of BFs. For instance, inclusion 1 gets better resolved when more moments are considered. The separation between inclusions 2 and 3 also gradually improves. The same trend can be observed for Haar MRA at finer scales. Whatever are the type of BFs, the reconstructions are hardly distinguishable for a given number of BFs.

These visual observations are confirmed by the performance metrics shown in figure VI.7a. The global performance metrics as well as the local one indicate a significant improvement of the reconstruction quality for increasing numbers of BFs. All the previously mentioned points shows that, in the absence of noise, the TR information is able to significantly improve the reconstruction quality, regardless of the type of BFs chosen to analyze the signals.

VI.1.7.2 Noisy case

Comparing the noisy 3-D reconstructions of figure VI.6 to the noise-free 3-D reconstructions of figure VI.5, it can be readily seen that the presence of noise on the measurements significantly degrades the quality of reconstruction. This is not surprising since the inverse problem is ill-posed and thus the reconstruction can be highly sensitive to noise. As a result, the conclusions derived from the noise-free case must be carefully rechecked in the presence of noise.

From the noisy 3-D reconstructions, it can be seen that the reconstructions obtained from many BFs are particularly penalized by the presence of noise of the measurements, which limits the benefit of the TR informations in the presence of noise. A more accurate analysis can be carried out from the reconstruction profiles of figure VI.8 together with the associated performance metrics given by figure VI.7b. Let us compare how the quality of reconstructions from moments and Haar MRA is improved by incrementing the number of BFs. The color code in figure VI.8a and figure VI.8b is the same when the same number of BFs is considered, facilitating the comparison. Let us start with the reconstruction profiles obtained from m_0 and h_5 that required the projection onto only one BF and let us increase the number of BFs to two. Comparing $m_{0,1}$ to m_0 and h_4 to h_5 , an improvement of the reconstruction quality is observed. The benefit is higher with Haar MRA than with the moment approach. Then, let us consider the projections onto four BFs. While the Haar MRA approach improves reconstruction quality (compare h_3 to h_4 for the local criteria ϵ_r

and E_r in figure VI.7 and the profiles in figure VI.8), the moment approach provide very little improvement (compare $m_{0,1,2,3}$ to $m_{0,1}$ the same way). Moreover, the reconstruction quality is not further improved considering finer Haar MRA ($i > 3$). Although the number of BFs – and consequently the number of equations to solve and the associated computation cost, the reconstructions remain quite the same at scales $i > 3$. Therefore, it can be concluded that the whole TR information is compressed, in the reconstruction sense, using a Haar MRA at scale $i = 3$.

Now, let us inspect how the level of noise – equivalently the total number of detected photons C_{max} – affects the previous conclusions. The z -axis contrast and sensitivity, plotted with respect to C_{max} on figure VI.9, both exhibit the same pattern. Different behaviors can be identified. First, the interest of the TR information is increasing with respect to C_{max} . For C_{max} smaller than 3×10^5 photons, the TR information is found to be of limited interest. At these noise levels, all the reconstructions exhibit the same contrast and sensitivity regardless of the number and type of BFs. For C_{max} larger than 3×10^5 photons, the reconstructions from the TR information are of better quality than those obtained from the CW information. With regard to the choice of the type of BFs, the Haar MRA approach provides better results than the moment one as long as the number of detected photons is smaller than 10^9 . Above this limit the type of BFs has a limited impact. Moreover, below the limit of 10^9 detected photons, the Haar MRA at scale $i = 3$ leads to reconstructions very close to those obtained from the full TR signals.

VI.1.8 Conclusion

In this paper, we have addressed the problem of choosing the best data features in time-resolved fluorescence diffuse optical tomography. The data feature problem has been reinterpreted from the point of view of projection of the measurements onto basis functions and a wavelet approach has been proposed. A time-resolved forward model and its projection onto wavelet basis functions have been implemented. For an experiment-like configuration, the whole computation cost is limited to less than 10 s on our commercial platform. For reconstruction purpose, multi-resolution approximations of the time-resolved signals have been considered at different scales. The reference temporal moments of the signal, up to order three, have also been considered. The reconstruction of the marker concentration from the different data features has been performed with a methodology that ensures the comparability of the reconstructions.

Our conclusions are the following. In the noise-free case, the reconstruction quality is improved with respect to the number of basis functions that is used, regardless

of the type of basis functions. In the noisy case, the number of basis functions is still an important aspect but the type of basis function also becomes important. In terms of reconstruction, we found the wavelet approach to be superior to the moment approach for a maximum total number of detected photons ranging from 10^6 to 10^9 . Interestingly with the wavelets, the TR information is compressed with very limited reconstruction degradation using only four basis functions. The wavelet approach is found to be a profitable alternative to the moment approach. Indeed, it can allow for extending the domain of interest of the TR approaches down to 10^6 photons. This could benefit to different applications since the number of detected photons that can be detected in FDOT is often of this magnitude.

VI.2 B-Splines exponentielles

Dans cette deuxième partie, nous envisageons un second type de transformée en ondelettes récemment introduit : la transformée en ondelettes exponentielles (Khalidov et Unser, 2006). Cette transformée est construite à partir de B-Splines exponentielles possédant les propriétés nécessaires à la construction de bases d'ondelettes (Unser, 2005). Le choix d'une telle base de fonctions est motivé par des considérations d'ordre physique. En effet, la réponse impulsionnelle des marqueurs fluorescents est une exponentielle décroissante paramétrée par le temps de vie des marqueurs^b. Au chapitre V, nous avons montré que plus le temps de vie des moments était long, plus la qualité des reconstructions se dégradait. En effet, en FDOT, chaque mesure résulte de la convolution de trois fonctions : deux fonctions de propagation *dépendant* de la position des marqueurs et la réponse impulsionnelle des marqueurs *indépendante* de leur position. Plus la réponse impulsionnelle des marqueurs est large – ce qui se produit lorsqu'on augmente le temps de vie des marqueurs, plus il est difficile de remonter à la position des marqueurs dont l'influence est noyée au milieu d'un signal parasite. En adaptant les ondelettes exponentielles au temps de vie des marqueurs, nous comptons bénéficier des propriétés de déconvolution des ondelettes, et limiter ainsi la dégradation de la qualité de reconstruction due à la réponse impulsionnelle des marqueurs.

Dans cette partie, nous rapportons la première mise en œuvre d'une telle approche et présentons des reconstructions issues de transformées en ondelettes exponentielles à différentes échelles, que nous comparons avec des reconstructions issues de mesures synthétiques en continu. Nous considérons toujours un milieu infini, sondé en transmission.

^bQue l'on note classiquement noté τ .

TIME RESOLVED FLUORESCENCE DIFFUSE OPTICAL TOMOGRAPHY USING MULTI-RESOLUTION EXPONENTIAL B-SPLINES

Nicolas Ducros^{1,2}, Anabela Da Silva^{3,4,5}, Jean-Marc Dinten¹, Chandra Sekhar Seelamantula,⁶
Michael Unser⁶, and Françoise Peyrin²

¹CEA, LETI, MINATEC, 17 rue des Martyrs, F-38054 Grenoble, France.

²CREATIS-LRMN, INSERM U 630; CNRS UMR 5220; Université de Lyon; INSA de Lyon, bât. Blaise Pascal, F-69621 Villeurbanne Cedex, France.

³Aix-Marseille Université, Institut Fresnel.

⁴CNRS, Institut Fresnel, Campus Saint-Jérôme, F-13013 Marseille.

⁵École Centrale Marseille, Institut Fresnel.

⁶Biomedical Imaging Group, EPFL, CH-1015 Lausanne, Switzerland.

ABSTRACT

This paper deals with the problem of time-resolved fluorescence diffuse optical tomography. We propose a new reconstruction scheme based on a multi-resolution approximation of the time-resolved signals. The underlying basis functions are exponential B-splines that are matched to the decay of fluorescence signals. We illustrate the applicability of the method on phantom data.

Index Terms— Fluorescence diffuse optical tomography (FDOT), time-resolved FDOT, exponential B-splines.

1. INTRODUCTION

Fluorescence Diffuse Optical Tomography (FDOT) aims at localizing and quantifying fluorescent markers within biological tissue, with light in the near infra-red range. The principle of this method is to use the fluorescence light that exits the medium at different points, and solve an inverse problem to reconstruct the 3-dimensional (3D) marker concentration. This method, which possesses potential application for cancerous tumor detection, is raising increasing interest.

There are three common approaches for performing FDOT acquisitions: continuous wave (CW), frequency domain (FD) and time-resolved (TR). CW FDOT is based on the measurement of the attenuation of a steady state excitation light [1]. FD FDOT is based on the measurement of the phase and amplitude of the modulated excitation light [2]. TR FDOT is based on the temporal measurement of the response to an excitation light pulse [3, 4, 5, 6, 7]. The CW and FD approaches are inexpensive and easy to develop, while TR-FDOT is more costly and difficult to implement.

However, the TR approach is potentially able to reconstruct markers embedded as deep as several centimeters within the medium [7]. TR is a practical way of maximizing the amount of information collected from the measurements.

Since the introduction of this modality, researchers have looked for the best way to extract and compress the extra information provided by the TR signals. The focus was initially set on early arriving photons [3]. This approach, however, suffers from low signal-to-noise ratio and provides poor depth resolution. A more recent trend has been to exploit some global features of the time-resolved signals [4, 5, 6]. In particular, researchers have investigated the use of the Laplace transform [4] as well as the moments of the TR fluorescence signals [5, 6]. However, there is still a crucial need to optimize and compress the extra information provided by the TR signals.

In this paper, we introduce a novel feature extraction process and develop a corresponding reconstruction algorithm. Specifically, the TR signal is described by a sequence of inner products with exponential B-splines [8]. The justification for this type of representation is twofold. First, fluorescence is physically related to exponentially decaying signals that are well represented in terms of exponential splines. Second, it provides a (non-stationary) multiresolution representation where the level of detail is controlled via the knot spacing (or the scale) of the spline [8].

2. THEORY

Physically, FDOT is a three-step process. The light is first turned on and it propagates from the source to a given fluorescence marker within the medium. This excites the fluorophore and induces an emission at a higher wavelength (Step 2). The emitted fluorescence light then eventually propagates

This work has been supported by the Région Rhône-Alpes in the context of project I3M 'Multiscale Medical Imaging and modeling: from the small animal to the human being' of cluster ISLE.

from the marker to the detector (Step 3).

2.1. Time-resolved forward model

Light propagation within biological tissues is strongly dominated by absorption and scattering of light. Classically, the light propagation in these so-called *turbid media* is modeled as a diffusion process. This approximation relies on the assumptions that the scattering probability is much larger than the absorption. This assumption, although somewhat restrictive, holds in most practical FDOT scenarios. Moreover, the relative simplicity of the diffusion approximation allows for a significant reduction in the computational costs.

