HAL
open science

Étude des effets de volume partiel en IRM cérébrale pour l'estimation d'épaisseur corticale

Quentin Duché

▶ **To cite this version:**

Quentin Duché. Étude des effets de volume partiel en IRM cérébrale pour l'estimation d'épaisseur corticale. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2015. Français. NNT : 2015REN1S035 . tel-01229530

HAL Id: tel-01229530

https://theses.hal.science/tel-01229530v1

Submitted on 16 Nov 2015

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.

ANNÉE 2015

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

En codirection internationale avec
The Australian e-Health Research Centre, Australia
pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Traitement du Signal et Télécommunications

École doctorale Matisse

présentée par

Quentin DUCHÉ

préparée à l'unité de recherche LTSI – INSERM U1099
Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image
ISTIC UFR Informatique et Électronique

Étude des effets de volume partiel en IRM cérébrale pour l'estimation d'épaisseur corticale

Thèse soutenue à Rennes le 18 juin 2015

devant le jury composé de :

Fabrice MÉRIAUDEAU
PU, Université de Bourgogne / *Rapporteur*
Cyril POUPON
Ingénieur-chercheur, Neurospin, Saclay / *Rapporteur*
Isabelle MAGNIN
DR INSERM U1044, Lyon / *Examinatrice*
Habib BENALI
DR INSERM U1146, Paris / *Examinateur*
Marie CHUPIN
IR CNRS, ICM, Paris / *Examinatrice*
Hervé SAINT-JALMES
PU-PH, Université de Rennes 1 / *Directeur de thèse*
Oscar ACOSTA
MCU, Université de Rennes 1 / *Co-directeur de thèse*
Olivier SALVADO
Group Leader, Biomedical Imaging, AEHRC, Brisbane / *Co-directeur de thèse*

Table des matières

Table des matières 3

Liste des figures 9

Liste des tableaux 11

Introduction 13

I Contexte, définitions et objectifs 17

1 Contexte clinique 19
1.1 Anatomie cérébrale . . . 19
1.2 Maladies neurologiques . . . 19
1.2.1 La maladie d'Alzheimer . . . 20
1.2.2 Dysplasie corticale focale (DCF) . . . 22

2 Imagerie par résonance magnétique 25
2.1 Résonance magnétique nucléaire . . . 25
2.2 Impulsion radiofréquence . . . 26
2.3 Relaxation . . . 27
2.4 Signal . . . 28
2.5 Codage spatial du signal . . . 28
2.5.1 Sélection de coupe . . . 28
2.5.2 Codage de phase . . . 28
2.5.3 Codage de fréquence . . . 29
2.5.4 Codage spatial 3D . . . 29
2.6 Séquences IRM . . . 29
2.6.1 Écho de spin . . . 29
2.6.2 Écho de gradient . . . 30
2.6.3 MPRAGE . . . 31
2.6.4 MP2RAGE . . . 32
2.7 Contraste . . . 32
2.8 Limites . . . 33

2.8.1 Bruit . . . 33
2.8.2 Inhomogénéités du signal dans le volume . . . 33
2.8.3 Effets de volume partiel . . . 34
2.9 Neuroimagerie . . . 35
2.9.1 Séquences privilégiées pour la maladie d'Alzheimer . . . 36
2.9.2 Séquences privilégiées pour la DCF . . . 36

3 Traitement d'images cérébrales en IRM structurelle 39
3.1 Pré-traitements . . . 39
3.1.1 Extraction du cerveau . . . 40
3.1.2 Correction des inhomogénéités de signal . . . 40
3.2 Segmentation des tissus cérébraux . . . 41
3.3 Estimation de volume partiel . . . 43
3.3.1 Modèle du mixel . . . 43
3.3.1.1 Formulation du problème . . . 43
3.3.1.2 Hypothèses simplificatrices . . . 44
3.3.2 Résolution du problème . . . 45
3.3.2.1 Solution directe . . . 45
3.3.2.2 En deux étapes . . . 45
3.3.3 Estimation des paramètres . . . 46
3.4 Biomarqueurs . . . 46
3.4.1 Estimation d'épaisseur corticale . . . 47
3.4.1.1 Définition et modèle . . . 47
3.4.1.2 Approches surfaciques . . . 48
3.4.1.3 Approches basées voxel . . . 49
3.4.2 Détection de lésion DCF . . . 49
3.4.2.1 Épaisseur corticale . . . 50
3.4.2.2 Transition GM-WM floue . . . 50
3.4.2.3 Hyperintensité corticale . . . 50
3.4.2.4 Utilisation des descripteurs . . . 51
3.4.2.5 Autres approches . . . 52
Bibliographie . . . 53

II Estimation de volume partiel 59

4 Bi-Exponential Magnetic Resonance Signal Model for Partial Volume Computation 61
Abstract . . . 61
4.1 Introduction . . . 62
4.2 Methods . . . 63
4.2.1 Bi-Exponential Model for MR Signal . . . 63
4.2.2 Estimation of the tissue parameters . . . 64
4.2.2.1 Proton Density . . . 64

4.2.2.2 T_1 . . . 64
4.2.3 Fractional content calculation . . . 64
4.3 Experiments . . . 65
4.3.1 Physical Phantom . . . 65
4.3.2 Simulated MR data . . . 66
4.4 Results . . . 67
4.4.1 Physical phantom . . . 67
4.4.2 BrainWeb MRI Data . . . 67
4.5 Conclusion . . . 67
Bibliography . . . 68

5 MP2RAGE 73
5.1 Introduction . . . 73
5.2 Séquence . . . 73
5.3 Reconstruction du signal signé . . . 75
5.4 Influence de l'intensité du champ magnétique B_0 . . . 77
5.5 Études . . . 77
5.5.1 Segmentation MPRAGE/MP2RAGE . . . 78
5.5.2 Calcul d'une image MP2RAGE "robuste" . . . 78
5.5.3 Segmentation MP2RAGE à 7T . . . 79
5.5.4 Estimation d'épaisseur corticale MEMPRAGE/MP2RAGE . . . 79
5.6 Bilan . . . 80
Bibliographie . . . 81

6 New partial volume estimation methods for MRI MP2RAGE 83
Abstract . . . 83
6.1 Introduction . . . 84
6.2 MP2RAGE . . . 85
6.3 Methods . . . 86
6.3.1 Linear Interpolation of Intensity Means (LIMe) . . . 86
6.3.2 Quadratic Interpolation of Intensity Means (QIMe) . . . 87
6.3.3 Bi-Exponential Model (BiExp) . . . 87
6.4 Experiments . . . 88
6.4.1 Simulations . . . 88
6.4.2 Experimental Data . . . 88
6.5 Results and Discussion . . . 89
6.6 Conclusion . . . 90
Bibliography . . . 92

7 Proposition d'une vérité terrain de volume partiel 95
7.1 Expérience . . . 95
7.2 Fantôme physique . . . 96
7.3 Protocole d'acquisition . . . 96
7.4 Méthodes . . . 97

7.4.1 Formalisation du problème et notations mathématiques 98
7.4.2 Initialisation du plan (P_0) 99
7.4.3 Calcul du volume partiel réel 100
7.4.3.1 Test d'intersection : identifier $V_{i,k}$ 100
7.4.3.2 Volume partiel géométrique : calculer les $\alpha_{ij}^{\mathbf{\Phi_k}}$ 101
7.4.4 Estimation de volume partiel : calculer $\hat{\alpha}_{ij}$ 101
7.4.5 Erreur de la position du plan : calculer $e(\mathbf{\Phi_k})$ 101
7.4.6 Recherche de la position du plan (P_{k+1}) 102
7.4.6.1 Estimation du gradient : $\vec{\nabla} e(\mathbf{\Phi_k})$ 102
7.4.6.2 Calcul des paramètres du plan $k+1$: $\mathbf{\Phi_{k+1}}$ 102
7.4.6.3 Critères d'arrêt 103
7.4.7 Implémentation 103
7.5 Résultats et discussion 103
7.6 Conclusion 107

8 Influence de l'estimation de volume partiel sur l'estimation d'épaisseur corticale 109
8.1 Expérience 109
8.2 Données 110
8.3 Méthodes 111
8.3.1 Segmentation commune 111
8.3.2 Estimation de volume partiel 112
8.3.2.1 Contrainte d'inhomogénéités de signal avec MPRAGE . 112
8.3.2.2 Approche globale 114
8.3.2.3 Approche locale 114
8.3.3 Estimation d'épaisseur corticale 116
8.3.4 Projection sur une surface commune 116
8.4 Analyse 116
8.4.1 Différences moyennes 116
8.4.2 Reproductibilité 118
8.4.3 Analyse statistique 118
8.4.3.1 Modèle 118
8.4.3.2 Test d'hypothèse 119
8.5 Résultats 119
8.6 Discussion 123
8.7 Conclusion 126
Bibliographie 127

9 Physical phantom for modelling focal cortical dysplasia lesions 129
Abstract 129
9.1 Introduction 130
9.2 Methods 131
9.2.1 Phantom preparation 131
9.2.2 Image acquisition 132

9.2.3 Simulation 132
9.2.4 Comparison with a clinical examination 133
9.3 Results 133
9.4 Discussion 135
9.5 Conclusion 138

Annexes **148**

Liste des publications **151**

A Simulations d'estimation de volume partiel avec MP2RAGE **153**
A.1 Simulation de signaux de volume partiel A/B 153
A.2 Estimation de volume partiel 154
A.3 Résultats 154
A.4 Propagation de l'erreur sur l'estimation d'épaisseur corticale 155

Résumé **160**

Liste des Figures

1 Diagramme des données utilisées et des études menées durant cette thèse. 15

1.1 Évolution de biomarqueurs cérébraux structurels dans la maladie d'Alzheimer. 21

2.1 Représentation de l'aimantation d'un ensemble de spins. 26
2.2 Graphique du retour à l'équilibre de l'aimantation. 27
2.3 Évolution du signal lors d'un écho de spin. 30
2.4 Chronogramme de la séquence d'écho de spin. 30
2.5 Chronogramme de la séquence d'écho de gradient 31
2.6 Temps de relaxation en fonction du champ magnétique B_0. 32
2.7 Contrastes en T_1, T_2 et densité de proton (ρ). 33
2.8 Inhomogénéités du signal dans une image. 34
2.9 Schéma de l'effet de volume partiel. 35
2.10 Séquences privilégiées pour visualiser les lésions dysplasiques. 37

3.1 Diagramme des étapes de traitement d'image. 39
3.2 Segmentation des tissus cérébraux. 42
3.3 Cartes de volume partiel. 44
3.4 Schéma du cortex et estimation de l'épaisseur corticale. 47
3.5 Estimation d'épaisseur corticale selon le modèle de Laplace. 48
3.6 Calcul d'une carte enrichie pour la visualisation de lésion dysplasique. . 51

4.1 Présentation du fantôme physique 65
4.2 Exemples d'images BrainWeb simulées. 66
4.3 Graphique présentant le principe du modèle bi-exponentiel. 67
4.4 Résultats d'estimation de volume partiel sur le fantôme physique. 68
4.5 Cartes de volume partiel GM obtenues avec le fantôme BrainWeb. 68
4.6 Comparaisons des erreurs d'estimation de volume partiel obtenues. . . . 69
4.7 Schéma explicatif du modèle bi-exponentiel. 70

5.1 Chronogramme de la séquence MP2RAGE. 75
5.2 Graphiques des signaux MP2RAGE s_1, s_2 et u en fonction de T_1. 76
5.3 Comparaison d'images MP2RAGE à 3T et à 7T. 77

6.1 Images MP2RAGE (S_1, S_2, U, carte T_1 et reconstruction $S_1^{\pm}$) 85
6.2 Résultats d'estimation de volume partiel avec des données MP2RAGE *in vivo* pour les modèles LIMe, QIMe et BiExp. 89

7.1 Protocole d'acquisition MP2RAGE du fantôme physique. 97
7.2 Profils extraits des images MP2RAGE du fantôme. 98
7.3 Initialisation manuelle du plan (P_0). 100
7.4 Algorithme de recherche du plan optimal (P^*) guidé par la méthode de volume partiel m donne le plan estimé ($\hat{P}_m$). 104
7.5 Graphiques de l'évolution des paramètres $\mathbf{\Phi_k}$ et de l'erreur $e(\mathbf{\Phi_k})$ en fonction des itérations k. 106
7.6 Nuages de points obtenus aux frontières WM/CSF et GM/WM du fantôme pour les modèles LIMe, QIMe et BiExp. 107

8.1 Protocole d'acquisition pour les sujets de l'étude. 110
8.2 Schéma explicatif de la méthode de segmentation commune à partir de quatre images d'un même sujet. 113
8.3 Estimation des moyennes locales de purs tissus. 115
8.4 Système de coordonnées surfacique. 117
8.5 Différences d'épaisseur corticale mesurées avec l'approche globale. 120
8.6 Différences d'épaisseur corticale mesurées avec l'approche locale. 120
8.7 Diagrammes des épaisseurs corticales mesurées chez les sujets pour tous les modèles. 122
8.8 Comparaisons des résultats d'épaisseur corticale obtenus avec les modèles LIMe, BiExp MP2RAGE et LIMe MPRAGE pour l'approche locale avec $r = 20$ mm. 123

9.1 Construction du fantôme physique de diffusion. 131
9.2 Images d'écho de spin après différents temps de diffusion de l'agent de contraste. 134
9.3 Cartes de T_1 obtenues dans le fantôme physique. 134
9.4 Évolution des profils mesurés dans les cartes de T_1 et de concentration d'agent de contraste avec le temps de diffusion du Gd-DTPA. 135
9.5 Concentration d'agent de contraste dans le fantôme physique et la simulation. 136
9.6 Intensité du signal aux frontières GM/WM de tissus sains et dysplasiques chez un individu atteint de dysplasie. Comparaison avec le fantôme. . . . 137

A.1 Erreurs simulées d'estimation de volume partiel avec LIMe dans MP2RAGE 155
A.2 Résultats des simulations d'estimation de volume partiel avec bruit. . . . 155
A.3 Modèle simplifié de cortex en 2D. 156
A.4 Espérance de l'erreur d'estimation d'épaisseur corticale $E(e_\nu)$ en appliquant LIMe avec MP2RAGE. 157

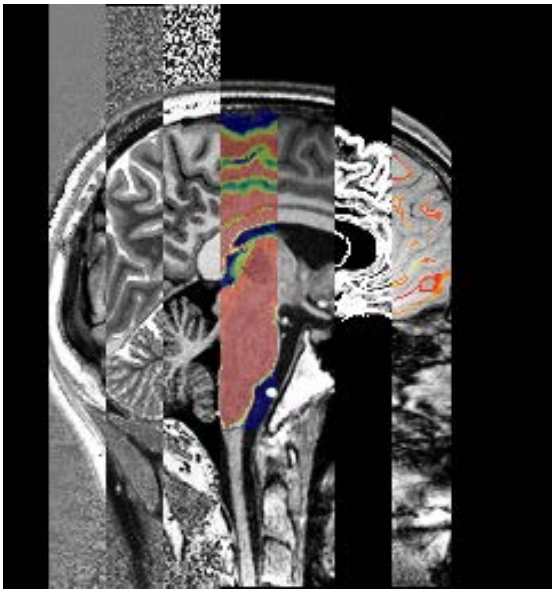
Liste des Tableaux

6.1 Tableau récapitulatif des paramètres et signaux utilisés pour l'estimation de volume partiel avec les modèles LIMe, QIMe et BiExp. 88

7.1 Valeurs de T_1 ciblées pour la réalisation du fantôme physique. 96
7.2 Résultats de l'optimisation de la position du plan pour chacune des méthodes aux deux frontières étudiées. L'unité de $e(\hat{\mathbf{\Phi}}_{\mathbf{m}})$ et σ est le volume partiel et les paramètres $\hat{a}$, $\hat{b}$ et $\hat{c}$ sont sans unité. 105

8.1 Paramètres de purs tissus estimés avec les approches locale et globale. . 115
8.2 Moyennes d'épaisseur corticale obtenues chez tous les sujets pour les modèles proposés avec l'approche locale de rayon $r = 20$ mm. 121

A.1 Tableau des valeurs de T_1 mesurées pour l'expérience de simulation. . . 154
A.2 Tableau des paramètres des méthodes d'estimation de volume partiel. . . 154



Introduction

Le recours de plus en plus systématique à l'imagerie médicale dans le processus de diagnostic est à l'origine de l'explosion du nombre de données recueillies sur chaque patient. Exploiter le potentiel de ces données numériques complexes et riches en informations pour quantifier des modifications structurelles est un enjeu considérable. En neuroimagerie, certains des enjeux sont la détection d'anomalies, le décèlement des premiers indicateurs de changements profonds d'une structure imagée ou la compréhension clinique de la mise en place d'une pathologie.

Pour être efficace, la chaîne de traitement, depuis l'acquisition jusqu'à l'analyse statistique de populations en passant par le traitement des images, requiert la mise en place de protocoles d'imagerie et le développement d'outils de mesure dédiés spécifiques de la pathologie étudiée. Les progrès techniques et la complexification des dispositifs d'imagerie nécessitent le développement d'outils de traitement d'images adaptés. Ces outils doivent être robustes et optimisés pour satisfaire des contraintes de résultat (réussite de la tâche) et d'efficacité (temps de calcul).

En imagerie par résonance magnétique (IRM), maximiser l'utilisation du potentiel que représente ce dispositif signifie lier dans un tout la physique de l'acquisition (séquence), la modélisation de l'objet imagé (les tissus cérébraux par exemple) et le traitement mathématique de l'image. La compréhension des mécanismes de production de l'image permet d'ajuster au mieux les modèles mathématiques et physiques qui permettent d'aboutir à la quantification de biomarqueurs structurels.

Le travail présenté dans ce manuscrit s'intéresse particulièrement aux frontières du cortex, le ruban de substance grise situé en périphérie du cerveau et plus particulièrement à son interface avec les tissus avoisinants. La visualisation de cette transition tissulaire est rendue difficile à la fois par sa complexité et par la résolution spatiale limitée de l'image.

Cette transition est analysée dans un premier temps à l'échelle élémentaire de l'image, à travers l'étude de l'effet de volume partiel en IRM. Ce phénomène apparaît lorsque l'élément unitaire de l'image, le pixel en imagerie 2D ou le voxel en 3D, reflète le signal de deux structures biologiques distinctes. L'estimation du volume partiel revient à calculer la proportion de chacun des deux tissus composant le voxel. Cette étape permet d'affiner les mesures d'épaisseur ou de volume de régions anatomiques comme les structures corticales, en allant au-delà de la résolution de l'image. Les approches existantes résolvent le problème en formulant des hypothèses statistiques sur la distribution des intensités du signal dans l'image. Nous suggérons un modèle basé

sur la physique de l'acquisition, en modélisant le signal comme une réponse liée aux paramètres d'acquisition et aux propriétés magnétiques des tissus cérébraux imagés.

Dans un deuxième temps, le mélange de tissus est étudié à l'échelle macroscopique. Dans le cas d'une épilepsie pharmaco-résistante particulière, la dysplasie corticale focale, des phénomènes cellulaires mènent à la mise en place de la lésion cérébrale à la frontière corticale. En IRM, cette lésion renvoie un signal dont l'aspect intermédiaire entre ceux des tissus des substances grise et blanche saines avoisinantes rend complexe la tâche de localisation de la lésion.

Ce manuscrit est rédigé en deux parties : la partie I détaille les contextes clinique, technique et méthodologique et la partie II présente les travaux réalisés durant la thèse. Le lecteur peut se référer à la Figure 1 pour situer le contexte de chacun des chapitres de la partie II.

Dans la partie I, l'état de l'art sur les études cliniques de certaines pathologies neurologiques (chapitre 1) montre l'importance du développement de séquences IRM adaptées (chapitre 2). Les limites et les artefacts d'image obtenus en IRM (inhomogénéité du signal, effets de volume partiel) sont détaillés car la majeure partie des travaux de thèse concernent la modélisation de l'effet de volume partiel en IRM. Enfin, les différents outils et étapes de traitement automatique de l'image existants sont présentés dans le chapitre 3. Il s'agit de comprendre comment il est possible de passer d'une image brute à une estimation de l'épaisseur corticale du sujet en compensant les artefacts d'imagerie.

La partie II est découpée en plusieurs chapitres pour étudier les deux mélanges de tissus introduits avec différentes données IRM. Le chapitre 4 présente notre suggestion d'une nouvelle modélisation de l'effet volume partiel. Ce modèle bi-exponentiel a été testé et validé sur des fantômes physique et numérique. Son application sur des données *in vivo* impose la contrainte de correspondance anatomique parfaite entre les deux images, ce qui est difficile en pratique clinique. Le chapitre 5 présente la séquence MP2RAGE, récemment dévelopée, qui permet d'obtenir une image insensible aux inhomogénéités de champ radiofréquence par l'acquisition simultanée de deux images et leur combinaison. Cette séquence permet d'appliquer le modèle bi-exponentiel, c'est l'objet du chapitre 6 qui présente des travaux d'estimation de volume partiel sur des données MP2RAGE *in vivo*. Nous montrons que la modélisation de volume partiel dans MP2RAGE ne peut pas suivre les hypothèses habituellement utilisées et suggérons de la remplacer par la modélisation bi-exponentielle. En effet, nous mesurons un biais d'estimation de volume partiel systématique entre le modèle couramment utilisé et le modèle bi-exponentiel. Ce biais conduit à une sous-estimation de la proportion de substance grise au sein d'un voxel. Cette hypothèse est ensuite étayée avec des données MP2RAGE acquises sur un fantôme physique dans des conditions particulières qui permettent d'estimer la vérité terrain du volume partiel (chapitre 7). Les résultats obtenus sont en accord avec les simulations réalisées en annexe A. La propagation de ces erreurs mesurées à l'échelle du voxel sur l'estimation d'épaisseur corticale est étudiée sur une base de données de six individus (chapitre 8). Quatre images du cerveau de chaque sujet sont acquises avec deux séquences MPRAGE et deux MP2RAGE. Les résultats d'épaisseur corticale obtenus avec les différents modèles de volume partiel étudiés dans

le manuscrit et avec les deux séquences sont comparés. Ils concordent avec ceux publiés dans une récente étude pour laquelle un biais de mesure de l'épaisseur corticale était constaté mais inexpliqué. Enfin, le chapitre 9 présente le développement d'un fantôme physique simulant les propriétés de contraste flou entre les tissus au niveau d'une lésion dysplasique.

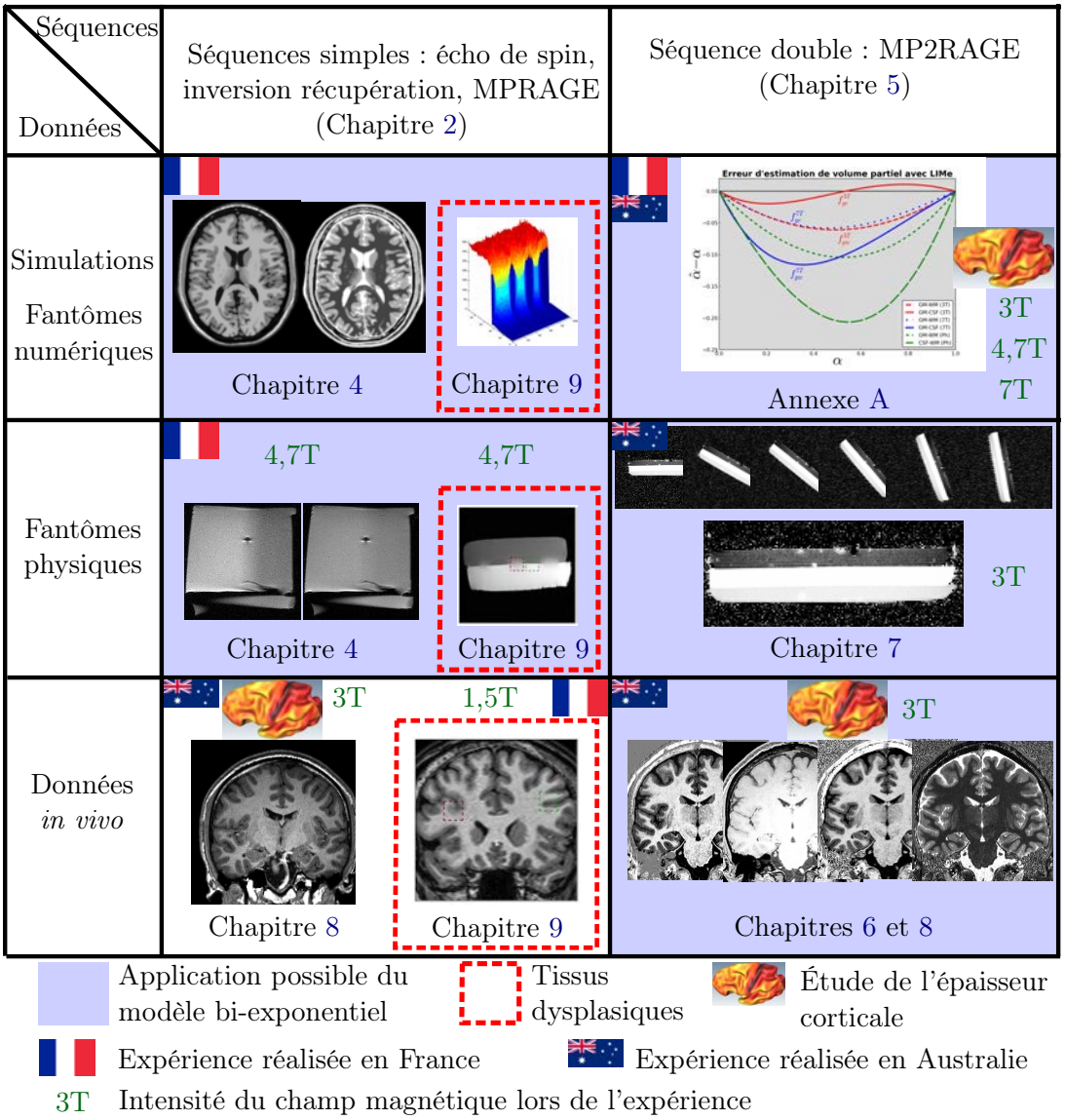


FIGURE 1 – Diagramme des données utilisées et des études menées durant cette thèse.

Les travaux réalisés ont permis de développer une nouvelle modélisation de l'effet de volume partiel en IRM. Le modèle bi-exponentiel a été développé de manière théorique et a été validé avec des données simples. En pratique clinique, son application

est dépendante de protocoles IRM adaptés (MP2RAGE) pour résoudre la contrainte de correspondance anatomique parfaite entre deux images. Nous montrons que notre modèle est non seulement applicable avec MP2RAGE mais doit être privilégié par rapport au modèle linéaire habituel qui entraîne une sous-estimation de la proportion de substance grise et par conséquence de l'épaisseur corticale.

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'une codirection internationale entre le Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image (LTSI INSERM U1099), Université de Rennes 1, Rennes, France et *The Australian E-Health Research Centre* (AEHRC), *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation* (CSIRO), Brisbane, Australie. Le cadre pluridisciplinaire des travaux (physique de l'acquisition et traitement d'image) se traduit dans cette collaboration puisque les compétences en IRM de l'équipe Métrologie en imagerie quantitative (METRIQ) au LTSI ont été associées aux compétences de traitement d'image du AEHRC.

Cette thèse a été financée par la Région Bretagne d'une part et par le CSIRO d'autre part.

Première partie

Contexte, définitions et objectifs

Chapitre 1

Contexte clinique

Dans ce chapitre sont définies des notions cliniques comme la structure cérébrale, les pathologies neurodégénératives ou chroniques. Les changements morphologiques associés aux pathologies cérébrales sont étudiés et démontrent l'intérêt de connaître et imager la structure cérébrale.

1.1 Anatomie cérébrale

Le tissu cérébral est composé de plusieurs types de cellules. Au centre, la substance blanche est composée principalement de faisceaux de fibres axonales entourées de gaines de myéline. En périphérie, les neurones et les cellules gliales forment la substance grise. La substance grise périphérique se nomme aussi "cortex" dont l'étymologie renvoie au même mot latin *cortex* signifiant "enveloppe" ou "écorce". Un autre type de substance grise existe au centre de l'encéphale, il constitue les noyaux gris centraux.

Le cerveau humain est donc composé de deux tissus principaux. La substance blanche (WM pour *white matter*) est composée de nombreux axones, des fibres transmettant les messages nerveux. L'influx nerveux est diffusé aux neurones situés en périphérie, dans la substance grise (GM pour *gray matter*). Cet ensemble est entouré de liquide céphalo-rachidien (CSF pour *cerebrospinal fluid*). Dans cette thèse, lorsque nous ferons référence au cerveau ou aux trois tissus cérébraux nous entendons GM, WM et CSF. La notation anglaise des tissus (GM,WM,CSF) est privilégiée dans un souci de cohérence avec les publications incluses dans le manuscrit.

1.2 Maladies neurologiques

Les maladies neurologiques constituent une grande partie des maladies affectant le cerveau. Elles peuvent résulter d'anomalies ou de lésions du tissu nerveux. L'épilepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, les tumeurs cérébrales, l'accident vasculaire cérébral et les démences constituent une liste non exhaustive de pathologies neurologiques. Les causes de ces maladies d'une part et les

symptômes d'autre part diffèrent. Si bien que des examens adaptés sont nécessaires pour le diagnostic de ces pathologies.

À titre d'illustration, nous nous intéresserons à deux pathologies neurologiques : la maladie d'Alzheimer et la dysplasie corticale focale.

1.2.1 La maladie d'Alzheimer

Les maladies neurodégénératives sont une sous-catégorie des pathologies neurologiques. Elles affectent le fonctionnement du système nerveux central par des dysfonctionnement génétiques ou métaboliques conduisant à la mort de neurones. Cette dégénérescence du cortex cérébral s'aggrave au cours du temps.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif à l'heure actuelle. L'enjeu principal, en dehors de celui de trouver un traitement, consiste à établir un diagnostic précoce de la maladie. L'intérêt pour le malade est de pouvoir bénéficier d'une prise en charge précoce et adaptée.

Identifier la maladie chez un sujet dès les premiers symptômes est délicat. Les symptômes cognitifs (altération de la mémoire, troubles des praxies, du langage ou de l'attention) et comportementaux (irritabilité, anxiété, dépression) sont difficiles à déceler pour l'entourage du malade ou ne sont pas directement imputés à la maladie d'Alzheimer.

Cependant, il existe des biomarqueurs structurels ou métaboliques objectifs et quantifiables. Certains de ces biomarqueurs comme l'accumulation de plaques de β-amyloïde, l'altération de certains tissus et l'atrophie cérébrale ou corticale [1] manifestent de tout premiers signes de changement bien avant les premiers symptômes cliniques de la maladie (cf. Figure 1.1). On estime que ces changement peuvent s'établir jusqu'à 20 ans avant le diagnostic clinique [2]. Il y a donc une marge de progression quant à la précocité du diagnostic de la maladie.

Mungas *et al.* [3] montrent que l'atrophie corticale est prédictive du déclin des capacités cognitives lié à la maladie d'Alzheimer et concluent qu'elle est un bon indicateur de l'avancée de la maladie. Ils identifient également le volume de l'hippocampe (une structure cérébrale) comme un marqueur de la progression de la maladie.

Lerch *et al.* [4] ont mesuré sur une cohorte de 19 patients atteints de la maladie d'Alzheimer un taux d'atrophie corticale de 0.18 mm/an. Certaines régions sont plus affectées par l'atrophie, c'est le cas des lobes temporaux médians, des lobes frontaux, des lobes pariétaux inférieurs ou du cortex orbitofrontal. La différence d'épaisseur corticale moyenne avec un échantillon de 17 sujets d'âges équivalents sains était de 0.47mm.

Le vieillissement est aussi une cause d'atrophie cérébrale et corticale comme l'ont montré Salat *et al.* [5] avec une cohorte de sujets dans trois tranches d'âge de moyennes 23, 49 et 77 ans. L'atrophie globale moyenne mesurée par analyse IRM de cette population était de 0.016 mm par décennie.

