

## Résumé étendu de la thèse de doctorat de Hang Tuan NGUYEN

L'Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd) est une technique d'imagerie médicale avec de très nombreuses applications en médecine et en biologie, notamment afin de détecter une large gamme de conditions physiologiques et pathologiques. Lorsque les noyaux diffusent à l'intérieur d'un milieu hétérogène (comme un tissu biologique), la statistique des trajectoires aléatoires de ces noyaux est affectée par la présence d'obstacles ou d'interfaces. Bien que ces obstacles microscopiques ne soient pas visibles à la résolution spatiale de l'IRMd (la résolution de l'ordre du millimètre), les caractéristiques géométriques du milieu sont statistiquement agrégées dans le signal macroscopique d'IRMd. En d'autres termes, le signal d'IRMd renseigne sur une information moyenne décrivant un volume, appelé voxel, dont la longueur caractéristique est beaucoup plus grande que celle des cellules, qui varie dans le cerveau de l'échelle micrométrique (diamètre des neurites, diamètre des corps neuronaux, des axones et taille des cellules gliales). En mesurant le signal d'IRMd à différents temps de diffusion et/ou à différentes intensités et directions de gradients, on vise à déduire la structure morphologique d'un échantillon ainsi qu'à caractériser la dynamique d'un système. Il s'agit d'un formidable problème inverse qui n'a, jusqu'à présent, pas trouvé de solution complète.

Malgré ce manque de solution complète, le caractère non invasif de l'IRMd fait de cette technique un étalon-or en sciences des matériaux pour l'analyse d'échantillons minéraux (par exemple, les roches sédimentaires dans l'industrie pétrolière, le béton, les ciments et le gypse dans l'industrie de la construction), ainsi que dans le domaine des neurosciences pour l'étude du cerveau, ou encore en médecine pour l'étude des os ou des poumons. Ainsi, l'imagerie cérébrale pondérée en diffusion est effectuée quotidiennement en recherche clinique pour la détection de régions pathologiques et l'analyse des propriétés fonctionnelles du cerveau. Une application médicale importante de l'IRMd est aussi la détection de l'ischémie cérébrale, c'est-à-dire, des cellules gonflant dans le cerveau quelques minutes après un accident vasculaire cérébral. L'IRMd est utilisée dans le cerveau pour détecter une large gamme de conditions physiologiques et pathologiques : tumeurs, anomalies de la myélinisation et de connectivité. Elle l'est également en imagerie fonctionnelle où des travaux récents suggèrent que les protons visualisés en IRMd pourraient être utilisés pour identifier les changements qui surgissent dans la microstructure des tissus au cours de l'activation neuronale. En se basant sur la résolution spatiale de l'IRMd et sur des études d'imagerie optique qui ont révélé des changements dans la forme des neurones et des cellules gliales au cours de l'activation cérébrale, les résultats observés ont été provisoirement attribués à un gonflement transitoire des cellules corticales.

Pour comprendre la relation entre la microstructure des tissus à l'intérieur d'un voxel et le signal d'IRMd, des modèles macroscopiques ont été formulés pour relier le signal aux paramètres du modèle qui sont des valeurs moyennées sur tout le voxel. Dans le contexte de cette thèse, nous avons étudié deux modèles macroscopiques. Le premier est le modèle de Kärger. Il suppose une diffusion compartimentalisée (macroscopique) des molécules d'eau, l'échange de celles-ci entre les différents compartiments étant permis. Il suppose également que la durée des gradients de diffusion est petite devant le temps de diffusion ( $\delta \ll \Delta$ ). Le

second modèle provient de l'homogénéisation mathématique de l'équation de Bloch-Torrey microscopique qui formule des équations différentielles ordinaires (EDO) sur des aimantations dans des compartiments multiples. Ce modèle d'EDO ne nécessite pas l'hypothèse  $\delta \ll \Delta$ . Il est à noter que le modèle de Kärger est un cas limite du modèle d'EDO où la durée des gradients de diffusion tend vers zéro.

Tout d'abord, nous avons étudié la validité des deux modèles macroscopiques susmentionnés en comparant le signal d'IRMd donné par le modèle de Kärger et le modèle d'EDO au signal d'IRMd simulé sur certaines géométries de tissus relativement complexes en résolvant l'équation de Bloch-Torrey microscopique en présence de membranes biologiques cellulaires semi-perméables. La conclusion de ces tests est que la validité de ces deux modèles macroscopiques est limitée au cas où la diffusion dans chaque compartiment est gaussienne et où l'échange entre compartiments suit une loi d'échange de cinétique linéaire.

Ensuite, en supposant que les conditions ci-dessus sur la diffusion compartimentale et l'échange inter-compartimental soient respectées, nous avons résolu le problème des moindres carrés associé à l'estimation des paramètres du modèle de Kärger et du modèle d'EDO, lorsque le signal d'IRMd simulé est obtenu en résolvant l'équation de Bloch-Torrey microscopique. Parmi les différents paramètres effectifs, nous avons considéré les fractions volumiques des compartiments intra- et extracellulaires (qui peuvent changer pendant le gonflement des cellules), la perméabilité membranaire (qui peut caractériser le fonctionnement normal ou anormal des cellules), la taille moyenne des cellules, la distance intercellulaire ainsi que les coefficients de diffusion apparents (ADC). Nous avons commencé par étudier la faisabilité de la solution de la méthode des moindres carrés pour deux géométries de tissus relativement simples. Pour la première géométrie dans laquelle des cellules sphériques sont disposées aléatoirement ou non dans l'espace extracellulaire, nous avons conclu que ce problème d'estimation des paramètres peut être résolu, même en présence de bruit. Pour la deuxième géométrie, nous avons considéré des cellules cylindriques parallèles, qui peuvent être recouvertes d'une couche de membrane épaisse et disposées aléatoirement ou non dans l'espace extracellulaire. Lorsque le gradient de diffusion est appliqué perpendiculairement à l'axe du cylindre, le problème d'estimation des paramètres peut être résolu, tout comme pour les cellules sphériques. Dans le cas d'un gradient de diffusion parallèle à l'axe du cylindre, il y a un manque d'information concernant les échanges d'eau entre les compartiments. Par conséquent, l'estimation des paramètres échoue dans cette situation. Pour une direction intermédiaire de gradient, la qualité de l'estimation des paramètres dépend fortement de combien la structure cellulaire est allongée dans la direction du gradient. Dans la pratique, l'orientation des cellules allongées n'est pas connue *a priori* ; en outre, les tissus biologiques peuvent contenir des structures allongées orientées au hasard et aussi mélangées avec d'autres éléments compacts, par exemple, les axones et les cellules gliales. Cette situation a été étudiée numériquement sur notre géométrie la plus compliquée dans laquelle des couches de cellules cylindriques sont orientées dans diverses directions et sont mélangées avec des couches de cellules sphériques. Nous avons vérifié que certains paramètres peuvent toujours être estimés avec assez de précision tandis que les autres restent inaccessibles. Dans les travaux futurs, la qualité de l'estimation pourra être améliorée par

l'acquisition de signaux dans plusieurs directions différentes puis tous ces signaux seront analysés par les modèles d'EDO appropriés. Dans tous les cas considérés, le modèle d'EDO a fourni des estimations plus précises que le modèle de Kärger.

## Introduction

Le modèle microscopique pour l'IRMd repose sur l'équation de Bloch-Torrey :

$$\frac{\partial M(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = -i \gamma(\mathbf{g} \cdot \mathbf{r})f(t)M(\mathbf{r}, t) + \nabla \cdot (D(\mathbf{r})\nabla M(\mathbf{r}, t)) \quad (1)$$

où  $M(\mathbf{r}, t)$  est l'aimantation transversale complexe,  $i$  est le nombre imaginaire pur,  $\gamma = 2.675 \cdot 10^8 \text{ rad/s/T}$  est le rapport gyromagnétique du proton de l'eau,  $D(\mathbf{r})$  est le tenseur de diffusion,  $\mathbf{g}$  est le gradient de champ magnétique appliqué et  $f(t)$  est son profil temporel effectif normalisé. L'équation de Bloch-Torrey décrit comment l'aimantation transversale évolue au cours du temps. Pour mettre l'accent sur la compréhension du type de contraste de la séquence d'IRMd dans le domaine physique, les gradients autres que les gradients de diffusion et l'effet de relaxation  $T_2$  ont été négligés.

Pour la diffusion sans restriction spatiale, l'atténuation du signal dans un voxel peut être exprimée sous forme mono-exponentielle

$$S(b, TE) = e^{-D^{hom}b}, \quad (2)$$

où  $D^{hom}$  est le coefficient de diffusion homogénéisé, et  $b$  est un facteur de pondération défini par

$$b(\mathbf{g}, \delta, \Delta) = \gamma^2 \delta^2 \|\mathbf{g}\|^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (3)$$

pour une séquence standard d'écho de spin à gradient pulsé (PGSE) qui utilise deux gradients de diffusion rectangulaires de durée  $\delta$  séparés par un temps de diffusion  $\Delta$ .

Il y a suffisamment de preuves expérimentales pour dire que la diffusion dans les tissus cérébraux à des temps de diffusion relevant de l'IRMd n'est pas gaussienne. L'atténuation du signal n'est pas de forme mono-exponentielle décroissante et la pente de  $\log S(b)$  à  $b = 0$  n'est pas simplement liée aux coefficients de diffusion intrinsèques des compartiments physiques. La raison en est que, dans les tissus biologiques, l'environnement de diffusion vu par les molécules d'eau pendant  $\Delta$  - quelques dizaines de millisecondes - n'est pas homogène en raison de la présence de membranes de cellules et autres hétérogénéités. Le signal d'IRMd a été ajusté de plusieurs manières différentes, y compris : (i) avec une fonction bi-exponentielle ; (ii) en ajoutant un terme de kurtosis pour quantifier la non-gaussianité du signal ; (iii) en utilisant une fonction exponentielle étirée de la diffusion fractionnaire.

De nombreux modèles et simulations ont été proposés pour comprendre les caractéristiques non gaussiennes des signaux d'IRMd dans le cerveau (la bibliographie à ce sujet est présentée dans la thèse).

Dans cette thèse, nous distinguons deux échelles spatiales : l'échelle microscopique - longueur caractéristique de l'ordre du micron - dans laquelle les structures cellulaires sont résolues et l'échelle macroscopique dans laquelle les caractéristiques des cellules sont moyennées sur l'ensemble du voxel. En conséquence, le modèle microscopique fournit une représentation plus réaliste du signal d'IRMd pour une structure géométrique entièrement résolue des tissus biologiques. L'équation décrivant le modèle microscopique est une généralisation de l'équation aux dérivées partielles (EDP) de Bloch-Torrey pour les domaines hétérogènes (aux compartiments multiples). Le domaine sur lequel s'applique l'EDP de Bloch-Torrey pour des compartiments multiples est un volume spatial de l'ordre du voxel qui contient les cellules et l'espace extracellulaire. Le signal d'IRMd de ce modèle microscopique est l'intégrale de l'aimantation (la solution de l'EDP) sur tout le voxel au temps d'écho.