Within the framework of the diffusion approximation, the photon density $\phi(\mathbf{r}, t)$ ($\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$) at position \mathbf{r} and time t can be expressed by means of the following partial differential equation [9]:

$$-\nabla D(\mathbf{r})\nabla\phi(\mathbf{r}, t) + \frac{1}{v}\frac{\partial}{\partial t}\phi(\mathbf{r}, t) + \mu_a(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}, t) = S(\mathbf{r}, t), \quad (1)$$

where $D(\mathbf{r})$ (cm) is the diffusion constant defined by $D = 1/(3\mu'_s)$; $\mu'_s(\mathbf{r})$ (cm^{-1}) is the reduced scattering coefficient, $\mu_a(\mathbf{r})$ (cm^{-1}) is the absorption coefficient, v ($\text{cm}\cdot\text{ns}^{-1}$) is the speed of light in the turbid medium, and $S(\mathbf{r}, t)$ ($\text{W}\cdot\text{cm}^{-3}$) is the instantaneous power density of the source.

2.1.1. Fluorescence

In this work, the pulse response of the fluorescent markers is modeled by a decaying exponential:

$$f(\mathbf{r}, t) = c(\mathbf{r})\eta \exp[-t/\tau(\mathbf{r})]/\tau(\mathbf{r}), \quad (2)$$

where $c(\mathbf{r})$ (μM) is the local marker concentration at position \mathbf{r} , $\tau(\mathbf{r})$ (ns) is the fluorescence lifetime, and η is the quantum yield. In the following, the lifetime τ is assumed to be a constant. We denote $e(t) = \eta \exp(-t/\tau)/\tau$.

2.1.2. FDOT signal

In the following analysis, the spatial dependence of a function is indicated as a subscript. With this convention, the temporal measurement performed at the detection point \mathbf{d} resulting from the excitation of the medium at the source point \mathbf{s} is denoted by $m_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t)$.

In [10], we have shown that the signal measured by an acquisition setup can be modeled—to a good approximation—to the photon density at the detection point. Consequently, a point marker at position \mathbf{r}_n , with local concentration $c_n = c(\mathbf{r}_n)$, leads to the following measurement [11]:

$$m_{\mathbf{s},\mathbf{d}}(t) = c_n (\phi_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n} * e * \phi_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}})(t), \quad (3)$$

where the symbol $*$ refers to the convolution along the time axis, $\phi_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n}$ denotes the Green's function of the light propagation operator $\mathcal{P} = -\nabla D(\mathbf{r})\nabla + \frac{1}{v}\frac{\partial}{\partial t} + \mu_a(\mathbf{r})$ at point

\mathbf{r}_n , the source term being $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{s})\delta(t)$. Similarly, $\phi_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}}$ is the Green's function of \mathcal{P} at point \mathbf{d} , the source term being $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_n)\delta(t)$.

Equation (3) is the mathematical description of the three-step physical process of FDOT. $\phi_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n}$ is the time course of the amount of light at position \mathbf{r}_n due to the pulse excitation at point \mathbf{s} . The convolution $(\phi_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n} * e)(t)$ represents the time course of the fluorescence light intensity that is re-emitted at position \mathbf{r}_n due to the presence of the fluorescent marker. The term $\phi_{\mathbf{s},\mathbf{r}_n} * e * \phi_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}}$ represents the amount of light leaving the medium from the point \mathbf{d} after propagation of the fluorescence light from the point \mathbf{r}_n . This quantity is weighted by the local concentration of the marker to give the actual measurement.

Considering a distribution of the point markers at positions $\{\mathbf{r}_n \in \Omega, n = 1, 2, 3, \dots, N\}$, the effective measurement is given by the sum of the individual contributions. Moreover, considering a distribution of source points $\mathbf{s}_i, i \in [1, I]$ and detector points $\mathbf{d}_j, j \in [1, J]$, a set of $I \times J$ measurement pairs can be formed and consequently as many equations. This is written into the form of a matrix equation:

$$\mathbf{m}(t) = \mathbf{W}(t)\mathbf{c}, \quad (4)$$

where the measurement vector $\mathbf{m}(t) \in \mathbb{R}^{I \times J}$ is such that $\mathbf{m}(t) = [m_{1,1}(t) \dots m_{i,j}(t) \dots m_{I,J}(t)]^T$, and the concentration vector $\mathbf{c} \in \mathbb{R}^N$ such that $\mathbf{c} = [c_1, \dots, c_n, \dots, c_N]^T$. The weight matrix $\mathbf{W}(t) \in \mathbb{R}^{(I \times J) \times N}$ that maps the concentration vector to the measurement vector comprises the entries: $w_{(i,j),n}(t) = [\phi_{\mathbf{s}_i,\mathbf{r}_n} * e * \phi_{\mathbf{r}_n,\mathbf{d}_j}](t)$.

3. MATERIAL AND METHODS

3.1. Transformation of the TR signals

In this work we consider a MRA of the TR signals, along the time axis. Explicitly, at scale i , we consider a transformation that compresses any signal $s(t)$ to the set of coefficients $\hat{m}_i[k]$. We define:

$$\hat{m}_i[k] = \int s(t)\phi_{k,i}(t) dt, \quad (5)$$

where $\phi_{k,i}(t) = \beta_i(t - k2^i T_s)$, β_i being an exponential B-spline of order 0 [8]. To tune the basis functions with the physics, we consider an exponential B-spline with an exponential decay corresponding to the fluorescence. Thus, we define $\beta_i(t) = \exp(-t/\tau)[u(t) - u(t - 2^i T_s)]$, where u is the unit step function, and τ the fluorescence lifetime. The time step T_s is set to 500 ps and the integration is performed over the range $[1, 5]$ ns. As a result, $\text{card}(\hat{s}_i[k]) = 2^{3-i}$.

Applying this transformation component-wise on both sides of (4) leads to the following MRA system:

$$\hat{\mathbf{m}}_i = \hat{\mathbf{W}}_i \mathbf{c}, \quad (6)$$

where $\hat{\mathbf{m}}_i$ and $\hat{\mathbf{W}}_i$ are the concatenation of the $\hat{m}_i[k]$'s and the $\hat{W}_i[k]$'s, respectively.

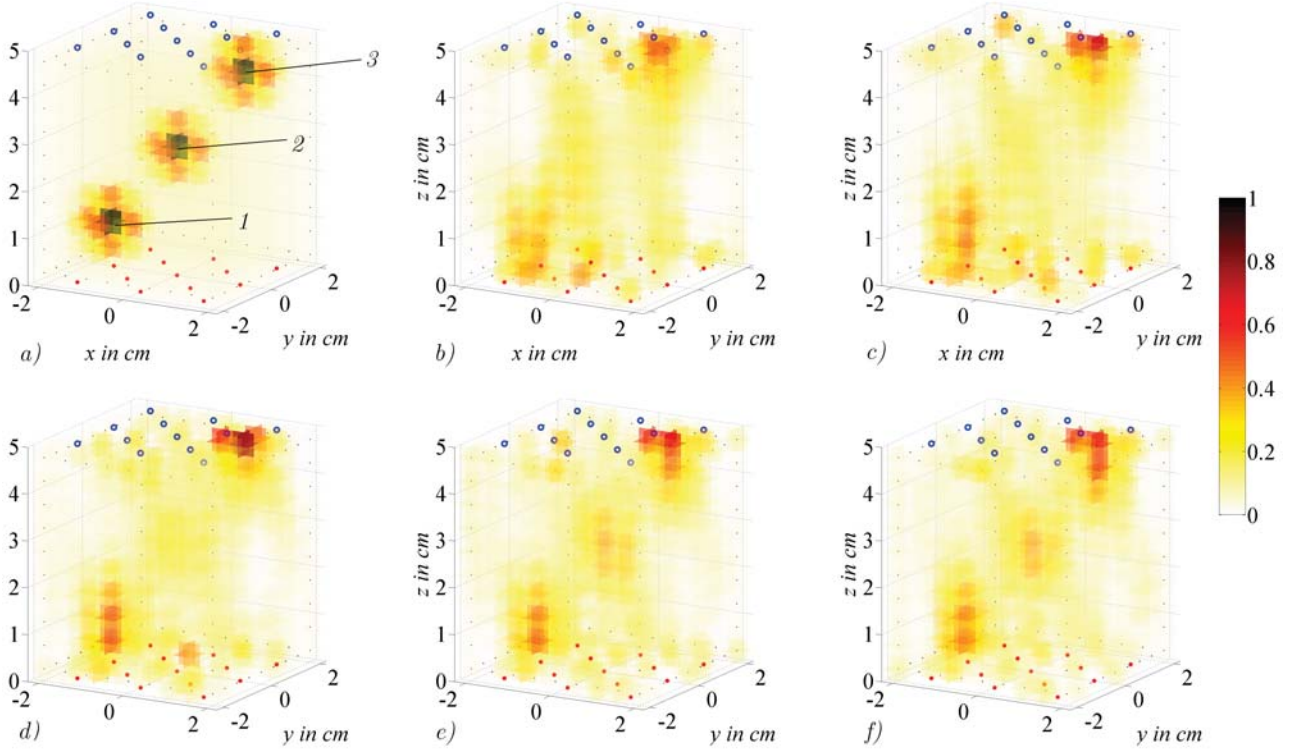


Fig. 1. Reconstructed concentration in the presence of 3% of gaussian noise. *a)* numerical phantom; *b)* reconstruction from CW signals; reconstruction from exponential B-splines MRA at: *c)* scale 3, *d)* scale 2, *e)* scale 1, and *f)* scale 0.

3.2. Reconstruction

The inverse problem in FDOT is known to be ill-posed, meaning that a small perturbation in the data can lead to a large deviation in the reconstruction. To overcome this drawback, the inverse problem must be solved within the framework of regularization. Thus, the reconstructed vector c^* is obtained by minimizing the Tikhonov cost function instead of the standard quadratic cost. Thus we have that:

$$c^* = \arg \min_c \|\hat{m}_i - \hat{W}_i c\|^2 + \alpha \|c\|^2, \quad (7)$$

where \hat{m}_i and \hat{W}_i are the MRA of m and W at scale i as defined in (5) and (6); α is the regularization parameter. In practice, our implementation is based on the singular value decomposition of \hat{W}_i .