Dès lors, attribuer la cause d'une atrophie majeure aux seuls effets du vieillissement ou aux effets combinés du vieillissement et de la maladie est un véritable défi. Il convient alors de se focaliser sur des régions du cerveau déjà identifiées comme étant des marqueurs plus prononcés de la maladie. Dickerson *et al.* [6] ont montré que l'atrophie corticale des régions médio-temporales se fait à un rythme plus élevé chez les patients

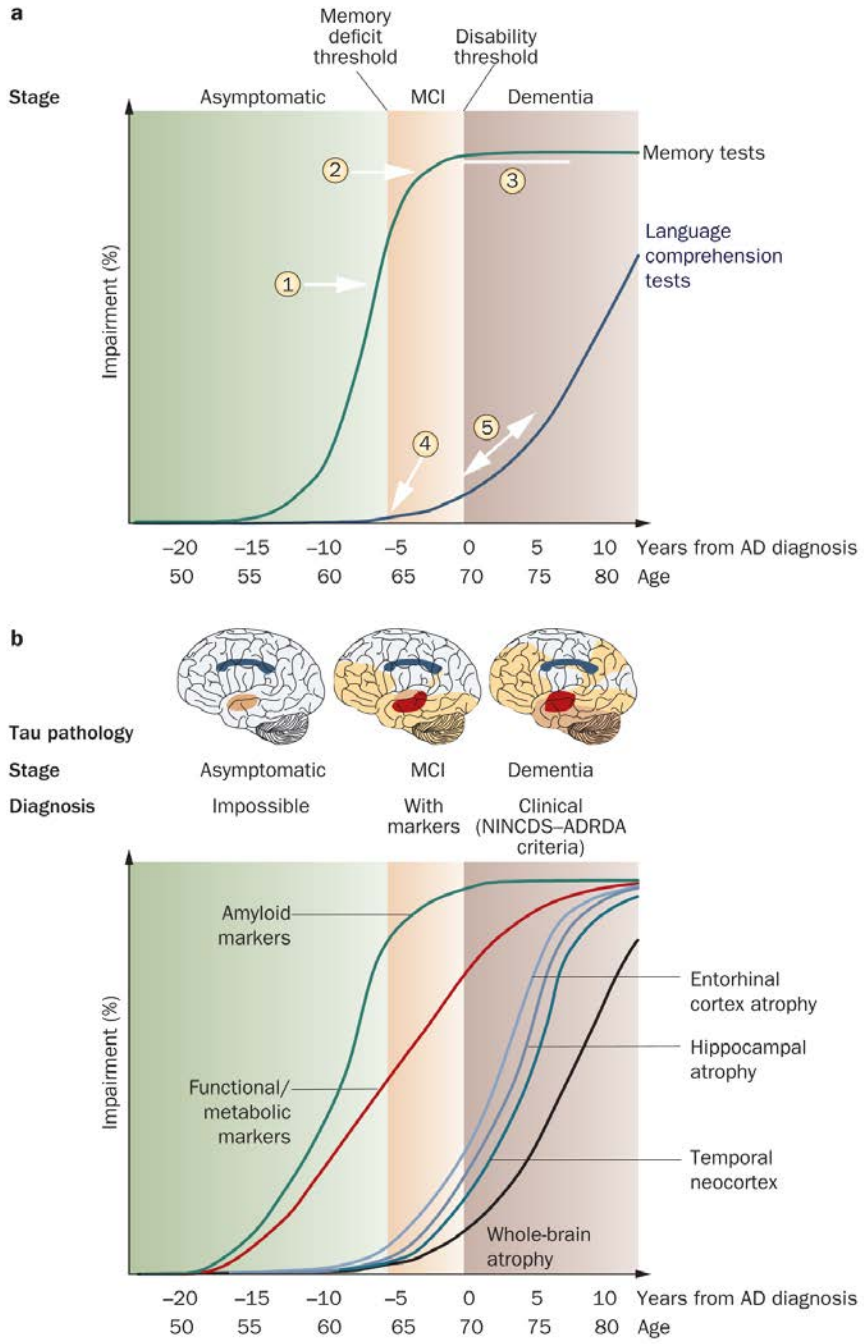


FIGURE 1.1 – Figure extraite de [1]. Elle montre l'évolution de biomarqueurs structurels (atrophie globale, du néocortex, de l'hippocampe ou du cortex enthorinal) ou métaboliques. Les premiers signes de maladie se déclarent bien avant le diagnostic clinique.

atteints de la maladie d'Alzheimer que chez des sujets sains du même âge dont la seule cause d'atrophie est due au vieillissement.

Pour mesurer des différences d'épaisseur corticale aussi faibles entre deux groupes de sujets, il faut un outil d'imagerie qui permet de révéler les structures anatomiques à haute résolution. Seule l'IRM, à travers des séquences particulières, est capable de fournir des images comportant suffisamment de détails pour permettre des mesures anatomiques automatisées de la structure cérébrale. Les études citées plus haut, évaluant l'atrophie du vieillissement et celle due à la maladie d'Alzheimer ont utilisé ce type d'images.

1.2.2 Dysplasie corticale focale (DCF)

La dysplasie corticale focale (DCF) est une pathologie provoquant des lésions très épileptogènes [7]. Elle est le résultat de malformations corticales [8]. L'hypothèse dominante est que la DCF trouve ses origines lors du développement cérébral et serait liée à un dysfonctionnement de l'étape de prolifération neuronale [8, 9]. Bureau *et al.* [10] résument en quelques lignes les caractéristiques histologiques typiques d'un tissu dysplasique :

> Elle [la DCF] était souvent caractérisée par un épaississement nodulaire du manteau cortical dont les limites avec la substance blanche étaient imprécises. Histologiquement, elle se traduisait par la présence de neurones géants dans toutes les couches du cortex sauf la première. Leurs prolongements étaient également tortueux "grotesques" et mal orientés ; le cytoplasme contenait des corps de Nissl "grossiers" et la membrane nucléaire était souvent irrégulièrement épaissie. Dans la partie profonde du cortex se situaient des cellules claires de grande taille, ballonnisées et bizarres, à noyaux souvent atypiques. Ces mêmes éléments (neurones géants et cellules ballonnisées) étaient irrégulièrement distribués dans la substance blanche sous-corticale.[...]
>
> Chez un homme de 19 ans [...], il s'agissait d'une hypercellularité de la couche moléculaire et d'une désorganisation des couches profondes (neurones de taille normale mais mal orientés).

La répétition des crises d'épilepsie affecte grandement la qualité de vie du patient et peut avoir des conséquences désastreuses sur ses capacités cognitives. Dans plus d'un tiers des cas, le traitement médical est inefficace et les crises persistent. C'est le cas de la DCF qui est la deuxième cause d'épilepsie pharmacorésistante. En moyenne, 20 ans sont nécessaires avant l'abandon du traitement au profit d'un protocole chirurgical [11].

Les lésions dysplasiques sont très localisées et leur exérèse chirurgicale est souvent synonyme de bon pronostic pour le patient. La diminution voire l'arrêt des crises, y compris parfois dans des régions fonctionnelles sensibles, intervient dans 60 à 80% des cas selon les études [12, 13, 14], avec de faibles cas de déficit fonctionnel majeur (8% des cas dans [12]).

Cependant, la précision de la localisation de la lésion lors d'un examen d'imagerie pré-opératoire est impérative. Une ablation trop large peut provoquer des déficits neurologiques irréversibles alors qu'une sous-estimation de la taille et des frontières de la lésion entraînera une résection incomplète du foyer épileptogène. Un acte chirurgical partiel étant inefficace sur les crises [12].

Il existe plusieurs procédures d'exploration pré-opératoire pour la localisation du foyer responsable des crises. Parmi elles, la stéréo-électroencéphalographie (SEEG) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qu'elle soit morphologique (image de la structure cérébrale) ou fonctionnelle (activation des régions du cerveau suite à un stimulus). Les progrès en matière de qualité d'image (contraste, résolution) en IRM morphologique donnent une place de plus en plus prépondérante à cette modalité dans le protocole diagnostique. La SEEG, protocole très invasif, est jugée évitable lorsque l'IRM exhibe une lésion évidente [12].

Toutefois, des travaux rappellent qu'en moyenne 20 à 30% des épilepsies pharmacorésistantes de type DCF ne sont pas détectées lors de la seule interprétation de l'examen IRM par un expert [12, 15]. Les lésions sont parfois si subtiles qu'elles sont difficilement discernables du tissu sain. L'enjeu clinique consiste donc à éviter un retard de prise en charge chirurgicale de ces patients.

Le défi technique est de fournir des outils d'analyse des images IRM dans un cadre d'aide au diagnostic. L'aspect des lésions, bien que variable selon les patients, est largement reporté par les chercheurs que ce soit du point de vue histologique [10] (épaississement nodulaire du manteau cortical, présence de neurones géants) ou de l'interprétation de l'examen IRM (transition floue entre la GM et la WM, épaississement cortical) [16, 17] si bien qu'il est possible de modéliser mathématiquement ses caractéristiques les plus couramment décrites. Dès lors, des méthodes de détection automatique de DCF ont été proposées [18, 19, 20, 21] pour fournir une aide au diagnostic. Elles sont basées sur la texture de l'image et les outils mathématiques choisis pour exploiter ces propriétés particulières sont variables.

Wagner *et al.* [22] ont comparé rétrospectivement le potentiel de détection d'une simple analyse visuelle conventionnelle par un expert avec une analyse "augmentée", c'est-à-dire accompagnée de cartes résultantes d'algorithmes censés indiquer des régions présentant l'aspect d'une lésion potentielle. Cette étude sur une cohorte de 91 patients a permis de montrer un potentiel de détection plus élevé (82% contre 65%) pour le sous-groupe des DCF de type II-a, et équivalent pour les DCF de type II-b. La combinaison de l'analyse visuelle conventionnelle et de l'analyse des résultats du programme d'aide à la détection permet un diagnostic significativement plus sensible dans les deux types de DCF. Cette approche est désormais systématiquement adoptée dans leur centre clinique pour lever l'ambiguïté lorsqu'une DCF est suspectée mais que l'examen visuel de l'image est négatif.

La revue de l'état de l'art montre que l'estimation de biomarqueurs comme l'épaisseur corticale permet d'améliorer le processus diagnostique. La compréhension des mécanismes de modification de la structure cérébrale permet d'affiner les logiciels pour

fournir des informations complémentaires issues de l'analyse automatique de l'examen prescrit.

Chapitre 2

Imagerie par résonance magnétique

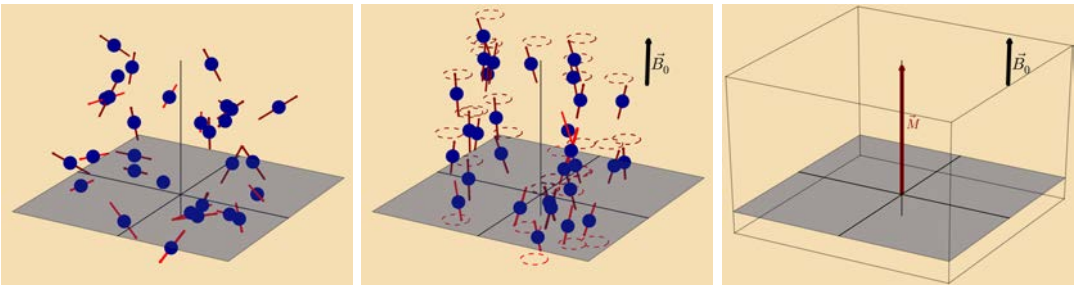
L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité d'imagerie médicale non invasive et non irradiante reposant sur les principes de la résonance magnétique nucléaire (RMN). Cette technique permet d'obtenir des informations de nature anatomique en IRM structurelle ou, par exemple, de mesurer l'activité cérébrale lors d'un examen d'IRM fonctionnelle. Elle constitue un examen de prédilection, notamment en neuroimagerie, car elle permet d'obtenir des images 2D ou 3D de haute résolution, jusqu'à 1 mm^3, avec un excellent contraste entre les tissus mous. Cependant, plusieurs artefacts tels que les effets de volume partiel ou les inhomogénéités du signal peuvent entraver la lecture ou le traitement de ces données. L'objectif de ce chapitre est de présenter son fonctionnement et de prendre conscience des limites de cette technique.

2.1 Résonance magnétique nucléaire

Le moment cinétique d'un noyau atomique est la somme vectorielle des moments cinétiques des protons et des neutrons. Le phénomène de résonance magnétique nucléaire s'applique aux atomes possédant un nombre résultant non nul de spins. Parmi ceux-ci, l'atome d'hydrogène est un candidat naturel et privilégié de par son abondance dans le corps humain.

Un noyau d'hydrogène H^+ est constitué d'un proton et est caractérisé par ses propriétés magnétiques. Le moment magnétique est représenté par un vecteur $\vec{\mu}$ en rotation sur lui-même. Considérons un large ensemble de protons. La résultante des moments magnétiques de cet ensemble est un moment magnétique que nous appelons $\sum \vec{\mu} = \vec{M}$.

En absence de champ magnétique, les moments magnétiques possèdent des orientations aléatoires (Figure 2.1(a)) et la résultante magnétique de ce large ensemble de protons est quasi-nulle. En revanche, lorsque les protons sont plongés dans un champ magnétique d'intensité B_0, leur moment magnétique s'aligne de manière parallèle ou anti-parallèle (Figure 2.1(b)) avec l'orientation du champ magnétique $\vec{B}_0$ de telle sorte que le moment magnétique résultant soit de faible intensité mais non nul (statistique de Boltzmann). Cette polarisation, cette faible aimantation de moment magnétique $\vec{M}$ (Figure 2.1(c)), est l'outil essentiel en IRM, elle correspond à la quantité maximale de



(a) Spins sans $\vec{B}_0$ (b) Spins dans $\vec{B}_0$ (c) Aimantation macroscopique résultante

FIGURE 2.1 – (a) Représentation de l'aimantation d'un ensemble de spins dans un volume d'intérêt. En l'absence de champ magnétique, les spins ont une orientation aléatoire. (b) Plongés dans un champ magnétique, les spins s'alignent de manière parallèle ou anti-parallèle avec le champ $\vec{B}_0$ et sont en précession autour de l'axe $\vec{z}$. (c) Le moment magnétique résultant $\vec{M}$ a une composante transversale nulle.

signal disponible en IRM.

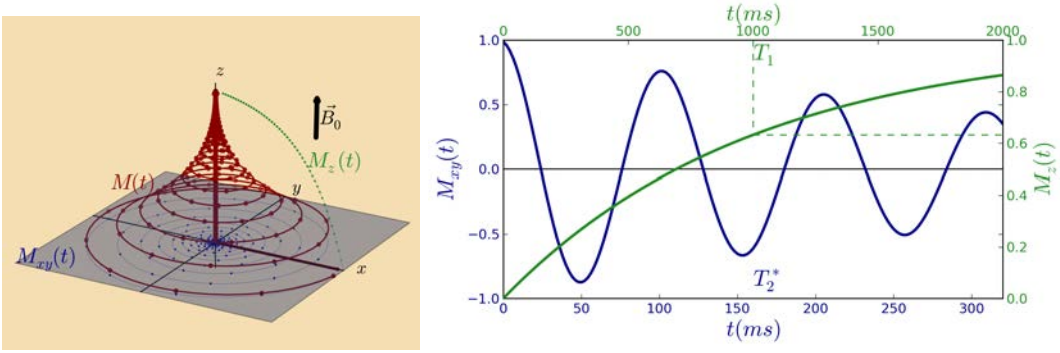
En effet, les spins sont en mouvement de précession autour du champ magnétique $\vec{B}_0$ à une pulsation ω_0 dite pulsation de Larmor, proportionnelle à l'intensité du champ magnétique :

$$\omega_0 = \gamma B_0 \tag{2.1}$$

où γ est le rapport gyromagnétique d'une particule, ici le proton.
Le moment magnétique $\vec{M}$ peut être décomposé en une somme de deux vecteurs représentant les composantes longitudinale $\vec{M}_z$ parallèle à $\vec{B}_0$ et transversale $\vec{M}_{xy}$ de l'aimantation comme le montre la Figure 2.2. À l'équilibre, les mouvements de précession des spins n'étant pas en phase, la somme des composantes transversales de l'ensemble des spins est nulle, $\vec{M}_{xy} = \vec{0}$, il ne reste qu'une aimantation longitudinale $\vec{M} = \vec{M}_z$. L'évolution de cette polarisation (et donc du signal) en réponse à des excitations radiofréquence constitue le point de départ de l'imagerie par résonance magnétique.

2.2 Impulsion radiofréquence

L'application d'une onde radiofréquence (RF) de pulsation $\omega_r = \omega_0$ via un champ magnétique secondaire $\vec{B}_1$ fait entrer les spins en résonance avec celle-ci. L'énergie apportée par cette onde fait basculer l'aimantation longitudinale résiduelle. Elle peut être basculée dans le plan xOy dans le cas d'une onde RF 90°, partiellement basculée pour un angle plus petit ou totalement inversée le long de l'axe $\vec{z}$ lors de l'application d'une onde RF 180°. La durée de l'impulsion définit l'angle de basculement, le temps d'application de l'impulsion RF 180° est deux fois plus long que pour l'impulsion 90° à amplitude B_1 constante. La bascule est le résultat de deux phénomènes indépendants. L'énergie apportée fait changer d'état d'énergie chacun des spins, l'aimantation longitudinale est donc réduite voire inversée. De plus, l'impulsion RF rephase les spins et



(a) Schéma (b) FID

FIGURE 2.2 – (a) Retour à l'équilibre de l'aimantation $\vec{M}$ après sa bascule dans le plan xOy suite à une impulsion RF 90°. (b) Évolution des composantes transversale (courbe bleue) et longitudinale (courbe verte) de l'aimantation macroscopique correspondante. L'échelle de temps est adaptée pour chacune des courbes car $T_1 \gg T_2$.

fait donc apparaître une composante transversale à l'aimantation macroscopique.

2.3 Relaxation

Après l'application de l'impulsion RF, l'aimantation est dans un état instable, l'arrêt de l'impulsion provoque le retour à l'équilibre : ce phénomène s'appelle la relaxation. Ce terme regroupe les relaxations longitudinale (ou *spin-réseau*) et transversale (*spin-spin*), respectivement caractérisées par les constantes de temps T_1 et T_2 pour la repousse exponentielle de l'aimantation longitudinale et la décroissance exponentielle de l'aimantation transversale. Elles correspondent respectivement au temps nécessaire pour que M_z récupère 63% de sa valeur initiale et pour que M_{xy} n'ait plus que 37% de l'aimantation initiale.

L'évolution libre de l'aimantation est décrite par les équations de Bloch (2.2). La trajectoire de l'aimantation $\vec{M}$ ainsi décrite est représentée en figure 2.2(a).

$$\begin{cases} \frac{dM_x(t)}{dt} = \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B}_0(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{dM_y(t)}{dt} = \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B}_0(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \\ \frac{dM_z(t)}{dt} = \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B}_0(t))_z - \frac{M_z(t)-M_0}{T_1} \end{cases} \tag{2.2}$$

La décroissance du signal observée est en réalité une exponentielle décroissante de constante de temps T_2^*. Les hétérogénéités de champ magnétique $\vec{B}_0$ locales accélèrent le déphasage des spins. Ainsi, le T_2 est toujours plus grand que le T_2^* observé. Ce signal est appelé signal de précession libre ou *Free induction decay (FID)*.

2.4 Signal

Dans un volume d'intérêt, un ensemble de spins baigné dans un champ magnétique $\vec{B}_0$ possède une faible aimantation $\vec{M}$ en précession autour de l'axe porté par $\vec{B}_0$ (l'axe $\vec{z}$). Lorsqu'une aimantation transversale, en rotation à la pulsation de Larmor ω_0 (2.1) est située au centre d'une bobine, un courant parcourt la bobine. Mesurer un signal en IRM revient à mesurer le courant induit dans la bobine par la précession du dipôle magnétique $\vec{M}$. Seule l'aimantation transversale est mesurable car il est impossible de déceler de faibles variations magnétiques dans le sens de $\vec{B}_0$, d'intensité élevée. La mesure du signal en IRM est donc toujours effectuée dans le plan xOy, le plan de l'aimantation transversale. La mesure de $\vec{M}_z$ est indirecte, elle se fait via la mesure de $\vec{M}_{xy}$ le plus rapidement possible après le basculement de $\vec{M}_z$ dans le plan transversal via une impulsion RF 90°.

2.5 Codage spatial du signal

La mesure de signaux ne permet pas à elle seule la formation d'une image IRM. Il est nécessaire d'associer une position à chacun des signaux pour former l'image. Ce codage s'effectue à l'aide d'une succession gradients de champs magnétiques qui à travers la réponse des spins transmettent les informations spatiales.

2.5.1 Sélection de coupe

La sélection de coupe consiste à exciter l'ensemble des protons situés dans une couche d'épaisseur définie. Elle permet d'isoler une partie du sujet que l'on souhaite imager. Pour ce faire, le gradient de sélection de coupe applique une variation linéaire de l'intensité du champ magnétique le long de son axe de telle sorte que $\vec{B}_0 = B_0(z)\vec{z}$ où $B_0(z)$ est un polynôme de degré 1. Soumis à un tel gradient, d'après l'équation (2.1), les protons précessent à différentes fréquences de Larmor le long de $\vec{z}$ dans le volume d'intérêt.
L'excitation d'une coupe d'intérêt i dans le volume revient à émettre une onde radiofréquence de pulsation $\omega_i = \gamma B_0(z_i)$, l'impulsion sélective. En réalité, exciter à une fréquence unique est impossible, il faut donc couvrir un ensemble de fréquences dans une bande passante. Dans ce cas, seuls les protons en précession répondant aux fréquences de la bande passante choisie basculent. Cette procédure garantit que le signal recueilli est uniquement à l'origine de la coupe sélectionnée et contient donc une information spatiale. L'épaisseur de coupe dépend de la fonction $B_0(z)$ et de la largeur de la bande passante. Cette étape est répétée autant de fois que nécessaire pour couvrir le champ de vue défini.

2.5.2 Codage de phase

Le codage de phase consiste à appliquer un gradient de champ magnétique dans une des deux directions restantes à l'intérieur de la coupe déjà sélectionnée durant une

courte période. Cette étape permet de modifier la fréquence de précession de manière temporaire et donc d'induire un décalage de phase dans la direction choisie qui subsiste jusqu'à la lecture du signal. Chaque ligne de pixels de la coupe sélectionnée a une valeur de déphasage qui lui est associée. Une deuxième information concernant la position depuis laquelle le signal est émis est ajoutée à cette chaîne de recueil du signal.

2.5.3 Codage de fréquence

La dernière information de position restante est codée au moment de la lecture du signal. De la même manière que lors du gradient de sélection de coupe, un gradient est appliqué dans la dernière direction pour faire varier la fréquence de rotation des protons en colonne. Une coupe a été isolée dans laquelle chaque voxel est caractérisé par une fréquence et un déphasage qui lui sont propres.

2.5.4 Codage spatial 3D

En imagerie 3D, l'étape de sélection de coupe consiste à exciter le volume d'intérêt entier à chaque répétition. Il convient alors d'appliquer un codage tridimensionnel pour localiser le signal. Il est constitué de deux gradients de codage de phase et d'un gradient de codage de fréquence. Pour contraindre le temps d'acquisition total à des exigences de pratique clinique, des acquisitions avec un temps de répétition court sont obligatoires.

2.6 Séquences IRM

2.6.1 Écho de spin

La séquence écho de spin, ou *spin echo (SE)*, a été proposée pour annuler les déphasages induits par $\vec{B}_0$ lors de la relaxation transversale qui participent à la décroissance rapide de l'aimantation transversale. La séquence SE est caractérisée par son temps d'écho TE qui définit le temps écoulé entre l'arrêt de l'impulsion RF 90° et le recueil du signal. Immédiatement après l'impulsion RF 90°, les spins se déphasent et l'aimantation transversale diminue. Après un délai $TE/2$, une impulsion RF 180° inverse les déphasages sans modifier, ni le sens, ni la vitesse de précession des spins. Le déphasage continue mais fonctionne désormais comme un rephasage durant le temps $TE/2$ suivant et contribue à retrouver une aimantation maximale (Figure 2.3). Celle-ci est plus petite que l'aimantation originelle du fait de la relaxation *spin-spin*.

Le chronogramme de la séquence SE apparaît en Figure 2.4 et montre l'enchaînement chronologique des ondes RF pour recueillir le signal et de gradients de sélection de coupe (Gsc), de codage de phase (Gcp) et de codage de fréquence (Gcf) pour le localiser. Ce cycle est répété pour chaque ligne de codage. L'intervalle de temps entre deux cycles est appelé le temps de répétition (TR) et permet la relaxation des tissus.

Le signal s_{SE} obtenu en un voxel est exprimé dans l'équation (2.3). Il est fonction de M_0, T_1 et T_2 pour les propriétés tissulaires et de TE et TR pour les paramètres d'acquisition.

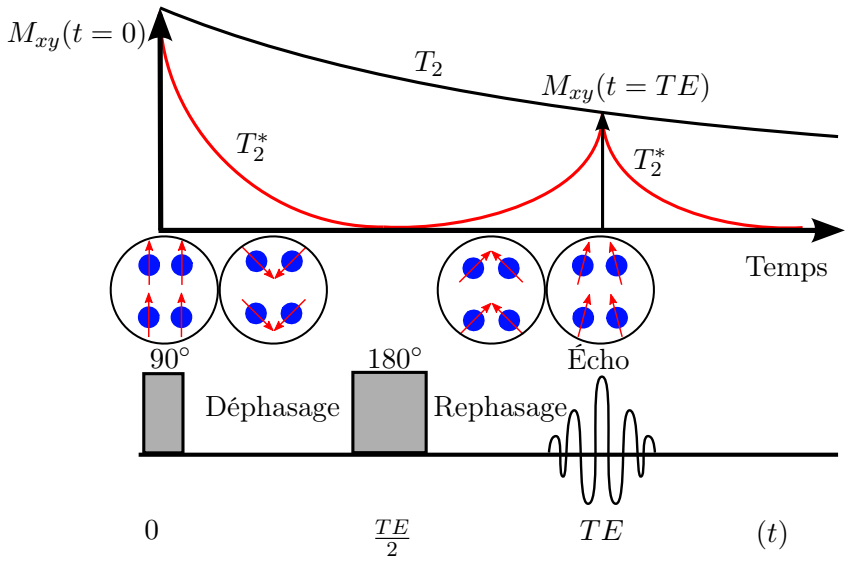


FIGURE 2.3 – Évolution du signal lors d'un écho de spin.

$$s_{SE} = M_0(1 - e^{\frac{-TR}{T_1}})e^{\frac{-TE}{T_2}} \tag{2.3}$$

Les séquence SE permettent d'obtenir un bon rapport signal sur bruit mais le temps d'acquisition est relativement long.

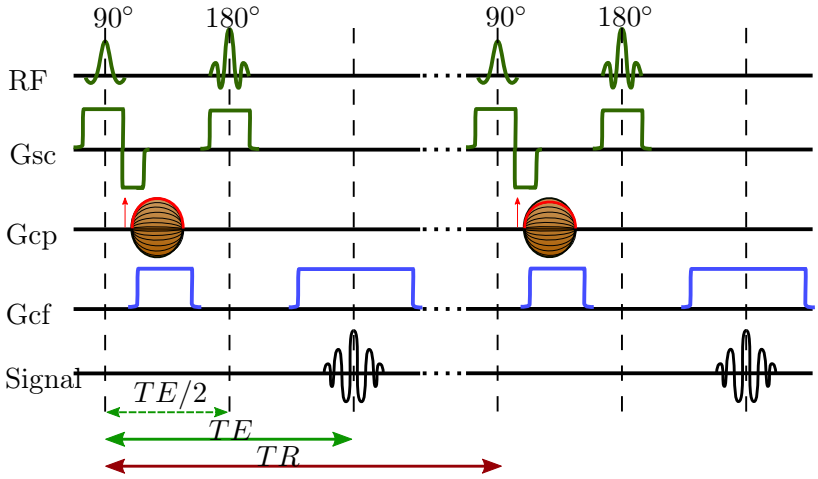


FIGURE 2.4 – Chronogramme de la séquence d'écho de spin.

2.6.2 Écho de gradient

Les séquences d'écho de gradient, ou *gradient echo (GE)*, sont caractérisées par l'application d'une impulsion RF d'un angle α et l'absence d'impulsion 180° de rephasage.

L'angle α est généralement choisi $< 90°$ pour réduire le temps nécessaire à la repousse longitudinale (diminuer le TR) et ainsi le temps d'acquisition. Ce gain de temps permet notamment d'utiliser cette séquence en imagerie 3D. Le signal s_{GE} dans une séquence GE dont l'aimantation transversale résiduelle est brouillée à chaque cycle est fonction des propriétés tissulaires M_0, T_1 et T_2^* et des paramètres d'acquisition TE, TR et α :

$$s_{GE} = M_0 \frac{(1 - e^{\frac{-TR}{T_1}}) \sin(\alpha)}{1 - \cos(\alpha) e^{\frac{-TR}{T_1}}} e^{\frac{-TE}{T_2^*}} \tag{2.4}$$

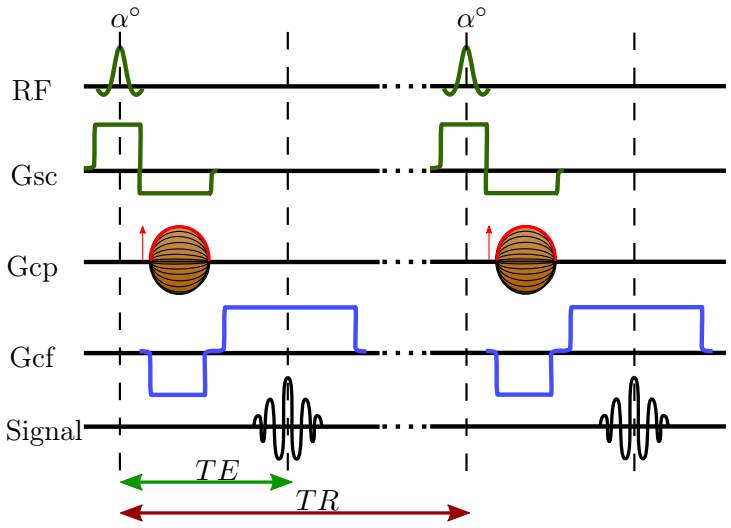


FIGURE 2.5 – Chronogramme de la séquence d'écho de gradient pour une acquisition 2D.

2.6.3 MPRAGE

La séquence 3D *Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo Imaging* (MPRAGE) [23] est une séquence de référence en imagerie anatomique car elle permet d'obtenir une image 3D de résolution allant jusqu'à 1 mm^3 avec un bon contraste entre les tissus mous en un temps d'acquisition de l'ordre de 7 minutes. La séquence commence par une préparation de l'aimantation qui consiste en une inversion de l'aimantation $\vec{M}_z$. L'aimantation repousse pendant un temps d'inversion TI après lequel un bloc d'échos de gradient ultra-rapides avec des angles de bascule α est appliqué pour mesurer les signaux. Les TR du bloc d'échos de gradient sont très courts (3 à 5 ms), les TE de l'ordre de 2 ms et α est d'environ 5°. Après le bloc d'échos de gradient, un temps est laissé à l'aimantation longitudinale pour repousser avant que le même schéma soit appliqué pour les pas de codage suivants.

2.6.4 MP2RAGE

Récemment, la séquence *Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echo* (MP2RAGE) [24] a été proposée par Marques *et al.*. Elle diffère de la séquence MPRAGE par l'acquisition d'un second bloc d'échos de gradient ultra-rapides avant la repousse longitudinale de l'aimantation. Cette stratégie d'acquisition permet de mesurer deux images aux contrastes différents pour un temps d'acquisition à peine plus long (8 à 10 minutes). Les structures anatomiques sont imagées avec le même support de voxel et correspondent donc parfaitement entre les deux images obtenues. Elles peuvent être combinées de telle sorte que l'image résultante soit libérée de l'artefact d'inhomogénéité de signal évoqué dans le paragraphe 2.8.2. Le chapitre 5 évoque avec plus de détails les avantages et les limites de cette nouvelle séquence.

2.7 Contraste

Chacun des trois tissus d'intérêt, introduits dans le paragraphe 1.1, possède ses propres propriétés magnétiques. En d'autres termes, la densité protonique et les constantes de temps T_1 et T_2 sont caractéristiques des tissus.

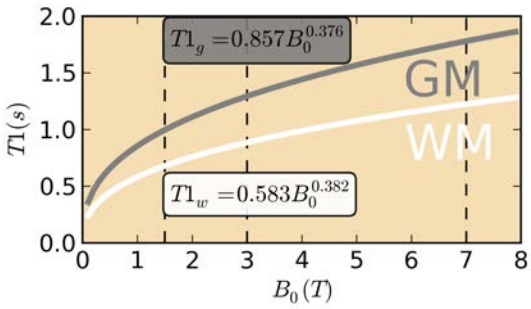


FIGURE 2.6 – Évolution des temps de relaxation longitudinale des tissus GM et WM en fonction de l'intensité du champ magnétique B_0. Les courbes sont ajustées avec le modèle de Bottomley [25] $T_1 = C(\gamma B_0)^\beta$ à partir des valeurs pour C et β estimées dans [26]. Les traits verticaux correspondent aux champs magnétiques couramment utilisés *in vivo* (1.5, 3 et 7 teslas)

Les différences de structures entre les tissus cérébraux sont à l'origine du contraste en IRM. En effet, le choix des paramètres des temps d'écho et de répétition permet de jouer avec les différences de relaxation entre les tissus de manière à obtenir des images pondérées en T_1, T_2 ou ρ (densité de proton). De plus, les valeurs de T_1 augmentent avec l'intensité du champ magnétique [26] (Figure 2.6). La mesure du signal est effectuée après basculement de l'aimantation longitudinale dans le plan transversal.