De nombreux modèles macroscopiques du signal d'IRMd ont été proposés afin d'analyser et d'interpréter les mesures expérimentales (la vue d'ensemble de la bibliographie est présentée dans la thèse). Certains de ces modèles macroscopiques ont été obtenus dans la limite des temps de diffusion longs quand toutes les molécules d'eau ont le même environnement de diffusion *gaussienne* afin que le modèle macroscopique soit simplement décrit par un tenseur de diffusion *diagonalisé* pour laquelle diverses formules analytiques ont été développées. Une autre classe de modèles macroscopiques sans échange est fondée sur la diffusion dans de compartiments multiples (par exemple, un compartiment est formé par les neurites de forme cylindrique, tandis que le second compartiment est l'espace environnant extracellulaire). Lorsqu'il n'y a aucun échange d'eau entre ces deux compartiments, le signal total d'IRMd est simplement la somme des signaux de chacun des compartiments. Nous constatons que, dans ces modèles sans échange, la diffusion non-gaussienne est permise dans chaque compartiment et que cette souplesse peut entraîner l'applicabilité des modèles aux temps de diffusion plus courts. Toutefois, la faiblesse des modèles sans échange est que l'eau est censée rester dans son compartiment pendant le temps de diffusion. Bien que les modèles sans échange puissent convenir à la substance blanche du cerveau, où la couche de myéline autour des axones empêche des échanges d'eau significatifs entre les axones et l'espace extracellulaire, la négligence de l'échange d'eau dans la matière grise, où les membranes cellulaires sont perméables, n'est plus justifiée.

Nous allons considérer deux modèles macroscopiques basés sur plusieurs compartiments de diffusion, où la diffusion au sein de chaque compartiment est considérée comme *gaussienne*. Le premier est le modèle de Kärger, qui a été initialement développé pour les cristallites microporeux. Ce modèle suppose la diffusion gaussienne dans les compartiments multiples (chacune couvrant tout l'espace), tandis que l'échange de spin entre les compartiments est décrit par la cinétique du premier ordre. Ces hypothèses conduisent à un système d'EDOs couplées qui décrit l'évolution temporelle des signaux dans les différents compartiments. Le signal d'IRMd peut être décrit explicitement en termes de paramètres du modèle parce que le système d'EDOs a des coefficients constants. Le modèle de Kärger a été obtenu sur la base

d'une modélisation phénoménologique des courbes obtenues expérimentalement pour lesquelles l'hypothèse  $\delta \ll \Delta$  est valable. Le modèle de Kärger a été vérifié pour certains régimes de paramètres en comparant la prédiction de ce modèle avec des simulations de Monte Carlo. Le modèle de Kärger a été utilisé dans des tissus biologiques pour estimer les paramètres du modèle.

Récemment, directement à partir de l'EDP de Bloch-Torrey microscopique définie sur un domaine hétérogène, un nouveau modèle macroscopique pour le signal d'IRMd a été formulé à l'aide de techniques d'homogénéisation, en utilisant les développements asymptotiques de la solution de l'EDP de Bloch-Torrey dans différents sous-domaines spatiaux séparés par des membranes cellulaires. Les compartiments de ce modèle macroscopique sont donc associés à des cellules ou à l'espace extracellulaire. Le signal d'IRMd est ensuite donné par la solution d'un système d'EDOs couplées, semblable à celui du modèle de Kärger, mais ces EDOs ont des coefficients qui dépendent du temps et la solution est obtenue numériquement. L'avantage principal de ce nouveau modèle macroscopique est qu'il ne doit pas vérifier l'hypothèse  $\delta \ll \Delta$  contrairement au modèle de Kärger. La durée du gradient de diffusion peut être plus grande et avoir un profil temporel effectif quelconque  $f(t)$ . Toutefois, le nouveau modèle d'EDO est soumis aux autres limitations du modèle de Kärger, à savoir, la diffusion dans chaque compartiment doit être gaussienne et le temps d'échange inter-compartimental doit être suffisamment supérieur au temps de diffusion afin d'assurer une cinétique d'échange linéaire.

### EDP de Bloch-Torrey microscopique

Pour les calculs numériques, nous considérons le domaine de calcul  $C = [-L_1, L_1] \times [-L_2, L_2] \times [-L_3, L_3]$ , composé d'un compartiment extracellulaire  $\Omega^e$ , de compartiments sphériques,  $\Omega^{s_j}, j = 1, \dots$ , et de compartiments cylindriques,  $\Omega^{c_k}, k = 1, \dots$ . L'aimantation complexe transversale des protons de l'eau  $M^l(\mathbf{r}, t|\mathbf{g})$  dans chaque compartiment  $\Omega^l$  satisfait à l'équation de Bloch-Torrey

$$\frac{\partial M^l(\mathbf{r}, t|\mathbf{g})}{\partial t} = -i\gamma f(t)(\mathbf{g} \cdot \mathbf{x})M^l(\mathbf{r}, t|\mathbf{g}) + \nabla \cdot (D^0 \nabla M^l(\mathbf{r}, t|\mathbf{g})), \quad \forall l, \quad (4)$$

où le même coefficient de diffusion intrinsèque  $D^0$  est pris dans tous les compartiments.

Nous ajoutons à l'EDP (4) des conditions d'interface entre chaque paire de compartiments  $\Omega^l$  et  $\Omega^n$ . On note  $\Gamma^{ln}$  l'interface entre  $\Omega^l$  et  $\Omega^n$ . La continuité des flux d'aimantation aux interfaces est assurée par deux équations. La première est

$$D^0 \nabla M^l(\mathbf{y}, t|\mathbf{g}) \cdot \mathbf{n}^l(\mathbf{y}) = -D^0 \nabla M^n(\mathbf{y}, t|\mathbf{g}) \cdot \mathbf{n}^n(\mathbf{y}), \quad \mathbf{y} \in \Gamma^{ln}, \quad (5)$$

où  $\mathbf{n}^l(\mathbf{y})$  et  $\mathbf{n}^n(\mathbf{y})$  sont les vecteurs normaux à  $\Omega^l$  et à  $\Omega^n$  respectivement dans la direction  $\mathbf{y}$ , cela entraîne  $\mathbf{n}^l(\mathbf{y}) = -\mathbf{n}^n(\mathbf{y})$ . La deuxième condition aux interfaces est

$$D^0 \nabla M^l(\mathbf{y}, t | \mathbf{g}) \cdot \mathbf{n}^l(\mathbf{y}) = \kappa(M^l(\mathbf{y}, t | \mathbf{g}) - M^n(\mathbf{y}, t | \mathbf{g})), \quad \mathbf{y} \in \Gamma^{ln}, \quad (6)$$

où  $\kappa$  est la perméabilité aux interfaces. Plus  $\kappa$  est grand, plus l'eau traverse aux interfaces. La condition initiale du modèle est

$$M(\mathbf{r}, 0 | \mathbf{g}) = M_0, \quad \mathbf{r} \in \Omega^l, \forall l \quad (7)$$

où nous avons supposé l'excitation des noyaux uniforme sur l'ensemble du voxel, avec  $M_0$  étant l'aimantation à l'instant initial. Comme le domaine de calcul est répété périodiquement dans toutes les directions, nous imposons les conditions aux limites suivantes,

$$M(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})|_{r_k=-L_k/2} = M(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})|_{r_k=L_k/2} e^{i\theta_k(t)}, \quad k = 1, 2, 3, \quad (8)$$

$$\frac{\partial M(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})}{\partial r_k} |_{r_k=-L_k/2} = \frac{\partial M(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})}{\partial r_k} |_{r_k=L_k/2} e^{i\theta_k(t)}, \quad k = 1, 2, 3, \quad (9)$$

pour chacune des faces perpendiculaires aux trois axes de coordonnées avec  $\mathbf{r} = (r_1, r_2, r_3)$ ,  $\mathbf{g} = (g_1, g_2, g_3)$  et  $\theta_k(t) = \gamma g_k L_k \int_0^t f(s) ds$ .

### Modèle de Kärger

Dans la formulation du modèle de Kärger, on part d'un système d'EDPs de la concentration de l'eau dans  $P$  compartiments de diffusion gaussienne  $u^l(\mathbf{r}, t)$  où  $l = 1, \dots, P$ . Les équations régissant la diffusion à l'intérieur des compartiments et l'échange entre compartiments sont

$$\begin{aligned} \frac{\partial u^1(\mathbf{r}, t)}{\partial t} &= \nabla \bar{D}^1 \nabla u^1(\mathbf{r}, t) - \frac{u^1(\mathbf{r}, t)}{w^1} + \sum_{l=2, \dots, P} \frac{u^l(\mathbf{r}, t)}{\tau^{1l}}, \\ &\vdots \\ \frac{\partial u^P(\mathbf{r}, t)}{\partial t} &= \nabla \bar{D}^P \nabla u^P(\mathbf{r}, t) - \frac{u^P(\mathbf{r}, t)}{w^P} + \sum_{l=1, \dots, P-1} \frac{u^l(\mathbf{r}, t)}{\tau^{Pl}} \end{aligned} \quad (10)$$

où  $\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3$ ,  $\tau^{lm}$  est le temps de diffusion entre les compartiments  $l$  et  $m$ , et  $\bar{D}^l$  est le coefficient de diffusion effectif dans le compartiment  $l$ . Cette formulation suppose que la réunion des compartiments est égale à  $\mathbb{R}^3$ . Un des fondements physiques de ce modèle repose sur le principe d'homogénéisation de la microstructure des tissus. De la conservation de la masse, si on suppose que la densité de spin est la même dans tous les compartiments,  $w^1, \dots, w^P$  répondent à

$$\frac{1}{w^m} = \frac{1}{v^m} \sum_{l=1, l \neq m}^P \frac{v^l}{\tau^{ml}}, \quad m = 1, \dots, P, \quad (11)$$

où les fractions volumiques  $v^l$  sont normalisées telles que

$$\sum_{l=1}^P v^l = 1 \quad (12)$$

Les EDPs (10) sont soumises aux conditions initiales suivantes

$$u^l(\mathbf{r}, 0) = v^l \tilde{\delta}(\mathbf{r}), l = 1, \dots, P, \quad (13)$$

où  $\tilde{\delta}(\mathbf{r})$  est la distribution de Dirac.

Dans le modèle de Kärger, l'expression de l'aimantation du compartiment  $\bar{M}_{KAR}^l$  découle de l'approximation  $\delta \ll \Delta$  de la séquence PGSE et a la forme suivante

$$\bar{M}_{KAR}^l(b, t) = \int_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} e^{i\delta \mathbf{g} \cdot \mathbf{r}} u^l(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r}. \quad (14)$$

En prenant la dérivée temporelle de  $\bar{M}_{KAR}^l$  et en utilisant l'identité de Green, on obtient

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{M}_{KAR}^m(b, t)}{\partial t} = & - \left( \delta^2 \gamma^2 g^T \bar{D}^m g + \frac{1}{v^m} \sum_{l=1, l \neq m}^P \frac{v^l}{\tau^{ml}} \right) \bar{M}_{KAR}^m(b, t) \\ & + \sum_{l=1, l \neq m}^P \frac{1}{\tau^{ml}} \bar{M}_{KAR}^l(b, t), m = 1, \dots, P, \end{aligned} \quad (15)$$

Il s'agit d'un système d'EDOs soumises à des conditions initiales suivantes

$$\bar{M}_{KAR}^l(b, 0) = v^l, l = 1, \dots, P, \quad (16)$$

La solution analytique des équations (15) et (16) peut être obtenue en calculant la décomposition propre de la matrice sous-jacente de taille  $P \times P$ .