4. NUMERICAL EVALUATION

4.1. Description of the synthetic phantom

We consider the optically homogeneous infinite medium phantom shown in Fig. 1a). The absorption coefficient μ_a is set to 0.04 cm^{-1} and the reduced scattering coefficients μ'_s to 9 cm^{-1} . These values are in agreement with *in vivo* values of

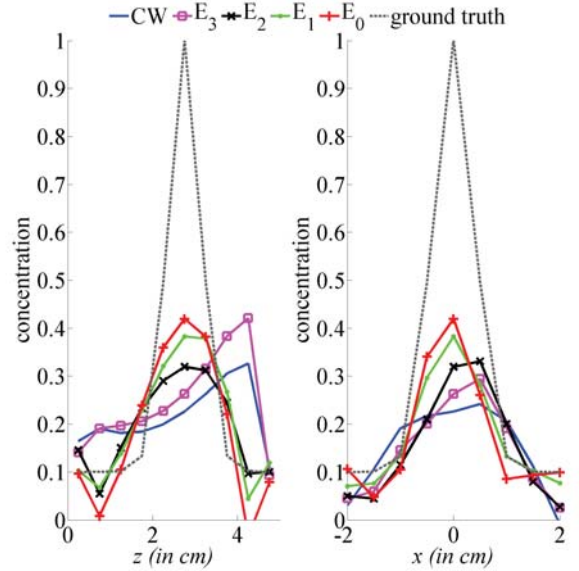


Fig. 2. Reconstructed concentrations around site number 2, along the z -axis (left) and the x -axis (right), for MRA scales $i = \{0, 1, 2, 3\}$.

breast tissue [12]. The homogeneity of the phantom allows to employ the analytical solutions of (1) [13]. The marker we use has a lifetime τ of 0.7 ns corresponding to the widely employed Alexa 750. The markers are concentrated preferentially around three sites at positions $\mathbf{r}_1 = [-1, -1, 1.25]$, $\mathbf{r}_2 = [0, 0, 2.75]$, and $\mathbf{r}_3 = [1, 1, 4.25]$. To simulate the autofluorescence of the tissue as well as the nonspecificity of the markers, we also consider a fluorescence background with a background-to-site ratio of 1:10.

For the purpose of reconstruction, the medium is evenly discretized, resulting into 810 cubic voxels of size $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$ covering a total volume of $4.5 \times 4.5 \times 5 \text{ cm}^3$. The medium is excited by 13 point-sources and probed by 13 point-detectors. The sources and detectors are evenly arranged in two grids of side 3 cm placed 5 cm apart. Finally, the TR synthetic measurement vector $\mathbf{m}(t)$ is corrupted by 3% Gaussian noise.

4.2. Results

We present reconstructions of concentration vector in the geometry described in Section 4.1. In Fig. 1, we display the reconstructed concentration vectors \mathbf{c}^* for the MRA scales $i = \{0, 1, 2, 3\}$. In Fig. 2, we show the reconstructed vectors along the x and z -axis around the fluorescence site number 2. It can be seen on both Fig. 1 and Fig. 2 that the poor quality of CW reconstruction can be enhanced by considering E-splines MRA reconstruction. Note that the reconstruction quality gets better when a finer MRA is considered.

5. CONCLUSION

We have proposed a new reconstruction scheme for TR FDOT that uses exponential spline basis functions. The proposed multiresolution E-spline framework is adapted to the representation of TR signals and provides a direct control of the resolution. The first results obtained on simulations show that this TR approach improves the reconstruction of deeply embedded markers compared with the CW approach. A detailed comparative study between the proposed TR approach and the gold-standard TR approach – based on the moments of the signals – is in progress.

6. REFERENCES

- [1] E. Graves, J. Ripoll, R. Weissleder, and V. Ntziachristos, "A submillimeter resolution fluorescence molecular imaging system for small animal imaging," *Med. Phys.*, vol. 30, no. 5, pp. 901–911, 2003.
- [2] J. Huabei, "Frequency-domain fluorescent diffusion tomography: A finite-element-based algorithm and simulations," *Appl. Opt.*, vol. 37, no. 22, pp. 5337–5343, 1998.
- [3] J. Wu, L. Perelman, R. R. Dasari, and M. S. Feld, "Fluorescence tomographic imaging in turbid media using early-arriving photons and laplace transforms," *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 94, no. 16, pp. 8783–8788, 1997.
- [4] F. Gao, H. J. Zhao, Y. Tanikawa, and Y. Yamada, "A linear, featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence molecular tomography," *Opt. Express*, vol. 14, no. 16, pp. 7109–7124, 2006.
- [5] S. Lam, F. Lesage, and X. Intes, "Time domain fluorescent diffuse optical tomography: analytical expressions," *Opt. Express*, vol. 13, no. 7, pp. 2263–2275, 2005.
- [6] N. Ducros, A. da Silva, J.-M. Dinten, and F. Peyrin, "Fluorescence diffuse optical tomography: A simulation-based study comparing time-resolved and continuous wave reconstructions performances," in *IEEE ISBI*, May 2008, pp. 388–391.
- [7] J. Selb, A.M. Dale, and D.A. Boas, "Linear 3d reconstruction of time-domain diffuse optical imaging differential data: improved depth localization and lateral resolution," *Opt. Express*, vol. 15, no. 25, pp. 16400–16412, 2007.
- [8] M. Unser and T. Blu, "Cardinal exponential splines: Part 1—theory and filtering algorithms," *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 53, no. 4, pp. 1425–1438, 2005.
- [9] A. Ishimaru, "Theory and application of wave propagation and scattering in random media," *Proceedings of the IEEE*, vol. 65, no. 7, pp. 1030–1061, July 1977.
- [10] N. Ducros, A. da Silva, J.-M. Dinten, and F. Peyrin, "Approximations of the measurable quantity in diffuse optical problems: theoretical analysis of model deviations," *J. Opt. Soc. Am. A*, vol. 25, no. 5, pp. 1174–1180, 2008.
- [11] M. S. Patterson and B. W. Pogue, "Mathematical-model for time-resolved and frequency-domain fluorescence spectroscopy in biological tissue," *Appl. Opt.*, vol. 33, no. 10, pp. 1963–1974, 1994.
- [12] T. Durduran, R. Choe, J. P. Culver, L. Zubkov, M. J. Holboke, J. Giammarco, B. Chance, and A. G. Yodh, "Bulk optical properties of healthy female breast tissue," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 16, pp. 2847–2861, 2002.
- [13] S. R. Arridge, M. Cope, and D. T. Delpy, "The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue - temporal and frequency-analysis," *Phys. Med. Biol.*, vol. 37, no. 7, pp. 1531–1560, 1992.

VI.3 Conclusion du chapitre

Ce chapitre a été consacré à l'étude de transformées en ondelettes en tant que nouveau type de signature des mesures temporelles en FDOT. Cette nouvelle approche permet d'exploiter l'information temporelle – et donc d'améliorer la qualité de reconstruction – pour un niveau de bruit plus faible que l'approche fondée sur l'exploitation des moments.

Plus précisément, la première partie de ce chapitre a tout d'abord permis de revisiter la construction du modèle direct. Ce dernier y est vu comme la combinaison de quatre modèles physiques : un modèle de propagation, dont dépendent un modèle d'excitation et un modèle de détection, et un modèle de fluorescence. L'identification de ces différents modèles, souvent implicites, permet d'ajuster les modèles indépendamment et selon le degré de précision souhaité. Ce modèle fournit de plus des prédictions absolues ; pour N photons venant exciter le milieu, le modèle est capable de prédire le nombre N' de photons qui seront détectés à la longueur d'onde de fluorescence et non pas, comme c'est généralement le cas, une grandeur qui lui est proportionnelle.

La première partie de ce chapitre a également permis de revisiter la notion de signature temporelle. Ces dernières sont ici vues comme la projection des mesures temporelles sur certaines bases de fonctions temporelles. Cette interprétation a conduit, presque naturellement, à introduire des bases d'ondelettes connues pour leur propriété d'analyse multi-résolution et de compression de l'information.

Pour tester l'approche, avec les ondelettes de Haar dans un premier temps, nous avons implémenté un modèle direct *résolu en temps*. Grâce à des formules analytiques en milieu infini et une implémentation astucieuse, nous avons obtenu un modèle dont les temps de calcul sont de l'ordre de grandeur de la seconde. Notons que ce modèle pourrait servir de base à une extension dans une géométrie plus complexe (*slab* ou parallélépipède).

À partir de ce modèle direct et de la procédure de reconstruction décrite au chapitre précédent^c, nous avons comparé les reconstructions issues de transformées en ondelettes à celles issues des moments. Nos conclusions sont les suivantes : i) à nombre de fonctions de bases donné, les ondelettes conduisent aux meilleures reconstructions ; ii) choisir des ondelettes avec un support de 1 ns est suffisamment faible pour compresser toute l'information temporelle ; iii) la modalité temporelle, exploitée via une approche ondelettes, permet d'améliorer sensiblement la qualité des reconstructions, par rapport à la modalité continue, au delà de 10^6 photons détectés ; iv) si au moins 10^6 photons n'ont pu être acquis sur l'un des détecteurs, alors la modalité temporelle n'apporte aucune amélioration en termes de reconstruction.

^c cf paragraphe V.2.4

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous avons mis en œuvre des reconstructions à base d'ondelettes exponentielles. Le recours à de telles ondelettes a été motivé par leur adaptation naturelle à la réponse impulsionnelle d'un marqueur : un déclin exponentiel. Dans une étape future, il serait intéressant de comparer, selon le principe déjà employé à deux reprises, la qualité des reconstructions issues des ondelettes exponentielles à celle des reconstructions issues des ondelettes de Haar. Sur le plan qualitatif néanmoins, les reconstructions nous apparaissent très semblables, avec probablement un léger avantage en faveur de l'approche fondée sur les E-Splines. L'avantage semble cependant faible, si bien que l'approche fondée sur les ondelettes de Haar, plus simple, pourrait s'avérer suffisante.

Bilan et perspectives

Conclusions La première étape de ce travail de thèse a consisté à identifier, puis à étudier, un des modèles impliqués en tomographie optique diffuse : le modèle de détection de la lumière. Nous nous sommes aperçus que différents modèles de détection étaient couramment utilisés, lesquels pouvaient s'interpréter comme différentes approximations d'un modèle de détection plus général. Nous avons alors comparé les prévisions des modèles approchés à celles du modèle général, et montré que le modèle approché considérant la quantité mesurée proportionnelle à la densité de photons était le meilleur des deux modèles approchés. Après mise en œuvre de reconstructions impliquant les deux modèles approchés et le modèle général, nous avons ensuite montré que le modèle de densité était un modèle approché suffisant du point de vue de la qualité de reconstruction. Sauf méconnaissance de notre part, il s'agit de la première justification de l'utilisation de la densité de photons comme modèle de détection.