La Figure 2.7 résume sur un graphique les trois pondérations possibles. Pour une pondération en T_1, il faut un TR court de manière à accentuer les différences en T_1 lors de la repousse longitudinale et un TE court (mesure immédiate après l'impulsion RF)

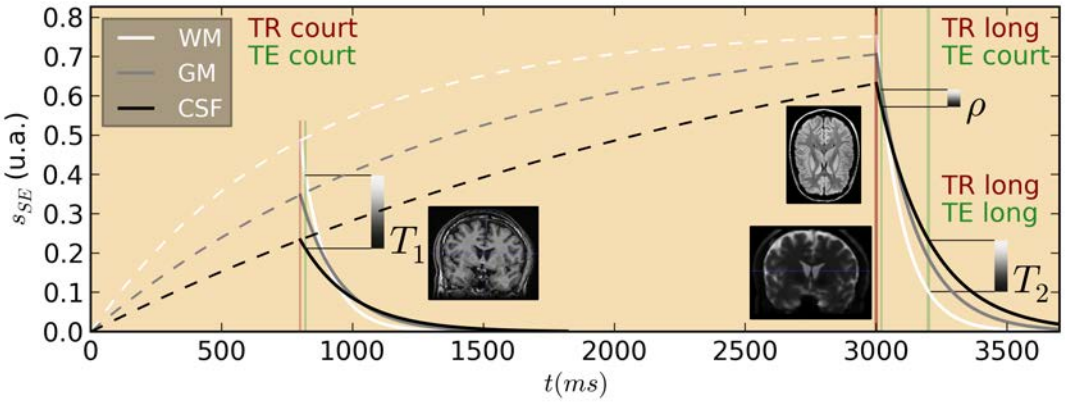


FIGURE 2.7 – Contrastes en T_1, T_2 et densité de proton (ρ) simulés pour des séquences SE avec des tissus WM, GM, et CSF de T_1 mesurés à 3T (800, 1400 et 3000 ms). Les traits verticaux indiquent les TR (rouge) et TE (vert) utilisés.

pour minimiser le contraste en T_2. À l'inverse, une pondération en T_2 est obtenue avec un TR long laissant peu d'influence aux différences de vitesse de repousse longitudinale et un TE long pour favoriser le contraste en T_2. Enfin, une pondération protonique est obtenue avec un TR (très) long pour laisser complètement repousser $\vec{M}_z$ et un TE (très) court.

2.8 Limites

Comme tout système de mesure, l'IRM est sujette à des artefacts d'acquisition qu'il est souhaitable de diminuer ou de corriger pour améliorer l'analyse visuelle, et surtout les analyses quantitatives automatiques des images. Ils sont liés au processus d'acquisition et à des phénomènes physiques modélisables.

2.8.1 Bruit

Les signaux complexes acquis en IRM sont entachés d'un bruit gaussien. La reconstruction des images en module transforment cette distribution gaussienne en une distribution ricienne [27]. Gudbjartsson *et al.* montrent que pour un rapport signal-sur-bruit supérieur à 3, une distribution gaussienne est une bonne approximation de la distribution ricienne. Le modèle de bruit gaussien est plébiscité dans les travaux de segmentation car cette hypothèse est généralement valide.

2.8.2 Inhomogénéités du signal dans le volume

Il est techniquement très difficile de maintenir un champ magnétique spatialement constant. Le champ magnétique radiofréquence $\vec{B}_1$ d'intensité B_1 est en réalité sujet à de lentes variations spatiales [28]. Ces variations contribuent à la variabilité de l'intensité

du signal au sein d'un même tissu au delà de sa variabilité naturelle (cf. Figure 2.8). C'est un problème majeur car il perturbe la lecture de l'image pour le radiologue mais modifie aussi localement les statistiques de signal sur lesquelles sont basées les algorithmes de segmentation cérébrale, l'hypothèse sous-jacente de ces algorithmes est qu'un tissu est représenté par des intensités similaires dans l'image. L'inhomogénéité du champ B_1 varie en fonction des machines et augmente avec la fréquence et donc l'intensité du champ magnétique. C'est donc un problème central étant donné l'accroissement régulier de l'intensité du champ magnétique utilisé en IRM.

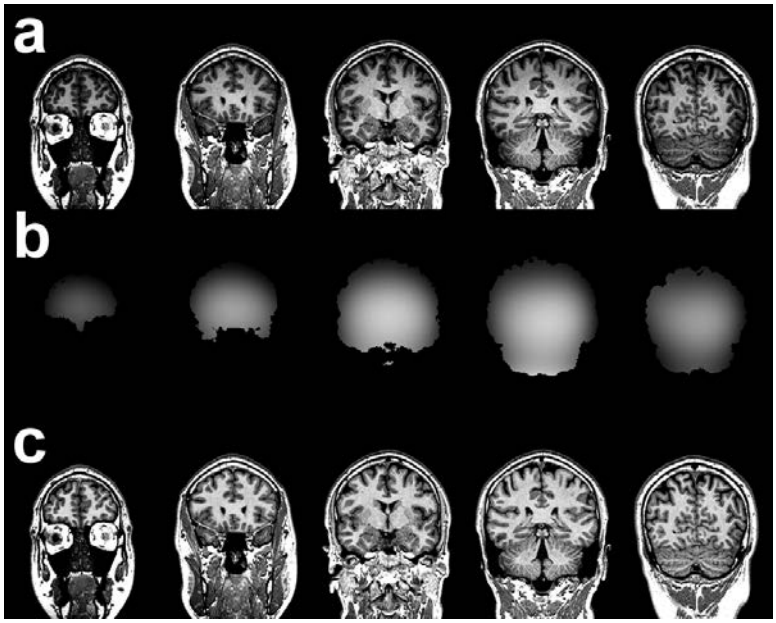
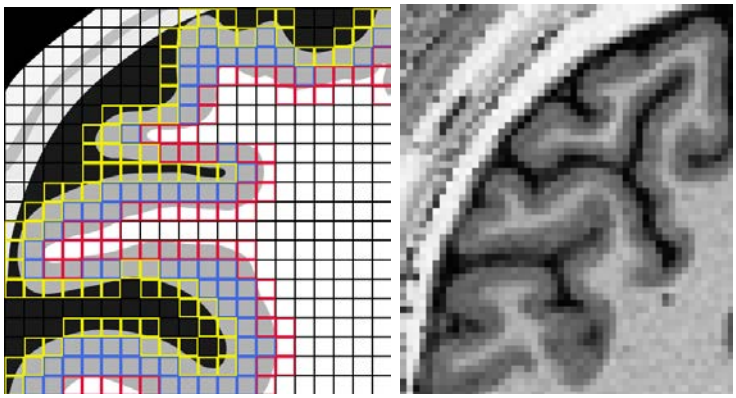


FIGURE 2.8 – Exemple d'image pondérée en T_1 affectée par l'artefact d'inhomogénéité de champ magnétique radiofréquence. (a) Image originelle. (b) Carte d'estimation de l'inhomogénéité de champ magnétique B_1. (c) Image corrigée.

2.8.3 Effets de volume partiel

En IRM, le signal obtenu est discrétisé spatialement, c'est-à-dire que l'objet d'intérêt est imagé à travers une grille bi ou tri-dimensionnelle lors de l'encodage spatial (paragraphe 2.5). L'élément unitaire d'une image est appelée pixel ou voxel selon que l'image soit 2D ou 3D. À chaque voxel est associée une unique valeur du signal. Cependant, un voxel peut être situé à la frontière entre deux tissus et le signal associé à cette position reflète alors les phénomènes de résonance magnétique nucléaire de deux entités aux propriétés tissulaires différentes. Ce phénomène est appelé "effet de volume partiel" et est un artefact inhérent aux systèmes d'imagerie numérique. La majeure partie des algorithmes de traitement d'images IRM prend en compte ces effets.

La figure 2.9 schématise la présence de voxels de volume partiel en IRM cérébrale (a) et montre un exemple sur une image MP2RAGE (pondération en T_1) comportant des



(a) Schéma (b) IRM cérébrale pondérée T_1

FIGURE 2.9 – (a) Schéma représentatif en 2D d'une structure cérébrale imagée à travers une grille de pixels. Les pixels rouges et jaunes sont sujets aux effets de volume partiel. Les bleus contiennent uniquement de la substance grise. (b) Exemple d'une région d'intérêt d'une image obtenue avec une séquence pondérée en T_1. Les voxels de volume partiel sont situés aux frontières entre deux tissus et leurs valeurs d'intensité sont comprises entre celles des tissus purs avoisinants.

voxels de volume partiel (b). Pour ces voxels, l'attribution d'appartenance à un tissu unique (modèle binaire) est une approximation qui est à l'origine de variabilité dans la mesure de biomarqueurs comme l'épaisseur corticale [29] ou le volume de matière grise. En effet, l'épaisseur des structures corticales est en moyenne de 2.5 mm, des images de résolution 1 mm^3 sont donc très affectées par ce phénomène au frontières du cortex cérébral. S'ils ne sont pas pris en compte, les effets de volume partiel peuvent aléatoirement mener à une sous-estimation ou une surestimation locale de ce type de biomarqueurs.

González Ballester *et al.* [30, 31] estiment qu'ignorer les effets de volume partiel peuvent conduire à des erreurs d'estimation de volume pouvant aller de 20 à 60%. Il y a deux sous-problèmes intrinsèques :

- identifier les voxels de volume partiel et les tissus qui les composent,
- estimer la proportion de chacun des deux tissus à l'intérieur des voxels.

2.9 Neuroimagerie

La neuroimagerie est un domaine de recherche très actif. Les techniques d'imagerie sont sans cesse améliorées pour produire à la fois des images de meilleure qualité (résolution spatiale, contraste sur bruit) mais aussi pour recueillir des informations quantitatives plus pertinentes. De plus, les examens devenant de plus en plus courants, les chercheurs ont accès à des données de plus en plus nombreuses.

Comme présenté au chapitre 1, le tronc commun du diagnostic de ces pathologies est la neuroimagerie. L'IRM est un des examens de choix pour localiser et évaluer l'étendue

d'une lésion cérébrale dans un simple but diagnostique ou dans le cas d'un examen pré-chirurgical. Mais étant donné le large éventail d'aspect des lésions recherchées, les protocoles d'imagerie sont adaptés pour chacune des maladies. La recherche d'informations particulières (caillot de sang, tumeur, lésion de la substance blanche...) guide le choix de la séquence IRM à utiliser.

Comme expliqué dans 1.2, l'apport de l'imagerie par résonance magnétique structurelle dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est direct. L'IRM structurelle a permis de confirmer la continuité de l'atrophie du manteau cortical, ce que les tests cognitifs ne permettent pas de prouver [4].

2.9.1 Séquences privilégiées pour la maladie d'Alzheimer

Pour étudier la structure cérébrale et potentiellement identifier des premiers signes d'atrophie chez un sujet, les IRM structurelles volumétriques pondérées en T_1 sont privilégiées [2, 4, 5, 6, 32]. Plus précisément, la séquence *Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo imaging* (MPRAGE) [23] est particulièrement utilisée. C'est le cas dans quelques études mentionnées dans le chapitre 1 [2, 6]. C'est aussi le cas dans [5] bien que le contexte soit l'atrophie corticale de sujets sains. Les auteurs justifient le choix de cette séquence par les bonnes propriétés de rapport signal sur bruit (et contraste sur bruit) de l'image obtenue ainsi que par la bonne résolution spatiale qui est souvent proche du mm^3, le tout dans un temps d'acquisition tout à fait acceptable pour la pratique clinique (environ 6 à 8 minutes). Ces deux arguments permettent d'obtenir des images de qualité qui facilitent la segmentation des tissus et l'estimation de biomarqueurs structurels d'intérêt telles que l'épaisseur corticale.

2.9.2 Séquences privilégiées pour la DCF

Pour mettre en évidence les DCF, deux types de séquences sont très fortement conseillées dans le protocole d'acquisition : une image volumétrique pondérée en T_1 et une image multi-coupes pondérée en T_2 [9, 17].

Les images pondérées en T_1 sont préconisées pour repérer la DCF. Ainsi des séquences 3D de type MPRAGE [33, 34, 35, 36], écho de spin [35, 37] ou écho de gradient [22, 37, 16, 19, 20, 21, 38, 39] sont utilisées à 1.5T ou 3T. Le choix de ces séquences repose essentiellement sur l'argument d'une haute résolution spatiale (généralement 1 mm^3) qui permet d'obtenir des informations anatomiques précises. De plus, le rapport signal sur bruit (28 ± 2 dans [38]) et le contraste sont jugés bons. C'est une condition nécessaire à la détection des DCF car sur ces types de séquences, la lésion est décrite comme ayant un signal compris entre celui de la GM et celui de la WM. La lésion apparaît donc souvent comme un tissu flou à la frontière corticale interne. Elle provoque dans de nombreux cas un épaississement cortical local [10]. Le signal pondéré en T_1 avoisinant la lésion est affecté et cela concerne plus souvent la WM sous-corticale que la GM [9]. Parfois un hypersignal à l'intérieur du cortex est reporté [36, 16, 39, 19, 20]. Une image extraite de [9] montre un exemple des caractéristiques mentionnées et est reporté dans la Figure 2.10(a).

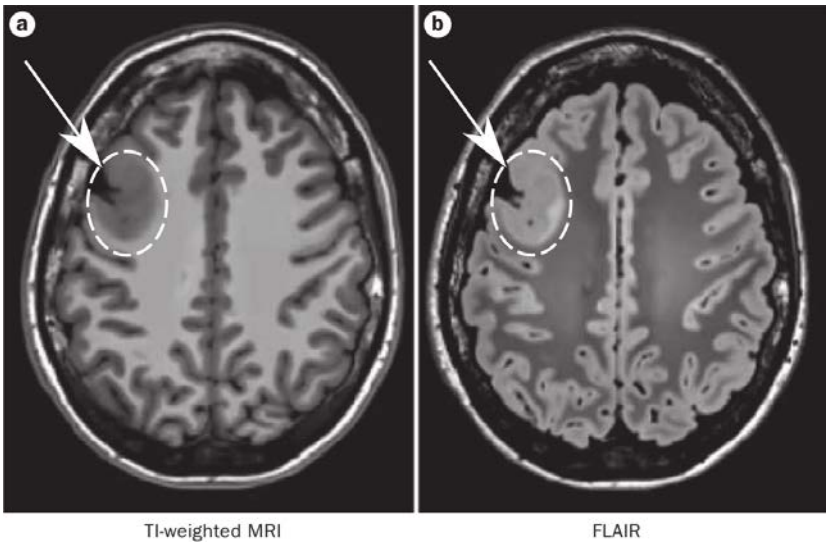


FIGURE 2.10 – Image extraite de [9]. Exemple de séquences axiales pondérée en T_1 (a) et FLAIR (b) acquises chez un patient atteint de DCF.

D'autre part, si nécessaire, certaines études ajoutent au protocole d'imagerie l'acquisition de séquences pondérées en T_2 [20, 22, 33, 35, 36, 37] dans l'éventualité que les caractéristiques subtiles observables en imagerie pondérée T_1 ne se soient pas révélées aux yeux des experts. La séquence *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) est conseillée [9] et utilisée dans [16, 20, 22, 33, 36] car le signal provenant de la lésion apparaît hyperintense sur cette modalité (cf Figure 2.10(b)). Ce type de séquences est jugé très adapté pour la détection de pathologies sous-corticales ou de la substance blanche. Widdess-Walsh *et al.* [17] indiquent qu'un hypersignal sous-cortical peut être indicatif de cellules en ballon, d'une hypercellularité ou de la prolifération de cellules gliales dans le tissu dysplasique.

Les séquences en pondération T_2 sont moins utilisées pour développer des algorithmes d'aide au diagnostic car l'épaisseur de coupe est plus grande (3 à 5 mm) [37], fournissant une information très sujette aux effets de volume partiel.

Plus rarement, des séquences pondérées en densité protonique sont également prescrites [16, 20] mais elles ne sont pas particulièrement recommandées.

Nous avons vu dans ce chapitre le fonctionnement de l'IRM, les avantages et les limites de ce dispositif d'imagerie. Des séquences (MPRAGE, écho de gradient) spécifiques à l'imagerie de l'anatomie cérébrale ont été détaillées. L'optimisation de ces protocoles permet d'obtenir des images de qualité pour l'analyse automatique, en termes de signal, contraste et résolution. Cependant, les artefacts d'imagerie peuvent entraver la quantification automatique. Une première réponse aux artefacts d'inhomogénéités du signal dans l'image a été proposée à travers la nouvelle séquence MP2RAGE. Des algo-

rithmes de traitement d'image modélisant ces artefacts sont présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre 3

Traitement d'images cérébrales en IRM structurelle

Comme présenté dans le chapitre 1, des études menées sur l'épaisseur corticale dans le cas de maladies ou de simple vieillissement sont capables de mesurer des taux d'atrophie corticale de l'ordre de 0.18 mm par an. Ce type de résultat est issu d'une longue chaîne de traitements successifs complexes dont le diagramme simplifié est montré en Figure 3.1. Chaque étape est importante et nous allons dans ce chapitre nous focaliser sur quelques étapes cruciales du traitement d'IRM structurelles 3D pondérées en T_1.

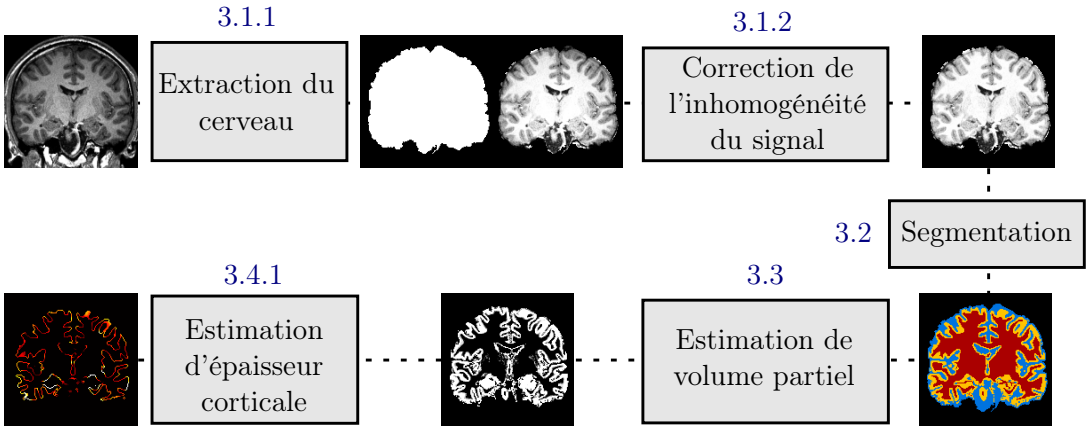


FIGURE 3.1 – Diagramme des traitements successifs d'une IRM cérébrale structurelle pour estimer l'épaisseur corticale.

3.1 Pré-traitements

Un ensemble de pré-traitements sur l'image obtenue est nécessaire pour disposer d'une image plus adéquate aux traitements statistiques. Les pixels du fond de l'image

et de la boîte crânienne ne sont pas intéressants pour étudier les tissus cérébraux, ils parasitent l'histogramme de l'image. La correction de certains artefacts simplifie la résolution du problème de classification des voxels.

3.1.1 Extraction du cerveau

Cette étape permet d'isoler l'objet d'intérêt, le cerveau, du fond de l'image qui regroupe l'ensemble des voxels ne présentant pas d'intérêt particulier dans le contexte clinique prédéfini à savoir : la boite crânienne, le fond de l'image... Cette étape permet de simplifier le problème de segmentation qui est abordé un peu plus loin.

Smith [40] a proposé une méthode de référence qui consiste à faire évoluer un modèle déformable. Ce modèle est initialisé sous la forme d'une sphère dont le centre est le centre de gravité du cerveau et le rayon est initialisé suffisamment petit pour inclure totalement la sphère dans le cerveau. Le centre de gravité est estimé avec les voxels pré-segmentés "cerveau" suite à un seuillage grossier avec un seuil adaptatif qui sépare le fond de l'image du cerveau. Le modèle est composé de points reliés en triangle. À chaque itération, les sommets sont déplacés de manière à améliorer la position globale du maillage selon des contraintes de lissage pour épouser la surface du cerveau. Le maillage final permet d'extraire les voxels représentant la structure cérébrale.

3.1.2 Correction des inhomogénéités de signal

L'objectif de cette étape est d'estimer le signal réel avec la connaissance du signal affecté par l'artefact d'inhomogénéité spatiale. La modélisation couramment utilisée [41] du phénomène décrit en 2.8.2 prend la forme suivante :

$$y_i = b_i x_i + n_i \tag{3.1}$$

où y_i est le signal observé au voxel d'indice i, x_i est le signal réel, b_i est un coefficient multiplicatif représentant le biais d'inhomogénéité du signal et n_i est un bruit additif. n est supposé suivre une densité de probabilité ricienne [27].

Belaroussi *et al.* [28] font un état de l'art des méthodes de corrections d'hétérogénéité du signal en IRM et relèvent que deux familles de méthodes existent : les méthodes prospectives tentant de corriger l'artefact en amont via l'acquisition IRM et les méthodes rétrospectives qui proposent de corriger le signal dans le volume obtenu.

Les méthodes rétrospectives font l'hypothèse que l'artefact est spatialement lisse et varie lentement en fonction de la position dans le volume. L'autre hypothèse sous-jacente est que l'intensité d'un signal provenant d'un tissu homogène doit être représenté par une distribution homogène. Autrement dit, un voxel de substance grise dans le cortex frontal suivra la même distribution qu'un voxel de substance grise dans le cortex occipital.

Parmi les méthodes rétrospectives, l'ajustement d'une surface sur la distribution spatiale du signal dans le volume est courant. L'hypothèse de lentes variations spatiales offre la possibilité de modéliser la fonction b par des fonctions splines [42, 43] ou polynomiales [29, 41, 44] (généralement de degré 4). Les coefficients de ces fonctions sont

estimés itérativement comme dans [29] de manière imbriquée avec l'étape de segmentation.

La variation d'intensité peut être vue comme l'influence de fréquences spatiales très faibles. Le filtrage spatial passe-bas ou homomorphique est également une solution utilisée [45].

Sled *et al.* [46] abordent le problème différemment : dans l'espace des densités de probabilité. Dans cet espace, l'inhomogénéité de champ peut être modélisée comme une densité de probabilité convoluée à la densité de probabilité de l'intensité dans l'image. La densité de probabilité de l'artefact est modélisée par une distribution gaussienne et le problème revient à déconvoluer itérativement l'histogramme de l'image de la densité de probabilité modélisant l'artefact.

Enfin, des méthodes statistiques peuvent être utilisées. Elles ont pour but initial de segmenter les tissus cérébraux mais certaines incluent également une étape d'estimation de la carte d'inhomogénéité du signal à chaque itération [47, 48, 29].

3.2 Segmentation des tissus cérébraux

C'est une étape fondamentale en traitement d'images. Son but est d'associer à chaque voxel une classe, un label parmi les tissus d'intérêt que l'on souhaite identifier. La segmentation est un pré-requis obligatoire pour accéder à des estimations de volume ou d'épaisseur de structures d'intérêt. Au moins trois classes sont définies pour la résolution de ce problème : GM, WM et CSF (voir Figure 3.2).

Il existe plusieurs types de méthodes de segmentation : des méthodes basées voxels de type classification et des méthodes basées modèles. Nous ne présentons qu'une partie des méthodes basées voxels, dont le principe repose sur la modélisation de la distribution de l'intensité dans l'image. Celle publiée par Acosta *et al.* [29], qui est appliquée dans les chapitres 6 et 8, fait partie de cette famille.

Plusieurs manières de formaliser le problème ont été proposées mais la tendance est de l'aborder via une modélisation statistique de la distribution de l'intensité dans l'image. Chaque voxel est associé à une classe selon son intensité et (parfois) sa position dans l'image. Pour cela, la distribution d'intensité de chacun des tissus doit être modélisée. Généralement, elle est modélisée par une distribution gaussienne de moyenne μ_k et de variance σ_k et l'histogramme de l'image est modélisé par un mélange de gaussiennes [48, 29, 31, 49, 50]. La paramétrisation du modèle inclut également les proportions γ_k de chacune de ces gaussiennes. Dès lors, la probabilité d'observer une intensité x_i au voxel d'indice i de l'image X, sachant que ce voxel appartient à la classe k ($c_i = k$) s'écrit :

$$P(x_i|c_i = k, \mu_k, \sigma_k) = \frac{1}{(2\pi\sigma_k^2)^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{(x_i-\mu_k)^2}{2\sigma_k^2}} \tag{3.2}$$

Indépendamment de l'intensité du signal, la probabilité *a priori* d'observer un échantillon provenant de la classe k, sachant sa proportion γ_k, s'écrit :

$$P(c_i = k|\gamma_k) = \gamma_k \tag{3.3}$$

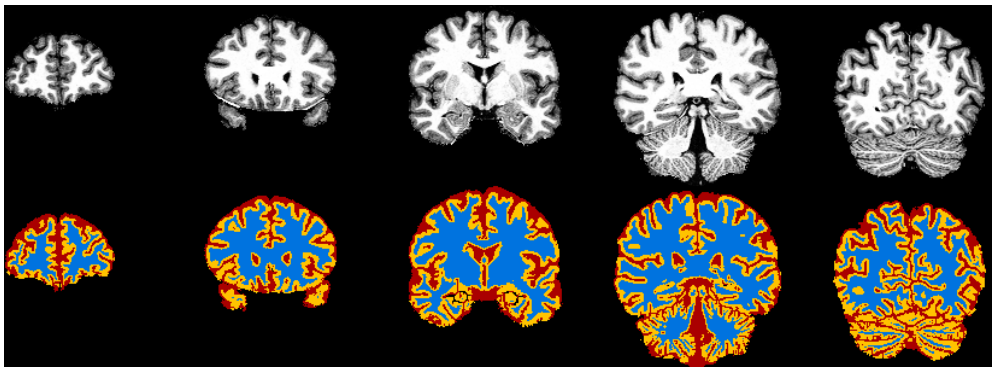


FIGURE 3.2 – Segmentation d'une image selon trois classes représentant les trois tissus cérébraux d'intérêt : GM (jaune), WM (bleu) et CSF (rouge).

En utilisant la règle de Bayes, la probabilité jointe d'observer x_i provenant de la classe k est donc :

$$P(x_i, c_i = k|\mu_k, \sigma_k, \gamma_k) = P(x_i|c_i = k, \mu_k, \sigma_k)P(c_i = k|\gamma_k) \tag{3.4}$$

En intégrant sur les K (=3, généralement) classes :

$$P(x_i|\mu, \sigma, \gamma) = \sum_{k=1}^{K} P(x_i, c_i = k|\mu_k, \sigma_k, \gamma_k) \tag{3.5}$$

En faisant l'hypothèse que les I voxels de l'image sont indépendants, la probabilité d'observer l'image X s'écrit :

$$\begin{aligned} P(X, \mu, \sigma, \gamma) &= \prod_{i=1}^{I} P(x_i|\mu, \sigma, \gamma) \\ &= \prod_{i=1}^{I} \left(\sum_{k=1}^{K} \frac{\gamma_k}{(2\pi\sigma_k^2)^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{(x_i-\mu_k)^2}{2\sigma_k^2}} \right) \end{aligned} \tag{3.6}$$

Les algorithmes de segmentation sont majoritairement initialisés grâce au recalage d'un atlas sur l'image à segmenter [47, 48, 29, 51]. L'atlas possède des cartes de probabilité d'appartenance à chacun des tissus. Ces cartes d'informations *a priori* sont recalées dans l'espace patient avec la transformation calculée lors du recalage de l'atlas et fournissent une probabilité *a priori* (γ_k) d'observer un tissu cérébral particulier.

L'ajustement du modèle peut être réalisé itérativement via l'algorithme d'espérance-maximisation [52]. Une fois les paramètres estimés, un voxel se voit attribué la classe correspondant au tissu le plus probable, étant donné son intensité x_i [29].

À la modélisation de l'intensité est parfois associée une distribution spatiale des classes. Cette distribution est souvent modélisée par un champ de Markov aléatoire [47, 48, 29, 53, 50] qui incorpore une information contextuelle et favorise la classification des voxels voisins selon la même classe, améliorant ainsi la cohérence spatiale du résultat.

Il y a quelques alternatives émergentes à la segmentation de tissus cérébraux selon l'information de signal. L'approche de West *et al.* [54] consiste à segmenter, non plus dans l'espace du signal, mais dans l'espace des propriétés magnétiques des tissus (T_1, T_2 et densité de proton) à travers une méthode baptisée qMRI pour *quantitative MRI*. Pour cela, la mesure de ces informations quantitatives se fait avec la séquence QRAPMASTER [55] qui permet l'estimation combinée des valeurs de T_1, T_2, densité protonique et champ B_1 dans un temps de protocole acceptable en pratique clinique. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle repose sur la séquence QRAPMASTER dont l'épaisseur de coupe est actuellement de 5 mm. Une résolution trop faible pour le type de structures imagées. En effet, la moyenne d'épaisseur des structures corticales est d'environ 2.5 mm.

Van Leemput *et al.* [47] montrent que la majeure partie des désaccords entre une segmentation manuelle de GM et le résultat de leur algorithme se situe au niveau des voxels de volume partiel à la frontière GM/WM. Niessen *et al.* [56] montrent que l'utilisation de segmentation binaire peut entraîner des erreurs de mesures volumétriques allant jusqu'à 20% du volume total. D'où le besoin de raffiner ces techniques en y ajoutant une modélisation des voxels de volume partiel. De plus, Acosta *et al.* [29] ont montré que la modélisation du volume partiel dans les méthodes de segmentation améliore légèrement la reproductibilité des mesures d'épaisseur corticale. C'est pourquoi des méthodes de classification ajoutent des classes de voxels mixtes pour segmenter les voxels de volume partiel.

3.3 Estimation de volume partiel

L'estimation de volume partiel est une étape qui consiste à estimer la proportion de chacun des tissus au sein même d'un voxel. Le cadre d'une segmentation binaire est abandonné pour laisser place à une quantification tissulaire en chaque voxel.

Le récent état de l'art sur les méthodes d'estimation de volume partiel mené par Tohka [57] est très complet, nous en reprenons la structure.

3.3.1 Modèle du mixel

Le modèle de mixel a été introduit par Choi *et al.* [58] et est le plus utilisé dans les différents travaux sur l'estimation de volume partiel. Ce modèle statistique fait l'hypothèse que l'intensité de chaque voxel de l'image est la réalisation d'une combinaison linéaire de variables aléatoires. Chaque variable aléatoire caractérisant les valeurs de signal qu'un voxel de tissu pur peut prendre.

3.3.1.1 Formulation du problème

Soit l'observation d'une image IRM 3D $X = \{x_i : i = 1, .., N\}$ contenant N voxels avec $x_i \in \mathbb{R}^K, i \in [\![1, N]\!]$ l'observation de l'intensité du voxel d'indice i et K le nombre de canaux d'observations. Notons M le nombre de tissus différents, souvent $M = 3$ pour les trois tissus suivant : WM, GM et CSF. Notons $\mathbf{x_i}$ la réalisation de la variable

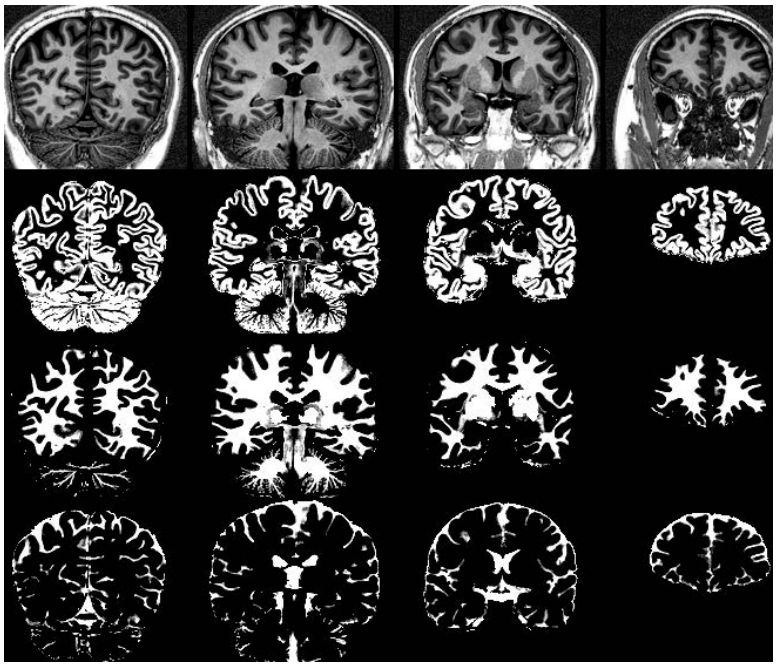


FIGURE 3.3 – Image originale et cartes de volume partiel correspondantes pour la GM, WM et CSF.

aléatoire x_i. Également, chaque tissu $j \in [\![1, M]\!]$ est décrit par une variable aléatoire l_j dont on fait l'hypothèse qu'elle suit une distribution normale multivariée de moyenne μ_j et de matrice de covariance Σ_j. Selon l'hypothèse décrite plus haut et le modèle introduit par [58], la variable aléatoire $\mathbf{x_i}$ s'écrit :

$$\mathbf{x_i} = \sum_{j=1}^{M} w_{ij} l_j + \mathbf{n} \tag{3.7}$$

où $\mathbf{n}$ représente un bruit de mesure, supposé gaussien et les termes $w_{ij} \in [0, 1]$ représentent la proportion de tissu j dans le voxel d'indice i.

3.3.1.2 Hypothèses simplificatrices

Le modèle du mixel doit être simplifié car il est impossible de faire la distinction entre bruit de mesure et variabilité intra-tissulaire. Deux types de simplification permettant de résoudre le problème ont été proposées [58, 59, 60].