Dans le modèle de Kärger standard, le signal d'IRMd est la somme des  $\bar{M}_{KAR}^l$  sur tous les compartiments à  $t = \Delta$

$$\sum_{l=1}^P \bar{M}_{KAR}^l(b, \Delta)$$

Nous avons constaté que le modèle de Kärger peut être rendu plus précis lorsque nous évaluons le signal à  $t = \Delta - \delta/3$ . Ainsi, nous allons utiliser l'expression

$$S_{KAR}(b) = \sum_{l=1}^P \bar{M}_{KAR}^l(b, \Delta - \delta/3) \quad (17)$$

pour évaluer l'atténuation du signal d'IRMd lorsque l'on compare le modèle de Kärger avec le modèle d'EDO.

## Modèle d'EDO macroscopique

La dérivation du modèle d'EDO macroscopique débute avec l'EDP multiples compartiments de Bloch-Torrey (4-9) et utilise la théorie de l'homogénéisation périodique, où le voxel est supposé être une répétition périodique d'un volume représentatif  $C$ . La théorie de l'homogénéisation périodique a été utilisée car il est techniquement plus simple que le cas générique (non périodique). La nature du modèle homogénéisé dépend de l'échelle choisie pour la perméabilité par rapport à la périodicité. L'échelle a été choisie pour fournir un modèle d'équation différentielle macroscopique qui est le plus proche du modèle de Kärger. Concernant le modèle d'EDO qui en résulte lorsque la taille des cellules tend vers zéro, on s'attend à avoir une approximation du modèle d'EDP microscopique à faible perméabilité des membranes et aux longs temps de diffusion. Toutefois, la périodicité des tissus biologiques dépend fortement du type de tissu considéré. Cependant, il est connu dans certains contextes similaires - par exemple, pour le cas des milieux poreux - que même dans des milieux qui ne sont pas vraiment périodiques, la limite d'homogénéisation obtenue dans le cas périodique reste formellement pertinente pour décrire les cas génériques - non périodiques. En effet, les équations macroscopiques obtenues pour les deux configurations ont la même forme analytique, seules les valeurs des coefficients changeraient.

Le modèle d'EDO macroscopique régit l'évolution temporelle des aimantations des compartiments définis par

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{M}_{ODE}^m(b, t)}{\partial t} = & - \left( c(t) \gamma^2 \mathbf{g}^T \bar{D}^m \mathbf{g} + \frac{1}{v^m} \sum_{l=1, l \neq m}^P \frac{v^l}{\tau_{ODE}^{ml}} \right) \bar{M}_{ODE}^m(b, t) \\ & + \sum_{l=1, l \neq m}^P \frac{1}{\tau_{ODE}^{ml}} \bar{M}_{ODE}^l(b, t), m = 1, \dots, P, \end{aligned} \quad (18)$$

où

$$c(t) = \frac{-\frac{\partial \bar{M}^{hom}(b, t)}{\partial t}}{\mathbf{g}^T \bar{D}^0 \mathbf{g} \gamma^2 \bar{M}^{hom}(b, t)} = \left( \int_0^t f(s) ds \right)^2$$

pour tout profil  $f(t)$ . Il a été prouvé que, si tous les compartiments  $\Omega^l$  de  $C$  sont reliés, le coefficient de la rangée  $m$  et de la colonne  $l$  du système d'EDOs, pour tout  $l < m$ , est

$$\frac{1}{\tau_{ODE}^{ml}} = \kappa \frac{|\Gamma^{ml}|}{|\Omega^l|}, \quad (19)$$

avec la relation

$$\frac{\tau_{ODE}^{lm}}{\tau_{ODE}^{ml}} = \frac{|\Omega^m|}{|\Omega^l|} = \frac{v^m}{v^l}, \quad (20)$$

où  $\Gamma^{ml}$  est l'aire de l'interface entre  $\Omega^m$  et  $\Omega^l$ .

Il a été montré que, si nous supposons que l'extension périodique de  $C = [-L_1, L_1] \times [-L_2, L_2] \times [-L_3, L_3]$  au voxel où  $C$  est petit par rapport à la distance moyenne de diffusion, les tenseurs de diffusion effective  $\bar{D}^m$  sont des paramètres qui peuvent être obtenus après la résolution de trois EDPs de Laplace. Plus précisément, pour  $\Omega^l$ ,

$$\bar{D}_{j,k}^m = \frac{1}{v^l} \int_{\Omega^m} D(\mathbf{r}) \nabla M_j(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{e}_k d\mathbf{r}, \quad j, k = 1, \dots, 3,$$

où  $\mathbf{e}_k$  est le vecteur unitaire dans la  $k^{\text{ème}}$  direction et nous allons résoudre 3 équations de Laplace sur  $C$  pour chaque fonction inconnue  $M_j$

$$\nabla \cdot (D^0 \nabla M_j(\mathbf{r})) = 0, \mathbf{r} \in \Omega^m$$

soumises à la condition de frontière imperméable sur  $\partial\Omega^m$

$$\nabla \cdot M_j(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{y}) = 0, \mathbf{y} \in \partial\Omega^m$$

et aux conditions aux limites périodiques sur  $\partial C$

$$M_j(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})|_{r_k=-L_k/2} = M_j(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})|_{r_k=L_k/2} e^{i\theta_k(t)} - \delta_{j,k} L_k, \quad k = 1, 2, 3,$$

$$\frac{\partial M_j(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})}{\partial r_k} |_{r_k=-L_k/2} = \frac{\partial M_j(\mathbf{r}, t | \mathbf{g})}{\partial r_k} |_{r_k=L_k/2} e^{i\theta_k(t)}, \quad k = 1, 2, 3,$$

Il y a deux points importants à noter :

- La perméabilité n'entre pas dans la définition de  $\bar{D}^m$ . En d'autres termes, l'analyse a été faite autour de la limite inférieure de la perméabilité, i.e.  $\kappa = 0$ .
- $\bar{D}^m$  est une caractéristique physique de la géométrie cellulaire, il ne dépend pas du gradient de diffusion.

Il est facile de montrer que, si l'extension périodique de  $\Omega^m$  est compacte (par exemple, si  $\Omega^m$  est un compartiment sphérique), le tenseur de diffusion effectif devient

$$\bar{D}^m = 0 \tag{221}$$

Dans le cas de longues cellules cylindriques de rayon faible, le tenseur de diffusion effectif est alors

$$\bar{D}^m = \mathbf{a}^T D^0 \mathbf{a} \tag{22}$$

où  $\mathbf{a}$  est le vecteur normalisé ( $|\mathbf{a}|=1$ ) parallèle à l'axe du cylindre,  $\Omega^m$  est le domaine de calcul qui correspond à un cylindre infiniment long dans sa direction longitudinale. L'état initial du modèle d'EDO est le même que pour le modèle de Kärger, à savoir l'Eq. (16) et le signal d'IRMd est

$$S_{ODE}(b) = \sum_{l=1}^P \bar{M}_{ODE}^l(b, TE)$$

où  $TE$  est le temps d'écho.

## La validation des modèles d'EDO et de Kärger

Nous avons résolu l'EDP de Bloch-Torrey dans le domaine de calcul  $C$  contenant différentes configurations cellulaires en utilisant la méthode des éléments finis développée dans notre groupe. Nous avons généré un maillage d'éléments finis dans  $C$  en utilisant la plate-forme de génération de maillage Salomé (<http://www.salome-platform.org/>).

Le domaine  $C$  a été choisi de manière à contenir une configuration de sphères et de cylindres. Les angles des cylindres ont été choisis de telle sorte que, lorsque  $C$  est répété périodiquement, les cylindres deviennent infiniment longs. Dans les simulations, les fractions extracellulaires se situaient entre 0.31 et 0.51, qui sont plus élevées que dans le tissu cérébral. En raison des limitations des simulations tridimensionnelles, le domaine de calcul  $C$  est beaucoup plus petit qu'un voxel. Dans tous les cas, les configurations cellulaires ont été construites de manière à ce que, pour les temps de diffusion simulés, tous les compartiments de diffusion soient gaussiens.

Nous avons défini le coefficient de diffusion intrinsèque dans tous les compartiments  $D^0 = 3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ . L'aimantation initiale a été fixée à  $1/|C|$  dans tous les compartiments pour normaliser les signaux d'IRMd.

Nous avons calculé le signal d'IRMd pour 20 valeurs de  $b$  comprises entre 0 et  $4000 \text{ s/mm}^2$ . Nous allons comparer les 5 modèles suivants du signal d'IRMd :

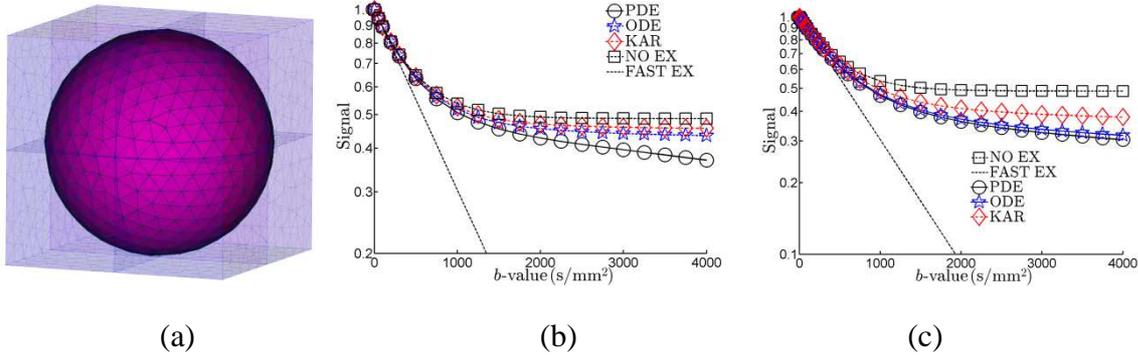
1. "PDE" : L'EDP de Bloch-Torrey (modèle microscopique).
2. "ODE" : Le modèle d'EDO (macroscopique).
3. "KAR" : Le modèle de Kärger (macroscopique).
4. "NO EX" : Le signal sans échange inter-compartimental (macroscopique).
5. "FAST EX" : Le signal quand l'échange inter-compartimental est rapide (macroscopique).