Nous avons ensuite pu nous concentrer sur le cœur de ce sujet de thèse, à savoir l'exploitation de l'information temporelle en vue d'améliorer la qualité des reconstructions. Dans un premier temps, nos efforts ont porté sur l'évaluation de l'approche basée sur le calcul des moments des mesures. Bien que cette approche soit couramment employée, aucune étude n'a mis en évidence son domaine d'intérêt par rapport à la modalité continue. Nous avons tout d'abord généralisé certaines propriétés importantes des moments à un ordre quelconque, notamment l'expression des moments du modèle direct ainsi que leur covariance. Puis, par une étude théorique ayant notamment nécessité la mise en place d'un schéma de reconstruction régularisé bien spécifique, nous avons montré que l'intérêt des moments d'ordre 1 et plus^d était directement lié au nombre de photons détectés, qui fixe le niveau de bruit. Au delà d'un seuil, que nous avons estimé à 10^8 photons détectés, les moments d'ordre supérieur se sont avérés bénéfiques. Nous expliquons la forte valeur du seuil par la forte corrélation des moments, corrélation d'autant plus importante que l'ordre des moments augmente. Nous avons également montré que l'intérêt des moments d'ordre

^dPeut-être est-il bon de rappeler qu'une acquisition en continu fournit le moment d'ordre 0 d'une acquisition en temporel.

supérieur dépendait, dans une moindre mesure cependant, d'un paramètre fonction des propriétés optiques du milieu et du temps de vie des marqueurs.

Enfin, la dernière étude que nous avons réalisée suggère que les moments temporels pourraient être avantageusement remplacés au profit d'une transformée en ondelettes des mesures. En effet, dans la configuration que nous avons choisie de traiter au chapitre VI, les reconstructions de la concentration en marqueurs fluorescents sont meilleures lorsqu'elles sont issues de transformées en ondelettes de Haar que lorsqu'elles sont issues de moments. Nous avons observé que l'approche reposant sur la transformée en ondelettes de Haar permet d'exploiter l'information temporelle à partir d'un nombre maximum de photons détecté de 10^6 . Autrement dit, l'approche ondelettes de Haar est plus performante que l'approche moments face à de faibles rapports signal à bruit. Nous avons également introduit une approche basée sur un type d'ondelettes plus sophistiquées : les ondelettes exponentielles. Pour l'heure, les reconstructions effectuées au moyen d'une transformée en ondelettes exponentielles ont conduit à des qualités de reconstruction qualitativement équivalentes à celles effectuées au moyen d'une transformée en ondelettes de Haar.

Limites Une première limite aux deux dernières conclusions est la *géométrie du milieu* considéré : un milieu infini. On peut à juste titre se demander si les conclusions obtenues sont transposables aux milieux finis étudiés en pratique. Rappelons que le modèle direct en milieu infini peut être vu comme une brique de base permettant l'obtention d'un modèle direct en milieu fini (c'est le principe des sources images déjà évoqué). Cet élément nous donne la conviction forte que les tendances dégagées en milieu infini sont des tendances de fond, davantage liées à la physique du problème qu'à une géométrie particulière. Bien évidemment, et dans un esprit de rigueur, une étude spécifique impliquant un milieu fini lèverait le voile sur cette interrogation.

La seconde limite est liée à la *géométrie d'acquisition*. En effet, nos conclusions se fondent sur des études pour lesquelles le milieu est étudié *en transmission*, c'est-à-dire placé entre les sources et les détecteurs. Qu'en serait-il si les sources et les détecteurs se situaient d'un même côté, dans la géométrie dite *en réflexion* ? Là encore, une étude spécifique, directement réalisable avec les outils mis en place, permettrait d'éclaircir ce point.

Perspectives L'approche reposant sur les ondelettes de Haar et celle reposant sur les ondelettes exponentielles semblent produire des qualités de reconstruction semblables. Si cette observation était confirmée, on pourrait envisager le fait que les ondelettes exponentielles aient été sous-exploitées dans la configuration dans laquelle elles ont été mises en œuvre. En effet, nous avons considéré des marqueurs possédant *tous* le même temps de vie. Hors, récemment, des équipes se sont intéressées à reconstruire

indépendamment deux types de marqueurs aux temps de vie distincts (Kumar *et al.*, 2008b). Dans ce cadre-là, les ondelettes exponentielles, qui possèdent certaines propriétés de déconvolution, pourraient peut-être, lors de la reconstruction, favoriser la séparation des marqueurs aux temps de vie différents.

Une autre voie, sûrement matière à investigation, est celle de la transposition de la normalisation de Born en temporel. En continu, cette approche a connu un vif succès. Consistant à utiliser à la fois les signaux de fluorescence et ceux de diffusion, elle permet de s'affranchir des contraintes expérimentales de calibrage mais limite également les écarts au modèle dus à la non prise en compte des hétérogénéités du milieu, lesquelles dégradent sensiblement la qualité de reconstruction. Dans nos travaux, seuls les signaux de fluorescence ont été utilisés pour reconstruire la concentration en marqueurs, autrement dit aucun schéma de normalisation n'a été mis en œuvre. Deux pistes ont déjà été lancées concernant l'incorporation des signaux temporels de diffusion dans le schéma de reconstruction (Lam *et al.*, 2005 ; Selb *et al.*, 2007). Bien qu'elles relèvent davantage d'une transposition mécanique, ces deux pistes pourraient servir de point de départ à une démarche plus générale, cherchant à déterminer la meilleure façon de coupler mesures *temporelles* de diffusion et de fluorescence, puis évaluant le gain d'une telle opération.

Enfin, comme nous l'avons vu au chapitre VI, l'information temporelle bénéficie à la qualité de reconstruction, en milieu infini et en transmission, lorsque le temps d'intégration permet à au moins 10^6 photons d'être collectés par l'un des détecteurs. La valeur de ce seuil est si élevée que la modalité résolue en temps peut s'avérer inefficace dans nombre d'applications. Dès lors, la question mérite d'être posée : est-il vraiment intéressant de travailler en temporel ? On peut, sans aucun doute, répondre à cette question par l'affirmative. Nous savons qu'une mesure temporelle permet de remonter à la profondeur d'un marqueur unique, chose impossible en continu. Il est donc indéniable que la modalité résolue en temps présente un intérêt. En revanche, ce qui est vrai pour un marqueur unique n'est pas *a priori* généralisable à une distribution de N marqueurs. Pour tirer pleinement profit de l'information temporelle, il pourrait être bénéfique de changer de paradigme de reconstruction. Le point de vue actuel consiste à résoudre un problème inverse, très mal conditionné, linéaire, où l'inconnue est un vecteur dont chacune des composantes est la concentration locale en marqueur dans un voxel. Autrement dit, le milieu est discrétisé et l'on cherche à connaître la concentration en marqueur dans chacun des N voxels, ce qui revient à considérer N marqueurs. Il pourrait être profitable de changer d'axe d'attaque et de chercher la position et la concentration de *quelques* – combien ? – marqueurs. Ceci diminuerait significativement la dimension du problème et permettrait, souhaitons-le, d'améliorer la résolution tout en diminuant les temps de calcul.

Annexe

A

Compléments au chapitre II

A.1 Quelques intégrales utiles aux calculs de l'approximation P_1

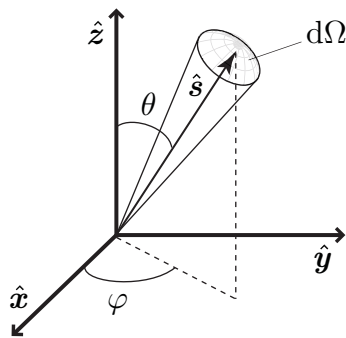


FIGURE A.1 – Notation utilisée pour le calcul d'angles solides

Soit \hat{s} une direction d'observation. En coordonnées sphériques avec les notations définies à la figure A.1, le vecteur \hat{s} s'écrit :

$$\hat{s} = \sin \theta \cos \varphi \hat{x} + \sin \theta \sin \varphi \hat{y} + \cos \theta \hat{z} \quad (\text{A.1})$$

Toujours avec les notations définies à la figure A.1, l'angle solide élémentaire $d\Omega$

orienté selon $\hat{\mathbf{s}}$ s'écrit :

$$d\Omega = \sin \theta d\theta d\varphi \quad (\text{A.2})$$

$$\int_{4\pi} d\Omega = \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \sin \theta d\theta d\varphi = \int_{\varphi=0}^{2\pi} d\varphi \int_{\theta=0}^{\pi} \sin \theta d\theta = -2\pi [\cos \theta]_0^{\pi} \quad (\text{A.3})$$

Soit :

$$\boxed{\int_{4\pi} d\Omega = 4\pi} \quad (\text{A.4})$$

$$\begin{aligned} \int_{4\pi} \hat{\mathbf{s}} d\Omega &= \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \sin^2 \theta \cos \varphi d\theta d\varphi \hat{\mathbf{x}} + \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \sin^2 \theta \sin \varphi d\theta d\varphi \hat{\mathbf{y}} \\ &\quad + \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \cos \theta \sin \theta d\theta d\varphi \hat{\mathbf{z}} \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

En inversant les intégrales en $\hat{\mathbf{x}}$ et en $\hat{\mathbf{y}}$ et en faisant un changement de variable en $\hat{\mathbf{z}}$, on a :

$$\begin{aligned} \int_{4\pi} \hat{\mathbf{s}} d\Omega &= \int_{\theta=0}^{\pi} \sin^2 \theta \int_{\varphi=0}^{2\pi} \cos \varphi d\varphi d\theta \hat{\mathbf{x}} + \int_{\theta=0}^{\pi} \sin^2 \theta \int_{\varphi=0}^{2\pi} \sin \varphi d\varphi d\theta \hat{\mathbf{y}} \\ &\quad + \frac{1}{4} \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{2\pi} \sin \theta d\theta d\varphi \hat{\mathbf{z}} \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

En utilisant le fait que : $\int_{\varphi=0}^{2\pi} \cos \varphi d\varphi = \int_{\varphi=0}^{2\pi} \sin \varphi d\varphi = 0$. On a bien :

$$\boxed{\int_{4\pi} \hat{\mathbf{s}} d\Omega = \mathbf{o}} \quad (\text{A.7})$$

Soit un vecteur \mathbf{a} quelconque. On choisit le repère $(\hat{\mathbf{x}}, \hat{\mathbf{y}}, \hat{\mathbf{z}})$ de telle façon que \mathbf{a} soit selon $\hat{\mathbf{z}}$. Soit $\mathbf{a} = a \hat{\mathbf{z}}$. Calculons :

$$\int_{4\pi} \mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}} d\Omega = a \int_{4\pi} \hat{\mathbf{z}} \cdot \hat{\mathbf{s}} d\Omega = a \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \cos \theta \sin \theta d\theta d\varphi \quad (\text{A.8})$$