Certains choisissent de considérer que la variabilité du signal est uniquement due au bruit [58] en négligeant la variabilité naturelle. L'équation (3.7) s'écrit alors :

$$\mathbf{x_i} = \sum_{j=1}^{M} w_{ij} \mu_j + \mathbf{n} \tag{3.8}$$

L'autre approche consiste à intégrer le bruit dans la variabilité tissulaire. Alors (3.7) devient :

$$\mathbf{x_i} = \sum_{j=1}^{M} w_{ij} l_j \tag{3.9}$$

Au delà de ces deux manières d'aborder le problème, une hypothèse récurrente consiste à considérer qu'un voxel contient au plus deux tissus différents ($M = 2$ pour chacun des voxels). Les cas où trois tissus se mélangent au sein d'un voxel de volume 1 mm^3 sont trop rares pour adapter le modèle. D'autre part, le problème est très souvent abordé dans le cas $K = 1$, c'est-à-dire un seul canal qui est généralement une image pondérée T_1. Obtenir deux images de contraste différent parfaitement recalées est difficile car il demande un recalage inter-modalité ultra précis pour s'assurer de comparer les mêmes structures anatomiques en chaque voxel.

3.3.2 Résolution du problème

3.3.2.1 Solution directe

Dans le cas où la variabilité du signal est uniquement due au bruit, les coefficients de volume partiel w_{ij} peuvent être estimés directement depuis l'équation (3.8) en minimisant les moindres carrés suivants :

$$MC(w) = \sum_{i=1}^{N} ||\mathbf{x_i} - \sum_{j=1}^{M} w_{ij}\mu_j||^2 \tag{3.10}$$

avec les contraintes $\sum_{j=1}^{M} w_{ij} = 1$ et $0 \leq w_{ij} \leq 1$. La solution dans le cas où $M = 2$ consiste à interpoler les moyennes μ_1 et μ_2 ($\mu_1 < \mu_2$) :

$$w_{i1} = f(\frac{\mu_2 - \mathbf{x_i}}{\mu_2 - \mu_1}); w_{i2} = 1 - w_{i1} \tag{3.11}$$

où f est une fonction qui limite le résultat dans l'intervalle $[0, 1]$. Ce modèle peut être amélioré en incorporant des contraintes sur le voisinage via un champ aléatoire de Markov pour régulariser spatialement la solution. Le terme à minimiser devient :

$$MCP(w) = \sum_{i=1}^{N} ||\mathbf{x_i} - \sum_{j=1}^{M} w_{ij}\mu_j||^2 + P(w) \tag{3.12}$$

où $P(w)$ est un terme pénalisant les différences trop grandes entre voxels voisins. Ce problème devient un problème global qui peut être résolu par l'algorithme *Iterated conditional modes* [61].

3.3.2.2 En deux étapes

Dans une approche en deux étapes, la première consiste à identifier les voxels de pur tissu des voxels contenant deux tissus différents. La deuxième consiste à estimer la

proportion de chacun des deux tissus dans les voxels identifiés volume partiel durant la première étape. Il y a trois approches différentes pour résoudre l'étape 1.

L'approche la plus simple est d'ordonner les valeurs de signal des classes de tissus pur et de considérer qu'un voxel d'intensité $x \in [\mu_k, \mu_{k+1}]$ est composé des tissus k et $k+1$ [62]. Ce modèle ne prend pas en compte le bruit dans l'image et n'est pas applicable dans le cas multimodal car il suggère de pouvoir ordonner les moyennes.

La deuxième approche pour identifier les deux tissus à l'intérieur d'un voxel est d'utiliser un classifieur de Bayes [58, 63]. L'identification des tissus revient à calculer les deux tissus les plus probables contribuant au signal du voxel. Cette approche ne prend pas en compte la possibilité de tissus purs. Chaque voxel est obligatoirement composé de deux tissus.

Enfin la troisième approche dénommée classification de volume partiel probabiliste calcule la probabilité de chaque combinaison de tissus possible à l'intérieur d'un voxel [59, 60, 64, 49, 53]. Les probabilités d'appartenir aux classes suivantes sont donc calculées : CSF pur, GM pure, WM pure, fond/CSF, CSF/GM et GM/WM. D'autres combinaisons sont possibles mais sont trop rares ou inintéressantes. La difficulté réside dans la construction des modèles probabilistes des classes mixtes. Les densités de probabilité des classes de tissu pur sont modélisées par des distributions normales. L'idée développée dans [59, 60] est de faire une intégration numérique de la variable w_{i1}, proportion du tissu 1 dans le voxel. L'avantage de cette approche est qu'elle peut être combinée à des régularisations spatiales de type champs aléatoires de Markov.

Une fois les classes des voxels identifiées, les voxels purs se voient attribuer la valeur 0 ou 1 selon la carte de volume partiel calculée (GM, WM ou CSF). Les coefficients de volume partiel w_{ij} sont estimés avec l'équation (3.11) dans le cas où la variabilité est due au bruit.

3.3.3 Estimation des paramètres

Pour estimer les proportions w_{ij}, il faut estimer les paramètres μ_j, les moyennes d'intensité des classes. Cette étape peut être faite par analyse d'histogramme, estimation simultanée des paramètres et des coefficients de volume partiel dans des approches de type *expectation maximization (EM)* ou en utilisant les segmentations des purs tissus. Cette dernière méthode est jugée moins coûteuse en temps de calcul et tout aussi efficace à condition d'utiliser des opérations de morphologie mathématique telles que l'érosion des masques binaires pour éviter de prendre en compte des voxels de volume partiel qui biaiseraient alors la moyenne.

3.4 Biomarqueurs

Comme introduit dans le chapitre 1, certains biomarqueurs cérébraux morphologiques sont prédictifs ou au moins des indicateurs de l'évolution d'une maladie. Dans la maladie d'Alzheimer, l'épaisseur corticale globale diminue à un rythme plus élevé que chez des sujets sains d'âge équivalent [6]. Celle de régions spécifiques comme le cortex enthorinal ou le cortex médio temporal diminue plus rapidement. Récemment,

Khundrakpam *et al.* [65] ont évalué l'épaisseur corticale comme prédicteur de l'âge d'un sujet.

3.4.1 Estimation d'épaisseur corticale

L'épaisseur corticale est l'épaisseur du ruban de GM. Mathématiquement elle est souvent définie comme la plus courte distance entre un point situé sur la surface corticale interne et son homologue sur la surface externe [66, 67]. Par "homologue", Jones *et al.* précisent les propriétés mathématiques désirables d'un tel couple de points que l'on note (P, P').

3.4.1.1 Définition et modèle

Soient deux surfaces S et S' délimitant la substance grise tel que le montre la Figure 3.4. L'épaisseur est définie comme la distance entre deux points P et P' des surfaces S et S' respectivement. Jones *et al.* définissent quatre propriétés désirables pour la définition mathématique de l'épaisseur :

1. chaque point de S possède une épaisseur,
2. chaque association est unique, c'est-à-dire qu'à un point de S est associé à un unique point de S', et aucun point de S' ne peut être associé à plus d'un point de S,
3. la réciprocité : pour n'importe quel couple de points (P, P'), l'épaisseur corticale est la même qu'elle soit calculée depuis P ou depuis P',
4. la distance est minimale par rapport à l'ensemble des couples (P, P') possibles.

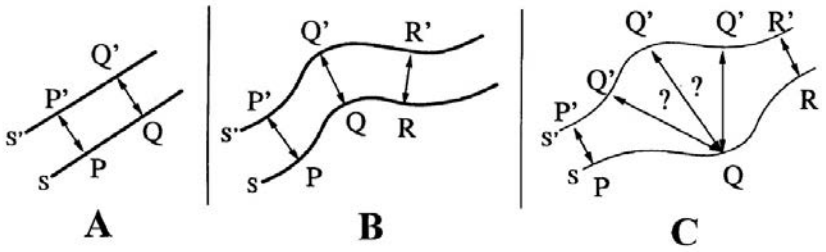


FIGURE 3.4 – Schéma extrait de [67] montrant des cas d'estimation d'épaisseur. **A** montre l'épaisseur entre les deux surfaces au sens de la projection orthogonale. **B** est un exemple de région plus convoluée. **C** montre un exemple de géométrie pour lequel la projection orthogonale est applicable pour P-P' et R-R' mais pas pour Q.

Les difficultés d'estimation de l'épaisseur résident dans les structures convoluées ou localement plus épaisses où il est difficile d'associer les points des surfaces (cf. Figure 3.4**C**). Ces difficultés sont amplifiées en 3D. Notons r et r' les rayons de courbure aux points P et P', et $\Delta r = r - r'$. La définition de l'épaisseur s'applique bien lorsque $\frac{\Delta r}{r} \ll 1$ (lorsque les surfaces aux points P et P' sont quasiment parallèles). Ainsi, Jones *et al.* [67] ont proposé d'intégrer un certain nombre de sous-couches entre les surfaces S et S'

de telle sorte qu'entre chaque sous-couche on se retrouve dans des cas où l'estimation d'épaisseur est simple (surfaces quasi-parallèles). L'épaisseur totale est alors la somme des épaisseurs entre les sous-couches. Cette approche préserve les définitions établies contrairement à la projection orthogonale et à la distance la plus courte.

Jones et al. [67] ont emprunté à la physique l'équation de Laplace (3.13) utilisée notamment pour les champs gravitationnels ou électrostatiques :

$$\Delta\Psi = \frac{\partial^2\Psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\Psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\Psi}{\partial z^2} = 0 \tag{3.13}$$

C'est une équation aux dérivées partielles du second ordre pour un champ scalaire Ψ situé entre S et S'. Une solution de cette équation décrit un ensemble de sous-couches surfaciques équipotentielles effectuant une transition lisse entre S et S' comme le montre la figure 3.5. C'est la propriété désirée pour calculer l'épaisseur corticale telle qu'elle a été définie précédemment.

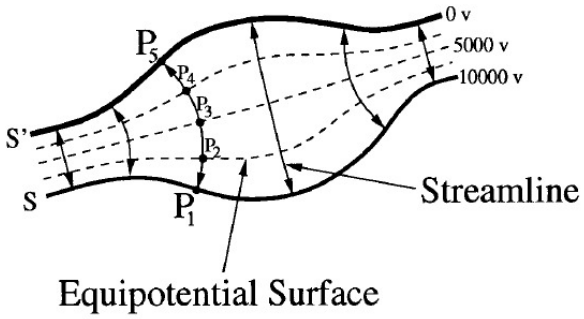


FIGURE 3.5 – Exemple 2D de l'équation de Laplace résolue entre S et S', extrait de [67]. Les valeurs de potentiels de 0V et 10000V sont les conditions aux frontières pour résoudre l'équation. Le chemin connectant P_1 à P_5 montre l'estimation de l'épaisseur de la structure.

Le gradient normalisé (unitaire) de la fonction Ψ décrit des lignes de champ reliant la WM et le CSF qui sont localement perpendiculaires aux couches surfaciques intermédiaires. Elles ne s'intersectent pas et garantissent une correspondance unique entre les deux frontières du cortex. Une intégration de ces lignes de champ (points P_1 à P_5 dans la Figure 3.5) fournit une estimation de l'épaisseur.

Deux types de modèles existent pour représenter le cortex, les approches surfaciques et les approches basées voxel. Les premières ont l'avantage d'opérer dans un domaine continu via une représentation explicite des surfaces corticales interne et externe. Les approches basées voxel travaillent directement avec la grille de voxel, elles sont plus rapides mais limitées par la résolution de l'image.

3.4.1.2 Approches surfaciques

L'idée de ces approches est de représenter le cortex par des maillages déformables venant épouser les frontières corticales sous l'effet de forces minimisant une fonction

d'énergie.

Fischl et Dale ont proposé une approche surfacique référence implémentée dans le logiciel *FreeSurfer* [68, 69, 66]. Les étapes de pré-traitement du volume IRM consistent à extraire le cerveau et normaliser l'intensité de l'image spatialement. Seule la WM est segmentée. D'abord avec l'unique information d'intensité puis le résultat est amélioré et la localisation des voxels de volume partiel d'intensité ambigüe (situés à la frontière) permet d'initialiser une surface corticale interne (GM/WM). Ce maillage triangulaire est ajusté et déformé pour initialiser la surface corticale externe (GM/CSF). Les positions des sommets de ces deux maillages sont raffinées itérativement sous des contraintes pondérées de lissage, d'équirépartition des sommets et d'intensités locales de l'image IRM. L'épaisseur corticale est ensuite estimée entre les sommets des deux surfaces suivant le modèle précédemment décrit.

MacDonald *et al.* [70] proposent une approche similaire avec l'algorithme ASP (*Anatomic Segmentation using Proximity*). Kim *et al.* [71] améliorent ASP dans l'algorithme CLASP (*Constrained Laplacian Anatomic Segmentation using Proximity*) dont la stratégie repose sur l'évolution de la surface GM/WM vers la surface GM/CSF par minimisation d'une fonction d'énergie.

3.4.1.3 Approches basées voxel

Plus récemment, les approches basées voxel se sont développées [29, 72, 73, 74, 75]. Elles traitent le problème directement dans l'espace image, ce qui permet d'éviter la reconstruction des surfaces corticales, processus coûteux en temps de calcul. Elles ont souvent été délaissées au profit des approches surfaciques qui modélisent explicitement les frontières corticales. En effet, la limitation imposée par la résolution de l'image empêche l'estimation directe de l'épaisseur corticale.

Mais l'utilisation de l'information de volume partiel permet de compenser la rigidité du support pour obtenir une plus grande précision que celle imposée par les dimensions du voxel. C'est le cas dans [29, 72] où l'information de volume partiel permet d'initialiser les conditions aux bords de la solution de l'équation (3.13) (modèle de Jones *et al.* [67]) dans une approche hybride eulérienne lagrangienne présentée dans [76].

Aganj *et al.* [75] calculent l'épaisseur corticale à l'aide d'une carte de probabilité d'appartenance à la GM. Ils discrétisent l'espace des orientations de segments passant par un voxel et calculent pour l'ensemble de ces segments la somme (l'intégrale) des probabilités le long du segment. Ils définissent l'épaisseur comme l'orientation du segment qui minimise l'intégrale calculée.

3.4.2 Détection de lésion DCF

Différents outils mathématiques ont été proposés pour modéliser les trois caractéristiques principales d'une lésion DCF décrites dans le paragraphe 2.9.2 (épaississement cortical, jonction GM/WM floue et hyperintensité corticale). Ils permettent de construire des cartes volumiques indicatives d'une variation d'un ou de plusieurs de ces trois critères. Ces cartes peuvent être utilisées comme des images supplémentaires à

visualiser ou incorporées à un outil de classification pour de l'aide à la détection.

3.4.2.1 Épaisseur corticale

L'épaisseur corticale est un descripteur largement utilisé dans des outils d'aide à la détection de lésion DCF [38, 16, 36, 20] pour exploiter l'épaississement cortical local induit par la lésion.

Bernasconi *et al.* [20] utilisent une définition de l'épaisseur corticale reposant sur des opérations morphologiques [77]. Cette méthode, jugée trop sensible aux artefacts présents en IRM, a été remplacée dans les publications suivantes par des nouveaux outils. Hong *et al.* [36] ont utilisé l'approche surfacique de l'algorithme CLASP [71].

3.4.2.2 Transition GM-WM floue

L'exploitation de la caractéristique de frontière GM-WM floue varie selon les études mais elles reviennent quasiment toutes à estimer une carte de gradient de l'intensité du signal. Antel *et al.* [38] appliquent une convolution de l'image IRM avec un noyau gaussien 3D dans l'espace K. Une transformée de Fourier inverse permet d'obtenir une carte de gradient. Hong *et al.* [36] utilisent un opérateur de gradient appliqué dans un voisinage local restreint puisque seules les informations spatialement localisées jusqu'à 0.5 mm en dessous et au-dessus de la surface séparatrice GM/WM sont prises en compte. Kassubek *et al.* [34] utilisent l'outil SPM (Statistical Parametric Mapping) qui permet de recaler les images pondérées T_1 de l'ensemble de la population analysée dans un espace commun et de calculer des cartes de densité de GM. Une carte de densité GM moyenne pour la population saine est calculée. Elle est soustraite de la carte de chacun des patients DCF, un maximum local ou global sur cette carte résultante indique une structure floue dans l'image du patient. Enfin, [20, 16] utilisent un opérateur de gradient 3D estimé dans un voisinage local de 5×5×5 voxels sur une image de résolution 1 mm^3.

3.4.2.3 Hyperintensité corticale

L'hyperintensité corticale est observée via le calcul de cartes d'intensités relatives. Elles permettent de quantifier la distance (dans l'espace signal) de l'intensité d'un voxel à celle de la frontière GM-WM. Enfin la modélisation de l'intensité relative I_r bénéficie d'un quasi-consensus puisqu'il est calculé en un voxel $\vec{x}$, d'intensité $I(\vec{x})$ de la manière suivante dans ces publications [16, 39, 19, 20] :

$$I_r(\vec{x}) = 1 - \frac{B_{gw} - I(\vec{x})}{B_{gw}} \tag{3.14}$$

où B_{gw} représente l'intensité moyenne de la frontière GM-WM, cette valeur est estimée en calculant le minimum local sur l'histogramme de l'image I situé entre les deux maxima locaux représentant les tissus GM et WM. Seuls Hong *et al.* [36] le définissent ainsi, avec μ_g moyenne de GM estimée sur l'histogramme de I :

$$I_r(\vec{x}) = 100 * \frac{I(\vec{x}) - \mu_g}{B_{gw} - \mu_g} \tag{3.15}$$

3.4.2.4 Utilisation des descripteurs

Bernasconi *et al.* [20] combinent les cartes d'épaisseur corticale, d'intensité relative et de gradient via le calcul d'une carte ratio (cf Figure 3.6). La modélisation des caractéristiques de la DCF et sa visualisation à travers les cartes calculées ont permis d'augmenter la sensibilité de la détection de 50 à 87.5%.

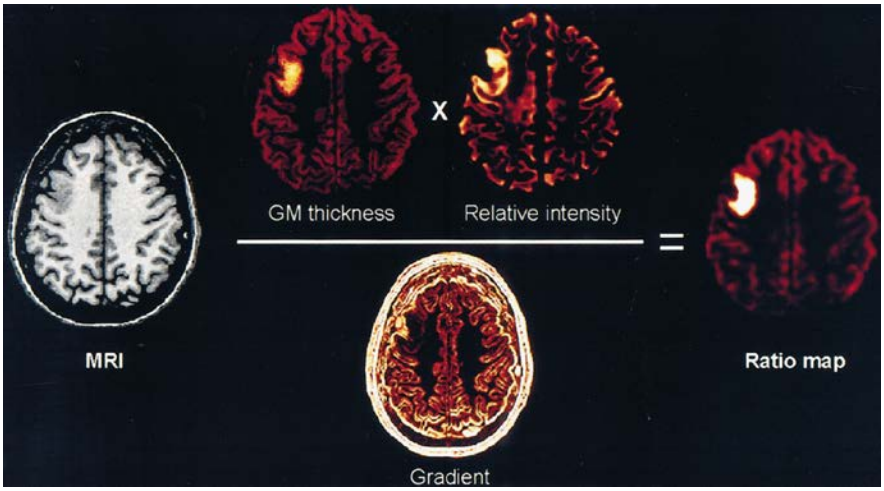


FIGURE 3.6 – Calcul d'une carte ratio dans [20]. Cette carte combine les informations descriptives de l'épaisseur corticale (*GM thickness*), d'hyperintensité corticale (*Relative intensity*) et du flou de transition GM-WM (*Gradient*).

Colliot *et al.* [16] ont comparé les valeurs moyennes des trois caractéristiques mentionnées calculées dans des régions d'intérêt : des lésions chez des patient et des zones anatomiques correspondantes chez des sujets sains. L'étude a permis de montrer que les valeurs obtenues pour les trois caractéristiques étaient significativement ($p < 0.001$) différentes et que l'aspect flou était le marqueur le plus récurrent parmi les 23 patients (96% contre 91% pour l'épaisseur corticale et 87% pour l'intensité relative).

Yang *et al.* [18] proposent une classification bayésienne naïve dans un espace multidimensionnel. En chaque voxel, sept descripteurs locaux (F_1,...,F_7) reflétant les caractéristiques de flou entre les tissus et d'épaississement cortical sont calculés. Ils sont estimés à partir des distributions locales d'épaisseur corticale, d'intensité et d'orientation du gradient dans un voisinage cubique de 8×8×8 voxels. En considérant l'observation des caractéristiques indépendantes, la probabilité *a posteriori* d'observer la classe C (tissu sain ou lésion) s'écrit :

$$P(C|F_1, ..., F_7) \propto P(C) \prod_{i=1}^{7} P(F_i|C) \tag{3.16}$$

Les termes $P(F_i|C)$ sont estimés en modélisant ces distributions par des gaussiennes dont les paramètres sont estimés à partir des cartes calculées. La classe (tissu sain ou lésion) est attribuée au voxel selon la règle du maximum *a posteriori*. Autrement dit,

la classe attribuée en chaque voxel est celle qui maximise la probabilité de l'équation (3.16) :

$$\underset{c}{\operatorname{argmax}}\, P(C = c) = \underset{c}{\operatorname{argmax}} \prod_{i=1}^{7} p(F_i = f_i | C = c) \tag{3.17}$$

3.4.2.5 Autres approches

D'autres approches pour aider à la détection visuelle ou automatique de lésions DCF ont été développées. Bastos *et al.* [37] ont proposé un outil de visualisation qui permet de reconstruire des surfaces curvilinéaires à l'intérieur du cortex. Le résultat est un modèle surfacique contenant les intensités du signal traversées par la surface tracée. Cette surface peut être tracée à différentes profondeurs corticales de manière à reconstruire des modèles situés à 2, 4, 6, 8 ou 10 mm en dessous du cortex. Les auteurs rapportent que la reconstruction curvilinéaire, a permis d'identifier des lésions dysplasiques subtiles. Elles n'avaient pas été détectées lors de l'analyse visuelle d'une reconstruction multiplanaire orthogonale ordinaire chez les cinq patients de l'étude.

En marge des caractéristiques déjà évoquées précédemment, Hong *et al.* [36] utilisent la profondeur des sillons comme descripteur. Dans une publication antérieure [78], le même groupe a identifié que 86% des lésions DCF qualifiées de petite taille, dans leur cohorte de 21 patients, se situaient dans le creux d'un sillon. Les auteurs s'intéressent également à la courbure corticale car ils ont constaté que les lésions modifient parfois la structure corticale locale.

Ce chapitre a permis d'identifier et comprendre les étapes de traitement d'image nécessaires à la mesure automatisée du cortex cérébral d'un sujet. La modélisation des artefacts présentés dans le chapitre 2 apparaît essentielle à l'obtention de données fiables. Les modèles prenant en compte les inhomogénéités du signal et les informations de volume partiel, qu'ils soient basés surface ou voxel, sont plébiscités pour les études de l'évolution morphologique des structures cérébrales. De plus, les progrès constamment réalisés en imagerie permettent le développement de nouveaux modèles et outils de traitement et d'analyse d'image.

Bibliographie

[1] G. B. Frisoni, N. C. Fox, C. R. Jack, P. Scheltens, and P. M. Thompson, "The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease," *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, no. 2, pp. 67–77, 2010.

[2] V. L. Villemagne, S. Burnham, P. Bourgeat, B. Brown, K. A. Ellis, O. Salvado, C. Szoeke, S. L. Macaulay, R. Martins, P. Maruff *et al.*, "Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease : a prospective cohort study," *The Lancet Neurology*, vol. 12, no. 4, pp. 357–367, 2013.

[3] D. Mungas, B. Reed, W. Jagust, C. DeCarli, W. Mack, J. Kramer, M. Weiner, N. Schuff, and H. Chui, "Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease," *Neurology*, vol. 59, no. 6, pp. 867–873, 2002.

[4] J. P. Lerch, J. C. Pruessner, A. Zijdenbos, H. Hampel, S. J. Teipel, and A. C. Evans, "Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy," *Cerebral cortex*, vol. 15, no. 7, pp. 995–1001, 2005.

[5] D. H. Salat, R. L. Buckner, A. Z. Snyder, D. N. Greve, R. S. Desikan, E. Busa, J. C. Morris, A. M. Dale, and B. Fischl, "Thinning of the cerebral cortex in aging," *Cerebral cortex*, vol. 14, no. 7, pp. 721–730, 2004.

[6] B. C. Dickerson, E. Feczko, J. C. Augustinack, J. Pacheco, J. C. Morris, B. Fischl, and R. L. Buckner, "Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area," *Neurobiology of aging*, vol. 30, no. 3, pp. 432–440, 2009.

[7] D. Taylor, M. Falconer, C. Bruton, and J. Corsellis, "Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 34, no. 4, pp. 369–387, 1971.

[8] R. Guerrini, F. Sicca, and L. Parmerggian, "Epilepsy and malformations of the cerebral cortex," *Epileptic Disorders*, vol. 5, pp. 9–26, 2003.

[9] A. Bernasconi, N. Bernasconi, B. Bernhardt, and D. Schrader, "Advances in MRI for'cryptogenic'epilepsies," *Nature Reviews Neurology*, vol. 7, no. 2, pp. 99–108, 2011.

[10] M. Bureau, P. Kahane, and C. Munari, *Épilepsies partielles graves pharmacorésistantes de l'enfant : stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux.* John Libbey Eurotext, 1998.

[11] N. Bernasconi and A. Bernasconi, "Epilepsy : Imaging the epileptic brain - time for new standards," *Nature Reviews Neurology*, 2014.

[12] B. Devaux, F. Chassoux, E. Landre, B. Turak, Z. Abou-Salma, M. Mann, J. Pallud, S. Baudouin-Chial, P. Varlet, S. Rodrigo *et al.*, "Résections en région fonctionnelle : étude d'une série de 89 cas Surgical resections in functional areas : Report of 89 cases," *Neurochirurgie*, 2008.

[13] E. Aronica, S. Leenstra, C. W. van Veelen, P. C. van Rijen, T. J. Hulsebos, A. C. Tersmette, B. Yankaya, and D. Troost, "Glioneuronal tumors and medically intrac-

table epilepsy : a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery," *Epilepsy research*, vol. 43, no. 3, pp. 179–191, 2001.

[14] M. Giulioni, E. Galassi, M. Zucchelli, and L. Volpi, "Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children," *Journal of Neurosurgery : Pediatrics*, vol. 102, no. 3, pp. 288–293, 2005.

[15] S. K. Lee, S. Y. Lee, K.-K. Kim, K.-S. Hong, D.-S. Lee, and C.-K. Chung, "Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy," *Annals of neurology*, vol. 58, no. 4, pp. 525–532, 2005.

[16] O. Colliot, S. B. Antel, V. B. Naessens, N. Bernasconi, and A. Bernasconi, "In Vivo Profiling of Focal Cortical Dysplasia on High-resolution MRI with Computational Models," *Epilepsia*, vol. 47, no. 1, pp. 134–142, 2006.

[17] P. Widdess-Walsh, B. Diehl, and I. Najm, "Neuroimaging of focal cortical dysplasia," *Journal of Neuroimaging*, vol. 16, no. 3, pp. 185–196, 2006.

[18] C. Yang, M. Kaveh, and B. Erickson, "Automated detection of Focal Cortical Dysplasia lesions on T1-weighted MRI using volume-based distributional features," in *Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on*. IEEE, 2011, pp. 865–870.

[19] O. Colliot, T. Mansi, N. Bernasconi, V. Naessens, D. Klironomos, and A. Bernasconi, "Segmentation of focal cortical dysplasia lesions on MRI using level set evolution," *Neuroimage*, vol. 32, no. 4, pp. 1621–1630, 2006.

[20] A. Bernasconi, S. B. Antel, D. L. Collins, N. Bernasconi, A. Olivier, F. Dubeau, G. B. Pike, F. Andermann, and D. L. Arnold, "Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy," *Annals of Neurology*, vol. 49, no. 6, pp. 770–775, 2001.

[21] A. Bernasconi, "Advanced MRI Analysis methods for detection of focal cortical dysplasia," *Epileptic Disorders*, vol. 5, pp. 81–84, 2003.

[22] J. Wagner, B. Weber, H. Urbach, C. E. Elger, and H.-J. Huppertz, "Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II," *Brain*, vol. 134, no. 10, pp. 2844–2854, 2011.

[23] J. P. Mugler and J. R. Brookeman, "Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE)," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 15, no. 1, pp. 152–157, 1990.

[24] J. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1271–1281, 2010.

[25] P. A. Bottomley, T. H. Foster, R. E. Argersinger, and L. M. Pfeifer, "A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1–100 MHz : dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age," *Medical physics*, vol. 11, no. 4, pp. 425–448, 1984.

[26] W. D. Rooney, G. Johnson, X. Li, E. R. Cohen, S.-g. Kim, K. Ugurbil, and C. S. Springer, "Magnetic Field and Tissue Dependencies of Human Brain Longitudinal ^1H_2O Relaxation in Vivo," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 318, pp. 308–318, 2007.

[27] H. Gudbjartsson and S. Patz, "The Rician distribution of noisy MRI data," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 34, no. 6, pp. 910–914, 1995.

[28] B. Belaroussi, J. Milles, S. Carme, Y. M. Zhu, and H. Benoit-Cattin, "Intensity non-uniformity correction in MRI : existing methods and their validation," *Medical Image Analysis*, vol. 10, no. 2, pp. 234–246, 2006.

[29] O. Acosta, P. Bourgeat, M. a. Zuluaga, J. Fripp, O. Salvado, and S. Ourselin, "Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps." *Medical image analysis*, vol. 13, no. 5, pp. 730–743, Oct. 2009.

[30] M. Ballester, Angel, A. Zisserman, and M. Brady, "Segmentation and measurement of brain structures in MRI including confidence bounds," *Convergence*, vol. 4, pp. 189–200, 2000.

[31] M. Á. González Ballester, A. P. Zisserman, and M. Brady, "Estimation of the partial volume effect in MRI," *Medical Image Analysis*, vol. 6, no. 4, pp. 389–405, 2002.

[32] J. P. Lerch, J. Pruessner, A. P. Zijdenbos, D. L. Collins, S. J. Teipel, H. Hampel, and A. C. Evans, "Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls," *Neurobiology of aging*, vol. 29, no. 1, pp. 23–30, 2008.

[33] K. Chapman, E. Wyllie, I. Najm, P. Ruggieri, W. Bingaman, J. Lüders, P. Kotagal, D. Lachhwani, D. Dinner, and H. Lüders, "Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 76, no. 5, pp. 710–713, 2005.

[34] J. Kassubek, H.-J. Huppertz, J. Spreer, and A. Schulze-Bonhage, "Detection and Localization of Focal Cortical Dysplasia by Voxel-based 3-D MRI Analysis," *Epilepsia*, vol. 43, no. 6, pp. 596–602, 2002.

[35] D. W. Kim, S. Kim, S.-H. Park, C.-K. Chung, and S. K. Lee, "Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia," *Seizure*, 2012.

[36] S.-J. Hong, H. Kim, D. Schrader, N. Bernasconi, B. C. Bernhardt, and A. Bernasconi, "Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy," *Neurology*, pp. 10–1212, 2014.

[37] A. C. Bastos, R. M. Comeau, F. Andermann, D. Melanson, F. Cendes, F. Dubeau, S. Fontaine, D. Tampieri, and A. Olivier, "Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions : curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging," *Annals of neurology*, vol. 46, no. 1, pp. 88–94, 1999.

[38] S. B. Antel, A. Bernasconi, N. Bernasconi, D. L. Collins, R. E. Kearney, R. Shinghal, and D. L. Arnold, "Computational models of MRI characteristics of focal

cortical dysplasia improve lesion detection," *Neuroimage*, vol. 17, no. 4, pp. 1755–1760, 2002.

[39] O. Colliot, N. Bernasconi, N. Khalili, S. Antel, V. Naessens, and A. Bernasconi, "Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia," *Neuroimage*, vol. 29, no. 1, pp. 162–171, 2006.

[40] S. M. Smith, "Fast robust automated brain extraction," *Human brain mapping*, vol. 17, no. 3, pp. 143–155, 2002.

[41] K. V. Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens, "Automated Model-Based Bias Field Correction of MR Images of the Brain," *October*, vol. 18, no. 10, pp. 885–896, 1999.

[42] N. J. Tustison, B. B. Avants, P. A. Cook, Y. Zheng, A. Egan, P. A. Yushkevich, and J. C. Gee, "N4ITK : improved N3 bias correction," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 29, no. 6, pp. 1310–1320, 2010.

[43] A. Zijdenbos, B. Dawant, and R. Margolin, "Intensity correction and its effect on measurement variability in the computer-aided analysis of MRI," in *Proc. 9th Int. Symp. Exhibition Computer Assisted Radiology (CAR)*, 1995, pp. 216–221.

[44] M. Tincher, C. Meyer, R. Gupta, and D. Williams, "Polynomial modeling and reduction of RF body coil spatial inhomogeneity in MRI," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 12, no. 2, pp. 361–365, 1993.

[45] G. J. Harris, P. E. Barta, L. W. Peng, S. Lee, P. D. Brettschneider, A. Shah, J. D. Henderer, T. E. Schlaepfer, and G. D. Pearlson, "MR volume segmentation of gray matter and white matter using manual thresholding : dependence on image brightness." *American journal of neuroradiology*, vol. 15, no. 2, pp. 225–230, 1994.

[46] J. G. Sled, A. P. Zijdenbos, and A. C. Evans, "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 17, no. 1, pp. 87–97, 1998.

[47] K. V. Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens, "Automated Model-Based Tissue Classification of MR Images of the Brain," *October*, vol. 18, no. 10, pp. 897–908, 1999.

[48] J. Ashburner and K. J. Friston, "Unified segmentation," *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, pp. 839–851, 2005.