### *Maillage périodique de sphères*

Nous étudions d'abord les propriétés du modèle d'EDO en utilisant une géométrie simple d'un réseau périodique de sphères. Le domaine de calcul est  $C = [-2.5 \mu\text{m}, 2.5 \mu\text{m}]^3$ , dans lequel nous avons placé une sphère de rayon  $R^S = 2.45 \mu\text{m}$ . Le maillage d'éléments finis pour  $C$  est représenté sur la Fig. 1 (a). La direction du gradient de diffusion est  $\mathbf{g} = (1, 0, 0)$ . Ce

domaine possède deux compartiments : le compartiment extracellulaire  $\Omega^e$  et le compartiment sphérique  $\Omega^s$ . Les fractions volumiques correspondantes sont  $v^e = 0.51$  et  $v^s = 0.49$ . Nous avons mis la perméabilité cellulaire à  $\kappa = 10^{-5} \text{ m/s}$ . La surface entre les deux compartiments est  $|\Gamma^{es}| = 75 \mu\text{m}^2$ . Le tenseur de diffusion effectif de  $\Omega^s$  est  $D^s = 0$  parce que la sphère est compacte. Nous avons calculé le tenseur de diffusion effectif de  $\Omega^e$  d'après l'Eq. (22)

$$D^e = \begin{pmatrix} 2.32 & 0.00 & 0.00 \\ 0.00 & 2.32 & 0.00 \\ 0.00 & 0.00 & 2.32 \end{pmatrix} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$



**Figure 1:** (a) Maillage d'éléments finis pour  $C : R^s = 2.45 \mu\text{m}$ ,  $L = 5 \mu\text{m}$ ,  $\kappa = 10^{-5} \text{ m/s}$  ; signaux d'IRMd : (b)  $\delta = \Delta = 10 \text{ ms}$  ; (c)  $\delta = \Delta = 40 \text{ ms}$ .

Comme attendu, les signaux  $S_{ODE}(b)$ ,  $S_{PDE}(b)$  et  $S_{KAR}(b)$  se situent entre deux cas extrêmes, les signaux “NO EX” et “FAST EX”, pour lesquels l'échange est soit complètement négligé, soit très rapide (Fig. 1 (b,c)). Pour des temps courts,  $\delta = \Delta = 10 \text{ ms}$ , les deux modèles d'EDO et de Kärger s'écartent du signal d'EDP pour les grandes valeurs de  $b$  car la diffusion n'est pas complètement gaussienne. A des temps plus longs,  $\delta = \Delta = 40 \text{ ms}$ , le modèle de Kärger est inapplicable car la durée du gradient de diffusion est trop courte. Par contre, le modèle d'EDO reproduit avec précision le signal d'EDP sur toute la plage de valeurs de  $b$ . Des résultats similaires ont été obtenus pour des gradients de diffusion de forme trapézoïdale, ainsi que pour une séquence d'écho de spin avec des gradients oscillants sinusoïdaux (OGSE).

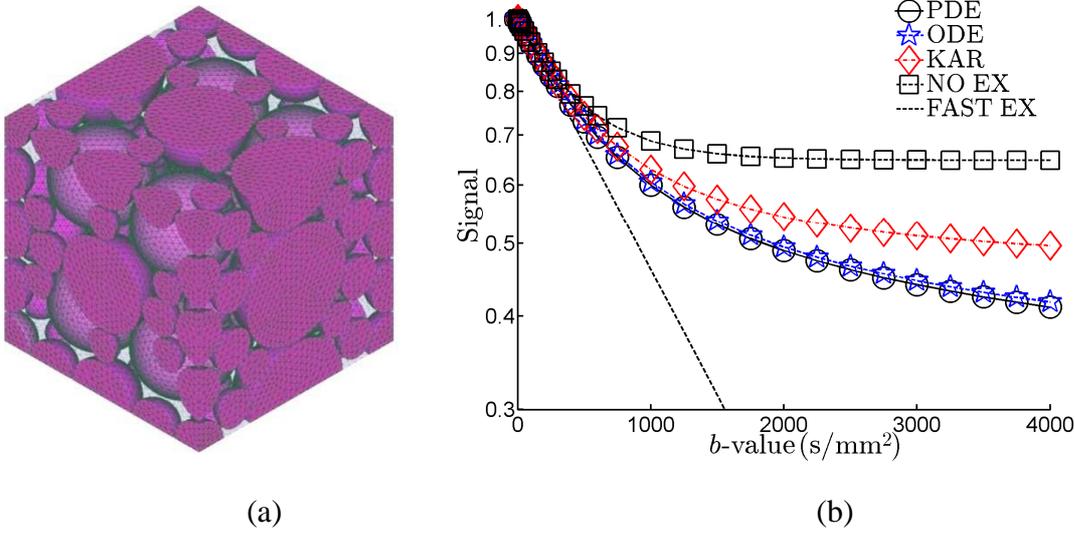
Nous avons également étudié le rôle des temps de diffusion, de la perméabilité des membranes et de la taille des cellules. Par exemple, à faible perméabilité,  $S_{ODE}(b)$  est plus proche de  $S_{PDE}(b)$  pour des longs temps de diffusion. En revanche, à perméabilité élevée,  $S_{ODE}(b)$  et  $S_{PDE}(b)$  ne sont pas plus proches. Ceci confirme que le modèle d'EDO est applicable seulement à faible perméabilité.

### Domaine contenant des sphères de différentes tailles

Dans le but de tester l'applicabilité du modèle d'EDOs dans des configurations plus compliquées, le domaine indiqué sur la Fig. 2(a) a été construit. Il contient 76 cellules

sphériques avec des rayons variant de 0.6 à 2.55  $\mu\text{m}$ . Les sphères ont été placées aléatoirement dans le domaine de calcul avec  $C = [-5 \mu\text{m}, 5 \mu\text{m}]^3$  de façon à éviter les intersections. Les 76 sphères sont combinées pour former un seul compartiment  $\Omega^s$ . L'espace extracellulaire constitue le deuxième compartiment  $\Omega^e$ . Les fractions volumiques correspondantes sont  $v^s = 0.65$  et  $v^e = 0.35$ . Le rapport surface sur volume est  $\frac{|\Gamma^{es}|}{|\Omega|} = 1.85 \mu\text{m}^{-1}$ .

Nous voyons dans la Fig. 2(b) que le modèle d'EDO à deux compartiments donne toujours une bonne approximation du signal de l'EDP si nous utilisons le rapport moyen de surface sur volume de 76 sphères. De même que pour le cas d'une sphère seule, la solution proposée par le modèle de Kärger n'est pas exacte à tous les temps de diffusion utilisés.



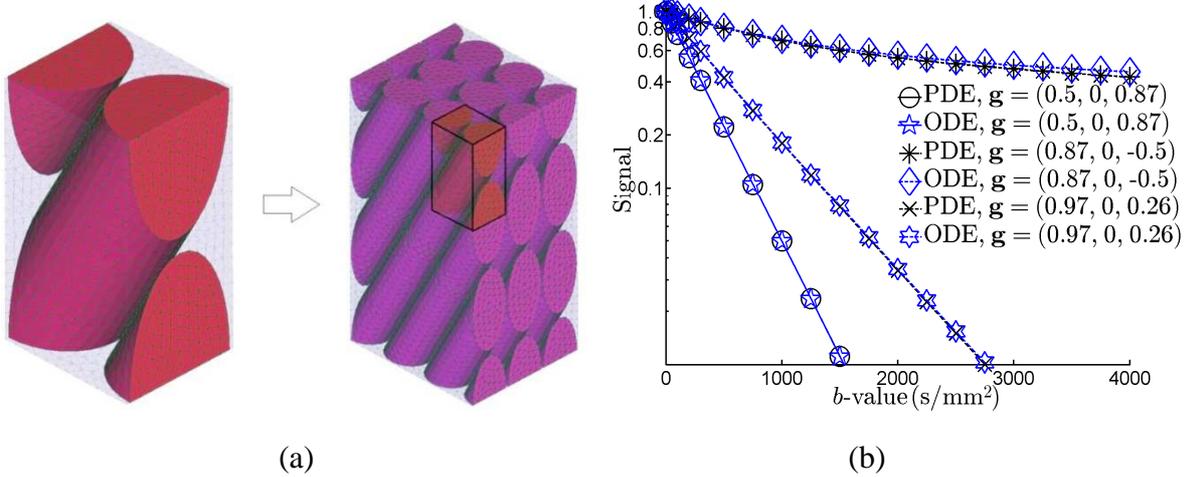
**Figure 2:** (a) Maillage d'éléments finis pour  $C$  ; (b) Signaux d'IRMd,  $\kappa = 10^{-5} \text{m/s}$ , séquence PGSE,  $\delta = \Delta = 30 \text{ms}$ .

### Domaine contenant des cylindres parallèles

Afin de vérifier si le modèle d'EDO fonctionne correctement avec la diffusion anisotrope, nous avons construit un domaine contenant des cylindres obliques tous parallèles au plan  $xy$  qui forment un angle de  $\pi/3$  avec l'axe des  $x$  et de rayon  $R^c = 2.35 \mu\text{m}$  (Fig. 3(a)). Le domaine de calcul est  $C = [-2.89, 2.89] \times [-2.5, 2.5] \times [-5, 5] \mu\text{m}^3$ . Ce domaine est divisé en deux compartiments : le compartiment  $\Omega^c$  de tous les cylindres avec  $v^c = 0.69$  et l'espace extracellulaire  $\Omega^e$  avec  $v^e = 0.31$ . Les volumes des compartiments et la surface d'échange correspondants sont  $|\Omega^e| = 91 \mu\text{m}^3$ ,  $|\Omega^c| = 198 \mu\text{m}^3$  et  $|\Gamma^{ec}| = 170 \mu\text{m}^2$ . Nous avons posé  $\kappa = 10^{-5} \text{m/s}$  et  $\delta = \Delta = 80 \text{ms}$  pour la séquence PGSE. Les trois directions de gradient - parallèles, perpendiculaires et 45 degrés par rapport aux axes des cylindres - sont prises en considération. Nous montrons sur la Fig. 3(b) que  $S_{PDE}(b)$  et  $S_{ODE}(b)$  sont proches pour les trois directions de gradient.

Nous avons également étudié le rôle d'un compartiment avec une membrane supplémentaire autour des cylindres qui peut représenter une couche de myéline autour d'un axone. Bien que

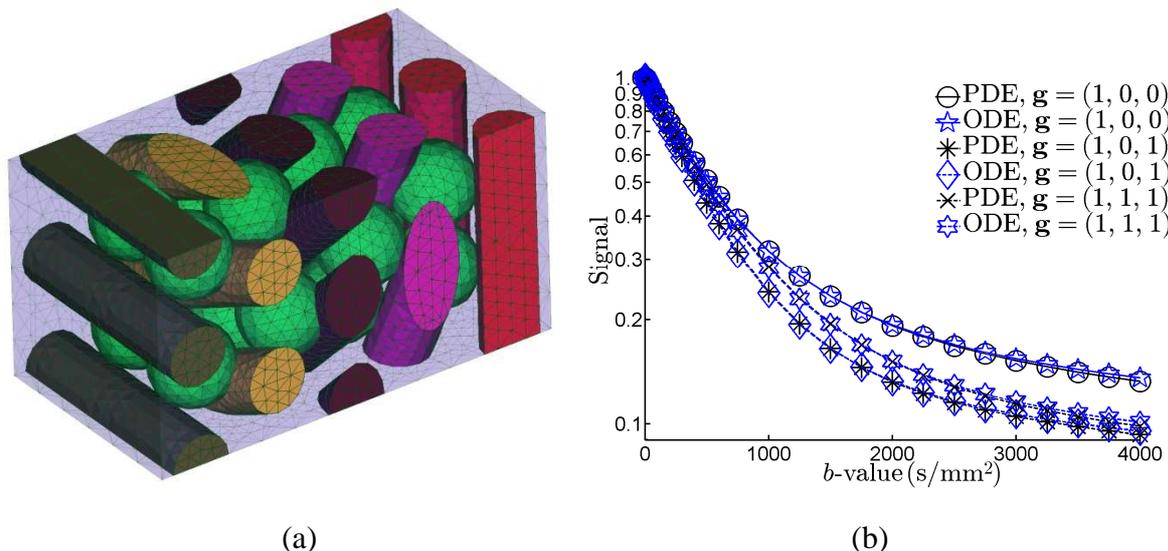
la différence entre les signaux provenant des domaines avec et sans membrane supplémentaire puisse être vue, il est difficile de conclure si cette différence est suffisamment significative pour être utilisée dans la détection de la membrane du compartiment à partir des mesures expérimentales.