Cette intégrale, qui a déjà été calculée précédemment, est nulle. On obtient donc bien :

$$\boxed{\int_{4\pi} \mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}} d\Omega = 0} \quad (\text{A.9})$$

$$\int_{4\pi} (\mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}}) \hat{\mathbf{s}} \, d\Omega = a \int_{4\pi} (\hat{\mathbf{z}} \cdot \hat{\mathbf{s}}) \hat{\mathbf{s}} \, d\Omega = a \int_{4\pi} \cos \theta \hat{\mathbf{s}} \, d\Omega \quad (\text{A.10})$$

$$= a \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \sin^2 \theta \cos \theta \cos \varphi \, d\theta \, d\varphi \hat{\mathbf{x}} + a \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \sin^2 \theta \cos \theta \sin \varphi \, d\theta \, d\varphi \hat{\mathbf{y}} \quad (\text{A.11})$$

$$+ a \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \cos^2 \theta \sin \theta \, d\theta \, d\varphi \hat{\mathbf{z}} \quad (\text{A.12})$$

Comme on l'a déjà dit : $\int_{\varphi=0}^{2\pi} \cos \varphi \, d\varphi = \int_{\varphi=0}^{2\pi} \sin \varphi \, d\varphi = 0$. Par conséquent, les intégrales en $\hat{\mathbf{x}}$ et en $\hat{\mathbf{y}}$ s'annulent. Il reste :

$$\int_{4\pi} (\mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}}) \hat{\mathbf{s}} \, d\Omega = a \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} \cos^2 \theta \sin \theta \, d\theta \, d\varphi \hat{\mathbf{z}} = 2\pi a \int_{\theta=0}^{\pi} \cos^2 \theta \sin \theta \, d\theta \hat{\mathbf{z}} \quad (\text{A.13})$$

$$= -\frac{2\pi a}{3} [\cos^3 \theta]_0^{\pi} \hat{\mathbf{z}} \quad (\text{A.14})$$

On aboutit finalement bien a :

$$\boxed{\int_{4\pi} (\mathbf{a} \cdot \hat{\mathbf{s}}) \hat{\mathbf{s}} \, d\Omega = \frac{4\pi}{3} \mathbf{a}} \quad (\text{A.15})$$

Annexe

B

Liste des publications et communications

Les travaux présentés dans cette thèse ont fait, ou devraient faire, l'objet de publications. Ils ont également été matière à communication lors de congrès, internationaux ou nationaux, avec ou sans publication d'actes. Nous regroupons ici nos différentes contributions.

B.1 Revues à comité de lecture

- [R1]** Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2008. Approximations of the measurable quantity in diffuse optical problems: theoretical analysis of model deviations. *Journal of the Optical Society of America A* 25 (5), 1174–1180.
<http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-25-5-1174>
- [R2]** da Silva, A., Djaker, N., Ducros, N., Dinten, J.-M., Rizo P., 2009. Real time optical method for localization of inclusions embedded in turbid media. *Optics Express* (accepté).
- [R3]** Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009. A comprehensive study of the use of temporal moments in time-resolved diffuse optical tomography:

Part I. theoretical material. Physics in Medicine and Biology (submitted).

- [R4] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009. A comprehensive study of the use of temporal moments in time-resolved diffuse optical tomography: Part II. three dimensional reconstructions. Physics in Medicine and Biology (submitted).
- [R5] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Seelamantula, C. S., Unser, M., Peyrin, F., 2009. A time-domain wavelet-based approach for fluorescence diffuse optical tomography (to be submitted).

B.2 Congrès internationaux

- [C1] Ducros, N., Da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2007. A simulation-based study of reconstruction in time-resolved fluorescence diffuse optical tomography in cylindrical geometry. In: 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 2639–2642.
<http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352871>
- [C2] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2008. Continuous wave and time-resolved fluorescence diffuse optical tomography: Comparison for different lifetimes and optical properties. In: Biomedical Optics. Optical Society of America, Washington DC, p. BMD25.
<http://www.opticsinfobase.org/abstract.cfm?URI=BIOMED-2008-BMD25>
- [C3] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2008. Fluorescence diffuse optical tomography: A simulation-based study comparing time-resolved and continuous wave reconstructions performances. In: 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. pp. 388–391.
<http://dx.doi.org/10.1109/ISBI.2008.4541014>
- [C4] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009. Impact of the measurement model deviations on fluorescence diffuse optical tomography. In: Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue VII. SPIE. ECBO 2009.
- [C5] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Seelamantula, C. S., Unser, M., Peyrin, F., 2009. Time resolved fluorescence diffuse optical tomography using multi-resolution exponential b-splines. In: 6th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI 2009.

B.3 Congrès nationaux

- [N1] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2007. Tomographie de fluorescence résolue en temps en géométrie cylindrique. 6^e colloque « diagnostic et imagerie optiques en médecine », 2007. OptDiag 2007.
- [N2] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009. Transformée en ondelettes des mesures pour la tomographie diffusive de fluorescence résolue en temps. 7^e colloque « diagnostic et imagerie optiques en médecine », 2009. Opt-Diag 2009.
- [N3] Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009. Tomographie optique diffuse de fluorescence : apport d'une transformation en ondelettes des mesures temporelles. 4^e édition des journées « imagerie optique non conventionnelle », 2009. Gdr Isis et Ondes 2009.
<http://gdr-ondes.lss.supelec.fr/actu/Interactions09.zip>

Bibliography

- Allen, D., 1974. The relationship between variable selection and data agumentation and a method for prediction. *Technometrics*, 125–127.
URL <http://www.jstor.org/stable/1267500>
- Anderson, R. R., Parrish, J. A., Jul. 1981. The optics of human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 77 (1), 13–19.
URL <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12479191>
- Andersson-Engels, S., Berg, R., Svanberg, S., Jarlman, O., 1990. Time-resolved transillumination for medical diagnostics. *Optics Letters* 15 (21), 1179–1181.
URL <http://ol.osa.org/abstract.cfm?URI=ol-15-21-1179>
- Arridge, S. R., Apr. 1999. Optical tomography in medical imaging. *Inverse Problems* 15 (2), R41–R93.
- Arridge, S. R., Cope, M., Delpy, D. T., 1992. The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue - temporal and frequency-analysis. *Physics in Medicine and Biology* 37 (7), 1531–1560.
URL [GotoISI://A1992JB95500006](http://A1992JB95500006)
- Arridge, S. R., Hebden, J. C., 1997. Optical imaging in medicine: II. modelling and reconstruction. *Physics in Medicine and Biology* 42 (5), 841–853.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/42/841>
- Arridge, S. R., Hebden, J. C., Schweiger, M., Schmidt, F. E., Fry, M. E., Hillman, E. M., Dehghani, H., Delpy, D. T., 2000. A method for three-dimensional time-resolved optical tomography. *International Journal of Imaging Systems and Technology* 11 (1), 2–11.
URL [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1098\(2000\)11:1<2::AID-IMA2>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1098(2000)11:1<2::AID-IMA2>3.0.CO;2-J)
- Arridge, S. R., Hiraoka, M., Schweiger, M., 1995. Statistical basis for the determination of optical pathlength in tissue. *Physics in Medicine and Biology* 40 (9), 1539–.

- Arridge, S. R., Lionheart, W. R. B., 1998. Nonuniqueness in diffusion-based optical tomography. *Optics Letters* 23 (11), 882–884.
URL <http://ol.osa.org/abstract.cfm?URI=ol-23-11-882>
- Arridge, S. R., Schweiger, M., 1995. Direct calculation of the moments of the distribution of photon time of flight in tissue with a finite-element method. *Applied Optics* 34 (15), 2683.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-34-15-2683>
- Arridge, S. R., Schweiger, M., Hiraoka, M., Delpy, D. T., 1993. A finite element approach for modeling photon transport in tissue. *Medical Physics* 20 (2), 299–309.
URL <http://link.aip.org/link/?MPH/20/299/1>
- Bertero, M., Mol, C. D., Pike, E. R., 1988. Linear inverse problems with discrete data: II. stability and regularisation. *Inverse Problems* 4 (3), 573–.
URL <http://stacks.iop.org/0266-5611/4/i=3/a=004>
- Bloch, S., Lesage, F., McIntosh, L., Gandjbakhche, A., Liang, K. X., Achilefu, S., 2005. Whole-body fluorescence lifetime imaging of a tumor-targeted near-infrared molecular probe in mice. *Journal of Biomedical Optics* 10 (5).
URL <http://www.isinet.com/000233711300028>
- Boas, D. A., 1996. Diffuse photon probes of structural and dynamical properties of turbid media: Theory and biomedical applications. Ph.D. thesis, University of Pennsylvania.
- Boas, D. A., Brooks, D. H., Miller, E. L., DiMarzio, C. A., Kilmer, M., Gaudette, R. J., Zhang, Q., 2001. Imaging the body with diffuse optical tomography. *IEEE Signal Processing Magazine* 18 (6), 57–75.
URL <http://www.isinet.com/000171836800008>
- Boas, D. A., O’Leary, M. A., Chance, B., Yodh, A. G., May 1994. Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (11), 4887–4891.
URL <http://www.jstor.org/stable/2364875>
- Bremer, C., Ntziachristos, V., Weissleder, R., Feb. 2003. Optical-based molecular imaging: contrast agents and potential medical applications. *European Radiology* 13 (2), 231–243.
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-002-1610-0>
- Carlitz, L., 1957. A note on the Bessel polynomials. *Duke Mathematical Journal* 24 (2), 151–162.
- Case, K., Zweifel, P., 1967. Linear transport theory.