[49] J. Tohka, A. Zijdenbos, and A. Evans, "Fast and Robust Parameter estimation for statistical partial volume model in MRI," *NeuroImage*, vol. 23, pp. 84–97, 2004.

[50] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens, "A Unifying Framework for Partial Volume Segmentation of Brain MR Images," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, pp. 105–119, 2003.

[51] O. Esteban, G. Wollny, S. Gorthi, M.-J. Ledesma-Carbayo, J.-P. Thiran, A. Santos *et al.*, "MBIS : Multivariate Bayesian Image Segmentation Tool," *arXiv preprint arXiv :1404.0600*, 2014.

[52] A. P. Dempster, N. M. Laird, and D. B. Rubin, "Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm," *Journal of the royal statistical society. Series B (methodological)*, pp. 1–38, 1977.

[53] J. Manjón, J. Tohka, and M. Robles, "Improved estimates of partial volume coefficients from noisy brain MRI using spatial context," *Neuroimage*, vol. 53, no. 2, pp. 480–490, 2010.

[54] J. West, J. Warntjes, and P. Lundberg, "Novel whole brain segmentation and volume estimation using quantitative MRI," *European radiology*, pp. 1–10, 2012.

[55] J. Warntjes, O. D. Leinhard, J. West, and P. Lundberg, "Rapid magnetic resonance quantification on the brain : Optimization for clinical usage," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 60, no. 2, pp. 320–329, 2008.

[56] W. J. Niessen, K. L. Vincken, J. Weickert, B. T. H. Romeny, and M. A. Viergever, "Multiscale segmentation of three-dimensional MR brain images," *International Journal of Computer Vision*, vol. 31, no. 2-3, pp. 185–202, 1999.

[57] J. Tohka, "Partial volume effect modeling for segmentation and tissue classification of brain magnetic resonance images : A review," *World journal of radiology*, vol. 6, no. 11, p. 855, 2014.

[58] H. S. Choi, D. R. Haynor, and Y. Kim, "Partial volume tissue classification of multichannel magnetic resonance images-a mixel model," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 10, no. 3, pp. 395–407, 1991.

[59] P. Santago, H. D. Gage, and S. Member, "Quantification of MR Brain Images by Mixture Density and Partial Volume Modeling," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 12, no. 3, pp. 566–574, 1993.

[60] P. Santago and D. H. Gage, "Statistical Models of Partial Volume Effect," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 4, pp. 1531–1540, 1995.

[61] J. Besag, "On the statistical analysis of dirty pictures," *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pp. 259–302, 1986.

[62] R. M. Brouwer, H. E. H. Pol, and H. G. Schnack, "Segmentation of MRI brain scans using non-uniform partial volume densities," *Neuroimage*, vol. 49, no. 1, pp. 467–477, 2010.

[63] D. Haynor and Y. Kim, "Multivariate tissue classification of mri images for 3-d volume reconstruction-a statistical approach," 1989.

[64] D. W. Shattuck, S. R. Sandor-leahy, K. A. Schaper, D. A. Rottenberg, and R. M. Leahy, "Magnetic Resonance Image Tissue Classification Using a Partial Volume Model," *NeuroImage*, vol. M, pp. 856–876, 2001.

[65] B. S. Khundrakpam, J. Tohka, A. C. Evans, B. D. C. Group *et al.*, "Prediction of Brain Maturity based on Cortical Thickness at Different Spatial Resolutions," *NeuroImage*, 2015.

[66] B. Fischl and A. M. Dale, "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 20, pp. 11 050–11 055, 2000.

[67] S. E. Jones, B. R. Buchbindern, and I. Aharon, "Three-Dimensional Mapping of Cortical Thickness Using Laplace's Equation," *Human Brain Mapping*, vol. 11, pp. 12–32, 2000.

[68] A. M. Dale, B. Fischl, and M. I. Sereno, "Cortical surface-based analysis : I. Segmentation and surface reconstruction," *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, pp. 179–194, 1999.

[69] B. Fischl, M. I. Sereno, and A. M. Dale, "Cortical surface-based analysis : II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system," *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, pp. 195–207, 1999.

[70] D. MacDonald, N. Kabani, D. Avis, and A. C. Evans, "Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI," *NeuroImage*, vol. 12, no. 3, pp. 340–356, 2000.

[71] J. S. Kim, V. Singh, J. K. Lee, J. Lerch, Y. Ad-Dab'bagh, D. MacDonald, J. M. Lee, S. I. Kim, and A. C. Evans, "Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification," *NeuroImage*, vol. 27, no. 1, pp. 210 – 221, 2005.

[72] P. Bourgeat, O. Acosta, M. Zuluaga, J. Fripp, O. Salvado, and S. Ourselin, "Improved cortical thickness measurement from MR images using partial volume estimation," in *Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on.* IEEE, 2008, pp. 205–208.

[73] S. R. Das, B. B. Avants, M. Grossman, and J. C. Gee, "Registration based cortical thickness measurement," *Neuroimage*, vol. 45, no. 3, pp. 867–879, 2009.

[74] C. Hutton, E. De Vita, J. Ashburner, R. Deichmann, and R. Turner, "Voxel-based cortical thickness measurements in MRI," *Neuroimage*, vol. 40, no. 4, pp. 1701–1710, 2008.

[75] I. Aganj, G. Sapiro, N. Parikshak, S. K. Madsen, and P. M. Thompson, "Measurement of cortical thickness from MRI by minimum line integrals on soft-classified tissue," *Human brain mapping*, vol. 30, no. 10, pp. 3188–3199, 2009.

[76] K. R. Rocha, A. J. Yezzi, and J. L. Prince, "A hybrid Eulerian-Lagrangian approach for thickness, correspondence, and gridding of annular tissues," *Image Processing, IEEE Transactions on*, vol. 16, no. 3, pp. 636–648, 2007.

[77] M. M. Galloway, "Texture analysis using gray level run lengths," *Computer graphics and image processing*, vol. 4, no. 2, pp. 172–179, 1975.

[78] P. Besson, F. Andermann, F. Dubeau, and A. Bernasconi, "Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus," *Brain*, vol. 131, no. 12, pp. 3246–3255, 2008.

Deuxième partie

Estimation de volume partiel

Chapitre 4

Bi-Exponential Magnetic Resonance Signal Model for Partial Volume Computation

Nous avons vu dans le chapitre 3 différentes stratégies pour résoudre le problème d'estimation de volume partiel. Dans la publication suivante, acceptée à la conférence internationale *Medical Image Computing and Computer Assisted Interventions (MICCAI) 2012*, nous proposons une nouvelle méthode d'estimation de la proportion de deux tissus dans un voxel qui s'inscrit dans le cadre des méthodes à deux étapes.

Cette méthode est très proche de la physique de l'acquisition car le signal est modélisé comme une fonction des paramètres d'acquisition et des propriétés magnétiques des tissus (T_1,T_2, densité protonique). L'idée est d'utiliser la connaissance que l'on a des paramètres d'acquisition. On montre que cette méthode a l'avantage d'être insensible aux inhomogénéites de champ en réception. En revanche, elle est contraignante au niveau de l'acquisition car elle requiert une correspondance spatiale anatomique parfaite des deux images pour comparer le signal voxel à voxel. Ces deux séquences successives doivent varier les paramètres d'acquisition afin d'obtenir deux types de contraste différents.

Ce papier peut être interprété comme une preuve de concept de cette méthode que nous avons appelée méthode bi-exponentielle et pose les bases théoriques de celles-ci. Elle est testée sur deux types de données. Un fantôme physique a été réalisé et des séquences en écho de spin successives ont été acquises. Aussi, un fantôme numérique de cerveau simulé avec deux séquences d'inversion récupération a été étudié. La conclusion du travail suggère que ce modèle est fiable pour l'estimation de la proportion de tissus et que son application sur des données réelles est actuellement uniquement envisageable à l'aide de la séquence MP2RAGE [1].

Abstract

Accurate quantification of small structures in magnetic resonance (MR) images is often limited by partial volume (PV) effects which arise when more than one tissue type

is present in a voxel. PV may be critical when dealing with changes in brain anatomy as the considered structures such as gray matter (GM) are of the similar size as the MR spatial resolution. To overcome the limitations imposed by PV effects and achieve subvoxel accuracy different methods have been proposed. Here, we describe a method to compute PV by modeling the MR signal with a biexponential linear combination representing the contribution of at most two tissues in each voxel. In a first step, we estimated the parameters (T_1, T_2 and Proton Density) per tissue. Then, based on the bi-exponential formulation one can retrieve fractional contents by solving a linear system of two equations with two unknowns, namely tissue magnetizations. Preliminary tests were conducted on images acquired on a specially designed physical phantom for the study of PV effects. Further, the model was tested on BrainWeb simulated brain images to estimate GM and white matter (WM) PV effects. Root Mean Squared Error was computed between the BrainWeb ground truth and the obtained GM and WM PV maps. The proposed method outperformed traditionally used methods by 33% and 34% in GM and WM, respectively.

4.1 Introduction

Magnetic resonance (MR) imaging is a non-invasive imaging modality allowing to detect changes in anatomy and is helpful in diagnosis of several diseases. It is particularly used in brain anatomy as it provides a high-resolution image of the intra cranial structures. Nevertheless, several artifacts arise during the acquisition such as partial volume effects (PVE), bias field and noise that may hamper tissue quantification. PVE may become critical when dealing with small structures like brain cortex where subtle differences in cortical thickness or volume can occur in presence of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease [2] or focal cortical dysplasia [3], and may yield to significant errors if not taken into account [4, 5, 6].

Standard approaches use tissues means and variances within maximum a posteriori classification framework to fit multiple gaussians modeling pure or even mixture of tissues onto the histogram [6, 7, 8, 9, 10]. The percentage of each tissue present in each voxel is thus a fractional content of each tissue type modeled by the statistical distributions of pure tissue and mixture voxels in the image.

Other approaches made use of two acquisitions and model the signal intensity of a voxel by two linear combinations of three mean pure tissue values, gray matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) [11, 12]. However, the mean values estimated in the two images were not computed locally which make the method sensitive to radiofrequency (RF) inhomogeneities. As the authors stated in the paper, "the assumption that a pure tissue will give a constant signal response is a simplification in practice, particularly as field strengths effects can produce position dependent sensitivty" [11].

Here, we describe a model which stands on the physical properties of the signal of the acquisition, namely T_1 and T_2 relaxation time constants and proton density (PD) of the tissues and the parameters of acquisition TE (Echo Time) and TR (Repetition

Time) (and TI -Inversion Time- for inversion recovery -IR- sequences). By using two co-registered images that nowadays may be obtained in a single acquisition such as in the new Fluid Attenuated and White matter Suppression (FLAWS) sequence [13], based on the MP2RAGE [1] technique, a bi-exponential model for MR signal is introduced. This model allows to retrieve the amount of GM, WM and CSF in each voxel of a presegmented intra cranial volume (ICV). We show how this problem leads to a linear system of two equations with two unknowns.

A direct and independent computation of GM/WM and GM/CSF fractional content maps is performed without assumptions about statistical properties of tissue values. This computationally inexpensive method is also robust to RF inhomogeneities as the signal intensities of a voxel in both images are identically biased.

4.2 Methods

4.2.1 Bi-Exponential Model for MR Signal

We modeled the MR signal with a linear combination of mono-exponentials with weighting as unknowns and representing the magnetizations of the two tissues considered in a voxel. Let's first consider the Spin Echo (SE) signal function for a single tissue as

$$s(\vec{x}, \vec{\Phi}_{SE}, \vec{T}) = M_0 e^{-\frac{TE}{T_2}} (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) \tag{4.1}$$

where $\vec{x} = \{x, y, z\}$, $\vec{\Phi}_{SE} = \{TE, TR\}$, $\vec{T} = \{M_0, T_1, T_2\}$ describe respectively the voxel position, the sequence parameters and tissue properties. M_0 is the steady-state longitudinal magnetization and T_1, T_2 are respectively the longitudinal and transversal magnetization time constants. If we now consider two magnetic contributions from two different tissues α and β in a single voxel $\vec{x}$, the acquired signal is written as

$$s(\vec{x}, \vec{\Phi}_{SE}, \vec{T}_\alpha, \vec{T}_\beta) = M_{0\alpha} e^{-\frac{TE}{T_{2\alpha}}} (1 - e^{-\frac{TR}{T_{1\alpha}}}) + M_{0\beta} e^{-\frac{TE}{T_{2\beta}}} (1 - e^{-\frac{TR}{T_{1\beta}}}) \tag{4.2}$$

Here, for a given voxel, $M_{0\alpha}$ and $M_{0\beta}$ are two unkwnowns and T_1 and T_2 are either known [14] or experimentally estimated. Thus, two acquisitions with different TE and TR result in a voxel-wise two equation system :

$$(S_{SE}) \Longleftrightarrow \begin{cases} s_1(\vec{x}) = s(\vec{x}, \vec{\Phi}_{SE_1}, \vec{T}_\alpha, \vec{T}_\beta) & = k_{1\alpha} M_{0\alpha}(\vec{x}) + k_{1\beta} M_{0\beta}(\vec{x}) \\ s_2(\vec{x}) = s(\vec{x}, \vec{\Phi}_{SE_2}, \vec{T}_\alpha, \vec{T}_\beta) & = k_{2\alpha} M_{0\alpha}(\vec{x}) + k_{2\beta} M_{0\beta}(\vec{x}) \end{cases}$$

with $k_{i,j} = e^{-\frac{TE_i}{T_{2j}}} (1 - e^{-\frac{TR_i}{T_{1j}}})$ where $i = \{1, 2\}$ denotes the acquisition number and $j = \{\alpha, \beta\}$ stands for the tissue. $k_{1\alpha}$, $k_{1\beta}$, $k_{2\alpha}$ and $k_{2\beta}$ are constant values across the image. The solution is :

$$(S_{SE}) \Longleftrightarrow \begin{cases} M_{0\alpha}(\vec{x}) & = \dfrac{k_{2\beta} s_1(\vec{x}) - k_{1\beta} s_2(\vec{x})}{k_{2\beta} k_{1\alpha} - k_{2\alpha} k_{1\beta}} \\ \\ M_{0\beta}(\vec{x}) & = \dfrac{k_{1\alpha} s_2(\vec{x}) - k_{2\alpha} s_1(\vec{x})}{k_{2\beta} k_{1\alpha} - k_{2\alpha} k_{1\beta}} \end{cases}$$

This can also be done with an IR sequence of parameters $\vec{\Phi}_{IR} = \{TR, TE, TI\}$. In this case, although the signal s is slightly different as shown in eq. (4.3), the bi-exponential model can still be solved as the SE system. Only $k_{1\alpha}$, $k_{1\beta}$, $k_{2\alpha}$ and $k_{2\beta}$ are different.

$$s(\vec{x}, \vec{\Phi}_{IR}, \vec{T}) = M_0 e^{-\frac{TE}{T_2}} \left(1 - e^{-\frac{TI}{T_1}}(2 - 2e^{-\frac{(TR-\frac{TE}{2})}{T_1}} + e^{-\frac{TR}{T_1}})\right) \tag{4.3}$$

4.2.2 Estimation of the tissue parameters

Although brain tissue parameters are currently well known [14] a large inter-indvidual variability may exist and they may need to be consequently estimated. This subsection explains how these information can be retrieved from a pair of acquisitions.

4.2.2.1 Proton Density

To measure the proton density (PD) of a tissue relatively to another tissue, one can acquire a sequence with an infinite TR, or at least 5 times the T_1 of the considered tissues. Then the ratio $\frac{S_{GM}}{S_{WM}}$ (where S_{GM} is the signal of a pure GM tissue) should give the same result as $\frac{PD_{GM}}{PD_{WM}}$.

4.2.2.2 T_1

T_1 measurement of a tissue α was made by finding the solution of $g(T_1) = \frac{k_{1\alpha}}{k_{2\alpha}} - \frac{\mu_{1\alpha}}{\mu_{2\alpha}} = 0$ where $\mu_{i\alpha} = \frac{1}{|\Omega_\alpha|}\sum_{\Omega_\alpha} S_i, i = \{1, 2\}$ is the mean of tissue α in the ith contrast image and Ω_α stands for the domain of pure tissue α.

4.2.3 Fractional content calculation

Signal magnitude M_0 must be positive and hence negative values are first set to zero. The preserved M_0 values are subsequently divided by the PD to compensate the lower water concentration in these tissues, the fractional content is eventually computed as :

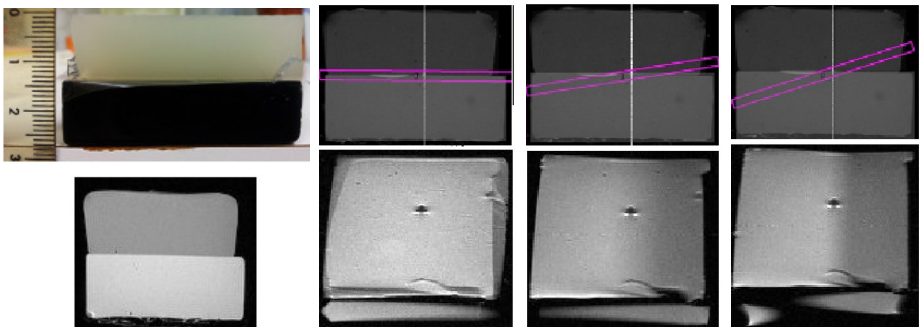
$$f_{\alpha/\beta}(\vec{x}) = \frac{M_{0\alpha}(\vec{x})}{M_{0\alpha}(\vec{x}) + M_{0\beta}(\vec{x})} = \frac{k_{2\beta}s_1(\vec{x}) - k_{1\beta}s_2(\vec{x})}{s_1(\vec{x})(k_{2\beta} - k_{2\alpha}) - s_2(\vec{x})(k_{1\beta} - k_{1\alpha})}$$

$f_{\alpha/\beta}(\vec{x})$ thereby represents the percentage of tissue α within the voxel $\vec{x}$ and it ranges between zero and one. This value is only valid $\forall \vec{x} \in \Omega_\alpha \cup \Omega_\beta$.

The method computes the fractional content at both boundaries of the GM, namely GM/WM and GM/CSF. To combine the two models, $f_{GM/WM}$ values are computed at the intersection of dilated GM and WM ground truth binary masks (radius 1). The aim of the study is to show the accuracy of the bi-exponential model, thus no segmentation step was included in our work. Likewise on the GM/CSF boundary yielding the $f_{GM/CSF}$ values. Otherwise, the fractional content in the remaining GM is computed as $max(f_{GM/CSF}, f_{GM/WM})$.

4.3 Experiments

4.3.1 Physical Phantom



(a) DoubleLayer phantom (b) $\theta_0 = 0°$ (c) $\theta_2 = 10°$ (d) $\theta_4 = 20°$

FIGURE 4.1 – DoubleLayer physical phantom. (a) Picture (*top*) and SE imaging (*bottom*) of the phantom. India ink was added to the GM solution to visually differentiate the two gels. (b,c,d) Acquisition protocol to control partial volume effects. *Top* the tilt, *bottom* the resulting images for different inclination angles (SE, $TR/TE = 800/10ms$, slice thickness $e = 4mm$, FOV $= 8cm * 6cm$, matrix $= 128px \times 128px$).

The method was tested on a physical phantom composed of two gel-layers simulating respectively GM and WM tissue relaxation properties. The gels were made by a combination of gadolinium chelate and distilled water (eq. (4.4)). R_1 and C_{gado} are respectively the relaxivity and the concentration of the contrast agent.

$$T_1 = \frac{1}{\frac{1}{T_{1,water}} + R_1 C_{gado}} \tag{4.4}$$

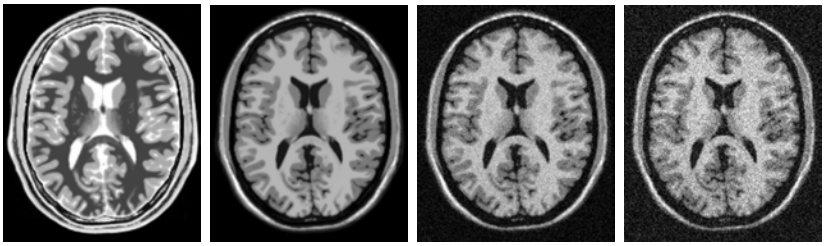
Then, agar (2.5%) was added to the solution and warmed up. While cooling down, the solution jellifies. T_2 was fixed as the concentration of agar was the same for the two gels. Thus, a DoubleLayer phantom simulating a flat GM/WM interface was obtained by varying the concentration of gadolinium chelate in the two solutions. The T_1 obtained at 4.7 Tesla (T) were 903ms for WM and 1130ms for GM (see Fig. 4.1(a) *bottom*). These values are close to the values of brain WM and GM at 3T. Two microtubes as shown in the bottom of Fig. 4.1(b,c,d) are always present next to the DoubleLayer as a T_1 reference.

SE images with different acquisition parameters were obtained on a Bruker Biospec 4.7T scanner (Bruker Biospin, Rheinstetten, Germany). In order to vary the partial volumed zone (PVZ), a first 4mm thick slice was acquired in the middle of the GM/WM interface (Fig. 4.1(b)). Then, the acquisition was incrementally rotated by a 5° angle, progressively reducing the PVZ with θ, the inclination angle. Each position was acquired twice, the first image with parameters $TR_1/TE_1 = 800/10ms$ and the second image

with $TR_2/TE_2 = 3600/10ms$. These parameters were optimized by running Monte Carlo simulations and minimising the error on fractional contents for two tissues.

The actual size d of the PVZ has a theoretical value of $d = \frac{e}{tan(\theta)}$ where e denotes the slice thickness. Then, the PVZ was measured using the resulting GM fractional content map where the values range from zero in the WM to one in the GM as we move from left to right within the image. By denoting n the number of pixels in the slope (*i.e.* $f_{GM/WM} \in]0,1[$) and r_x (0.625mm) the resolution in the x direction, $d_{exp} = nr_x$ gives an experimental value of d. In that way, the fractional content error was estimated.

4.3.2 Simulated MR data



(a) (b) (c) (d)

FIGURE 4.2 – BrainWeb simulated images. (a,b) No noise and no RF inhomogeneties : example of the two contrasts obtained by simulating the two acquisitions in a typical FLAWS sequence. Next figures show contrast number 2 with 5% of noise, 20% of bias field (c) and 9% of noise, 40% of bias field (d).

We computed the GM and WM fractional content maps for different pairs of noise and field inhomogeneities. Then the Root Mean Squared Error (RMSE) was calculated between our maps and the BrainWeb Fuzzy maps for all the experiments. We used the BrainWeb Simulator [15] to build a database of FLAWS-like pairs of IR sequences such as those appearing in Fig. 4.2 (a,b). Each couple of simulated images was made using the following set of parameters : $TI_1/TR_1/TE_1 = 250/4000/2.3ms$, $TI_2/TR_2/TE_2 = 900/1900/1.6ms$ and flip angle $\alpha = 90°$ for both images. The choice of the parameters was based on the ones provided by the the original FLAWS paper [13]. The method was tested using 0, 3, 5, 7 and 9% as noise values and 0, 20 and 40 % as bias field values. The simulated data were not consistant with T_1 and PD parameters indicated on the website [1] so we recomputed them all as section 4.2.2 describes. We found that the estimated parameters were sligthly different from the ones provided by BrainWeb. While a $\frac{PD_{GM}}{PD_{WM}}$ ratio of 1.04 is given, we estimated it at 1.12. $\frac{PD_{GM}}{PD_{CSF}}$ and $\frac{PD_{WM}}{PD_{CSF}}$ were also different. The T_1 we obtained were $T_{1GM}/T_{1WM}/T_{1CSF} = 980/556/2947ms$ instead of $833/500/2569ms$.

1. http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/

4.4 Results

4.4.1 Physical phantom

An example of a bi-exponential response for a voxel shared between GM and WM is shown on Fig. 4.3, this response is clearly different from a pure GM or WM voxel. Fractional content maps are shown in Fig. 4.4(a,b,c,d) and must be related to Fig. 4.1. As it was expected, the greater θ, the smaller the PVZ. Table shown in Fig. 4.4(e) summarizes these results and shows very good agreement between our measurements and the results from our model. Profiles for the different angles are plotted on Fig. 4.4(f). The lines intersect in the location $x = x_0 = 70$ and the fractional content is equal to 0.47, this value is defined by the acquisistion parameters of the first slice ($\theta_0 = 0°$).

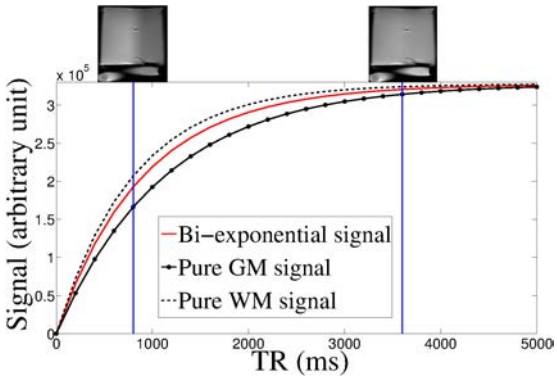


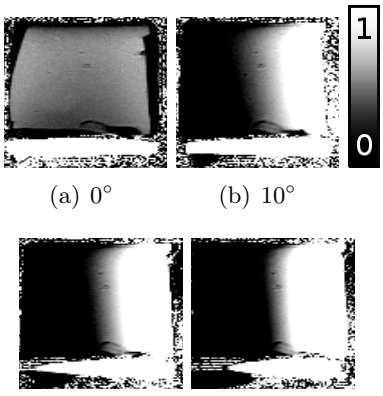
FIGURE 4.3 – Graphs of the bi-exponential signal compared to pure GM and WM tissues in a voxel where $f_{GM/WM} = 0.35$. The vertical lines refer to TR_1 and TR_2.

4.4.2 BrainWeb MRI Data

GM fractional content maps are shown in Fig. 4.5, the images show a strong robustness to RF inhomogeneities. As depicted on Fig. 4.6, our method shows a better RMSE between fractional content maps and BrainWeb references compared to the results reported by Shattuck [6], for instance Maximum A Posteriori (MAP) and Maximum Likelihood (ML). These results indicate that our method is more robust to field inhomogeneities than standard methods. The increase of the RMSE is only due to the increased noise.

4.5 Conclusion

We proposed a fast method to accurately estimate fractional content of tissues using a bi-exponential model. It is intrinsically robust to RF inhomogeneities and outperforms already existing and time-consuming approaches. Future work includes evaluation with thicker slices in a physical phantom and on actual T_1-weighted and

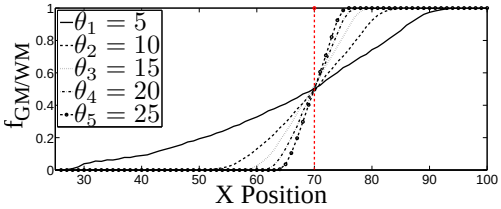


(a) 0° (b) 10°

(c) 15° (d) 20°

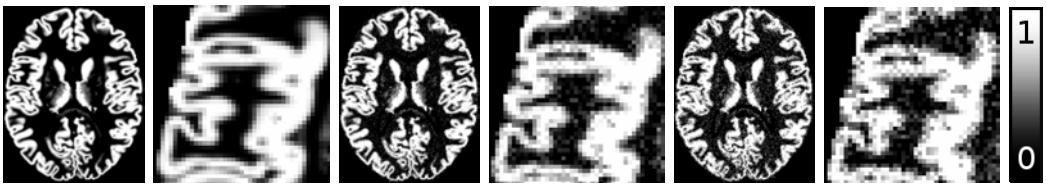
$\theta(°)$	5	10	15	20	25
d (mm)	45.72	22.69	14.92	10.99	8.58
d_{exp} (mm)	44.38	23.75	15.00	11.25	8.13
$d - d_{exp}$ (mm)	1.35	1.06	0.07	0.26	0.45
$d - d_{exp}$ (px)	>2	>1	<1	<1	<1

(e)



(f)

FIGURE 4.4 – (a,b,c,d) GM fractional content maps on the phantom for four angles. (e) Theoretical and experimental sizes of the PVZ for five angles. (f) Profile of the GM fractional content maps along a few WM-GM lines on the phantom. As expected, all the curves intersect at the same location : the center of rotation of the successive slices.



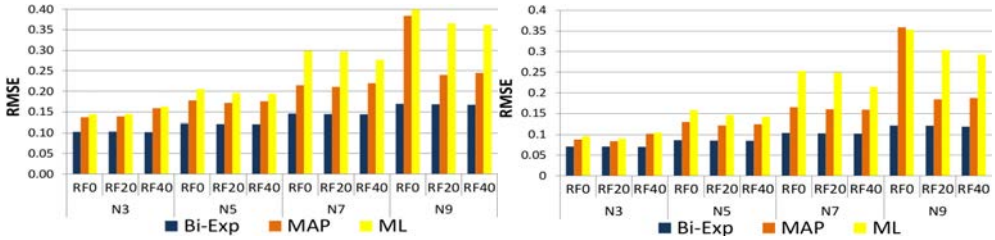
(a) (b) (c) (d) (e) (f)

FIGURE 4.5 – GM fractional content maps on the BrainWeb phantom. Experiments with 0% noise and 0% RF (a,b), 5% noise and 20% RF (c,d), 9% noise and 40% RF (e,f).

T_2-weighted images as provided by a standard clinical protocol.

Acknowledgement. This work is partially funded by the "Région Bretagne".

Nous avons présenté dans ce papier une idée simple pour déterminer la proportion de substance grise dans le cadre d'une acquisition double. Le modèle bi-exponentiel modélise le signal d'un voxel de volume partiel avec les paramètres d'acquisition et les propriétés magnétiques des tissus cérébraux (voir Figure 4.7). En ce sens, ce modèle est proche de la physique IRM et établit un lien fort entre l'acquisition d'une part et le traitement de l'image d'autre part. La contrainte d'obtention d'images co-recalées à l'acquisition, de contrastes différents, est lourde mais la séquence MP2RAGE peut répondre simplement à cette problématique.



(a) GM (b) WM

FIGURE 4.6 – RMSE obtained on the BrainWeb database for GM and WM, Shattuck results are included for comparison. N and RF stand for the percentage of noise and field inhomogeneities. Our method is robust to RF inhomogeneities as we can observe plateaux when RF increases.

Bibliography

[1] J. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1271–1281, 2010.

[2] O. Acosta, P. Bourgeat, M. a. Zuluaga, J. Fripp, O. Salvado, and S. Ourselin, "Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps." *Medical image analysis*, vol. 13, no. 5, pp. 730–743, Oct. 2009.

[3] C. Yang, M. Kaveh, and B. Erickson, "Automated detection of Focal Cortical Dysplasia lesions on T1-weighted MRI using volume-based distributional features," in *Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on.* IEEE, 2011, pp. 865–870.

[4] M. Á. González Ballester, A. P. Zisserman, and M. Brady, "Estimation of the partial volume effect in MRI," *Medical Image Analysis*, vol. 6, no. 4, pp. 389–405, 2002.

[5] K. V. Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens, "Automated Model-Based Tissue Classification of MR Images of the Brain," *October*, vol. 18, no. 10, pp. 897–908, 1999.

[6] D. W. Shattuck, S. R. Sandor-leahy, K. A. Schaper, D. A. Rottenberg, and R. M. Leahy, "Magnetic Resonance Image Tissue Classification Using a Partial Volume Model," *NeuroImage*, vol. M, pp. 856–876, 2001.

[7] M. B. Cuadra, L. Cammoun, T. Butz, O. Cuisenaire, J.-p. Thiran, and S. Member, "Comparison and Validation of Tissue Modelization and Statistical Classification Methods in T1-Weighted MR Brain Images," *Distribution*, vol. 24, no. 12, pp. 1548–1565, 2005.

[8] P. Santago and D. H. Gage, "Statistical Models of Partial Volume Effect," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 4, pp. 1531–1540, 1995.