**Figure 3 :** (a) à gauche : maillage d'éléments finis pour  $C = [-2.89, 2.89] \times [-2.5, 2.5] \times [-5, 5] \mu\text{m}^3$ ; à droite : quand périodiquement répété, les cylindres sont infiniment longs. (b) Signaux d'IRMd pour  $\kappa = 10^{-5} \text{ m/s}$ , une séquence PGSE,  $\delta = \Delta = 80 \text{ ms}$  et avec 3 directions différentes de gradient  $g$ .

### *Domaine contenant des cylindres d'orientations différentes et des sphères*

Enfin, nous avons construit un domaine composée de 5 couches de cellules cylindriques parallèles au plan  $xy$  et 4 couches de cellules sphériques toutes présentes dans l'espace extracellulaire. Celui-ci est présenté sur la Fig. 4 (a). Les cinq couches de cellules cylindriques contiennent des cylindres parallèles qui sont orientés à 0, 26.5, 45, 63.5 et 90 degrés respectivement par rapport à l'axe  $x$  (rayon d'un cylindre  $R^c = 1 \mu\text{m}$ ). Les 4 couches de 16 cellules sphériques (rayon d'une sphère  $R^s = 1.375 \mu\text{m}$ ) sont insérées entre les 5 couches de cellules cylindriques. Lorsque les sphères sont recouvertes par des cylindres, ceux-ci sont légèrement déformés. Cette déformation permet de réduire la fraction volumique de l'espace extracellulaire. Il faut noter également que certaines sphères et cylindres ont des interfaces communes. Bien que les cylindres aient été légèrement déformés, nous pouvons quand-même utiliser l'Eq. (22) pour calculer le tenseur de diffusion effectif. Même pour cette construction compliquée, le modèle d'EDO reproduit avec précision le signal d'EDP pour diverses directions de gradient.



**Figure 4:**(a) Maillage d'éléments finis pour C contenant 5 couches de cylindres et 4 couches de sphères. Dans chaque couche, les cylindres sont parallèles et ont la même orientation. La perméabilité des membranes cellulaires est  $\kappa = 10^{-5} m/s$ . Les directions de gradient sont  $\mathbf{g}_1 = (1,0,0)$ ,  $\mathbf{g}_2 = (1,0,1)$  et  $\mathbf{g}_3 = (1,1,1)$ . La séquence d'impulsion est PGSE avec  $\delta = \Delta = 40ms$ .

Nous avons montré par les simulations numériques que si le voxel est composé de sous-domaines spatiaux séparés les uns des autres par des membranes à faible perméabilité ou si la diffusion dans les sous-domaines est gaussienne, le modèle d'EDO et le modèle Kärger (si  $\delta$  est petit) donnent des bonnes approximations du signal d'IRMd issu de l'EDP de Bloch-Torrey microscopique. Cependant, pour un voxel quelconque, il est très probable qu'il y ait des variations spatiales à l'intérieur des compartiments de diffusion sur l'échelle de la longueur du voxel. Par exemple, nous nous attendons à ce que l'espace extracellulaire, celui-ci étant tortueux, ne puisse pas être décrit par un tenseur de diffusion effectif *constant* à l'échelle de l'ensemble du voxel. Cependant, la connaissance acquise par le modèle d'EDO peut être importante. Le modèle d'EDO est défini en tenant compte explicitement de la discontinuité de l'aimantation à travers les membranes cellulaires en utilisant différents agrandissements de la solution dans chaque compartiment de l'EDP et en les jumelant par les conditions d'interface. Une manière de formuler des meilleurs modèles macroscopiques pour des tissus « réalistes » est de prendre en compte les variations spatiales « lisses » de la diffusivité au sein de chaque compartiment, par exemple, en étendant le domaine d'étude autour d'un coefficient de diffusion effectif moyen. Cependant, cette expansion ne doit pas être faite pour l'ensemble du voxel car l'aimantation est fortement variable dans une grande partie du voxel (par exemple, sur les membranes des cellules biologiques).

Nous avons effectué une validation numérique du modèle d'EDO macroscopique pour des géométries complexes contenant des sphères et des cylindres de différentes tailles et orientations. Nous avons montré par des simulations numériques que ce nouveau modèle est une bonne approximation du signal d'IRMd issu de l'équation de Bloch-Torrey microscopique pour les formes générales de gradients lorsque la diffusion dans tous les compartiments est

approximativement gaussienne et l'échange entre compartiments est lent. Lorsque l'hypothèse  $\delta \ll \Delta$  n'est pas satisfaite, le modèle d'EDO offre une bien meilleure approximation du signal d'EDP que le modèle de Kärger.

## Estimation des paramètres en utilisant des modèles macroscopiques

En IRM de diffusion, le mouvement de l'eau dans les tissus biologiques est étudié afin de caractériser la microstructure de ceux-ci à des échelles de l'ordre du micromètre. Par la variation des gradients et des temps de diffusion, on acquiert le signal macroscopique qui regroupe les informations moyennées sur tout le domaine à l'échelle millimétrique. La déduction de la microstructure du signal macroscopique est un problème inverse formidable. En dépit de nombreuses recherches au cours des 50 dernières années, ce problème reste très mal compris. La complexité du tissu cérébral ne permet pas l'extraction de l'ensemble de la microstructure. À notre tour, nous nous concentrons sur l'estimation des paramètres effectifs du tissu dont les changements peuvent ensuite être reliés à des modifications physiologiques ou pathologiques. Parmi ces paramètres effectifs, on considère les fractions volumiques des espaces intra- et extracellulaires (qui peuvent changer au cours du gonflement cellulaire), la perméabilité des membranes (qui peut caractériser le fonctionnement normal ou anormal de cellules), la taille moyenne des cellules ainsi que les coefficients de diffusion effectifs. Nous considérons le problème de l'estimation des paramètres à l'aide de modèles macroscopiques du signal de l'IRMd. Au lieu de données expérimentales, nous allons utiliser des données générées numériquement. Ce choix nous permettra de clarifier certaines relations entre les signaux d'IRMd et les microstructures et de vérifier l'influence de divers paramètres sur la stabilité et la qualité de l'estimation des paramètres. Dans la première étape, nous générons le signal d'IRMd synthétique pour un ensemble de valeurs de  $b$  en résolvant numériquement l'équation microscopique de Bloch-Torrey sur un domaine modèle de la microstructure. Ce signal est considéré comme une entrée pour le problème d'estimation des paramètres. Dans la deuxième étape, nous ajustons ce signal synthétique sur l'ensemble des valeurs de  $b$  en utilisant les modèles de Kärger et d'EDO pour extraire les paramètres de ces modèles macroscopiques.

S'il y a  $P$  compartiments, l'ensemble complet  $\mathcal{U}_{true}^{full}$  des paramètres du modèle macroscopique contient :

- les fractions volumiques des compartiments :  $\{v^m\}_{1 \leq m \leq P}$
- les coefficients de diffusion effectifs dans une direction de gradient  $\mathbf{g}$  définis par :  $\{D_{\mathbf{g}}^m = \mathbf{u}_{\mathbf{g}}^T \bar{D}^m \mathbf{u}_{\mathbf{g}}\}_{1 \leq m \leq P}$
- le temps de séjour des molécules dans le compartiment  $l$  avant d'échanger avec le compartiment  $m$  :  $\{\tau^{ml}\}_{1 \leq l, m \leq P, l \neq m}$

Même si nous utilisons les paramètres exacts, il y aura des erreurs de modélisation associées à la différence entre le signal  $S_{EDP}(b)$  issu de l'EDP de Bloch-Torrey (considéré comme

« exact ») et les signaux  $S_{ODE}(b_k, \mathcal{U}_{true}^{full}, \emptyset)$  ou  $S_{KAR}(b_k, \mathcal{U}_{true}^{full}, \emptyset)$  des modèles d'EDO et de Kärger en utilisant les paramètres macroscopiques exacts. On note la différence relative entre ces signaux par:

$$\mathcal{R}_{ODE}^{mod} = \sqrt{\frac{1}{n_b} \sum_{k=1}^{n_b} \left| \frac{S_{EDP}(b_k) - S_{ODE}(b_k, \mathcal{U}_{true}^{full}, \emptyset)}{S_{EDP}(b_k)} \right|^2},$$

et

$$\mathcal{R}_{KAR}^{mod} = \sqrt{\frac{1}{n_b} \sum_{k=1}^{n_b} \left| \frac{S_{EDP}(b_k) - S_{KAR}(b_k, \mathcal{U}_{true}^{full}, \emptyset)}{S_{EDP}(b_k)} \right|^2},$$

où  $n_b$  est le nombre de valeurs de  $b$ .

En outre, nous supposons qu'il y a du bruit expérimental :

$$(S_{EDP})^{noi}(b) = S_{EDP}(b) + \mathcal{N}(b)$$

Par souci de simplicité, nous ne considérerons qu'un bruit gaussien. Plus précisément, pour chaque valeur de  $b$ , on ajoute directement une variable aléatoire gaussienne de moyenne 0 et d'écart-type  $\sigma$

$$\mathcal{N}(b) = \mathcal{N}_b(0, \sigma)$$

Les problèmes des moindres carrés que nous résolvons sont les suivants :

$$\min_{\mathcal{U}} \sum_{k=1}^{n_b} \left| \frac{S_{EDP}(b_k) - S_{ODE}(b_k, \mathcal{U}^{known}, \mathcal{U})}{S_{EDP}(b_k)} \right|^2,$$

et

$$\min_{\mathcal{U}} \sum_{k=1}^{n_b} \left| \frac{S_{EDP}(b_k) - S_{KAR}(b_k, \mathcal{U}^{known}, \mathcal{U})}{S_{EDP}(b_k)} \right|^2,$$

où  $\mathcal{U}$  est le sous-ensemble des paramètres à estimer, tandis que  $\mathcal{U}^{known}$  est le sous-ensemble des paramètres qui sont connus *a priori*. Deux contraintes inhérentes aux paramètres du modèle sont déjà exprimées dans les Eq. (12) et (20). Les arguments physiques impliquent d'autres contraintes :

$$\frac{\tau^{lm}}{\tau^{ml}} = \frac{v^m}{v^l},$$

$$\sum_{l=1}^P v^l = 1,$$

$$0 \leq D_{\mathbf{g}}^m \leq D^0, \forall \|\mathbf{g}\| = 1, \text{ si } \Omega^m \text{ n'est pas compact,}$$

$$\begin{aligned}\bar{D}^m &= 0, \text{ si } \Omega^m \text{ est compact,} \\ 0 &\leq v^m \leq 1, \\ 0 &\leq \tau^{ml}.\end{aligned}$$

Nous fixons les limites suivantes sur les données afin de résoudre le problème d'estimation des paramètres :

$$\begin{aligned}0 < b_k &\leq 4000(\text{s}/\text{mm}^2), \\ 0.1 < S_{PDE}(b_k), &\forall k.\end{aligned}$$

Nous avons étudié le problème de l'estimation des paramètres pour différentes configurations de cellules à partir du cas d'une sphère avec un compartiment extracellulaire. L'objectif principal de cette étude était de comprendre la stabilité de la procédure d'estimation en utilisant les modèles d'EDO et de Kärger, ainsi que la sensibilité aux variations des différents paramètres et la robustesse au bruit.