- Chandrasekhar, S., 1960. Radiative Transfer. Courier Dover Publications.
- Cheong, W. F., Prahl, S. A., Welch, A. J., 1990. A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 26 (12), 2166–2185.
URL <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=64354>
- Comsa, D. C., Farrell, T. J., Patterson, M. S., 2006. Quantification of bioluminescence images of point source objects using diffusion theory models. *Physics in Medicine and Biology* 51 (15), 3733–3746.
URL [GotoISI://000240078800010](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880010)
- Corlu, A., Choe, R., Durduran, T., Rosen, M. A., Schweiger, M., Arridge, S. R., Schnall, M. D., Yodh, A. G., 2007. Three-dimensional in vivo fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans. *Optics Express* 15 (11), 6696–6716.
URL <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-15-11-6696>
- Culver, J. P., Choe, R., Holboke, M. J., Zubkov, L., Durduran, T., Slemp, A., Ntzichristos, V., Chance, B., Yodh, A. G., 2003. Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry: Evaluation of a hybrid frequency domain/continuous wave clinical system for breast imaging. *Medical Physics* 30 (2), 235–247.
URL <http://link.aip.org/link/?MPH/30/235/1>
- Curling, T., 1856. A Practical Treatise on the Diseases of the Testis, and of the Spermatic Cord and Scrotum: With Numerous Wood Engravings, second american Edition. Philadelphia: Blanchard and Lea.
- Cutler, M., 1929. Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 48 (129), 721–729.
- Cutler, M., January 1931. Transillumination of the breast. *Annals of Surgery* 93 (1), 223–234.
- Demoment, G., Idier, J., 2001a. Problèmes inverses et problèmes mal-posés. In: Idier, J. (Ed.), *Approche bayésienne pour les problèmes inverses. Traité IC2, Série traitement du signal et de l'image*, Hermès, Paris, Ch. 1, pp. 25–40.
- Demoment, G., Idier, J., 2001b. Régularisation d'un problème mal-posé : approches génériques. In: Idier, J. (Ed.), *Approche bayésienne pour les problèmes inverses. Traité IC2, Série traitement du signal et de l'image*, Hermès, Paris, Ch. 2, pp. 41–58.
- Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2008a. Approximations of the measurable quantity in diffuse optical problems: theoretical analysis of model deviations. *Journal of the Optical Society of America A* 25 (5), 1174–1180.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-25-5-1174>

- Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2008b. Continuous wave and time-resolved fluorescence diffuse optical tomography: Comparison for different lifetimes and optical properties. In: Biomedical Optics. Optical Society of America, Washington DC, p. BMD25.
URL <http://www.opticsinfobase.org/abstract.cfm?URI=BIOMED-2008-BMD25>
- Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009a. A comprehensive study of the use of temporal moments in time-resolved diffuse optical tomography: Part I. theoretical material. *Physics in Medicine and Biology* (submitted to).
- Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009b. A comprehensive study of the use of temporal moments in time-resolved diffuse optical tomography: Part II. three dimensional reconstructions. *Physics in Medicine and Biology* (submitted to).
- Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peyrin, F., 2009c. Impact of the measurement model deviations on fluorescence diffuse optical tomography. In: *Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue VII*. SPIE.
- Ducros, N., da Silva, A., Dinten, J.-M., Seelamantula, C. S., Unser, M., Peyrin, F., June 2009d. Time resolved fluorescence diffuse optical tomography using multi-resolution exponential b-splines. In: *6th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI 2009*.
- Durian, D. J., Rudnick, J., 1997. Photon migration at short times and distances and in cases of strong absorption. *Journal of the Optical Society of America A* 14 (1), 235–245.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-14-1-235>
- Eda, H., Oda, I., Ito, Y., Wada, Y., Oikawa, Y., Tsunazawa, Y., Takada, M., Tsuchiya, Y., Yamashita, Y., Oda, M., Sassaroli, A., Yamada, Y., Tamura, M., 1999. Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system. *Review of Scientific Instruments* 70 (9), 3595–3602.
URL <http://link.aip.org/link/?RSI/70/3595/1>
- Elaloufi, R., Carminati, R., Greffet, J. J., 2003. Definition of the diffusion coefficient in scattering and absorbing media. *Journal of the Optical Society of America A* 20 (4), 678–685.
URL [GotoISI://000181881100009](http://www.isinet.org/000181881100009)
- Fantini, S., Franceschini, M. A., Gratton, E., 1997. Effective source term in the diffusion equation for photon transport in turbid media. *Applied Optics* 36 (1), 156–163.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-36-1-156>
- Farrell, T., Patterson, M., Wilson, B., 1992. A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue

- optical properties in vivo. *Medical Physics* 19, 879.
URL <http://dx.doi.org/10.1118/1.596777>
- Flock, S. T., Patterson, M. S., Wilson, B. C., Wyman, D. R., 1989. Monte carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues. i. model predictions and comparison with diffusion theory. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 36 (12), 1162–1168.
URL <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=01173624>
- Frassati, A., da Silva, A., Dinten, J., Georges, D., 2007. Model reduction by multiresolution method applied to fluorescence diffuse optical tomography. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE*. pp. 767–770.
- Galatsanos, N., Katsaggelos, A., Jul 1992. Methods for choosing the regularization parameter and estimating the noise variance in image restoration and their relation. *IEEE Transactions on Image Processing* 1 (3), 322–336.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/83.148606>
- Gao, F., Tanikawa, Y., Zhao, H., Yamada, Y., 2002. Semi-three-dimensional algorithm for time-resolved diffuse optical tomography by use of the generalized pulse spectrum technique. *Applied Optics* 41 (34), 7346–7358.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-41-34-7346>
- Gao, F., Zhao, H. J., Tanikawa, Y., Yamada, Y., 2006. A linear, featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence molecular tomography. *Optics Express* 14 (16), 7109–7124.
URL <http://www.gotomsi.com/000239861100015>
- Gaudette, R. J., Brooks, D. H., DiMarzio, C. A., Kilmer, M. E., Miller, E. L., Gaudette, T., Boas, D. A., 2000. A comparison study of linear reconstruction techniques for diffuse optical tomographic imaging of absorption coefficient. *Physics in Medicine and Biology* 45 (4), 1051–1070.
URL <http://www.gotomsi.com/000086423900018>
- Gibson, A. P., Hebden, J. C., Arridge, S. R., 2005. Recent advances in diffuse optical imaging. *Physics in Medicine and Biology* 50 (4), R1–R43.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/50/R1>
- Golub, G., Heath, M., Wahba, G., 1979. Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter. *Technometrics* 21 (2), 215–223.
URL <http://www.jstor.org/stable/1268518>
- Golub, G., Van Loan, C., 1996. *Matrix computations*, 3rd Edition. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

- Graves, E. E., Culver, J. P., Ripoll, J., Weissleder, R., Ntziachristos, V., 2004. Singular-value analysis and optimization of experimental parameters in fluorescence molecular tomography. *Journal of the Optical Society of America A* 21 (2), 231–241. URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-21-2-231>
- Graves, E. E., Ripoll, J., Weissleder, R., Ntziachristos, V., 2003. A submillimeter resolution fluorescence molecular imaging system for small animal imaging. *Medical Physics* 30 (5), 901–911. URL <http://link.aip.org/link/?MPH/30/901/1>
- Graves, E. E., Yessayan, D., Turner, G., Weissleder, R., Ntziachristos, V., 2005. Validation of in vivo fluorochrome concentrations measured using fluorescence molecular tomography. *Journal of Biomedical Optics* 10 (4), 044019. URL <http://link.aip.org/link/?JBO/10/044019/1>
- Grosenick, D., Moesta, K. T., Moller, M., Mucke, J., Wabnitz, H., Gebauer, B., Stroszczyński, C., Wassermann, B., Schlag, P. M., Rinneberg, H., 2005. Time-domain scanning optical mammography: I. recording and assessment of mammograms of 154 patients. *Physics in Medicine and Biology* 50 (11), 2429–2449. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/50/2429>
- Grosenick, D., Wabnitz, H., Rinneberg, H. H., Moesta, K. T., Schlag, P. M., 1999. Development of a time-domain optical mammograph and first in vivo applications. *Applied Optics* 38 (13), 2927–2943. URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-38-13-2927>
- Hadamard, J., 1901. Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique. *Princeton University Bulletin* 13 (49-52), 4.
- Hall, D., Ma, G. B., Lesage, F., Yong, W., 2004. Simple time-domain optical method for estimating the depth and concentration of a fluorescent inclusion in a turbid medium. *Optics Letters* 29 (19), 2258–2260. URL [Goto ISI: //000224193500016](http://www.isinet.com/000224193500016)
- Hansen, C., 1992. Analysis of discrete ill-posed problems by means of the l-curve. *SIAM Review* 34 (4), 561–580.
- Hansen, C., Mar. 1994. Regularization tools: A matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems. *Numerical Algorithms* 6 (1), 1–35. URL <http://dx.doi.org/10.1007/BF02149761>
- Hansen, C., O’Leary, D. P., 1993. The use of the l-curve in the regularization of discrete ill-posed problems. *SIAM Journal on Scientific Computing* 14 (6), 1487–1503. URL <http://link.aip.org/link/?SCE/14/1487/1>

- Hansen, P. C., Dec. 1987. The truncatedsvd as a method for regularization. *BIT Numerical Mathematics* 27 (4), 534–553.
URL <http://dx.doi.org/10.1007/BF01937276>
- Haskell, R. C., Svaasand, L. O., Tsay, T.-T., Feng, T.-C., McAdams, M. S., Tromberg, B. J., 1994. Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *Journal of the Optical Society of America A* 11 (10), 2727–2741.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-11-10-2727>
- Hebden, J., 2003. Advances in optical imaging of the newborn infant brain. *Psychophysiology* 40 (4), 501–510.
URL <http://dx.doi.org/10.1111/1469-8986.00052>
- Hebden, J. C., Arridge, S. R., Delpy, D. T., 1997. Optical imaging in medicine: I. experimental techniques. *Physics in Medicine and Biology* 42 (5), 825–840.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/42/825>
- Hebden, J. C., Wong, K. S., 1993. Time-resolved optical tomography. *Applied Optics* 32 (4), 372–380.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-32-4-372>
- Hervé, L., da Silva, A., Boutet, J., Frassati, A., Dinten, J., Peltié, P., Rizo, P., 2007a. Non contact fluorescence optical tomography by means of numerical and analytical approaches. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A* 571 (1-2), 203–206.
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2006.10.063>
- Hervé, L., Da Silva, A., Koenig, A., Dinten, J., Boutet, J., Berger, M., Texier, I., Peltié, P., Rizo, P., 2007b. Fluorescence tomography enhanced by taking into account the medium heterogeneity. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A* 571 (1-2), 60–63.
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2006.10.029>
- Hervé, L., Koenig, A., da Silva, A., Berger, M., Boutet, J., Dinten, J., Peltié, P., Rizo, P., 2007c. Noncontact fluorescence diffuse optical tomography of heterogeneous media. *Applied Optics* 46 (22), 4896–4906.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-46-22-4896>
- Hielscher, A. H., Feb. 2005. Optical tomographic imaging of small animals. *Current Opinion in Biotechnology* 16 (1), 79–88.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VRV-4FBN7C5-1/2/038d7bfc34dfe7738aec92fe44f80ee1>
- Hielscher, A. H., Alcouffe, R. E., Barbour, R. L., 1998. Comparison of finite-difference transport and diffusion calculations for photon migration in homogeneous and het-