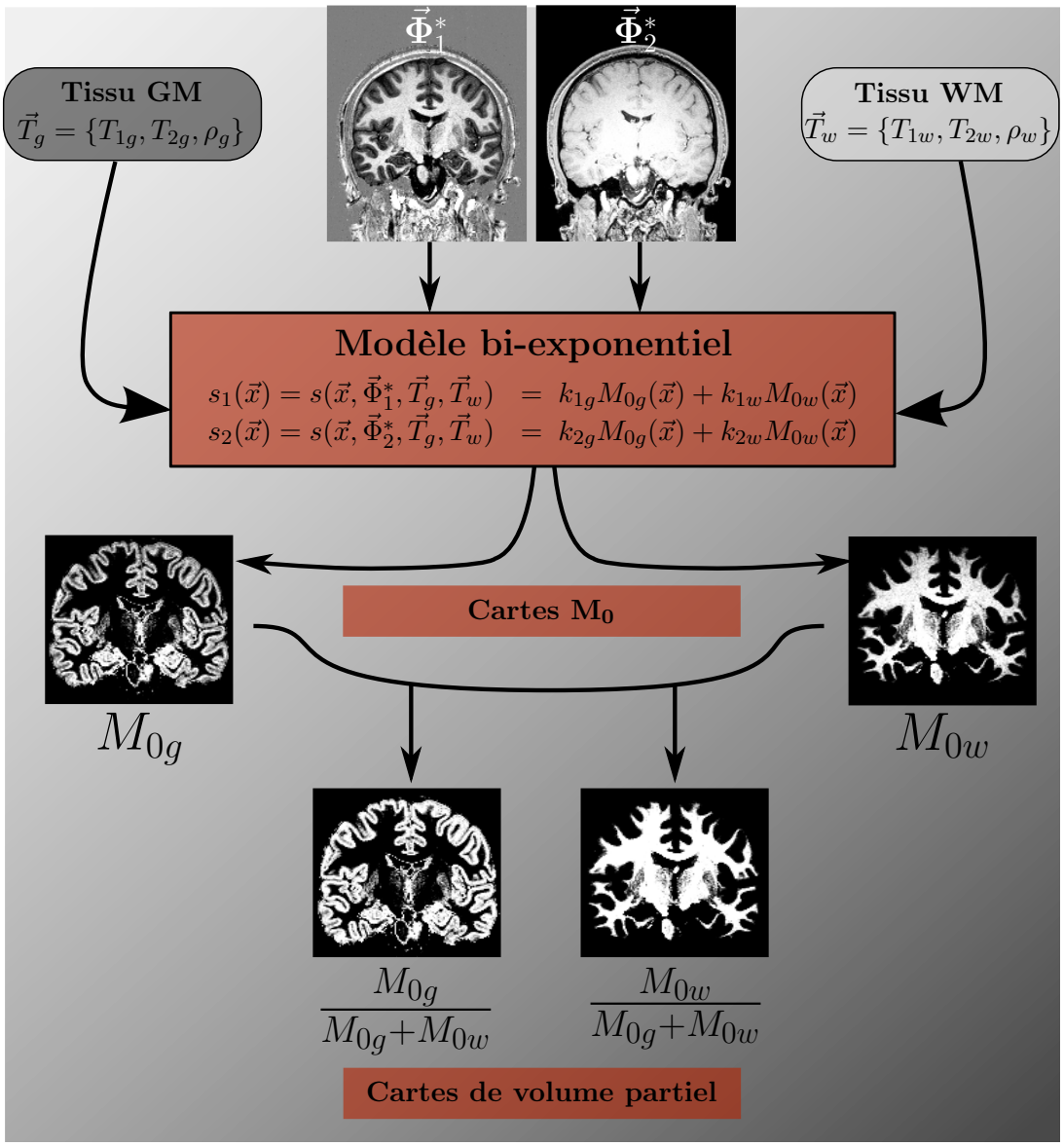


FIGURE 4.7 – Schéma explicatif du modèle bi-exponentiel pour l'étude des effets de volume partiel à la frontière GM/WM. Deux séquences de paramètres d'acquisition optimisés $\vec{\Phi}_1^*$ et $\vec{\Phi}_2^*$ recalés permettent la résolution du système linéaire voxel par voxel. Les cartes M_0 permettent l'estimation de volume partiel.

[9] J. Tohka, A. Zijdenbos, and A. Evans, "Fast and Robust Parameter estimation for statistical partial volume model in MRI," *NeuroImage*, vol. 23, pp. 84–97, 2004.

[10] S. Bricq, C. Collet, and J. Armspach, "Unifying framework for multimodal brain MRI segmentation based on Hidden Markov Chains," *Medical Image Analysis*, vol. 12, no. 6, pp. 639 – 652, 2008, special issue on information processing in

Medical Imaging 2007.

[11] N. A. Thacker, A. Jackson, X. P. Zhu, and K. L. Li, "Accuracy of Tissue Volume Estimation in NMR Images," in *MIUA Leeds UK*, 1998.

[12] H. Rusinek, M. De Leon, A. George, L. Stylopoulos, R. Chandra, G. Smith, T. Rand, M. Mourino, and H. Kowalski, "Alzheimer disease : measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging." *Radiology*, vol. 178, no. 1, pp. 109–114, 1991.

[13] M. Tanner, G. Gambarota, T. Kober, G. Krueger, D. Erritzoe, J. P. Marques, and R. Newbould, "Fluid and white matter suppression with the MP2RAGE sequence," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2011.

[14] W. D. Rooney, G. Johnson, X. Li, E. R. Cohen, S.-g. Kim, K. Ugurbil, and C. S. Springer, "Magnetic Field and Tissue Dependencies of Human Brain Longitudinal ^1H_2O Relaxation in Vivo," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 318, pp. 308–318, 2007.

[15] C. H. A. Cocosco, V. A. K. Ollokian, R. E. M. I. K. K. Wan, G. B. R. P. Ike, and A. L. A. N. C. E. Vans, "BrainWeb : Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database," *Computer*, vol. 2359, no. 3, p. 2359, 1996.

Chapitre 5

MP2RAGE

5.1 Introduction

La séquence MP2RAGE [1] a été proposée en 2010. Dans leur article, les auteurs partent d'un ensemble de constats pour justifier le développement de cette nouvelle séquence. Premièrement, ils ont identifié que la séquence devenue incontournable pour ses propriétés de contraste entre tissus en imagerie IRM structurelle pondérée T_1 est la séquence MPRAGE [2]. Deuxièmement, l'arrivée de machines IRM à haut champ magnétique ($\geq$ 3T) accentue les problèmes dus aux inhomogénéités de champ radio-fréquence dans les images (voir Figure 5.3). Non seulement, cela rend l'interprétation des images par les radiologues plus complexe mais cet artefact devient également plus difficile à réduire avec les outils existants de traitement d'image. Enfin, l'amélioration de la puissance de calcul des ordinateurs et le recours accru à la détection assistée par ordinateur conduit à des études avec des bases de données plus larges et donc à davantage de procédures automatisées. Limiter les étapes de post-traitement grâce à l'acquisition de données de meilleure qualité réduit la difficulté de la tâche qui doit être automatisée.

C'est dans ce contexte et dans l'optique de résoudre ces problèmes que Marques *et al.* ont développé MP2RAGE. Leur objectif est d'obtenir une image structurelle pondérée en T_1 de haute résolution spatiale (environ 1 mm^3) avec un meilleur contraste entre les tissus mous, une insensibilité aux inhomogénéités de champ en réception (B_1^-) ainsi que l'obtention d'une carte de T_1. L'ensemble de ces caractéristiques est présenté comme facilitant le travail des méthodes de segmentation cérébrale.

5.2 Séquence

Pour annuler les effets liés au champ B_1^-, les auteurs ont décidé d'adopter une stratégie proposée auparavant par Van de Moortele *et al.* [3] qui suggère l'acquisition d'une paire d'images (naturellement co-recalées) dans une même séquence dans un schéma d'acquisitions entrelacées. Cette double acquisition offre la possibilité de combiner ces deux images sous la forme d'un rapport pour éliminer des termes communs aux deux acquisitions telles que $|B_1^-|$ ou $e^{-TE/T2^*}$ qui sont à l'origine d'artefacts. La première image,

le numérateur de ce rapport, consiste en une séquence MPRAGE 3D classique alors que la seconde image, le dénominateur, est un bloc d'écho de gradient 3D rapide pondéré en densité de protons. L'avantage de ce ratio est d'éliminer les inhomogénéités de champ en réception (B_1^-) tout en préservant le contraste GM/WM de la séquence MPRAGE. Malgré une augmentation du temps d'acquisition et une légère baisse du signal sur bruit dans l'image résultante de ce rapport, les auteurs considèrent que l'avantage d'obtenir une image insensible en B_1^- pour des applications à très haut champ compense largement ces défauts.

MP2RAGE reprend ce schéma en proposant une inversion adiabatique de l'aimantation suivie de deux blocs d'écho de gradient avec des angles de bascule α_1 et α_2 différents (cf. Figure 5.1). Soient S_1 et S_2 les images acquises après le temps d'inversion TI_1 et TI_2 respectivement. Les signaux s_1 et s_2 composant les images S_1 et S_2 sont décrits dans l'annexe de [1] et prennent la forme suivante :

$$s_1 = B_1^- e^{-\frac{TE}{T_2^*}} M_0 \sin(\alpha_1) \quad \left[\left(\frac{-\text{eff} \cdot m_{z,ss}}{M_0} EA + (1 - EA) \right) (\cos(\alpha_1) E1)^{\frac{n}{2}-1} + (1 - E1) \frac{1 - (\cos(\alpha_1) E1)^{\frac{n}{2}-1}}{1 - \cos(\alpha_1) E1} \right] \tag{5.1}$$

$$s_2 = B_1^- e^{-\frac{TE}{T_2^*}} M_0 \sin(\alpha_2) \left[\frac{\frac{m_{z,ss}}{M_0} - (1 - EC)}{EC(\cos(\alpha_2) E1)^{\frac{n}{2}}} - (1 - E1) \frac{(\cos(\alpha_2) E1)^{\frac{-n}{2}-1}}{1 - \cos(\alpha_2) E1} \right] \tag{5.2}$$

avec les notations suivantes : $E1 = e^{-\frac{TR}{T_1}}$, $EA = e^{-\frac{TA}{T_1}}$, $EA = e^{-\frac{TB}{T_1}}$ et $EC = e^{-\frac{TC}{T_1}}$ où TA, TB et TC sont respectivement les temps de repousse avant le premier bloc, entre les deux blocs et après le second bloc d'échos de gradient. Enfin, eff est l'efficacité de l'inversion adiabatique et $m_{z,ss}$ est l'aimantation longitudinale à l'équilibre dont l'expression est donnée dans l'annexe de [1].

Pour éliminer les inhomogénéités de signal, Marques *et al.* proposent la combinaison suivante de ces deux images plutôt qu'un simple rapport :

$$U = \frac{Re(S_1^* S_2)}{|S_1^2| + |S_2^2|} \tag{5.3}$$

Cette combinaison possède l'avantage de contraindre les valeurs de l'image U dans l'intervalle $[-0.5, 0.5]$. Elle a été préférée au rapport d'images [3] de type $\frac{S_1}{S_2}$ qui aurait aussi éliminé les termes d'inhomogénéité de champ magnétique mais pour lequel le résultat diverge quand $S_2 \to 0$. Avec l'équation (5.3), il n'existe qu'un seul point de singularité ($S_1 = S_2 = 0$) qui reste néanmoins dans l'intervalle $[-0.5, 0.5]$. Ces points de singularité apparaissent en fait dans des zones ou les deux images ont un signal faible voire nul, c'est-à-dire dans le fond de l'image, dans l'air. La Figure 5.3(c) montre un exemple d'image combinée MP2RAGE obtenue à 3T pour lequel le bruit dans le fond présente un aspect "poivre et sel". La combinaison suivant la formule (5.3) ainsi que l'optimisation des paramètres de séquence ont permis de tirer le meilleur des deux

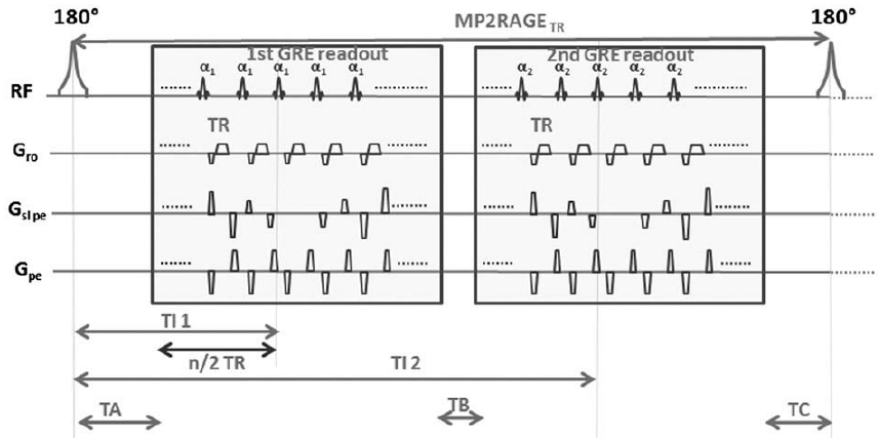


FIGURE 5.1 – Diagramme de séquence MP2RAGE, extrait de [1]. Les deux inversions sont effectuées après les temps TI_1 et TI_2. $MP2RAGE_{TR}$ est le temps entre deux impulsions RF de 180°.

images et d'offrir un très bon contraste entre les tissus cérébraux comme le montre la Figure 5.2. En effet, les deux images S_1 et S_2 isolées sont à la fois sensibles en $|B_1^-|$ et sont limitées en contraste entre les tissus, c'est particulièrement le cas de S_2 qui présente des caractéristiques similaires aux images pondérées en densité de protons.

Au calcul d'une image combinée ayant des propriétés de traitement d'image intéressantes, il faut ajouter l'estimation d'une carte de T_1. Les signaux mesurés dans S_1 et S_2 sont comparés à des signaux simulés dans une table de correspondance à laquelle est associée une valeur de T_1. Un exemple de cartographie T_1 est montré dans le chapitre suivant, figure 6.1.

5.3 Reconstruction du signal signé

Comme le montre la Figure 5.2, le signal S_1 peut être négatif pour des tissus à longs T_1 car l'aimantation est basculée à 180° en début de séquence, ce qui n'est pas le cas de S_2. Or nous avons uniquement accès aux images $|S_1|$, $|S_2|$ et U qui sont codées sur 12 bits et dont les valeurs sont dans l'intervalle $[0, 4095]$.

Les techniques de *Phase-sensitive inversion recovery (PSIR)* consistent à restituer la polarité du signal associée à son module. Cette étape permet de tirer profit de la dynamique de signal double permise par l'inversion RF 180° et offre un meilleur contraste GM/WM [4]. C'est une étape critique et essentielle pour l'estimation de volume partiel puisqu'il apparaît que des lignes de pixel noir (faible signal) se forment dans l'image $|S_1|$ à la frontière GM/WM. Ces lignes de "zéros" indiquent que le temps d'inversion TI_1 est tel que les tissus GM et CSF ont un signal négatif et la WM a un signal positif. Restituer la polarité du signal permet de lever l'ambiguïté sur le fait qu'un signal de module faible $|s|$ provient de la valeur réelle $-s$ ou $+s$.

Plusieurs stratégies souvent complexes, à l'acquisition [4], à la reconstruction [5, 6]

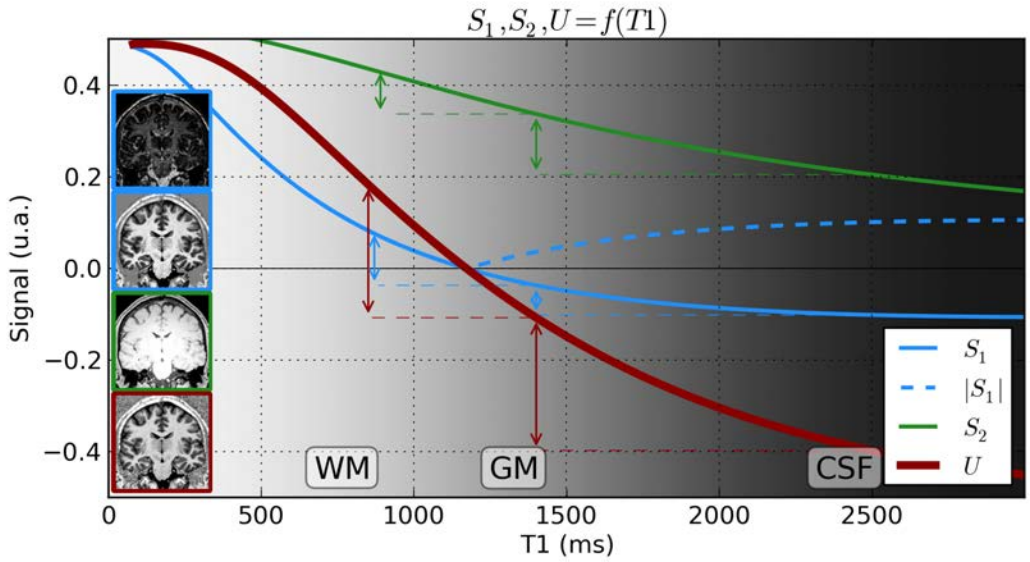


FIGURE 5.2 – Simulation du signal obtenu avec MP2RAGE en fonction du temps de relaxation T_1. Des valeurs de T_1 indicatives des tissus cérébraux à 3T sont annotées. Les contrastes GM/WM et GM/CSF sont indiqués pour chacune des images par des flèches verticales. Sur la gauche, de haut en bas, sont montrés des exemples d'images $|S_1|$, S_1, S_2 et U.

ou en traitement d'image [7], ont été conçues pour restituer le signe du signal dans le cadre de séquences d'inversion récupération.

Dans l'optique de l'application du modèle bi-exponentiel (4.2) avec les données MP2RAGE, il est également nécessaire de reconstruire le signal S_1 de l'image de module $|S_1|$. Avec MP2RAGE, nous proposons une solution simple à ce problème en faisant des hypothèses simplificatrices réalistes sur les signaux de S_1 et S_2. L'information de signe est en réalité contenue dans l'image U. En effet, on peut faire l'hypothèse que les signaux de S_2 ont tous recouvré un signal positif après un temps d'inversion TI_2 suffisamment long. Ainsi le numérateur du rapport dans l'équation (5.3) porte l'information de signe de S_1 et le dénominateur est toujours positif. En conséquence, le signe de U est un bon estimateur du signe associé à $|S_1|$.

Le signe de U est obtenu en transformant l'intervalle du signal de l'image obtenue $[0, 4095]$ en l'intervalle natif $[-0.5, 0.5]$ dans lequel sont contenues les valeurs de l'équation (5.3). Dès lors la reconstruction de l'image S_1 signée est réalisée par inversion de l'équation (5.3) :

$$S_1 = U(|S_1|^2 + |S_2|^2) \tag{5.4}$$

Cette nouvelle image préserve la dynamique réelle du signal et permet l'interpolation de voxels de volume partiel GM/WM sans ambiguïté. Un exemple de reconstruction est montré dans le chapitre suivant en Figure 6.1.

5.4 Influence de l'intensité du champ magnétique B_0

Pour montrer l'influence de l'intensité du champ magnétique B_0 en IRM et l'intérêt de la séquence MP2RAGE, nous avons comparé au hasard un sujet de notre base de données acquise dans un champ magnétique d'intensité 3T avec un sujet issu d'une base de données publique obtenue à 7T [1]. Les images brutes sont en Figure 5.3. La colonne de gauche contient les images acquises à 3T, celle de droite les images acquises à 7T. La première ligne contient la deuxième image MP2RAGE (S_2) et la deuxième ligne contient l'image U résultante de la formule (5.3). Sur les images S_2, on peut observer les inhomogénéités du signal. L'amplitude de ces défauts est beaucoup plus forte sur les images obtenues à 7T. Les images U, situées dans la deuxième ligne, montrent un excellent contraste entre les tissus mous et l'artefact d'inhomogénéité du signal a disparu.

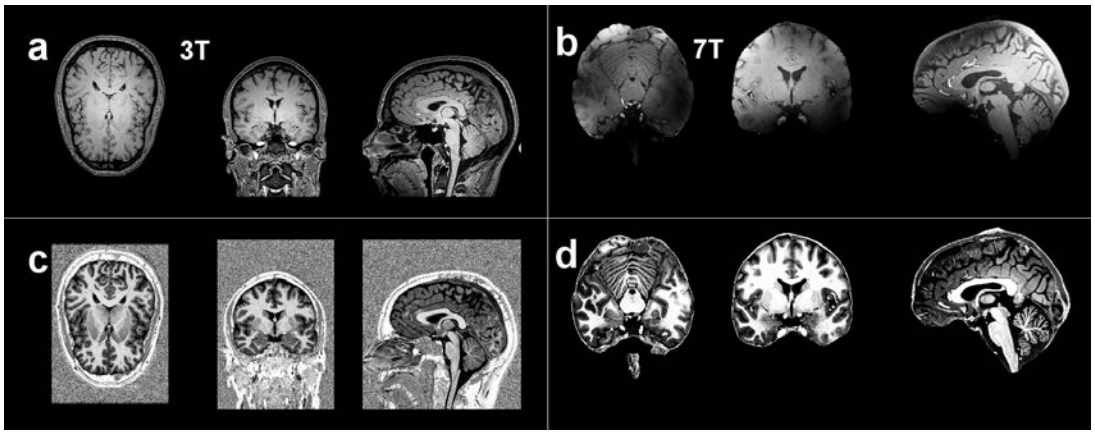


FIGURE 5.3 – Influence de l'intensité du champ magnétique B_0 sur l'image issue du deuxième bloc d'échos de gradient dans MP2RAGE (a,b). Les inhomogénéités du signal dues à la radiofréquence sont beaucoup plus importantes et deviennent un problème majeur dans l'image obtenue avec un champ magnétique de 7T. Les images combinées (c,d) résultats de l'équation (5.3) ne reflètent pas ces variations spatiales du signal et montrent un excellent contraste entre les tissus cérébraux.

5.5 Études

L'arrivée de cette nouvelle séquence IRM a poussé les chercheurs à modifier et confronter leurs algorithmes développés spécifiquement pour le traitement d'images pondérées T_1 obtenues à 3T aux images MP2RAGE acquises à 3 ou 7T. Le contraste obtenu avec MP2RAGE ou l'insensibilité aux inhomogénéités de champ magnétique radiofréquence B_1 permet d'alléger ou de modifier certaines hypothèses de travail. Nous

1. La base de données publique d'images MP2RAGE acquises à 7T est disponible à cette adresse : http://www.nitrc.org/projects/atag_mri_scans/. Elle a fait l'objet d'une publication [8].

présentons brièvement quelques études ayant émergé lors des trois dernières années, ayant pour objectif d'évaluer des méthodes spécifiquement développées ou adaptées pour MP2RAGE. Très souvent, les auteurs comparent les résultats avec ceux obtenus dans le cas de données MPRAGE.

5.5.1 Segmentation MPRAGE/MP2RAGE

Une première étude publiée en 2013 dans les proceedings d'ISMRM [9] s'intéresse à la comparaison des résultats de trois algorithmes de segmentation cérébrale optimisés pour des données MPRAGE sur une cohorte de 19 sujets imagés avec MPRAGE et MP2RAGE. Malgré le fait que ces algorithmes soient développés et optimisés pour MPRAGE, les résultats de l'étude montrent premièrement que ces algorithmes sont facilement adaptables aux données MP2RAGE et deuxièmement que les segmentations obtenues avec les images MP2RAGE sont plus précises que celles obtenues avec MPRAGE, notamment pour segmenter certaines structures cérébrales de substance grise centrale telles que le putamen. Les auteurs attribuent ces performances au meilleur contraste entre les tissus cérébraux observé dans MP2RAGE.

5.5.2 Calcul d'une image MP2RAGE "robuste"

L'étude [10] s'intéresse cette fois-ci à une amélioration potentielle de la formule de combinaison des deux images (5.3). Les auteurs déplorent l'aspect du bruit présent dans l'image U dû à l'instabilité numérique introduite par la formule (5.3). Selon eux, elle peut entraver la délinéation manuelle de structures ou les résultats de procédures automatiques telle que la segmentation ou le recalage d'images. Pour contourner ce problème, ils suggèrent le calcul d'une image "MP2RAGE robuste" en incluant un paramètre β dans le calcul de l'image combinée afin de lever l'instabilité numérique.

$$U_r = \frac{Re(S_1^* S_2) - \beta}{|S_1^2| + |S_2^2| + 2\beta} \tag{5.5}$$

Un point de singularité dans l'équation (5.3) devient un simple ratio de valeur $\frac{-\beta}{2\beta} = \frac{-1}{2}$ dans l'équation (5.5). Un tel ratio dans l'intervalle $[-0.5, 0.5]$ assure un fond noir et non plus "poivre et sel". De plus, lorsque le signal de S_1 ou S_2 est élevé, l'impact du paramètre β est négligeable. O'Brien *et al.* ont confronté les images MP2RAGE et leurs images MP2RAGE robustes à la lecture par des radiologues confirmés ainsi qu'au résultats des algorithmes de segmentation issus de SPM8 [2] ou MorphoBox [3]. Huit sujets furent acquis deux fois et le volume des structures automatiquement délinéées furent comparées entre les images des deux acquisitions. Les images furent jugées de meilleure qualité par les experts et la reproductibilité de la mesure de volume de structures cérébrales était meilleure avec l'image U_r (MP2RAGE robuste). De plus, ils ont constaté que les problèmes de segmentation de l'image U MP2RAGE venaient principalement d'un mauvais recalage de l'atlas (censé guider la segmentation) car pour compenser ce

2. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/
3. http://brain-morpho.epfl.ch/

bruit important, ils appliquent un masque de cerveau pour supprimer le fond de l'image. Cette étape enlève des informations prépondérantes pour guider le recalage de l'atlas sur l'image. En revanche, les auteurs indiquent que la modification de la combinaison des images réintroduit des inhomogénéités de signal dans l'image jugées modérées par les experts. Dès lors, il s'agit de choisir β de manière à introduire peu de biais tout en réduisant le bruit dans le fond de l'image. Les auteurs estiment que c'est l'inconvénient de cette méthode, ils ont trouvé une valeur optimale (sans la donner) de ce paramètre de manière empirique et l'ont appliqué pour l'ensemble de leurs données acquises dans les mêmes conditions (machine IRM, paramètres d'acquisition). Ils ne garantissent pas que ce paramètre soit optimal pour des images acquises dans des conditions différentes et se proposent de trouver une procédure d'estimation du β idéal.

5.5.3 Segmentation MP2RAGE à 7T

Bazin *et al.* [11] ont proposé une méthode complètement automatique pour la segmentation d'images MP2RAGE acquises à 7T. La procédure est optimisée pour adhérer à la contrainte logicielle du traitement d'images volumineuses. En effet, les résolutions d'image peuvent atteindre jusqu'à $0.4\times0.4\times0.4$ mm^3, ce qui constitue des données contenant jusqu'à 15 fois plus d'information qu'une image isotrope d'1 mm^3. Les auteurs ont proposé un outil capable de segmenter des structures cérébrales efficacement en moins de 6 h à l'aide de l'image U et de la cartographie T_1.

5.5.4 Estimation d'épaisseur corticale MEMPRAGE/MP2RAGE

Fujimoto *et al.* [12] ont modifié l'outil de reconstruction de surfaces corticales FreeSurfer [13, 14] pour l'adapter aux données MP2RAGE à 3 et 7T. Ils ont, en outre, comparé la reconstruction de surfaces corticales à partir de données Multi-Echo MPRAGE (MEMPRAGE) et MP2RAGE. Brièvement, MEMPRAGE [15] a été proposé pour réduire les artefacts de distorsion dus au champ magnétique statique B_0. La séquence diffère de MPRAGE par le recueil de 4 échos qui sont moyennés au lieu d'un seul, ils servent également estimer le T_2^* du tissu. Les auteurs, en exploitant les données avec *FreeSurfer*, montrent que cette séquence est équivalente à MPRAGE pour la segmentation des tissus cérébraux mais se comporte un peu mieux pour le positionnement des surfaces corticales [15] car certaines structures sont plus affectées par les distorsions géométriques dans les images acquises avec MPRAGE.

Pour comparer la reconstruction des surfaces corticales avec ces deux séquences, des images cérébrales de huit sujets ont été acquises six fois en trois sessions de deux acquisitions de résolution 1 mm^3. Lors de chacune des sessions, une image du sujet était d'abord acquise avec MEMPRAGE puis avec MP2RAGE. Entre la session 1 et 2 ("repeat"), le sujet reste dans l'IRM alors qu'entre la session 2 et 3 ("rescan"), il a été demandé au sujet de sortir de la machine avant de s'y réinstaller. Cette expérience permet aux auteurs de comparer la reproductibilité des mesures d'épaisseur corticale obtenues avec les deux séquences mais aussi de comparer le positionnement des surfaces corticales reconstruites avec MEMPRAGE ou MP2RAGE. À leur surprise, ils constatent

une sous-estimation systématique de l'épaisseur corticale (de moyenne -0.12 mm) entre les surfaces corticales reconstruites à partir de données acquises avec MP2RAGE par rapport aux surfaces reconstruites avec des données MEMPRAGE. Ils affinent l'analyse pour identifier que la frontière GM/WM est majoritairement à l'origine de ces différences puisque la surface corticale estimée avec MP2RAGE de ce côté du cortex est constamment située en dedans de la surface estimée avec MEMPRAGE. Les auteurs n'ont pu identifier l'origine de ce désaccord. Ils rapportent une valeur légèrement plus faible de reproductibilité (0.19 mm) avec MP2RAGE par rapport à MEMPRAGE (0.15mm).

5.6 Bilan

MP2RAGE est donc une séquence extrêmement récente qui bouleverse le domaine du traitement d'images cérébrales. Les chercheurs redoublent d'efforts pour modifier leurs algorithmes et tirer profit des propriétés intéressantes de la séquence. Les résultats de segmentation sont plutôt encourageants et permettent de penser qu'à terme cette séquence pourra remplacer la traditionnelle MPRAGE dans les études cliniques. Cependant, la séquence est très récente (5 ans) et reste un objet d'études. Des questions récemment soulevées demeurent sans réponse quant à l'estimation de biomarqueurs tels que l'épaisseur corticale comme nous l'a montrée l'étude de Fujimoto *et al.* [12].

Bibliographie

[1] J. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1271–1281, 2010.

[2] J. P. Mugler and J. R. Brookeman, "Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE)," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 15, no. 1, pp. 152–157, 1990.

[3] P.-F. Van de Moortele, E. J. Auerbach, C. Olman, E. Yacoub, K. Uğurbil, and S. Moeller, "T 1 weighted brain images at 7 Tesla unbiased for Proton Density, T 2∗ contrast and RF coil receive B 1 sensitivity with simultaneous vessel visualization," *Neuroimage*, vol. 46, no. 2, pp. 432–446, 2009.

[4] P. Hou, K. M. Hasan, C. W. Sitton, J. S. Wolinsky, and P. A. Narayana, "Phase-sensitive T1 inversion recovery imaging : a time-efficient interleaved technique for improved tissue contrast in neuroimaging," *American journal of neuroradiology*, vol. 26, no. 6, pp. 1432–1438, 2005.

[5] P. Kellman, A. E. Arai, E. R. McVeigh, and A. H. Aletras, "Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement†," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 47, no. 2, pp. 372–383, 2002.

[6] J. Ma, "Multislice and multicoil phase-sensitive inversion-recovery imaging," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 53, no. 4, pp. 904–910, 2005.

[7] R. M. Garach, J. X. Ji, L. Ying, and J. Ma, "Robust phase sensitive inversion recovery imaging using a Markov random field model," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS'04. 26th Annual International Conference of the IEEE*, vol. 1. IEEE, 2004, pp. 1569–1572.

[8] B. U. Forstmann, M. C. Keuken, A. Schafer, P.-L. Bazin, A. Alkemade, and R. Turner, "Multi-modal ultra-high resolution structural 7-Tesla MRI data repository," *Scientific Data*, vol. 1, 2014.

[9] M. Bach-Cuadra, S. Gelin, A. Roche, O. Esteban, T. Kober, J. Marques, C. Granziera, and G. Krüger, "Classical segmentation methods on novel MR imaging : a study of brain tissue segmentation of MP2RAGE vs MPRAGE." Telecomunicacion, 2013.

[10] K. R. O'Brien, T. Kober, P. Hagmann, P. Maeder, J. Marques, F. Lazeyras, G. Krueger, and A. Roche, "Robust T1-Weighted Structural Brain Imaging and Morphometry at 7T Using MP2RAGE," *PloS one*, vol. 9, no. 6, p. e99676, 2014.

[11] P.-L. Bazin, M. Weiss, J. Dinse, A. Schäfer, R. Trampel, and R. Turner, "A computational framework for ultra-high resolution cortical segmentation at 7 Tesla," *NeuroImage*, 2013.

[12] K. Fujimoto, J. R. Polimeni, A. J. van der Kouwe, M. Reuter, T. Kober, T. Benner, B. Fischl, and L. L. Wald, "Quantitative comparison of cortical surface reconstructions from MP2RAGE and multi-echo MPRAGE data at 3 and 7T," *NeuroImage*, 2013.

[13] A. M. Dale, B. Fischl, and M. I. Sereno, "Cortical surface-based analysis : I. Segmentation and surface reconstruction," *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, pp. 179–194, 1999.

[14] B. Fischl, M. I. Sereno, and A. M. Dale, "Cortical surface-based analysis : II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system," *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, pp. 195–207, 1999.

[15] A. J. van der Kouwe, T. Benner, D. H. Salat, and B. Fischl, "Brain morphometry with multiecho MPRAGE," *Neuroimage*, vol. 40, no. 2, pp. 559–569, 2008.

Chapitre 6

New partial volume estimation methods for MRI MP2RAGE

Nous avions proposé le modèle bi-exponentiel (4.2) à MICCAI 2012 en montrant ses avantages et en soulignant son utilisation possible avec la séquence MP2RAGE (chapitre 4). Dans le papier suivant, accepté à MICCAI 2014, nous suggérons un deuxième modèle de volume partiel, le modèle quadratique, qui est une extension du modèle linéaire pour une application sur les données MP2RAGE.

Avec une base de données d'images MP2RAGE acquise à *Monash Biomedical Imaging*, Université de Monash à Melbourne, nous montrons que l'utilisation du modèle bi-exponentiel ou du modèle quadratique est préférable à l'application du modèle de signal linéaire (modèle du mixel (3.7)). En effet, la combinaison des deux images (5.3) acquises durant la séquence MP2RAGE a l'avantage de réduire voire supprimer les inhomogénéités de champ magnétique B_1 en réception mais cette combinaison modifie l'hypothèse de linéarité des signaux de volume partiel comme nous le montrons dans ce papier. À travers des valeurs de proportion de GM mesurées à la frontière GM/WM et GM/CSF, nous observons qu'estimer la proportion de deux tissus dans un voxel avec le modèle linéaire conduit à une sous-estimation de la proportion de substance grise. Ces résultats concordent avec les simulations présentées en annexe A.