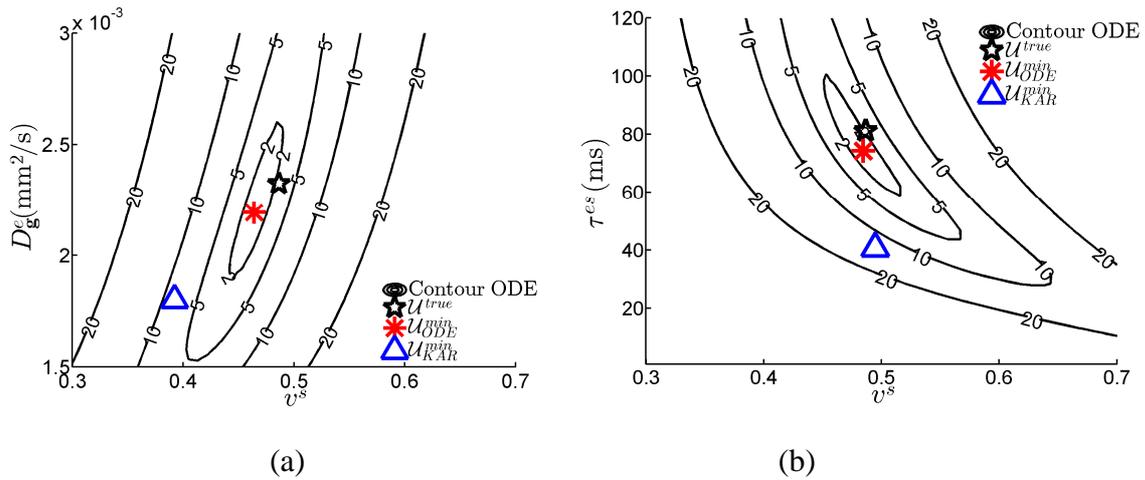
Des résultats typiques de la solution du problème d'estimation des paramètres sont résumés dans le tableau 1 pour un réseau périodique de sphères. Dans ce domaine simple, les trois paramètres à estimer sont la fraction volumique  $v^s$  du compartiment de la sphère, le temps de séjour  $\tau^{es}$  caractérisant l'échange inter-compartimental et le coefficient de diffusion apparent  $D_g^e$  dans le compartiment extracellulaire (à noter qu'à temps de diffusion long,  $D_g^s$  est égal à 0 dans le compartiment de la sphère en raison de la compacité de celle-ci). Pour une faible perméabilité  $\kappa = 10^{-5} \text{ m/s}$ , le modèle d'EDO permet d'estimer avec précision les trois paramètres. Les estimations en utilisant le modèle de Kärger sont moins précises car ce modèle ne reproduit pas fidèlement le signal d'EDP pour les temps de diffusion choisis. Les résultats pour le modèle d'EDO de perméabilité supérieure à  $\kappa = 5 \times 10^{-5} \text{ m/s}$  sont également de bonne qualité. Nous en concluons que le modèle d'EDO permet de résoudre le problème d'estimation des paramètres pour le domaine étudié.

| $\kappa$ -PGSE  | Paramètres                                 | $\mathcal{U}^{true}$ | $\mathcal{U}_{ODE}^{min}$ | $\mathcal{U}_{KAR}^{min}$ |
|---|--|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| $\kappa = 10^{-5} \text{ m/s}$<br>$\delta = 40 \text{ ms}$<br>$\Delta = 40 \text{ ms}$          | $v^s$                                      | 0.49                 | 0.50                      | 0.56                      |
|   | $\tau^{es}(\text{ms})$                     | 81                   | 70                        | 33                        |
|   | $D_g^e(\times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s})$ | 2.32                 | 2.38                      | 3.00                      |
|   | $\mathcal{R}(\mathcal{U}^{min})$           |                      | 0.1%                      | 0.5%                      |
|   | $\mathcal{R}^{mod}$                        |                      | 2.6%                      | 14.0%                     |
| $\kappa = 5 \times 10^{-5} \text{ m/s}$<br>$\delta = 40 \text{ ms}$<br>$\Delta = 40 \text{ ms}$ | $v^s$                                      | 0.49                 | 0.47                      | 0.57                      |
|   | $\tau^{es}(\text{ms})$                     | 16                   | 15                        | 8                         |
|   | $D_g^e(\times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s})$ | 2.32                 | 2.44                      | 2.83                      |
|   | $\mathcal{R}(\mathcal{U}^{min})$           |                      | 0.02%                     | 0.3%                      |
|   | $\mathcal{R}^{mod}$                        |                      | 11.7%                     | 41.0%                     |

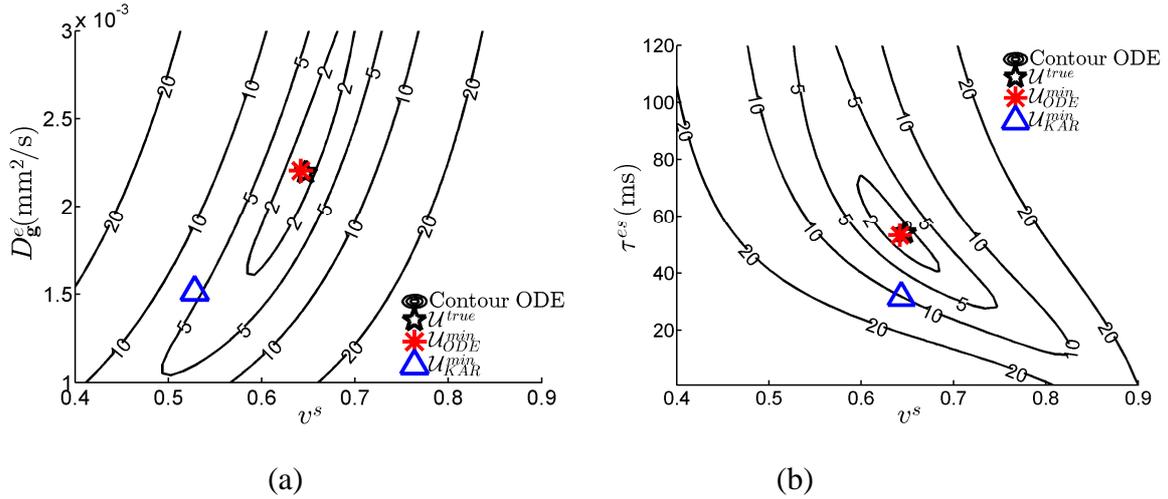
Tableau 1 : Résultats des estimations des paramètres pour le domaine contenant un réseau périodique de cellules sphériques :  $R^s = 2.45 \mu\text{m}$ ,  $L = 5 \mu\text{m}$ , séquence PGSE et  $\delta = \Delta = 40 \text{ ms}$ .

Ensuite, nous étudions la stabilité de la procédure d'estimation en analysant les familles d'isolignes des résidus quand un de trois paramètres est fixé à sa valeur exacte. La figure 5 montre deux isolignes : (a) quand  $\tau^{es}$  est fixé à sa valeur exacte tandis que  $\{v^s, D_g^e\}$  sont estimés, et (b) quand  $D_g^e$  est fixé à sa valeur exacte tandis que  $\{v^s, \tau^{es}\}$  sont estimés. L'étoile noire indique la position des vraies valeurs, l'astérisque rouge indique la position du minimum trouvé en utilisant le modèle d'EDO tandis que le triangle bleu désigne la position du minimum trouvé en utilisant le modèle de Kärger. Les isolignes montrent les niveaux des résidus à 2, 5, 10 et 20%. On peut voir que les véritables positions estimées par l'EDO se situent dans l'isoligne 2%, ce qui signifie que l'estimation est assez précise. À l'inverse, les estimations du modèle de Kärger sont beaucoup plus loin de la valeur exacte (proches de l'isoligne 10%). La forme étirée des isolignes sur la Fig. 5 (a) indique que la fraction volumique  $v^s$  peut être estimée avec plus de précision que le coefficient de diffusion apparent  $D_g^e$ . Une observation similaire est applicable à la Fig. 5 (b).

Nous avons également étudié l'effet de la perméabilité, du temps de diffusion, de la taille des cellules, du bruit, de la gamme et du nombre de valeurs de  $b$ . Des résultats similaires ont été obtenus avec des cellules sphériques de taille variable, comme cela est illustré sur la Fig. 6.



**Figure 5:** Isolignes des résidus de  $\mathcal{R}_{ODE}(\mathcal{U})$  pour le domaine avec un compartiment contenant une sphère (Fig. 1 (a)). (a)  $\tau^{es}$  est fixé à sa valeur exacte alors que  $\{v^s, D_g^e\}$  sont estimés ; (b)  $D_g^e$  est fixé à sa valeur exacte alors que  $\{v^s, \tau^{es}\}$  sont estimés ; La séquence est PGSE,  $\delta = \Delta = 40ms$  et  $n_b = 20$ .



**Figure 6:** Isolignes des résidus de  $\mathcal{R}_{ODE}(\mathcal{U})$  pour le domaine avec des sphères de taille variable (Fig. 2 (a)). (a) :  $\tau^{es}$  est fixé à sa valeur exacte, tandis que  $\{v^s, D_g^e\}$  sont estimés ; (b)  $D_g^e$  est fixé à sa valeur exacte, tandis que  $\{v^s, \tau^{es}\}$  sont estimés ; La séquence est PGSE,  $\delta = \Delta = 40ms$  et  $n_b = 20$ .

Ensuite, nous avons examiné le problème d'estimation des paramètres pour le domaine contenant des cylindres infiniment longs et l'espace extracellulaire (Fig. 3 (a)). Contrairement aux cas précédents, la diffusion est anisotrope de sorte que l'on a besoin de recourir à des tenseurs de diffusion dans les deux compartiments. Cela conduit à  $6 + 6 + 2 = 14$  inconnues pour lesquelles une solution numérique de ce problème d'optimisation peut être très instable. Afin d'étudier la stabilité de ce problème, nous nous sommes concentrés sur les isolignes de deux sous-ensemble de paramètres. À cette fin, nous fixons trois directions de gradient :

1.  $\mathbf{g}_1 = (0.5, 0, 0.87)$  : parallèle à l'axe du cylindre,
2.  $\mathbf{g}_2 = (0.87, 0, -0.5)$  : perpendiculaire à l'axe du cylindre,
3.  $\mathbf{g}_3 = (0.97, 0, 0.26)$  : au milieu de  $\mathbf{g}_1$  et de  $\mathbf{g}_2$ .