- erogeneous tissues. *Physics in Medicine and Biology* 43 (5), 1285–1302.
URL [GotoISI://000073825700017](http://dx.doi.org/10.1088/00073825700017)
- Hielscher, A. H., Jacques, S. L., Wang, L. H., Tittel, F. K., 1995. The influence of boundary-conditions on the accuracy of diffusion-theory in time-resolved reflectance spectroscopy of biological tissues. *Physics in Medicine and Biology* 40 (11), 1957–1975.
URL [GotoISI://A1995TE50200013](http://dx.doi.org/10.1088/00073825700013)
- Hillman, E. M. C., Hebden, J. C., Schmidt, F. E. W., Arridge, S. R., Schweiger, M., Dehghani, H., Delpy, D. T., 2000. Calibration techniques and datatype extraction for time-resolved optical tomography. *Review of Scientific Instruments* 71 (9), 3415–3427.
URL <http://link.aip.org/link/?RSI/71/3415/1>
- Hillman, E. M. C., Hebden, J. C., Schweiger, M., Dehghani, H., Schmidt, F. E. W., Delpy, D. T., Arridge, S. R., 2001. Time resolved optical tomography of the human forearm. *Physics in Medicine and Biology* 46 (4), 1117–1130.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/46/1117>
- Hyde, D., Miller, E., Brooks, D., Ntziachristos, V., July 2007. A statistical approach to inverting the born ratio. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26 (7), 893–905.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2007.895467>
- Intes, X., Jeune, B. L., Pellen, F., Guern, Y., Cariou, J., Lotrian, J., 1999. Localization of the virtual point source used in the diffusion approximation to model a collimated beam source. *Waves in Random and Complex Media* 9 (4), 489–499.
URL <http://www.informaworld.com/10.1088/0959-7174/9/4/303>
- Ishimaru, A., July 1977. Theory and application of wave propagation and scattering in random media. *Proceedings of the IEEE* 65 (7), 1030–1061.
URL <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=01454881>
- Jiang, Z., Piao, D., Xu, G., Ritchey, J. W., Holyoak, G. R., Bartels, K. E., Bunting, C. F., Slobodov, G., Krasinski, J. S., 2008. Trans-rectal ultrasound-coupled near-infrared optical tomography of the prostate, part II: Experimental demonstration. *Optics Express* 16 (22), 17505–17520.
URL <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-16-22-17505>
- Kanmani, B., Bansal, P., Vasu, R. M., 2006. Computationally efficient optical tomographic reconstructions through waveletizing the normalized quadratic perturbation equation. In: *Saratov Fall Meeting 2005: Optical Technologies in Biophysics and Medicine VII*.
- Kepshire, D. S., Davis, S. C., Dehghani, H., Paulsen, K. D., Pogue, B. W., 2007. Subsurface diffuse optical tomography can localize absorber and fluorescent objects

- but recovered image sensitivity is nonlinear with depth. *Applied Optics* 46 (10), 1669–1678.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-46-10-1669>
- Keren, S., Gheysens, O., Levin, C., Gambhir, S., Jan. 2008. A comparison between a time domain and continuous wave small animal optical imaging system. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 27 (1), 58–63.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2007.902800>
- Khalidov, I., Unser, M., 2006. From differential equations to the construction of new wavelet-like bases. *IEEE Transactions on Signal Processing* 54 (4), 1256–1267.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/TSP.2006.870544>
- Kienle, A., 2005. Light diffusion through a turbid parallelepiped. *Journal of the Optical Society of America A* 22 (9), 1883–1888.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-22-9-1883>
- Kienle, A., Patterson, M. S., 1997. Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium. *Journal of the Optical Society of America A* 14 (1), 246–254.
URL http://www.isinet.com/doi/10.1364/JOSA_A.14.000246
- Kilmer, M. E., O’Leary, D. P., 2001. Choosing regularization parameters in iterative methods for ill-posed problems. *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications* 22 (4), 1204–1221.
URL <http://link.aip.org/link/?SML/22/1204/1>
- Klose, A. D., Hielscher, A., 2003. Fluorescence tomography with simulated data based on the equation of radiative transfer. *Optics Letters* 28 (12), 1019–1021.
URL <http://ol.osa.org/abstract.cfm?URI=ol-28-12-1019>
- Klose, A. D., Netz, U., Beuthan, J., Hielscher, A. H., 2002. Optical tomography using the time-independent equation of radiative transfer – part 1: forward model. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer* 72 (5), 691–713.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TVR-44P6T4S-C/2/b0a94b72c85e1ab67ccc36c09b94eff7>
- Koenig, A., Herve, L., Josserand, V., Berger, M., Boutet, J., da Silva, A., Dinten, J.-M., Peltie, P., Coll, J.-L., Rizo, P., 2008. In vivo mice lung tumor follow-up with fluorescence diffuse optical tomography. *Journal of Biomedical Optics* 13 (1), 011008.
URL <http://link.aip.org/link/?JB0/13/011008/1>
- Koizumi, H., Yamamoto, T., Maki, A., Yamashita, Y., Sato, H., Kawaguchi, H., Ichikawa, N., 2003. Optical topography: Practical problems and new applications.

- Applied Optics 42 (16), 3054–3062.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-42-16-3054>
- Kumar, A. T. N., Raymond, S. B., Bacskai, B. J., Boas, D. A., 2008a. Comparison of frequency-domain and time-domain fluorescence lifetime tomography. Optics Letters 33 (5), 470–472.
URL <http://ol.osa.org/abstract.cfm?URI=ol-33-5-470>
- Kumar, A. T. N., Raymond, S. B., Dunn, A. K., Bacskai, B. J., Boas, D. A., Aug. 2008b. A time domain fluorescence tomography system for small animal imaging. IEEE Transactions on Medical Imaging 27 (8), 1152–1163.
- Laidevant, A., 2006. Méthodes optiques résolues en temps pour la tomographie de fluorescence dans les milieux diffusants. Ph.D. thesis, Université Joseph Fourier, Grenoble I.
- Laidevant, A., da Silva, A., Berger, M., Boutet, J., Dinten, J.-M., Boccara, A. C., Apr 2007. Analytical method for localizing a fluorescent inclusion in a turbid medium. Applied Optics 46 (11), 2131–2137.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-46-11-2131>
- Laidevant, A., da Silva, A., Berger, M., Dinten, J. M., 2006. Effects of the surface boundary on the determination of the optical properties of a turbid medium with time-resolved reflectance. Applied Optics 45 (19), 4756–4764.
URL [GotoISI://000238665900032](http://www.isinet.com/000238665900032)
- Lakowicz, J., 2006. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3rd Edition. Springer Verlag, New York.
URL http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=-PSybuLNxcAC&oi=fnd&pg=PA1&ots=xbw_mCxfLT&sig=1uPsduCCw5JG7jrOFySTCBXQUmg
- Lam, S., Lesage, F., Intes, X., 2005. Time domain fluorescent diffuse optical tomography: analytical expressions. Optics Express 13 (7), 2263–2275.
URL [GotoISI://000228180800003](http://www.isinet.com/000228180800003)
- Li, X. D., O’Leary, M. A., Boas, D. A., Chance, B., 1996. Fluorescent diffuse photon density waves in homogeneous and heterogeneous turbid media: analytic solutions and applications. Applied Optics 35 (19), 3746–3758.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-35-19-3746>
- Liebert, A., Wabnitz, H., Grosenick, D., Möller, M., Macdonald, R., Rinneberg, H., 2003. Evaluation of optical properties of highly scattering media by moments of distributions of times of flight of photons. Applied Optics 42 (28), 5785–5792.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-42-28-5785>

- Liebert, A., Wabnitz, H., Obrig, H., Erdmann, R., Moller, M., Macdonald, R., Rinneberg, H., Villringer, A., Steinbrink, J., Jun. 2006. Non-invasive detection of fluorescence from exogenous chromophores in the adult human brain. *Neuroimage* 31 (2), 600–608.
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.046>
- Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Obrig, H., Moller, M., Macdonald, R., Villringer, A., Rinneberg, H., May 2004. Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons. *Applied Optics* 43 (15), 3037–3047.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-43-15-3037>
- Lin, Y., Gao, H., Nalcioglu, O., Gulsen, G., Sep. 2007. Fluorescence diffuse optical tomography with functional and anatomical a priori information: feasibility study. *Physics in Medicine and Biology* 52 (18).
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=18/a=007>
- Mallat, S., Jul 1989. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 11 (7), 674–693.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/34.192463>
- Marjono, A., Yano, A., Okawa, S., Gao, F., Yamada, Y., 2008. Total light approach of time-domain fluorescence diffuse optical tomography. *Optics Express* 16 (19), 15268–15285.
URL <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-16-19-15268>
- Martelli, F., Sassaroli, A., Yamada, Y., Zaccanti, G., 2002. Analytical approximate solutions of the time-domain diffusion equation in layered slabs. *Journal of the Optical Society of America A* 19 (1), 71–80.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-19-1-71>
- Martelli, F., Sassaroli, A., Zaccanti, G., Yamada, Y., 1999. Properties of the light emerging from a diffusive medium: angular dependence and flux at the external boundary. *Physics in Medicine and Biology* 44 (5), 1257–1275.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/44/1257>
- Medintz, I. L., Uyeda, H. T., Goldman, E. R., Mattoussi, H., Jun. 2005. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nature Materials* 4 (6), 435–446.
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nmat1390>
- Miller, K., 1970. Least squares methods for ill-posed problems with a prescribed bound. *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 1 (1), 52–74.
URL <http://link.aip.org/link/?SJM/1/52/1>

- Mobley, J., Vo-Dinh, T., 2003. Optical properties of tissue. In: Vo-Dinh, T. (Ed.), *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press.
- Morozov, V., Nashed, Z., 1984. *Methods for solving incorrectly posed problems*. Springer-Verlag, New York.
- Moulton, J. D., 1990. Diffusion modelling of picosecond pulse propagation in turbid media. Ph.D. thesis, McMaster University, Hamilton, Ontario.
- Mourant, J. R., Freyer, J. P., Hielscher, A. H., Eick, A. A., Shen, D., Johnson, T. M., 1998. Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics. *Applied Optics* 37 (16), 3586–3593.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-37-16-3586>
- Nashed, M., 1976. *Generalized inverses and applications*. Academic Press New York.
- Nielsen, T., Brendel, B., Ziegler, R., van Beek, M., Uhlemann, F., Bontus, C., Koehler, T., 2009. Linear image reconstruction for a diffuse optical mammography system in a noncompressed geometry using scattering fluid. *Applied Optics* 48 (10), D1–D13.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-48-10-D1>
- Ntziachristos, V., Bremer, C., Weissleder, R., Jan. 2003. Fluorescence imaging with near-infrared light: new technological advances that enable in vivo molecular imaging. *European Radiology* 13 (1), 195–208.
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-002-1524-x>
- Ntziachristos, V., Tung, C.-H., Bremer, C., Weissleder, R., Jul. 2002. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity in vivo. *Nature Medicine* 8 (7), 757–761.
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nm729>
- Ntziachristos, V., Weissleder, R., 2001. Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized born approximation. *Optics Letters* 26 (12), 893–895.
URL <http://ol.osa.org/abstract.cfm?URI=ol-26-12-893>
- Paithankar, D. Y., Chen, A. U., Pogue, B. W., Patterson, M. S., Sevick-Muraca, E. M., 1997. Imaging of fluorescent yield and lifetime from multiply scattered light reemitted from random media. *Applied Optics* 36 (10), 2260–2272.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-36-10-2260>
- Patterson, M. S., Chance, B., Wilson, B. C., 1989. Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical-properties. *Applied Optics* 28 (12), 2331–2336.
URL [GotoISI://A1989AC65000032](http://www.isinet.com/doi/10.1117/1.1989AC65000032)