Nous rapprochons les erreurs systématiques mesurées dans notre étude à celles publiées en 2013 par Fujimoto *et al.* [1] concernant l'épaisseur corticale. Ce biomarqueur est très sensible aux effets de volume partiel et une erreur d'estimation de la proportion de GM à l'échelle du voxel se traduira forcément par une erreur sur l'estimation de l'épaisseur corticale. Dans cet article, les auteurs comparent les résultats d'estimation d'épaisseur corticale obtenus avec leur logiciel de traitement *Freesurfer* entre des données Multi-Echo MPRAGE (MEMPRAGE) et MP2RAGE acquises à 3T et 7T. Ils constatent une sous-estimation systématique inexpliquée de l'épaisseur corticale mesurée à partir de données acquises avec MP2RAGE par rapport aux surfaces reconstruites avec des données MEMPRAGE. Nous établissons un lien avec la modélisation de volume partiel et supposons qu'elle est peut-être inadaptée aux données MP2RAGE dans leur cas et pourrait ainsi être à l'origine de ce biais de mesure.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is commonly used as a medical diagnosis tool, especially for brain applications. Some limitations affecting image quality include receive field (RF) inhomogeneity and partial volume (PV) effects which arise when a voxel contains two different tissues, introducing blurring. The novel Magnetization-Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) provides an image robust to RF inhomogeneity. However, PV effects are still an issue for automated brain quantification. PV estimation methods have been proposed based on computing the proportion of one tissue with respect to the other using linear interpolation of pure tissue intensity means. We demonstrated that this linear model introduces bias when used with MP2RAGE and we propose two novel solutions. The PV estimation methods were tested on 4 MP2RAGE data sets.

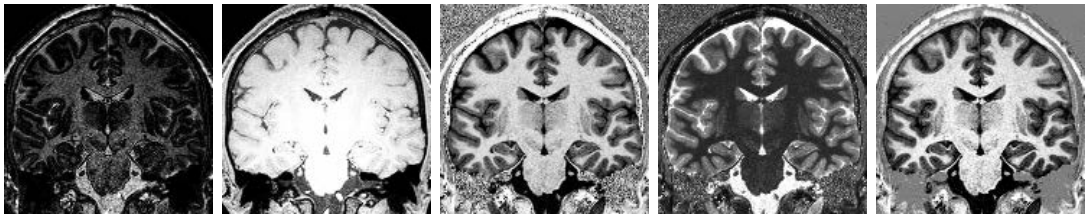
6.1 Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is a commonly used modality for brain diagnosis and many morphometric methods have been developed to estimate brain atrophy [2, 3, 4]. However MRI has some limitations, which may affect the performance of several image processing steps and may hamper automated structural quantification if not taken into account. Among them, noise, the receive field (RF) inhomogeneity and partial volume (PV) effects.

The novel Magnetization-Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) sequence [5] has good signal-to-noise and contrast properties and is therefore an excellent candidate for image processing methods. The sequence also tackles the inhomogeneity of the signal across the scanned volume with a double acquisition approach. Two co-registered images are obtained and both are identically biased. A composite image is computed free of any RF inhomogeneity. MP2RAGE was also designed to maximise contrast-to-noise ratio per unit of time between brain tissues to facilitate segmenting the brain in main tissues : gray matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF).

However, PV effects remain an issue in MP2RAGE. They occur when two different tissues, having different magnetic properties, contribute to the signal of a single voxel. PV estimation (PVE) consists in assigning a fractional content, *i.e.* a proportion, to each of the tissues composing a voxel labeled as a PV voxel. PVE has been shown to be useful in cortical thickness estimation [6, 7, 8] as the cerebral cortex, the GM, is surrounded by two different tissues : WM and CSF. Thus, the cortex is subject to two types of PV effects at its two interfaces : GM/WM and GM/CSF. Additionally, cortical thickness is of the same order of magnitude as the image resolution (typically a few mm). Its size and its convoluted structure make the cortex very sensitive to PV effects.

As cortical thickness reduction has been shown to be a good biomarker for many neurodegenerative diseases such as Alzheimer's [2], we focus this paper at estimating PV effects using MP2RAGE.



(a) S_1 (b) S_2 (c) U (d) T_1 map (e) $S_1^{\pm}$

FIGURE 6.1 – MP2RAGE images shown in a coronal plane. The sequence measures S_1 and S_2. U is computed inline with the two acquisitions with Eq. (6.1). The T_1 map is also estimated inline. Our preprocessing includes reconstructing $S_1^{\pm}$ with the sign information contained in U.

Previous works [9, 10] rely on the same PV model [8] to estimate fractional contents and calculate PV maps. This model has not been validated on the particular MP2RAGE sequence yet. In this work, we evaluate the commonly used PV model on the composite image computed with the two acquisitions in MP2RAGE.

6.2 MP2RAGE

MP2RAGE is a recent sequence based on the popular MPRAGE sequence [11]. It starts with a magnetization preparation followed by two gradient echo blocks providing two co-registered and differently contrasted images S_1 and S_2 (Fig. 6.1(a) and (b)). MP2RAGE has the advantage of being robust to the RF inhomogeneities as a composite image U (Fig. 6.1(c)) is computed inline with the two images in a way that cancels the RF inhomogeneity :

$$U = \frac{Real(S_1^* S_2)}{|S_1|^2 + |S_2|^2} \tag{6.1}$$

where the symbol * stands for the complex conjugate, more details regarding this equation can be found in [5]. Eq. (6.1) constrains the possible values in U between -0.5 and 0.5. U is not linear with respect to S_1 and S_2. This sequence also has the advantage of producing a high resolution T_1 map (Fig. 6.1(d)). For tissues with a long longitudinal relaxation time T_1, the short first inversion time in MP2RAGE results in negative signals. The sign information associated with S_1 was estimated by assuming that S_2 has positive signals due to the late second inversion time for the brain tissues considered, and therefore the sign of U is a good estimator for the sign associated with S_1. This allows using the entire dynamic range of S_1 in a new image called $S_1^{\pm}$ (Fig. 6.1(e)).

$$S_1^{\pm} = \frac{U(S_1^2 + S_2^2)}{S_2} \tag{6.2}$$

6.3 Methods

PV classes are often modeled as a linear mixture of two normal distributions modeling two pure tissues [12, 8, 6]. Under this assumption, the maximum likelihood estimation of the mixture coefficient is a linear interpolation of tissue intensity means. In this section, the traditional linear model for PV effects will be investigated for the MP2RAGE sequence. The purpose of this paper is PVE only, in other words, the fractional content calculation. We assume that the brain tissues have already been segmented from the composite image U into GM, WM and CSF using an established and well validated method [12]. In this paper, we want to compare the GM fractional content estimated with three PVE methods at the GM boundaries. The explanations on the PVE models are concerned with a GM/WM voxel for the sake of clarity, but a similar reasoning can be applied to a GM/CSF voxel. The unknown GM fractional content is called $\alpha \in [0, 1]$.

6.3.1 Linear Interpolation of Intensity Means (LIMe)

In the majority of previous works on PVE, regardless of the sequence, the signal s_{gw} of a voxel composed of GM and WM is modeled as a linear combination of intensity means (μ_g and μ_w) of pure tissues

$$s_{gw} = \alpha\mu_g + (1 - \alpha)\mu_w \tag{6.3}$$

The model is parameterized by pure tissue intensity means. The fractional content calculation is done by interpolating the signal s_{gw} as following. f restricts the value of α in $[0, 1]$:

$$\alpha = f(\frac{\mu_w - s_{gw}}{\mu_w - \mu_g}) \tag{6.4}$$

The linear PV model could be independently applied to S_2 or $S_1^{\pm}$ but RF insensitivity and the optimized contrasts between cerebral tissues obtained in U would not be exploited. Given that the composite image is not linearly obtained, the well-known linear PV model (Eq.(6.3)) introduces errors. Assuming that partial voluming is linear in α in images $S_1^{\pm}$ and S_2, the linear model could be applied independently to both images. We call g_1 and g_2 (respectively w_1 and w_2) the intensity means of pure GM (respectively WM) in $S_1^{\pm}$ and S_2. Thus, given Eq. (6.1) and neglecting the noise, the GM/WM PV signal U_{gw} obtained in U can be expressed as :

$$\begin{cases} s_{1gw} = \alpha g_1 + (1 - \alpha)w_1 \\ s_{2gw} = \alpha g_2 + (1 - \alpha)w_2 \end{cases} \Rightarrow U_{gw} = \frac{s_{1gw}s_{2gw}}{s_{1gw}^2 + s_{2gw}^2} \tag{6.5}$$

$$U_{gw} = \frac{\boldsymbol{\alpha^2}(g_1g_2 + w_1w_2 - g_1w_2 - w_1g_2) + \boldsymbol{\alpha}(g_1w_2 + w_1g_2 - 2w_1w_2) + w_1w_2}{\boldsymbol{\alpha^2}((g_1 - w_1)^2 + (g_2 - w_2)^2) + 2\boldsymbol{\alpha}(g_1w_1 + g_2w_2 - w_1^2 - w_2^2) + w_1^2 + w_2^2} \tag{6.6}$$

From Eq. (6.6), it is clear that partial voluming in U is not linear but quadratic in α. Assuming a linear PV model for $S_1^{\pm}$ and S_2 results in a non-linear model for U. We propose in the next sections new models that reduce this error.

6.3.2 Quadratic Interpolation of Intensity Means (QIMe)

The first solution that we propose to address PVE in U is an extension of LIMe, using a Quadratic Interpolation of Intensity Means (QIMe). As the PV signal in U appears to be quadratic, finding α is equivalent to solving a second order equation with the following reformulation of Eq.(6.6) :

$$\begin{aligned} U_{gw} = \frac{N_{gw}(\alpha)}{D_{gw}(\alpha)} \Leftrightarrow & N_{gw}(\alpha) = U_{gw} D_{gw}(\alpha) \\ \Leftrightarrow & N_{gw}(\alpha) - U_{gw} D_{gw}(\alpha) = 0 \\ \Leftrightarrow & P_{gw}(\alpha) = 0 \end{aligned} \tag{6.7}$$

Finding the fractional content is equivalent to finding the roots of a second order polynom for every PV voxel. This polynom is parameterized by the signal U_{gw} and the intensity means of pure tissue in $S_1^{\pm}$ and S_2. When the discriminant of P_{gw} (Δ) is negative, there are no computable solutions so α is set to the closest tissue in terms of intensity in U (0 for WM, 1 for GM). When $\Delta > 0$, the closer root to the LIMe solution is chosen as the evolution of α as a function of a PV signal appears to be almost linear.

6.3.3 Bi-Exponential Model (BiExp)

Duché et al. [13] proposed a bi-exponential model (BiExp) to estimate PV from MP2RAGE. In BiExp, the parameters contributing to the signal are expressed : the tissue properties and the sequence parameters. Hence, the signal measured in a voxel is weighted by the longitudinal magnetization of the protons population M_0. Consequently, the two PV signals in $S_1^{\pm}$ and S_2 are defined as a linear combination of two pure signals :

$$\begin{cases} s_{1gw} = M_{0g} s_1(T_{1g}) + M_{0w} s_1(T_{1w}) = M_{0g} s_{1g} + M_{0w} s_{1w} \\ s_{2gw} = M_{0g} s_2(T_{1g}) + M_{0w} s_2(T_{1w}) = M_{0g} s_{2g} + M_{0w} s_{2w} \end{cases} \tag{6.8}$$

where T_{1g} and T_{1w} are the T_1 values of pure GM and WM. They are estimated in the T_1 map produced by MP2RAGE. The signals s_1 and s_2 have been described by Marques *et al.* [5], they are functions of the many sequence parameters and magnetic properties of the tissues. The assumption of this model is the uniqueness of T_1 value per tissue. This simplifies the system as the signals s_1 and s_2 can then be computed for particular T_1 values, resulting in the estimation of the constant $s_{1g}, s_{2g}, s_{1w}, s_{2w}$. They represent the pure GM and WM signals in $S_1^{\pm}$ and S_2 for $M_0 = 1$.

This voxel-wise linear system can be solved for (M_{0g}, M_{0w}) which are the amounts of respective pure tissues in the voxel, they represent the same physical information in both co-registered MP2RAGE images. The fractional content of GM is calculated as $\alpha = \frac{M_{0g}}{M_{0g}+M_{0w}}$. This model is parameterized by the T_1 values of pure tissues. T2 has a limited impact on α and the proton density values of the tissues are taken from the literature [14, 15].

PVE Method	Parameters (extracted from)	PV estimated with
LIMe	μ_g, μ_w, μ_c (U)	U
QIMe	$g_{1,2}, w_{1,2}, c_{1,2}$ ($S_1^{\pm}, S_2$)	U
BiExp	T_{1g}, T_{1w}, T_{1c} (T_1 map)	$S_1^{\pm}, S_2$

Tableau 6.1 – Summary of the three presented PV estimation methods (first column). The second column names the required parameters for the method and recalls the image(s) they are extracted from. The last column contains the image(s) in which the PV estimation is done.

6.4 Experiments

6.4.1 Simulations

The three tissues were simulated with the T_1 measured in the experimental data. Each GM interface was discretized with intermediate PV values where the signal was modeled as a linear combination of two pure tissue signals. The noiseless two echoes and composite signals were simulated. The three methods were applied to estimate the fractional content α. PVE by the various methods was expressed as a function f_s of the ground truth (GT) α. Details regarding these simulations can be found in appendix A.

6.4.2 Experimental Data

Two healthy volunteers were scanned twice in a 3T Siemens Scanner with a 20-channel head coil. A 3D isotropic (1mm^3) MP2RAGE protocol was used. Each MP2RAGE data underwent identical pre-processing that included brain extraction and automated segmentation of GM, WM and CSF. These masks were eroded to estimate parameters for the three PVE methods, the erosion allows to avoid a large number of voxels subject to PV effects at the boundaries. The parameters estimations were done in the same regions for the three methods. GM PV maps were calculated with the three methods presented in section 6.3. Boundary masks (GM/WM and GM/CSF) were extracted by taking the intersection of the dilated segmentations. This ensures to define regions in which a majority of the voxels are subject to PV effects. In these boundaries voxels, the three PV methods were compared with the same population of voxels.

Experimental results from the four scans were gathered for the analysis. The GM voxels were separated in two classes resulting in about 1 million GM/WM voxels and 1.5 million GM/CSF voxels. Fractional content estimates from two different PV methods were plotted and treated as a joint probability distribution. These 2D histograms were integrated to get an average function. These experimental functions f_e were compared with the function f_s obtained in the simulation.

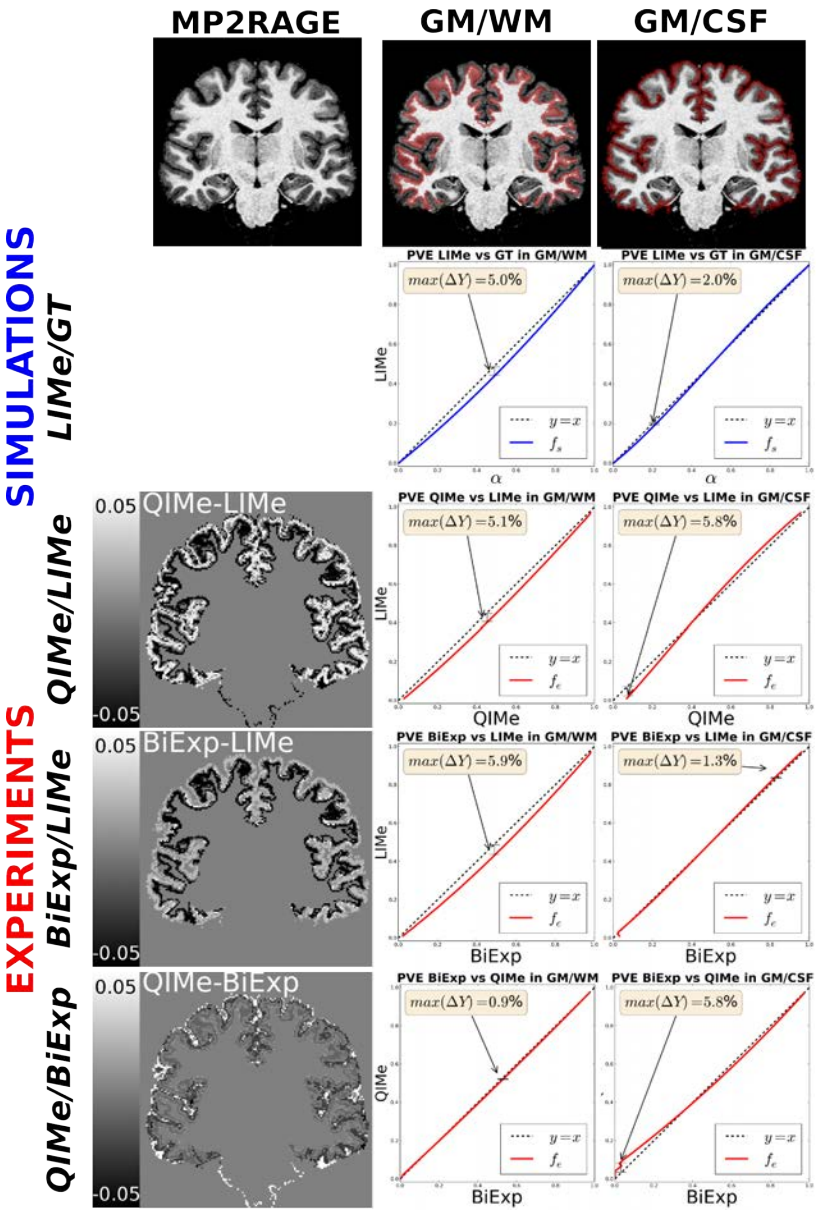


FIGURE 6.2 – Summary of the results. The first row shows the input and the two GM interfaces of interest where fractional content estimates are extracted from. The second row shows the results of the simulations for LIMe. For the experimental results, every row is the comparison of two PVE methods, the image is the difference of the PV maps.

6.5 Results and Discussion

Results from the simulations and experimental data are summarized in Fig. 6.2. The first row shows the MP2RAGE U image and the extracted GM boundaries. In the

second row, f_s, expressing the LIMe PV GM fractional content estimate is plotted as a function of the GT α, is plotted in blue for the two boundaries. These graphs confirm the systematic errors made on the fractional content estimate with the linear PV model. It also suggests that the theoretical maximal cumulated error on both boundaries can go up to 7% of the voxel resolution used. For a 1mm^3 resolution and a cortical thickness of 3mm, this represents a maximal error of 2.33%.

In the "Experiments" part of Fig. 6.2, each row represents the comparison of two PVE methods as indicated on the left side by a vertical text. The image is the difference between the computed GM PV maps. The graphs exhibit the plot of f_e in red, expressing the average fractional content estimate of the first method as a function of the fractional content estimated with the second method for a large population of PV voxels.

For the GM/WM PV voxels, the experimental functions f_e for QIMe and BiExp are very similar to the noiseless simulated f_s confirming the error that we expected from using the linear model. Our results suggest that QIMe and BiExp are good PV models for MP2RAGE. When comparing QIMe to BiExp (last row), almost no difference was observed on the GM/WM boundary.

At the GM/CSF interface, the results obtained with QIMe are less consistent with the simulations when $\alpha \to 0$, *i.e.* when the voxel tends to be pure CSF. We hypothesized that this could be due to the low CSF SNR. BiExp seems more consistent with the expected behaviour of a good PV model.

QIMe and BiExp use the two echoes and are not subject to RF inhomogeneity. QIMe has the advantage of being self-contained, there are no assumptions on the T2 nor the proton density of the tissues. BiExp has the advantage of taking into account MR acquisition parameters and therefore could be extended to incorporate a model of a transmit field (TF) inhomogeneity map. The knowledge of the actual flip angle induced to the protons could be incorporated voxel-wise in the model as the signal equations are fully expressed.

The unique processing of the information contained in U (LIMe) results in underestimating the GM proportion in PV voxels. This undererestimation is systematic in the GM/WM interface. These results may explain the systematic measurement of a thinner cortex with MP2RAGE compared to MEMPRAGE found in [1]. Our work may be an answer to the missing tailored tissue segmentation method needed by MP2RAGE as Fujimoto *et al.* pointed out.

6.6 Conclusion

We investigated the well known problem of PVE with the novel MP2RAGE sequence. The well established linear model for PVE is prone to errors on both interfaces surrounding cortical GM. Our experiments suggest that PV can not be correctly estimated with the unique analysis of combined image U, the information contained in the two images $S_1^{\pm}$ and S_2 must be exploited. We proposed two solutions which led to similar results. Both methods provide a way forward to improve the accuracy of cortical surface reconstruction with MP2RAGE. Future work will include measuring the impact

of the PVE error in GM with LIMe on cortical thickness estimation.

Acknowledgement. This work was partially funded by the "Région Bretagne".

Ce chapitre a permis de vérifier qu'il est possible d'appliquer le modèle bi-exponentiel sur des données cliniques acquises avec la séquence MP2RAGE. Nous avons donc montré que le modèle de volume partiel linéaire induit une erreur sur l'estimation de la proportion de GM sur quand il est utilisé avec l'image résultant de la combinaison des deux images MP2RAGE. Le modèle quadratique apparaît également comme une solution au problème d'estimation de volume partiel avec MP2RAGE. Ces éléments nous conduisent à faire l'hypothèse que la modélisation de volume partiel serait inadéquate aux données MP2RAGE dans l'étude de Fujimoto et pourrait être à l'origine de mesures d'épaisseur corticale systématiquement plus faible avec MP2RAGE qu'avec MEMPRAGE. Cette hypothèse doit être vérifiée avec de nouvelles expériences d'estimation de volume partiel sur des données MP2RAGE.

Bibliography

[1] K. Fujimoto, J. R. Polimeni, A. J. van der Kouwe, M. Reuter, T. Kober, T. Benner, B. Fischl, and L. L. Wald, "Quantitative comparison of cortical surface reconstructions from MP2RAGE and multi-echo MPRAGE data at 3 and 7T," *NeuroImage*, 2013.

[2] O. Acosta, J. Fripp, V. Doré, P. Bourgeat, J.-M. Favreau, G. Chételat, A. Rueda, V. L. Villemagne, C. Szoeke, D. Ames *et al.*, "Cortical surface mapping using topology correction, partial flattening and 3D shape context-based non-rigid registration for use in quantifying atrophy in Alzheimer's disease," *Journal of neuroscience methods*, vol. 205, no. 1, pp. 96–109, 2012.

[3] A. Rueda, O. Acosta, M. Couprie, P. Bourgeat, J. Fripp, N. Dowson, E. Romero, and O. Salvado, "Topology-corrected segmentation and local intensity estimates for improved partial volume classification of brain cortex in MRI," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 188, pp. 305–315, 2010.

[4] V. Doré, V. L. Villemagne, P. Bourgeat, J. Fripp, O. Acosta, G. Chetélat, L. Zhou, R. Martins, K. A. Ellis, C. L. Masters *et al.*, "Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between Aβ deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease," *JAMA neurology*, vol. 70, no. 7, pp. 903–911, 2013.

[5] J. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1271–1281, 2010.

[6] M. Ballester, Angel, A. Zisserman, and M. Brady, "Segmentation and measurement of brain structures in MRI including confidence bounds," *Convergence*, vol. 4, pp. 189–200, 2000.

[7] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens, "A Unifying Framework for Partial Volume Segmentation of Brain MR Images," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, pp. 105–119, 2003.

[8] D. W. Shattuck, S. R. Sandor-leahy, K. A. Schaper, D. A. Rottenberg, and R. M. Leahy, "Magnetic Resonance Image Tissue Classification Using a Partial Volume Model," *NeuroImage*, vol. M, pp. 856–876, 2001.

[9] J. Manjón, J. Tohka, and M. Robles, "Improved estimates of partial volume coefficients from noisy brain MRI using spatial context," *Neuroimage*, vol. 53, no. 2, pp. 480–490, 2010.

[10] J. Tohka, A. Zijdenbos, and A. Evans, "Fast and Robust Parameter estimation for statistical partial volume model in MRI," *NeuroImage*, vol. 23, pp. 84–97, 2004.

[11] J. P. Mugler and J. R. Brookeman, "Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE)," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 15, no. 1, pp. 152–157, 1990.

[12] O. Acosta, P. Bourgeat, M. a. Zuluaga, J. Fripp, O. Salvado, and S. Ourselin, "Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps." *Medical image analysis*, vol. 13, no. 5, pp. 730–743, Oct. 2009.

[13] Q. Duché, O. Acosta, G. Gambarota, I. Merlet, O. Salvado, and H. Saint-Jalmes, "Bi-exponential magnetic resonance signal model for partial volume computation," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2012*. Springer, 2012, pp. 231–238.

[14] K. P. Whittall, A. L. Mackay, D. A. Graeb, R. A. Nugent, D. K. Li, and D. W. Paty, "In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 37, no. 1, pp. 34–43, 1997.

[15] W. D. Rooney, G. Johnson, X. Li, E. R. Cohen, S.-g. Kim, K. Ugurbil, and C. S. Springer, "Magnetic Field and Tissue Dependencies of Human Brain Longitudinal ^1H_2O Relaxation in Vivo," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 318, pp. 308–318, 2007.

Chapitre 7

Proposition d'une vérité terrain de volume partiel

Afin de vérifier l'hypothèse établie en fin de chapitre 6, à savoir que le modèle de volume partiel linéaire (3.7) entraîne une sous-estimation de la GM dans le cas d'une séquence MP2RAGE, une nouvelle expérience avec un fantôme physique a été menée. Elle se veut plus complète que celle réalisée dans le chapitre 4 où des séquences en écho de spin 2D ont été effectuées. Cette fois-ci, le fantôme simule les trois tissus cérébraux (deux frontières peuvent être étudiées) et les images sont acquises avec le protocole clinique MP2RAGE. Les trois modèles de volume partiel présentés dans le chapitre 6 ont été comparés lors de cette expérience.

7.1 Expérience

Le but de cette expérience était d'estimer une vérité terrain de volume partiel dans des conditions proches de la pratique clinique (champ de 3T, acquisition MP2RAGE, résolution isotrope d'1 mm^3). Un fantôme physique plus élaboré que celui du chapitre 4 a été développé et imagé dans plusieurs conditions différentes grâce à des rotations géométriques successives du champ de vue de l'image. Le protocole d'acquisition permet d'échantillonner au mieux les coefficients réels d'effets de volume partiel. La vérité terrain de volume partiel est calculée de manière géométrique à l'aide d'un plan modélisant les interfaces entre tissus simulés purs dans une région d'intérêt. Les points d'intersection entre les voxels (représentés par des cubes) et le plan sont calculés. Ils permettent de calculer le volume du voxel situé en dessous ou au-dessus du plan : le volume partiel géométrique. Cette surface plane est inconnue mais on peut l'estimer en construisant une suite de plans convergeant vers le plan optimal. Les paramètres de positionnement du plan (normale et élévation) ont été déterminés itérativement en minimisant la somme quadratique des erreurs avec les trois modèles d'estimation de volume partiel tour à tour : LIMe (modèle linéaire (6.3)), QIMe (modèle quadratique (6.7)) et BiExp (modèle bi-exponentiel (6.8)).

7.2 Fantôme physique

Le fantôme physique est réalisé de manière à simuler les valeurs de T_1 des trois tissus cérébraux : GM, WM et CSF. Pour chacun des tissus, un gel d'agar agar est créé avec une concentration particulière d'agent de contraste (Tableau 7.1). L'agent de contraste choisi est un chélate de gadolinium. On note ces concentrations C_{GM}, C_{WM} et C_{CSF}. Elles sont calculées de manière à cibler les valeurs de T_1 mesurées chez les sujets de l'expérience décrite dans le chapitre 6 avec l'équation (4.4).

Ces gels d'agar ont été formés de manière à obtenir des couches de gel aussi planes que possible. Le premier mélange constitué d'eau, d'agar-agar et de Gd-DTPA est porté à ébullition et versé dans le fond d'une boîte. Le gel refroidit et se solidifie. Un film plastique est délicatement déposé et appliqué sur le gel. Le processus est répété pour les deux couches suivantes qui sont directement versées sur le film plastique précédemment déposé. Cette technique permet de s'assurer que les gels sont juxtaposés, ne laissant pas d'espace entre les couches, garantissant ainsi l'obtention de voxels de volume partiel y compris pour une résolution d'image d'1 mm^3. Le gel de GM a été placé dans le bas, suivi du gel de WM et du gel de CSF.

Tissu	T_1 (ms)	C_{tissu} (mmol/L)
WM	850	0.25
GM	1350	0.12
CSF	2500	0

Tableau 7.1 – Valeurs de T_1 ciblées pour la réalisation du fantôme physique.

7.3 Protocole d'acquisition

Le protocole d'imagerie s'est déroulé à Monash Biomedical Imaging, Monash University (Melbourne, Australie) avec une machine *Siemens Skyra 3T* et une antenne de tête contenant 20 canaux de réception. Le fantôme physique a été placé au centre du tunnel. La position de la boîte contenant le gel a été rehaussée de manière à coïncider avec la position de la tête d'un sujet. Une fois le fantôme localisé par une première acquisition, le protocole d'imagerie a consisté en la réalisation des étapes suivantes :

1. un premier volume est acquis en positionnant le champ de vue le plus précisément possible de manière à obtenir des coupes coplanaires aux frontières des couches de gel. Cette stratégie a pour but de s'assurer qu'au moins une coupe du volume soit sujette aux effets de volume partiel. Nous notons cet angle d'acquisition $\theta_0 = 0°$ qui donne une image I_0 (cf ; Figure 7.1).
2. Une rotation du champ de vue de l'acquisition précédente (position θ_0) d'un angle $d\theta = 10°$ est appliquée. Pour cette nouvelle position $\theta_1 = \theta_0 + d\theta$, une nouvelle image I_1 est acquise.
3. Cette procédure est répétée jusqu'à l'acquisition de la position $\theta_9 = 90°$.

Cette méthodologie d'acquisition a pour but d'échantillonner au mieux l'intervalle $[0, 1]$ des coefficients de volume partiel.

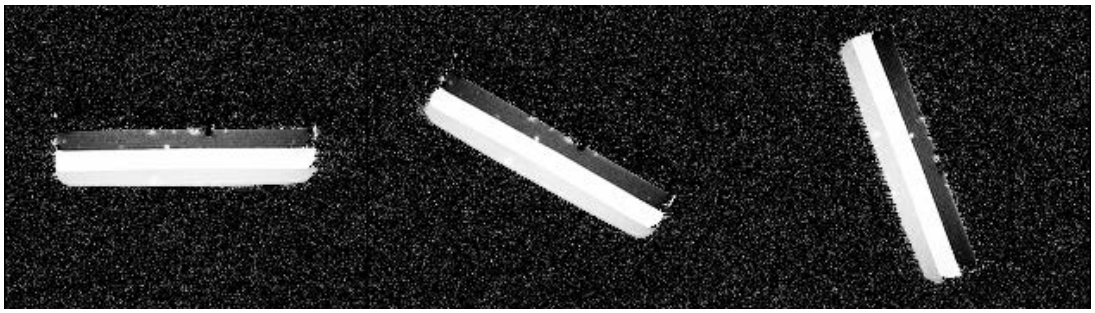


FIGURE 7.1 – Protocole d'acquisition. La figure montre de gauche à droite trois exemples de positionnement du champ de vue : les positions $\theta_0 = 0°$,$\theta_3 = 30°$,$\theta_7 = 70°$. On observe les trois tissus simulés, de bas en haut dans l'image I_0 : GM, WM et CSF. La position réelle du fantôme n'a pas changé entre ces trois acquisitions, seul le champ de vue a subi une rotation.

Chaque position du champ de vue θ_i est acquise avec la même séquence, à savoir une séquence MP2RAGE avec les paramètres d'acquisition suivants : $TI_1/TI_2/TE/TR/\alpha_1/\alpha_2/BW$ = 700 ms/2500 ms/2.98 ms/5000 ms/4°/5°/240Hz/px, durée : 10 min 05s. L'orientation du champ de vue θ_i donne une image I_i. La dimension du voxel est de $1 \times 1 \times 1$ mm^3. L'épaisseur du film plastique est estimée à 20 μm et est jugée négligeable en comparaison avec la résolution de l'image.

7.4 Méthodes

Nous faisons les hypothèses suivantes sur la structure du fantôme. Nous supposons que dans une région d'intérêt suffisamment petite, il est possible d'approximer la surface séparatrice de deux tissus du fantôme par un plan. En d'autres termes, il existe un plan optimal (P^*) dans $\mathbb{R}^3$ d'équation $ax + by + cz + d = 0$ qui représente l'interface entre deux tissus. On note $\mathbf{\Phi}^* = \{a, b, c, d\}$ les paramètres du plan optimal (P^*), où (a, b, c) sont les paramètres d'orientation (la normale au plan) et d représente l'élévation du plan. Nous avons isolé une région d'intérêt dans l'image pour laquelle nous estimons que l'hypothèse de surface plane est valable.

L'objectif de l'expérience est de guider l'estimation du plan optimal (P^*) par l'algorithme de descente de gradient. Cette optimisation est calculée pour chacun des modèles de volume partiel proposés dans le chapitre 6 de manière à obtenir trois estimations différentes du plan optimal : $(\hat{P}_{LIMe}), (\hat{P}_{QIMe})$ et $(\hat{P}_{BiExp})$.