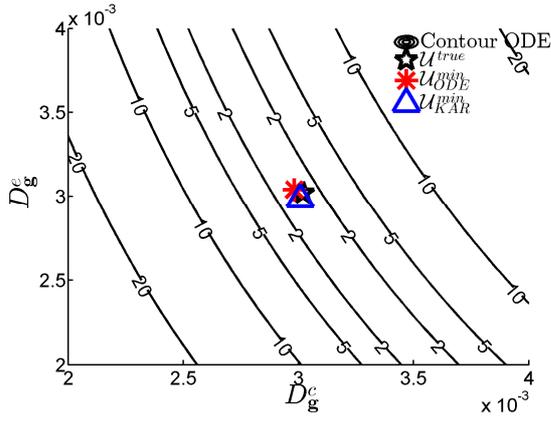
Nous tenons compte des tenseurs de diffusion effectifs  $\bar{D}^e$  et  $\bar{D}^c$  projetés sur ces directions. En d'autres termes, nous allons estimer les coefficients de diffusion effectifs  $D_g^c$  et  $D_g^e$  comme précédemment.

Les isolignes de la Fig. 7 illustrent la stabilité du problème d'estimation des paramètres lorsque soit le sous-ensemble  $\{D_g^e, D_g^c\}$  est estimé, soit le sous-ensemble  $\{\tau^{ec}, v^c\}$  est estimé, pour différentes directions de gradient.

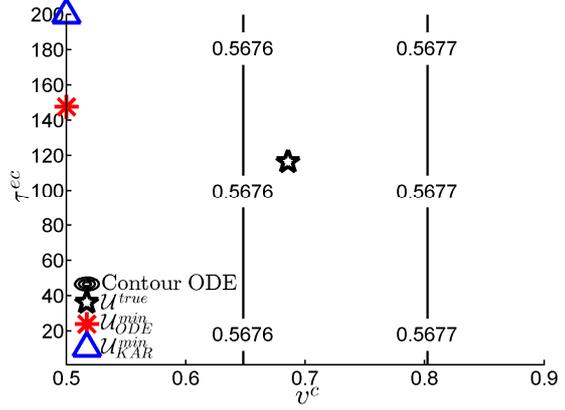
Pour la direction de gradient de diffusion parallèle  $\mathbf{g}_1$ , la diffusion est rapide le long de l'axe du cylindre de sorte qu'il est facile d'estimer  $D_g^c$  et  $D_g^e$  (Fig. 7 (a)) mais impossible d'estimer  $v^c$  et  $\tau^{ec}$  (Fig. 7 (b)). En fait, les isolignes de la Fig. 7 (b) ne présentent pas de minimum. Cela n'est pas surprenant car l'échange entre les deux compartiments s'effectue dans le plan de coupe transversal tandis que la séquence d'IRMd choisie (la direction  $\mathbf{g}_1$

parallèle à l'axe des cylindres) détecte uniquement la diffusion le long de l'axe du cylindre. Pour la direction de gradient perpendiculaire  $\mathbf{g}_2$ , la diffusion est rapide dans le compartiment extracellulaire et pourrait être considérée comme gaussienne dans le compartiment intracellulaire compact. En conséquence,  $\mathcal{U}_{ODE}^{min}$  est proche de  $\mathcal{U}^{true}$  pour les deux sous-ensembles de paramètres. L'estimation de  $D_{\mathbf{g}}^c$  - dont la valeur exacte est égale à zéro pour un temps de diffusion infiniment long - n'est pas exacte en raison du caractère fini du temps de diffusion (c'est-à-dire que la limite de diffusion infinie n'est pas atteinte). À l'inverse, l'estimation de  $D_{\mathbf{g}}^e$  est tout à fait précise.

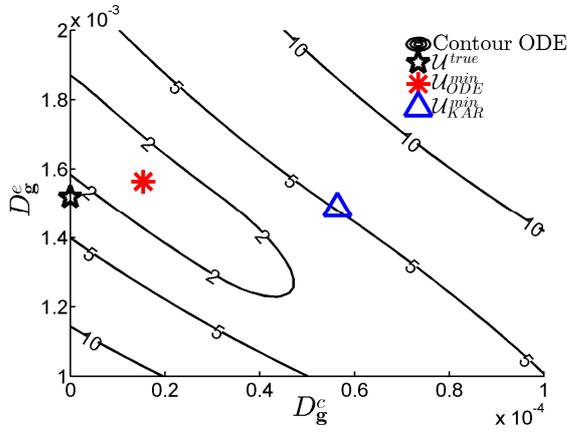
Enfin, pour une direction de gradient intermédiaire  $\mathbf{g}_3$ , on fait face au même problème que pour le premier cas avec  $\mathbf{g}_1$  mais dans une moindre mesure. Bien que la Fig. 7 (e) suggère que les estimations de  $D_{\mathbf{g}}^c$  et de  $D_{\mathbf{g}}^e$  des modèles d'EDO et de Kärger soient proches de leurs valeurs exactes, les isolignes sont fortement étirées dans la direction verticale. Cela signifie que l'estimation de  $D_{\mathbf{g}}^e$  peut être très instable et biaisée par le bruit. Comme précédemment, pour le premier cas avec  $\mathbf{g}_1$ , l'estimation de  $\tau^{ec}$  est impossible car aucun minimum n'est présent sur la Fig. 7 (f). Bien que les estimations de  $\nu^c$ , à la fois pour les modèles d'EDO et de Kärger soient proches de leur valeur exacte, la présence de bruit peut fortement modifier cette procédure.



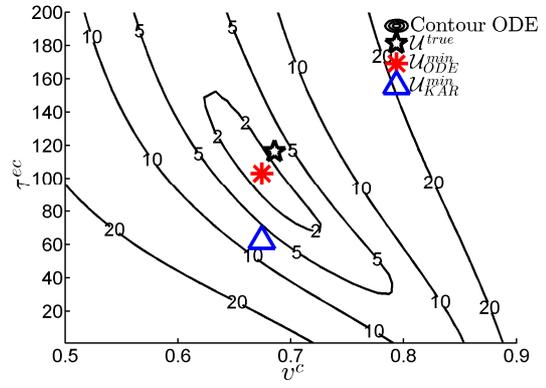
(a)  $g_1 = (0.5, 0, 0.87)$



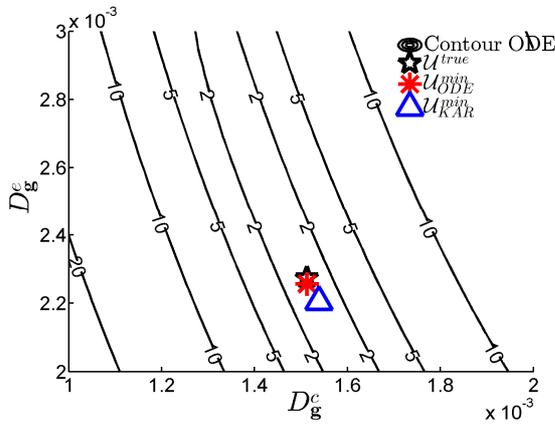
(b)  $g_1 = (0.5, 0, 0.87)$



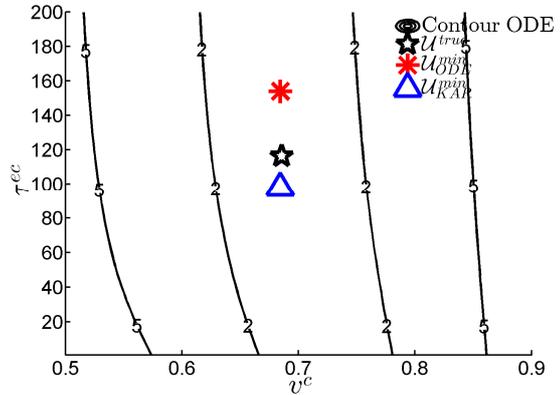
(c)  $g_2 = (0.87, 0, -0.5)$



(d)  $g_2 = (0.87, 0, -0.5)$



(e)  $g_3 = (0.97, 0, 26)$



(f)  $g_3 = (0.97, 0, 26)$

**Figure 7:** Isolignes des résidus de  $R_{ODE}(U)$  pour le domaine contenant un compartiment cylindrique (voir Fig. 3 (a)) ; La séquence est PGSE,  $\delta = \Delta = 40 \text{ ms}$  et  $n_b = 20$ .

Nous en concluons que l'estimation des paramètres, à la fois pour le modèle d'EDO et le modèle de Kärger dans le cas de la diffusion anisotrope, est beaucoup plus difficile que dans le cas de la diffusion isotrope. En fait, il faut choisir avec soin les directions du gradient de diffusion afin d'obtenir des estimations stables. En général, la situation est encore plus

complexe car les structures très étendues (par exemple, les axones) peuvent être orientées de façon aléatoire et bien mélangées avec les structures compactes (par exemple, les cellules gliales). Le domaine complexe de la Fig. 4 (a) avec des couches multiples de cellules sphériques et de cylindres orientés différemment présente un exemple d'une telle situation. La stabilité du problème de l'estimation des paramètres a été étudiée pour ce domaine avec des conclusions similaires.

Comme le présent domaine est vraiment anisotrope (sans direction privilégiée comme c'était le cas pour les cylindres parallèles inclinés), les isolignes pour les trois directions de gradient sont très similaires (les figures ne sont pas représentées dans ce résumé). Les isolignes de  $v^e$  et  $D_g^e$  suggèrent que ces deux paramètres peuvent être estimés. La qualité de l'estimation dépend légèrement de la direction du gradient. Dans la pratique, on peut acquérir des signaux dans des directions différentes et les combiner pour obtenir des estimations plus précises. Comme d'habitude, le modèle d'EDO fournit des estimations plus précises que le modèle de Kärger. Par contre, les isolignes de  $v^s$  et de  $\tau^{sc}$  et les isolignes de  $\tau^{ec}$  et de  $\tau^{es}$  sont étirées ce qui ne permet pas de distinguer les minima, la limitation similaire à celle de la Fig. 7. En conséquence, l'estimation de  $\tau^{sc}$  (la constante de temps d'échange entre les sphères et les cylindres) et de  $\tau^{ec}$  (la constante de temps d'échange entre les cylindres et l'espace extracellulaire) est impossible. Cette conclusion n'est pas surprenante. Lorsque la direction du gradient est proche de l'axe du cylindre, le signal ne contient pas suffisamment d'informations sur l'échange entre le cylindre et les régions extérieures donc l'estimation de  $\tau^{sc}$  comme de  $\tau^{ec}$  n'est pas possible.