- Patterson, M. S., Pogue, B. W., 1994. Mathematical-model for time-resolved and frequency-domain fluorescence spectroscopy in biological tissue. *Applied Optics* 33 (10), 1963–1974.
URL [GotoISI://A1994ND42400024](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994ND42400024)
- Patwardhan, S. V., Culver, J. P., 2008. Quantitative diffuse optical tomography for small animals using an ultrafast gated image intensifier. *Journal of Biomedical Optics* 13 (1), 011009.
URL <http://link.aip.org/link/?JBO/13/011009/1>
- Pham, T. H., Coquoz, O., Fishkin, J. B., Anderson, E., Tromberg, B. J., 2000. Broad bandwidth frequency domain instrument for quantitative tissue optical spectroscopy. *Review of Scientific Instruments* 71 (6), 2500–2513.
URL <http://link.aip.org/link/?RSI/71/2500/1>
- Pierrat, R., Greffet, L. J., Carminati, R., May 2006. Photon diffusion coefficient in scattering and absorbing media. *Journal of the Optical Society of America A* 23 (5), 1106–1110.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-23-5-1106>
- Regińska, T., Mar. 2004. Regularization of discrete ill-posed problems. *BIT Numerical Mathematics* 44 (1), 119–133.
URL <http://dx.doi.org/10.1023/B:BITN.0000025090.68586.5e>
- Ren, K., Abdoulaev, G. S., Bal, G., Hielscher, A. H., 2004. Algorithm for solving the equation of radiative transfer in the frequency domain. *Optics Letters* 29 (6), 578–580.
URL <http://ol.osa.org/abstract.cfm?URI=ol-29-6-578>
- Ren, K., Bal, G., Hielscher, A. H., 2007. Transport- and diffusion-based optical tomography in small domains: a comparative study. *Applied Optics* 46 (27), 6669–6679.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-46-27-6669>
- Riley, J., Hassan, M., Chernomordik, V., Gandjbakhche, A., 2007. Choice of data types in time resolved fluorescence enhanced diffuse optical tomography. *Medical Physics* 34, 4890.
URL <http://link.aip.org/link/?MPH/34/4890/1>
- Ripoll, J., Ntziachristos, V., 2003. Iterative boundary method for diffuse optical tomography. *Journal of the Optical Society of America A* 20 (6), 1103–1110.
URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-20-6-1103>
- Ripoll, J., Ntziachristos, V., Carminati, R., Nieto-Vesperinas, M., Oct 2001. Kirchhoff approximation for diffusive waves. *Physical Review E* 64 (5), 051917.
URL <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.64.051917>

- Roy, R., Godavarty, A., Sevick-Muraca, E. M., 2003. Fluorescence-enhanced optical tomography using referenced measurements of heterogeneous media. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 22 (7), 824–836.
URL [GotoISI://000184443900004](http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2003.1184443)
- Schmidt, F. E. W., Fry, M. E., Hillman, E. M. C., Hebden, J. C., Delpy, D. T., 2000. A 32-channel time-resolved instrument for medical optical tomography. *Review of Scientific Instruments* 71 (1), 256–265.
URL <http://link.aip.org/link/?RSI/71/256/1>
- Schmitz, C. H., Löcker, M., Lasker, J. M., Hielscher, A. H., Barbour, R. L., 2002. Instrumentation for fast functional optical tomography. *Review of Scientific Instruments* 73 (2), 429–439.
URL <http://link.aip.org/link/?RSI/73/429/1>
- Schulz, R., Ripoll, J., Ntziachristos, V., April 2004. Experimental fluorescence tomography of tissues with noncontact measurements. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 23 (4), 492–500.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2004.825633>
- Schweiger, M., Arridge, S. R., 1999. Application of temporal filters to time resolved data in optical tomography. *Physics in Medicine and Biology* 44 (7), 1699–1717.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/44/1699>
- Selb, J., Dale, A., Boas, D., 2007. Linear 3d reconstruction of time-domain diffuse optical imaging differential data: improved depth localization and lateral resolution. *Optics Express* 15 (25), 16400–16412.
URL <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-15-25-16400>
- Selb, J., Joseph, D. K., Boas, D. A., 2006. Time-gated optical system for depth-resolved functional brain imaging. *Journal of Biomedical Optics* 11 (4), 044008.
URL <http://link.aip.org/link/?JBO/11/044008/1>
- Sickles, E., 1984. Breast cancer detection with transillumination and mammography. *American Journal of Roentgenology* 142 (4), 841–844.
URL <http://www.ajronline.org/cgi/content/abstract/142/4/841>
- Sloane, N. J. A., 2009. The on-line encyclopedia of integer sequences – sequences a001498. published electronically.
URL www.research.att.com/~njas/sequences/A001498
- Soloviev, V. Y., Krasnosselskaia, L. V., 2006. Dynamically adaptive mesh refinement technique for image reconstruction in optical tomography. *Applied Optics* 45 (12), 2828–2837.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-45-12-2828>

- Soubret, A., Ntziachristos, V., 2006. Fluorescence molecular tomography in the presence of background fluorescence. *Physics in Medicine and Biology* 51 (16), 3983–4001.
URL [GotoISI://000240079100008](http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/16/3983)
- Soubret, A., Ripoll, J., Ntziachristos, V., 2005. Accuracy of fluorescent tomography in the presence of heterogeneities: Study of the normalized born ratio. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 24 (10), 1377–1386.
URL [GotoISI://000232236800013](http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2005.8580013)
- Taroni, P., Torricelli, A., Spinelli, L., Pifferi, A., Arpaia, F., Danesini, G., Cubeddu, R., 2005. Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm: clinical study on the detection and identification of breast lesions. *Physics in Medicine and Biology* 50 (11), 2469–2488.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/50/2469>
- Thompson, M. S., Johansson, A., Johansson, T., Andersson-Engels, S., Svanberg, S., Bendsoe, N., Svanberg, K., 2005. Clinical system for interstitial photodynamic therapy with combined on-line dosimetry measurements. *Applied Optics* 44 (19), 4023–4031.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-44-19-4023>
- Tikhonov, A. N., Arsenin, V. A., 1977. *Solution of Ill-posed Problems*. Winston–Wiley, New York.
- Torricelli, A., Pifferi, A., Taroni, P., Giambattistelli, E., Cubeddu, R., 2001. In vivo optical characterization of human tissues from 610 to 1010 nm by time-resolved reflectance spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology* 46 (8), 2227.
URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/46/i=8/a=313>
- Unser, M., 1999. Splines: a perfect fit for signal and image processing. *IEEE Signal Processing Magazine* 16 (6), 22–38.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/79.799930>
- Unser, M., 2005. Cardinal exponential splines: Part II—think analog, act digital. *IEEE Transactions on Signal Processing* 53 (4), 1439–1449.
URL <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=01408194>
- Unser, M., Aldroubi, A., 1996. A review of wavelets in biomedical applications. *Proceedings of the IEEE* 84 (4), 626–638.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/5.488704>
- Unser, M., Blu, T., 2003. Wavelet theory demystified. *IEEE Transactions on Signal Processing* 51 (2), 470–483.
URL <http://dx.doi.org/10.1109/TSP.2002.807000>

- Weiss, G. H., Porrà, J. M., Masoliver, J., Jan. 1998. The continuous-time random walk description of photon motion in an isotropic medium. *Optics Communications* 146, 268–276.
URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0030-4018\(97\)00475-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0030-4018(97)00475-6)
- Weissleder, R., Apr. 2001. A clearer vision for in vivo imaging. *Nature Biotechnology* 19 (4), 316–317.
URL <http://dx.doi.org/10.1038/86684>
- Weissleder, R., Tung, C.-H., Mahmood, U., Bogdanov, A., Apr. 1999. In vivo imaging of tumors with protease-activated near-infrared fluorescent probes. *Nature Biotechnology* 17 (4), 375–378.
URL <http://dx.doi.org/10.1038/7933>
- Wu, J., Perelman, L., Dasari, R. R., Feld, M. S., 1997. Fluorescence tomographic imaging in turbid media using early-arriving photons and laplace transforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (16), 8783–8788.
URL [<GotoISI>://A1997XQ12400088](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC476112/)
- Xu, G., Piao, D., Musgrove, C. H., Bunting, C. F., Dehghani, H., 2008. Trans-rectal ultrasound-coupled near-infrared optical tomography of the prostate, part I: Simulation. *Optics Express* 16 (22), 17484–17504.
URL <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-16-22-17484>
- Yalavarthy, P. K., Lynch, D. R., Pogue, B. W., Dehghani, H., Paulsen, K. D., 2008. Implementation of a computationally efficient least-squares algorithm for highly under-determined three-dimensional diffuse optical tomography problems. *Medical Physics* 35 (5), 1682–1697.
URL <http://dx.doi.org/10.1118/1.2889778>
- Yodh, A., Chance, B., Mar. 1995. Spectroscopy and imaging with diffusing light. *Physics Today* 48 (3), 34–40.
URL http://128.91.43.98/yodhlab/papers/1995/PhysicsToday_vol48p34_1995.pdf
- Yoo, K. M., Liu, F., Alfano, R. R., May 1990. When does the diffusion approximation fail to describe photon transport in random media? *Physical Review Letters* 64 (22), 2647–2650.
URL <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.64.2647>
- Yu, G., Durduran, T., Furuya, D., Greenberg, J. H., Yodh, A. G., 2003. Frequency-domain multiplexing system for in vivo diffuse light measurements of rapid cerebral hemodynamics. *Applied Optics* 42 (16), 2931–2939.
URL <http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-42-16-2931>

Zhu, W., Wang, Y., Deng, Y., Yao, Y., Barbour, R. L., Apr 1997. A wavelet-based multiresolution regularized least squares reconstruction approach for optical tomography. *IEEE Trans Med Imaging* 16 (2), 210–217.

URL <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=00647444>

Zhu, W., Wang, Y., Zhang, J., 1998. Total least-squares reconstruction with wavelets for optical tomography. *Journal of the Optical Society of America A* 15 (10), 2639–2650.

URL <http://josaa.osa.org/abstract.cfm?URI=josaa-15-10-2639>