Notre analyse du problème de l'estimation des paramètres dans les sections précédentes a révélé les avantages et les limitations de cette approche. D'une part, il semble possible d'estimer un certain nombre de paramètres physiologiquement pertinents pour les tissus « simples » composés de constituants peu allongés. Parmi ces paramètres, il y a les fractions volumiques, le coefficient de diffusion apparent dans l'espace extracellulaire et la constante de temps d'échange entre compartiments qui est liée à la perméabilité des membranes et au rapport surface sur volume. De toute évidence, ces paramètres représentent des caractéristiques moyennes des tissus. Néanmoins, une détermination expérimentale fiable de ces paramètres a toujours présenté un grand défi. Nous avons montré sur des exemples simples une possibilité pour résoudre le problème d'estimation des paramètres. Plus important encore, nous avons analysé la stabilité de ce problème. En particulier, nous avons étudié la précision des estimations des différents paramètres macroscopiques en fonction de la perméabilité, de la séquence utilisée, de la gamme et du nombre de valeurs de  $b$ , etc., ainsi que la robustesse au bruit. Le modèle d'EDO a toujours fourni des estimations plus précises et plus stables que le modèle de Kärger. Cette étude suggère une perspective prometteuse pour estimer plusieurs paramètres importants des signaux d'IRMd.

Dans le même temps, nous avons analysé le problème de l'estimation des paramètres pour des domaines plus complexes qui contiennent des composants très allongés - cylindres infinis. Comme on s'y attendait, si le gradient est précisément aligné dans l'axe du cylindre, la diffusion est non restreinte, de sorte qu'aucune information relative à l'échange ne peut être extraite. De plus, la qualité de l'estimation des paramètres est considérablement réduite, même

pour les directions de gradient intermédiaires. Il faut donc appliquer le gradient dans une direction quasi-perpendiculaire afin d'assurer des estimations précises. Il s'agit d'une limitation naturelle de la procédure d'estimation des paramètres car les tissus biologiques peuvent contenir des structures allongées orientées de manière aléatoire et également mélangées avec d'autres éléments compacts (comme les axones ou les cellules gliales).

La qualité de l'estimation des paramètres peut potentiellement être améliorée par l'acquisition des signaux dans différentes directions et ensuite en ajustant tous ces signaux avec des modèles d'EDO de manière appropriée.

Une autre perspective intéressante pour les recherches à venir consisterait à inclure des contraintes supplémentaires au problème d'optimisation. Ces contraintes peuvent rendre compte de certaines relations entre les paramètres du modèle. Dans cette thèse, nous illustrons ce point en considérant une relation entre  $v^c$  et  $D_g^e$  - obtenue en effectuant des simulations avec des formes simples - et une relation analytique entre  $v^c$  et  $\tau^{ec}$ . Pour ce dernier cas, si on fait l'hypothèse que les cellules sont circulaires,

$$v^c = \frac{\pi(R^c)^2}{(L^c)^2}; \quad \tau^{ec} = \frac{|\Omega^c|}{|\Gamma^{ec}| \kappa} = \frac{R^c}{2\kappa};$$

d'où

$$\tau^{ec} = \frac{\sqrt{v^c} L}{2\sqrt{\pi} \kappa}$$

De même, on obtient pour des cellules de forme cubique :

$$\tau^{ec} = \frac{\sqrt{v^c} L}{4\kappa}$$

Ces formules montrent que, en plus de  $v^c$  et  $\kappa$ , on a besoin de connaître la longueur caractéristique de la cellule  $L$  pour identifier la valeur de  $\tau^{ec}$ .

L'ajout de contraintes supplémentaires permet de localiser le minimum des isolignes le long de la courbe de contrainte. En conséquence, on peut obtenir de bien meilleures estimations des paramètres car la distance de  $\mathcal{U}^{true}$  à la solution obtenue par la méthode des moindres carrés avec des contraintes supplémentaires est plus petite que la distance de  $\mathcal{U}_{ODE}^{min}$  à  $\mathcal{U}^{true}$ . Cet exemple illustre qu'une analyse plus approfondie des relations entre les paramètres inconnus du modèle peut améliorer de façon significative les estimations des paramètres à partir des modèles macroscopiques.

## Conclusions et orientations futures

Cette thèse traite la relation entre la microstructure des tissus et le signal d'IRMd macroscopique. De nombreux aspects de ce problème inverse restent mal compris. La mesure par l'IRM de diffusion de paramètres caractéristiques des tissus étudiés constitue un aboutissement de cette technique. Nous avons ici proposé et testé une solution à ce problème,

dans laquelle le signal d'IRMd est d'abord approché par un modèle macroscopique puis les paramètres effectifs de ce modèle sont estimés.

Nous avons étudié deux modèles macroscopiques du signal d'IRMd. Le premier est le modèle de Kärger qui suppose une diffusion gaussienne dans des compartiments multiples et des échanges inter-compartimentaux, mais qui est soumis à l'hypothèse de courte durée du gradient de diffusion. Le deuxième est un modèle d'EDO portant sur les aimantations dans des multiples compartiments obtenu à partir de l'homogénéisation mathématique de l'équation de Bloch-Torrey, qui n'est pas soumise à l'hypothèse décrite précédemment. Dans les deux modèles, le signal d'IRMd est lié à des paramètres du modèle qui représentent des quantités moyennes sur le voxel.

Tout d'abord, nous avons étudié la validité de ces modèles macroscopiques en comparant le signal d'IRMd proposé par les modèles d'EDO et de Kärger avec le signal d'IRMd simulé sur certaines géométries de tissu relativement complexes en résolvant l'équation de Bloch-Torrey microscopique en présence de membranes cellulaires biologiques semi-perméables. Nous notons que le modèle de Kärger est un cas limite du modèle d'EDO où la durée d'application du gradient de diffusion tend vers zéro. Nous en avons conclu que la validité de ces deux modèles macroscopiques était limitée au cas où la diffusion dans chaque compartiment était effectivement gaussienne et où l'échange inter-compartiment pouvait être représenté par des termes cinétiques de premier ordre standards.

Deuxièmement, en supposant que les conditions ci-dessus sur la diffusion parcellaire et l'échange inter-compartiment soient satisfaites, nous avons résolu le problème des moindres carrés associé au modèle de Kärger et aux paramètres du modèle d'EDO du signal d'IRMd simulé obtenu en résolvant l'équation de Bloch-Torrey microscopique. Parmi les différents paramètres effectifs, nous avons considéré les fractions volumiques des compartiments intra- et extracellulaires (qui peuvent changer au cours du gonflement cellulaire), la perméabilité membranaire (qui peut caractériser le fonctionnement normal ou anormal des cellules), la taille moyenne des cellules, la distance intercellulaire, ainsi que des coefficients de diffusion apparents. Nous avons commencé par l'étude de la faisabilité de la solution des moindres carrés pour deux groupes de géométries de tissus relativement simples. Pour le premier groupe, dans lequel les domaines sont constitués de cellules identiques ou sphériques de taille variable dispersées dans l'espace extracellulaire, nous avons conclu que les paramètres peuvent être estimés de manière assez précise, même en présence de bruit. Dans le second groupe, on a considéré des cellules cylindriques parallèles, qui peuvent être recouvertes par une couche de membrane épaisse et dispersées dans l'espace extracellulaire. Lorsque le gradient de diffusion est appliqué perpendiculairement à l'axe du cylindre, le problème d'estimation des paramètres peut être résolu de manière assez précise, tout comme pour les cellules sphériques. Dans le cas opposé de gradients de diffusion parallèles à l'axe des cylindres, nous nous retrouvons dans le cas de la diffusion sans restriction qui ne contient pas d'informations sur le domaine de limitation et l'échange d'eau entre les compartiments. Par conséquent, l'estimation des paramètres échoue dans cette situation. Pour une direction de gradient intermédiaire, la qualité de l'estimation des paramètres dépend fortement de l'allongement ou non de la structure cellulaire dans la direction du gradient. Dans la pratique,

l'orientation des cellules allongées n'est pas connue *a priori*. De plus, les tissus biologiques peuvent contenir des structures allongées orientées de manière aléatoire et également mélangées avec d'autres éléments compacts. Cette situation a été étudiée numériquement sur notre domaine le plus complexe dans lequel des couches de cellules cylindriques d'orientations différentes sont mélangées avec des couches de cellules sphériques. Nous avons vérifié que certains paramètres pouvaient encore être estimés de façon assez précise tandis que les autres restent inaccessibles. Dans tous les cas considérés, le modèle d'EDO a fourni des estimations plus précises que le modèle de Kärger.

### ***Orientations futures***

Dans ce mémoire, nous avons montré par des simulations numériques que si le voxel est composé de sous-domaines spatiaux séparés les uns des autres par des membranes à faible perméabilité ou si la diffusion dans les sous-domaines est gaussienne, le modèle d'EDO (et de Kärger si  $\delta \ll \Delta$ ) donne une bonne approximation du signal d'IRMd issu de l'EDP de Bloch-Torrey microscopique. Cependant, pour un voxel générique, il est fort probable qu'il y ait des variations spatiales à l'intérieur des compartiments de diffusion à l'échelle de la taille du voxel. Par exemple, nous nous attendons à ce que l'espace extracellulaire, étant tortueux, ne soit pas décrit par un tenseur de diffusion effectif constant à l'échelle de l'ensemble du voxel. Néanmoins, la connaissance acquise par les modèles macroscopiques étudiés dans cette thèse reste utile. En particulier, le modèle d'EDO a été dérivé en prenant explicitement en compte la discontinuité de l'aimantation à travers les membranes cellulaires biologiques.

Une manière de formuler des meilleurs modèles macroscopiques pour des tissus « réalistes » serait de prendre en compte les variations spatiales « lisses » de la diffusivité au sein de chaque compartiment, par exemple, en considérant un coefficient de diffusion moyen sur chaque compartiment. Cependant, une approche naïve ne fonctionnerait pas avec des dilatations sur l'ensemble des voxels à cause de la forte aimantation qui varie dans une grande partie du voxel, et surtout sur les membranes des cellules biologiques.

Un certain nombre d'améliorations pratiques peuvent être suggérés comme perspectives. Lorsque le tissu est composé de structures allongées (par exemple, les axones), l'estimation des paramètres échoue si le gradient est proche de l'axe de ces structures. La qualité de l'estimation des paramètres peut être améliorée par l'acquisition des signaux dans différentes directions. Dans une certaine mesure, ceci est similaire à la détermination de tenseurs de diffusion pour la diffusion anisotrope puisque dans ce cas on a besoin de nombreuses directions de gradient pour obtenir des résultats précis. Une autre perspective prometteuse consiste à étudier les relations entre les différents paramètres du modèle. Par exemple, le coefficient de diffusion effectif dans le compartiment extracellulaire et le temps de diffusion peuvent être explicitement reliés à des fractions volumiques, au moins pour des formes simples. La prise en compte de ces relations comme des contraintes supplémentaires dans le problème des moindres carrés permettrait d'améliorer l'estimation des paramètres par la réduction de la zone de recherche dans l'espace des paramètres. Une autre possibilité est d'aller au-delà des coefficients de diffusion effectifs en tenant compte des approximations d'ordre supérieur tels que le kurtosis de diffusion effectif. Cette quantité apparaît devant le

terme de second ordre dans le développement en série de Taylor du logarithme du signal d'IRMd sur les valeurs de  $b$ . Il a été déjà indiqué que le kurtosis peut être plus sensible à certaines modifications de la microstructure. Cependant, la compréhension théorique de la relation entre le kurtosis et la microstructure du tissu est encore faible. La recherche des relations entre le kurtosis et les paramètres du modèle ainsi que leur incorporation dans l'estimation des moindres carrés présente aussi une perspective intéressante à la présente étude.