Concrètement, étant donné un plan (P_k) à l'itération k, l'algorithme choisit les paramètres $\mathbf{\Phi_{k+1}}$ du plan (P_{k+1}) qui minimisent l'erreur $e(\mathbf{\Phi_{k+1}})$. Cette erreur est définie comme la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne entre les valeurs de volume partiel calculées par l'intersection du plan avec les voxels (calcul de volume

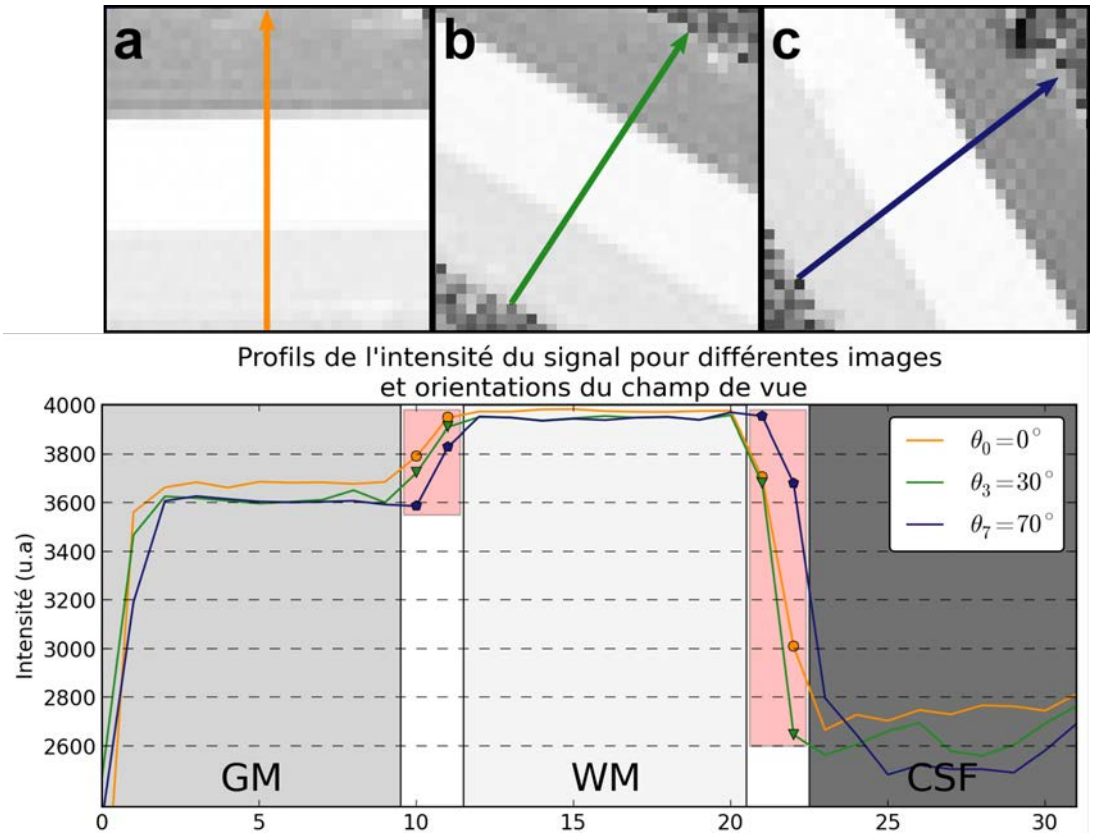


FIGURE 7.2 – Haut : Exemple de trois régions d'intérêt extraites des images MP2RAGE I_0 (a), I_3 (b),I_7 (c). L'utilisation de différents θ_i (angles d'inclinaison du champ de vue) permet un échantillonnage des valeurs de volume partiel. Bas : le tracé des profils correspondant aux lignes dans les images met en évidence les différentes valeurs du signal dans les zones de volume partiel. Le contraste GM/WM est faible en comparaison avec le contraste WM/CSF.

géométrique), et les valeurs de volume partiel estimées par le modèle d'estimation de volume partiel choisi (LIMe, QIMe ou BiExp).

Des critères de convergence sur l'erreur, l'évolution des paramètres et le nombre d'itérations sont définis. L'algorithme est appliqué séparément pour chaque modèle de volume partiel avec une initialisation du plan (P_0) de paramètres $\mathbf{\Phi_0}$ commune.

7.4.1 Formalisation du problème et notations mathématiques

Nous distinguons l'espace "image" où les coordonnées représentent les positions des voxels de l'espace "physique" des coordonnées réelles. À chaque position d'acquisition θ_i correspond une matrice de projection M_i qui transforme les coordonnées du centre d'un voxel $\vec{v} \in \mathbb{N}^3$ en un point dans le système de coordonnées réel $\vec{p} \in \mathbb{R}^3$. La matrice M_i^{-1} permet de calculer la transformation inverse. Les paramètres du plan optimal (P^*)

recherché sont exprimés dans le système de coordonnées réelles.

Lors du déroulement de l'algorithme, le lecteur peut se référer à la Figure 7.4 qui représente schématiquement les étapes essentielles.

Dans les notations suivantes, l'indice i fait référence à l'angle d'acquisition θ_i. Il y a 10 angles d'orientation du champ de vue au total. L'indice m dénote le modèle de volume partiel utilisé (LIMe, QIMe ou BiExp) pour guider l'optimisation. L'indice k dénote le numéro d'itération. Enfin, l'indice j, lorsqu'il apparaît signifie le voxel d'indice j dans l'image I_i.

NB : Afin de ne pas alourdir les notations, l'indice m qui normalement doit apparaître dans l'ensemble des notations suivantes est éliminé. Le lecteur doit cependant garder à l'esprit que l'algorithme est générique et qu'il est appliqué pour chacun des modèles de volume partiel m. Ainsi un plan noté (P_k) devrait en réalité être noté $(P_m^{(k)})$ pour signifier le plan estimé à l'itération k lors de l'application de l'algorithme guidé par la méthode de volume partiel m.

Soit $\Theta = (\theta_i)_{i\in[\![0;9]\!]}$ l'ensemble des angles d'orientation du champ de vue donnant les images $(I_i)_i$. À chacune de ces images est associée une matrice de transformation M_i.

On note (P^*) le plan optimal recherché de paramètres $\mathbf{\Phi}^* = \{a, b, c, d\}$ inconnus, sa normale est notée $\vec{n} = (a, b, c)$.

Notons $(P_k)_{k\in\mathrm{N}}$ la suite des plans estimés lors de la descente de gradient guidée par une méthode de volume partiel m, de paramètres $\mathbf{\Phi_k} = \{a_k, b_k, c_k, d_k\}$, la normale est notée $\vec{n}_k = (a_k, b_k, c_k)$.

Pour chaque image I_i, on note $V_{i,k} \subset I_i$ l'ensemble des voxels de volume partiel estimé par l'intersection du plan (P_k). On note $N_{i,k} = Card(V_{i,k})$, le nombre de voxels de volume partiel de l'ensemble $V_{i,k}$.

On note α_{ij} la valeur inconnue du volume partiel du voxel $\vec{v}_{ij} \in V_{i,k}$, voxel d'indice j provenant de l'image I_i. On note $\hat{\alpha}_{ij}$ l'estimation de la valeur α_{ij} par la méthode de volume partiel m et $\alpha_{ij}^{\mathbf{\Phi_k}}$ la vérité terrain calculée par l'intersection du plan de paramètres $\mathbf{\Phi_k}$ avec $\vec{v}_{ij}$.

Enfin, on note $e(\mathbf{\Phi_k})$ l'erreur entre l'estimation de volume partiel et le volume partiel réel calculé géométriquement. Le calcul de cette erreur est précisé dans le paragraphe 7.4.5.

7.4.2 Initialisation du plan (P_0)

Cette méthode d'initialisation est utilisée pour tous les modèles de volume partiel. Elle est indépendante du modèle m utilisé pour guider l'optimisation.

Un plan initial (P_0) est estimé à partir d'une détermination manuelle des voxels de volume partiel de l'image acquise à la position θ_0. V_0 représente l'ensemble des voxels de volume partiel estimés manuellement. Chaque centre des voxels de V_0 est transformé avec la matrice M_0 pour obtenir l'ensemble des points correspondants dans $\mathbb{R}^3$ (cf. Figure 7.4).

Le centre de masse $\vec{\mu_0}$ est calculé à partir de l'ensemble des centres des voxels de

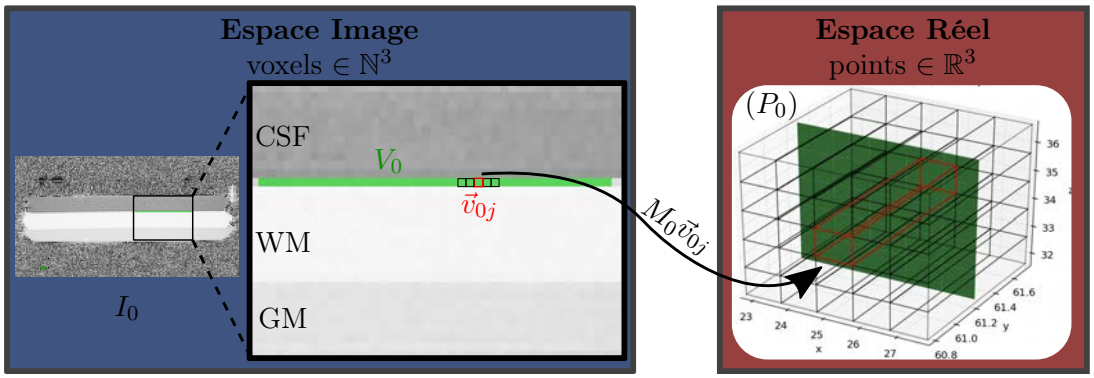


FIGURE 7.3 – Initialisation manuelle sur l'image I_0 pour la position du champ de vue θ_0 de l'ensemble des voxels de volume partiel V_0. Ils permettent d'initialiser un plan (P_0) dans $\mathbb{R}^3$ en transformant chacun des voxels avec la transformée M_0. *NB : les voxels ne sont pas isotropes dans la représentation à droite pour des raisons de visualisation. En réalité, ils le sont.*

volume partiel estimés dans I_0 :

$$\vec{\mu_0} = \frac{1}{N_0} \sum_{j \in V_0} M_0 \vec{v}_{0j} \tag{7.1}$$

avec $N_0 = Card(V_0)$. La normale initiale au plan a été calculée $\vec{n}_0 = (a_0, b_0, c_0) = (0, 1, 0)$. Étant donné que dans la région d'intérêt sélectionnée, les voxels d'une même coupe ont été sélectionnés manuellement, il n'y a pas de déséquilibre du plan initial, d'où l'unique contribution de la composante en y dans $\vec{n_0}$. Ce plan initial est censé être proche de la solution optimale étant donné le positionnement du champ de vue (θ_0) par rapport à l'objet. Le coefficient d_0 a été calculé en vérifiant l'équation du plan pour le centre de masse $\vec{\mu}_0$.

Ainsi, le plan initial est défini par l'équation suivante : $(P_0) = a_0x + b_0y + c_0z + d_0 = 0$ de paramètres $\mathbf{\Phi_0}$ connus.

7.4.3 Calcul du volume partiel réel

Étant donné les paramètres $\mathbf{\Phi_k}$ du plan (P_k) à l'itération k, il est possible de calculer de manière géométrique la proportion des deux tissus à l'intérieur des voxels de volume partiel. Ce calcul se fait en deux étapes. Premièrement, une identification des voxels de volume partiel en réalisant un test d'intersection entre chacun des voxels et le plan. Et deuxièmement un calcul de volume partiel géométrique avec la connaissance des coins du voxel (représenté par un cube) et des points d'intersection du plan avec le voxel.

7.4.3.1 Test d'intersection : identifier $V_{i,k}$

Chaque voxel de chaque image I_i entourant le plan (P_k) est soumis à un test. Le test consiste à établir si le plan intersecte le voxel, représenté par un cube, auquel cas

il est ajouté dans l'ensemble des voxels volumes partiel $V_{i,k}$.

Notons $\vec{v}_{ij}$ le voxel d'indice j provenant de l'image I_i. Ce voxel possède huit sommets qui sont transformés dans l'espace de coordonnées réelles avec la matrice associée M_i pour obtenir les 8 points de coordonnées réelles $\vec{p}_{ij}$. En appliquant l'équation du plan (P_k), on teste si les sommets du cube sont au dessus ($\langle \vec{p}_{ij} | \vec{n}_k \rangle + d_k > 0$) (ou en dessous ($\langle \vec{p}_{ij} | \vec{n}_k \rangle + d_k < 0$)) du plan. Si tous les sommets sont au dessus (ou en dessous) du plan, alors le plan n'intersecte pas le voxel et celui-ci n'est pas considéré comme un voxel de volume partiel. Dans tout autre cas (au moins un point d'intersection entre le cube et le plan), le voxel est classé voxel de volume partiel et $\vec{v}_{ij}$ est ajouté à l'ensemble $V_{i,k}$.

7.4.3.2 Volume partiel géométrique : calculer les $\alpha_{ij}^{\mathbf{\Phi_k}}$

Pour tous les voxels identifiés comme voxel de volume partiel durant l'étape précédente, le volume situé en dessous de la surface plane est calculé. Le calcul géométrique varie selon le nombre de points d'intersection entre le cube représentant le voxel et le plan. Ce volume est normalisé par le volume du voxel (1 mm^3) pour obtenir la valeur du coefficient de volume partiel $\alpha_{ij}^{\mathbf{\Phi_k}}$. Cette valeur est attribuée à la carte de volume partiel "vérité terrain" du tissu correspondant pour l'image I_i. La valeur $1 - \alpha_{ij}^{\mathbf{\Phi_k}}$ (volume du voxel situé au dessus du plan) représente le volume partiel réel de l'autre tissu composant le voxel.

7.4.4 Estimation de volume partiel : calculer $\hat{\alpha}_{ij}$

L'estimation de volume partiel pour chacune des méthodes est faite une fois pour toute sur chacune des images I_i. Les paramètres des modèles pour chacun des tissus sont estimés dans des régions de pur tissu segmentées manuellement.

7.4.5 Erreur de la position du plan : calculer $e(\mathbf{\Phi_k})$

L'optimisation du plan consiste à minimiser l'erreur e suivante :

$$e(\mathbf{\Phi_k}) = \sqrt{\frac{1}{\sum\limits_{i \in \Theta} N_{i,k}} \sum_{i \in \Theta} \sum_{j \in V_{i,k}} (\alpha_{ij}^{\mathbf{\Phi_k}} - \hat{\alpha}_{ij})^2} \tag{7.2}$$

Il s'agit de la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne entre les coefficients de volume partiel estimés par la méthode de volume partiel m et calculés par la position du plan (P_k). Cette erreur prend en compte l'ensemble des angles d'orientation du champ de vue ($\sum\limits_{i \in \Theta}$) et l'ensemble des voxels appartenant à la zone de volume partiel de l'image I_i ($\sum\limits_{j \in V_{i,k}}$). Le facteur de normalisation $\frac{1}{\sum\limits_{i \in \Theta} N_{i,k}}$ représente le nombre de voxels de volume partiel sur l'ensemble des images I_i.

7.4.6 Recherche de la position du plan (P_{k+1})

L'optimisation de la position du plan a été guidée par un algorithme de descente de gradient. On construit une suite de plans $(P_k)_{k\in\mathrm{N}}$ qu'on souhaite faire converger vers une estimation du plan optimal (P^*) que l'on note $(\hat{P})$.

7.4.6.1 Estimation du gradient : $\vec{\nabla}e(\mathbf{\Phi_k})$

Pour estimer la nouvelle position du plan, le gradient de la fonction erreur $\vec{\nabla}e(\mathbf{\Phi_k})$ doit être estimé. Chacune des dérivées partielles du gradient est approximée par un développement de Taylor d'ordre 1. Concrètement, il s'agit de calculer l'erreur induite par une modification de la position du plan (P_k) pour chacun des paramètres de $\mathbf{\Phi_k}$. Pour ce faire, on calcule l'erreur pour un petit déplacement dans chaque direction de l'espace des paramètres. Les quatre déplacements sont notés :
$\epsilon_{\phi_\mathbf{a}} = \{\epsilon_a, 0, 0, 0\}$,
$\epsilon_{\phi_\mathbf{b}} = \{0, \epsilon_b, 0, 0\}$,
$\epsilon_{\phi_\mathbf{c}} = \{0, 0, \epsilon_c, 0\}$, et
$\epsilon_{\phi_\mathbf{d}} = \{0, 0, 0, \epsilon_d\}$.
Le gradient $\vec{\nabla}e(\mathbf{\Phi_k})$ est alors estimé :

$$\vec{\nabla}e(\mathbf{\Phi_k}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial e(\mathbf{\Phi_k})}{\partial a} \\ \frac{\partial e(\mathbf{\Phi_k})}{\partial b} \\ \frac{\partial e(\mathbf{\Phi_k})}{\partial c} \\ \frac{\partial e(\mathbf{\Phi_k})}{\partial d} \end{pmatrix} \simeq \begin{pmatrix} \frac{1}{\epsilon_a}\left[e(\mathbf{\Phi_k} + \epsilon_{\phi_\mathbf{a}}) - e(\mathbf{\Phi_k})\right] \\ \frac{1}{\epsilon_b}\left[e(\mathbf{\Phi_k} + \epsilon_{\phi_\mathbf{b}}) - e(\mathbf{\Phi_k})\right] \\ \frac{1}{\epsilon_c}\left[e(\mathbf{\Phi_k} + \epsilon_{\phi_\mathbf{c}}) - e(\mathbf{\Phi_k})\right] \\ \frac{1}{\epsilon_d}\left[e(\mathbf{\Phi_k} + \epsilon_{\phi_\mathbf{d}}) - e(\mathbf{\Phi_k})\right] \end{pmatrix} \tag{7.3}$$

L'estimation de gradient revient à calculer l'erreur pour quatre autres positions de plan. Donc, à chaque itération de l'optimisation, l'erreur de l'équation (7.2) est calculée cinq fois. Des considérations de temps de calcul imposent le choix d'un développement de Taylor d'ordre 1.

7.4.6.2 Calcul des paramètres du plan $k+1$: $\mathbf{\Phi_{k+1}}$

Le gradient indique la direction (dans l'espace des paramètres) de plus forte pente positive, une direction qui fait augmenter l'erreur. Le nouveau plan doit prendre la direction opposée pour réduire l'erreur :

$$\mathbf{\Phi_{k+1}} = \mathbf{\Phi_k} - \beta\vec{\nabla}e(\mathbf{\Phi_k}) \tag{7.4}$$

où β est un facteur représentant le pas de déplacement dans la direction du gradient.

7.4.6.3 Critères d'arrêt

Trois critères d'arrêt de l'algorithme sont définis. Ils concernent l'erreur, l'évolution des paramètres et le nombre d'itérations. Un seuil ϵ sur l'erreur $e(\mathbf{\Phi_k})$ est défini à 0.05. Un seuil γ sur l'évolution des paramètres est fixé à 0.01, l'évolution des paramètres est calculée par la norme du gradient $||\vec{\nabla} e(\mathbf{\Phi_k})||$. Enfin un nombre maximal d'itérations est fixé à $K = 100$.

Au final l'algorithme s'arrête si l'une des conditions suivantes est rencontrée :

1. $e(\mathbf{\Phi_k}) < \epsilon$
2. $||\vec{\nabla} e(\mathbf{\Phi_k})|| < \gamma$
3. $k > K$

L'arrêt de l'algorithme ne veut pas forcément dire que le plan obtenu lors de la dernière itération est le plan optimal. Cela peut arriver dans le cas où les seuils ϵ et γ ne sont pas adéquats.

Le plan optimal est donc choisi parmi la suite des paramètres de plan $(\mathbf{\Phi_k})_{k\in\mathrm{N}}$ obtenus par la méthode de volume partiel m, c'est celui qui minimise l'erreur de l'équation (7.2) :

$$(\hat{P}) = \underset{k}{\operatorname{argmin}} \left(e(\mathbf{\Phi_k})\right)_{k\in\mathrm{N}} \tag{7.5}$$

7.4.7 Implémentation

La descente de gradient est dirigée par un script écrit en Python qui appelle de manière récurrente un script écrit en C++. Ce dernier prend la position d'un plan plan de paramètres $\mathbf{\Phi}$ en entrée afin de calculer l'erreur $e(\mathbf{\Phi})$. L'algorithme a accès à l'ensemble des images I_i ainsi qu'aux cartes de volume partiel estimées initialement, contenant les valeurs α_{ij}. La bibliothèque Insight Toolkit (ITK) permet d'accéder aux matrices de transformation M_i associées aux images I_i. Les voxels de chaque image I_i sont projetés dans $\mathbb{R}^3$ avec M_i et le test d'intersection avec le plan permet d'identifier les voxels de volume partiel pour la position du plan donnée par le dialogue avec Python. Le volume partiel géométrique pour tous ces voxels est calculé et l'erreur quadratique moyenne $e(\mathbf{\Phi_k})$ associée au plan (P_k) est renvoyée à Python. L'appel au script C++ est effectué 5 fois par itération, une fois pour estimer $e(\mathbf{\Phi_k})$ et 4 fois pour l'estimation de $\vec{\nabla} e(\mathbf{\Phi_k})$ par un développement de Taylor d'ordre 1. Le script maître se charge de guider la descente de gradient en sauvegardant uniquement l'ensemble des paramètres $(\mathbf{\Phi_k})_k$. Il évalue le gradient $\vec{\nabla} e(\mathbf{\Phi_k})$ avec l'ensemble des valeurs renvoyées par l'algorithme C++.

7.5 Résultats et discussion

Les valeurs de T_1 mesurées dans le fantôme sur la carte de T_1 MP2RAGE étaient de 504 ms pour la GM, 316 ms pour la WM et 898 ms pour le CSF. Ces valeurs sont loin des valeurs visées et ne sont pas représentatives des propriétés tissulaires cérébrales

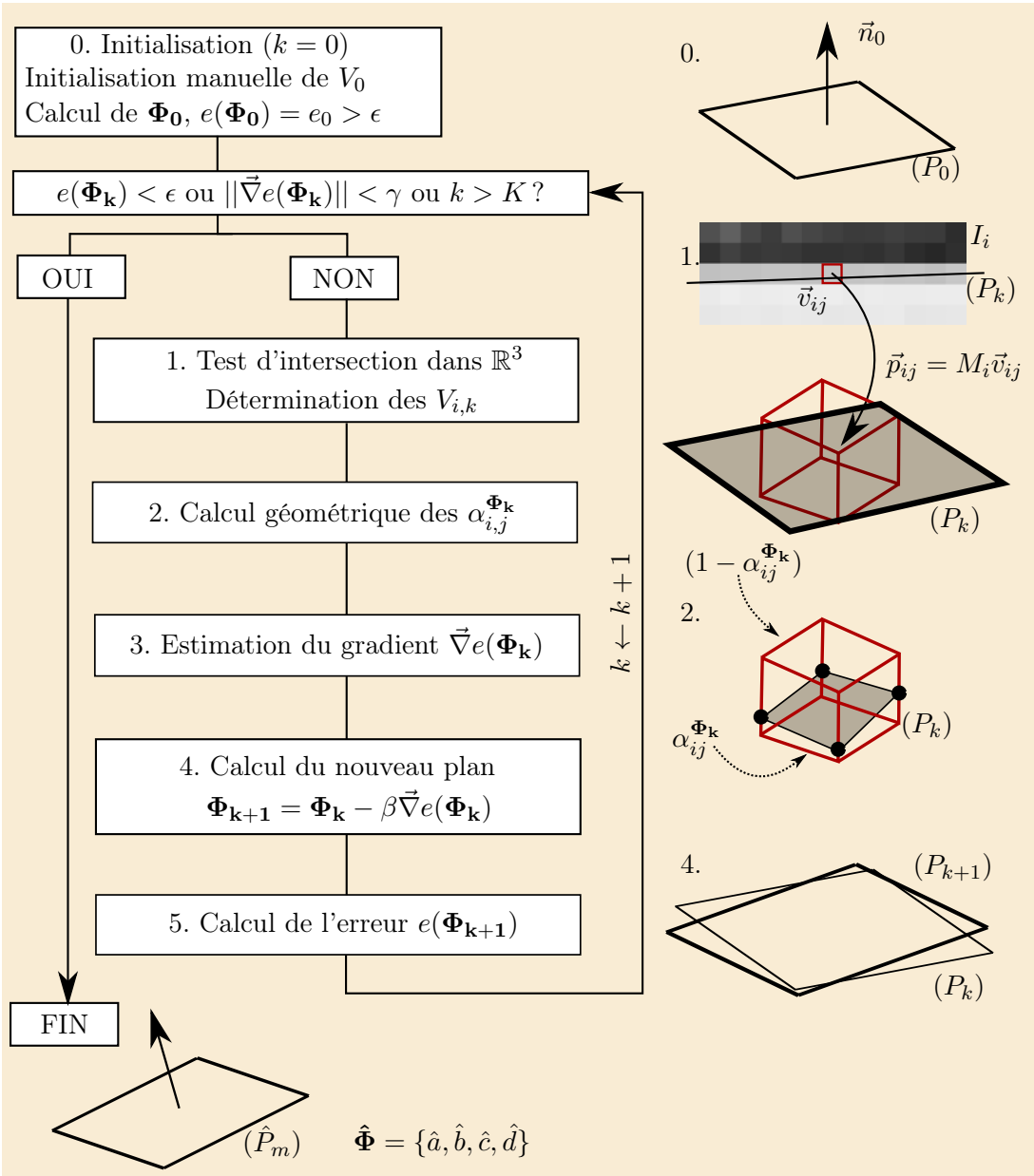


FIGURE 7.4 – Algorithme de recherche du plan optimal (P^*) guidé par la méthode de volume partiel m donne le plan estimé ($\hat{P}_m$).

mesurées à 3T chez des êtres humains. Néanmoins, l'ordre des valeurs de T_1 est préservé ($T_{1_{CSF}} > T_{1_{GM}} > T_{1_{WM}}$) et l'idée de l'expérience est inchangée.

Les résultats de l'algorithme guidé par les différentes méthodes d'estimation de volume partiel sont donnés dans le tableau 7.2 pour les deux frontières. Ces résultats montrent que les paramètres estimés sont très proches les uns des autres, et ce indépen-

damment de la méthode m utilisée pour guider l'optimisation. Ils traduisent un certain accord sur la position optimale (P^*). De plus, on peut remarquer que l'orientation du plan (paramètres (a, b, c)) a très peu évolué confirmant que le positionnement du champ de vue θ_0 était quasiment coplanaire aux interfaces entre les gels pour la région d'intérêt choisie. Ce constat est confirmé par le graphique de l'évolution des paramètres en Figure 7.5. La normale est principalement portée par l'axe $\vec{y}$ (paramètre b).

Méthodes m	Erreur	Écart-type	Paramètres du plan estimé $\hat{\mathbf{\Phi}}_\mathbf{m}$			
WM/CSF	$e(\hat{\mathbf{\Phi}}_\mathbf{m})$	σ	$\hat{a}$	$\hat{b}$	$\hat{c}$	$\hat{d}$ (mm)
LIMe	0.2122	0.1078	0	0.9999	-0.0020	-61.15
QIMe	0.1257	0.0795	0.0026	0.9999	-0.0049	-61.11
BiExp	0.1326	0.0783	0.0026	0.9999	-0.0045	-61.13
GM/WM	$e(\hat{\mathbf{\Phi}}_\mathbf{m})$	σ	$\hat{a}$	$\hat{b}$	$\hat{c}$	$\hat{d}$ (mm)
LIMe	0.2387	0.1242	-0.0004	0.9999	0.0084	-72.51
QIMe	0.1975	0.1214	-0.0026	0.9999	0.0108	-72.53
BiExp	0.1965	0.1198	-0.0015	0.9999	0.0103	-72.54

Tableau 7.2 – Résultats de l'optimisation de la position du plan pour chacune des méthodes aux deux frontières étudiées. L'unité de $e(\hat{\mathbf{\Phi}}_\mathbf{m})$ et σ est le volume partiel et les paramètres $\hat{a}$, $\hat{b}$ et $\hat{c}$ sont sans unité.

En revanche, l'erreur d'estimation de volume partiel pour la position optimale du plan est plus élevée pour LIMe que pour QIMe ou BiExp, c'est le cas aux deux frontières : 0.21 contre 0.13 et 0.13 à la frontière WM/CSF et 0.24 contre 0.2 et 0.2 à l'interface GM/WM. L'écart-type des mesures σ est également calculé et relate de la dispersion des estimations autour de la moyenne pour chaque méthode. Les σ sont plus grands à la frontière GM/WM, indiquant une estimation moins précise très probablement due au plus faible contraste sur bruit entre ces deux tissus. À l'interface WM/CSF, l'écart-type de la méthode LIMe est plus élevé que les méthodes QIMe ou BiExp.

Ces erreurs et écart-types se traduisent également sur la figure 7.6 qui montre les nuages de points obtenus pour chacune des méthodes. Chaque graphe représente le tracé des $\hat{\alpha}_{ij}$ (en y), les coefficients de volume partiel estimés par le modèle correspondant, en fonction des $\alpha_{ij}^{\hat{\mathbf{\Phi}}}$ (en x), les coefficients de volume partiel réels calculés avec la position du plan optimal. On observe que pour la méthode LIMe les points se répartissent le long d'une parabole située au dessous de la ligne $y = x$ alors que les points obtenus avec QIMe et BiExp coïncident avec cette droite.

Dans chaque graphique, un polynôme de degré 1 (QIMe, BiExp) ou 2 (LIMe) est ajusté sur le nuage de points. On s'attend à ce que le signal soit une fonction f quadratique en la variable "coefficient de volume partiel réel" α. Un modèle que l'on pense représenter au mieux cette fonction f doit donc être linéaire avec le volume partiel réel α. En revanche un modèle linéaire doit mettre en évidence une fonction d'erreur quadratique en α. D'où le choix des degrés des polynômes d'ajustement.

Sur les graphiques de la première colonne, une autre courbe est tracée. Elle représente le comportement attendu de l'estimation de α avec le modèle LIMe face à la vérité terrain

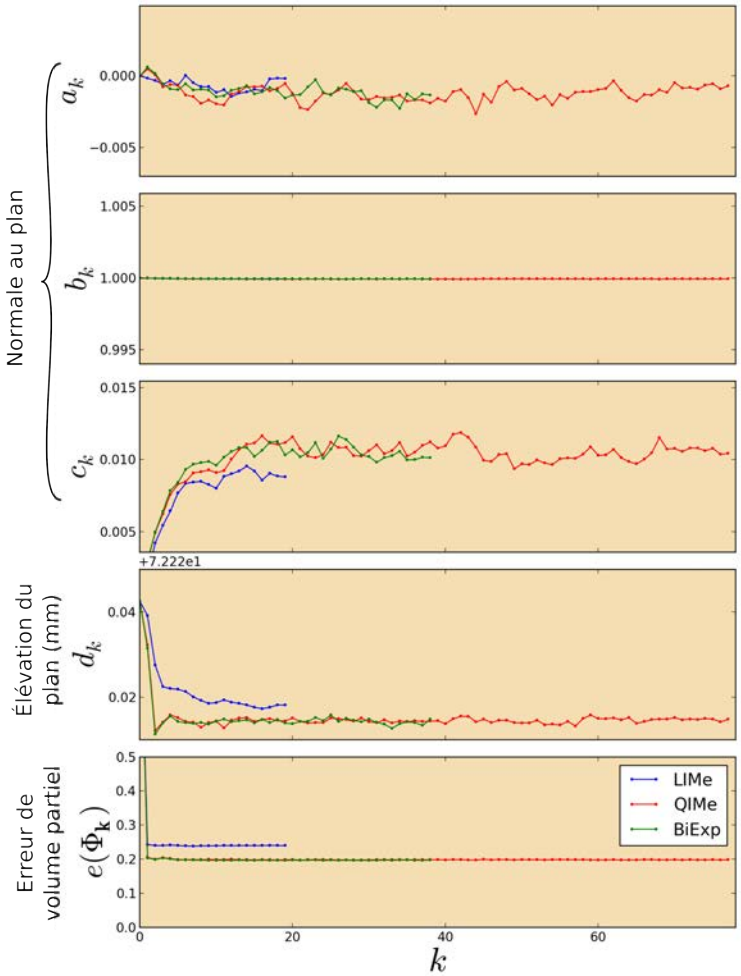


FIGURE 7.5 – Évolution des paramètres $\mathbf{\Phi_k} = \{a_k, b_k, c_k, d_k\}$ des plans (P_k) et de l'erreur de volume partiel $e(\mathbf{\Phi_k})$ en fonction des itérations k pour un algorithme de descente de gradient réalisée à la frontière GM/WM.

d'après les simulations réalisées et décrites en annexe A. L'ajustement polynomial réalisé à la frontière WM/CSF est quasiment confondu avec l'estimation attendue. Ce n'est pas le cas à la frontière GM/WM où le nuage de points a tendance à se positionner au dessous de la courbe simulée.

Le faible contraste GM/WM que l'on observe plus précisément sur les profils tracés en Figure 7.2 est probablement à l'origine des résultats moins bons obtenus à la frontière GM/WM. On sait qu'un contraste trop faible empêche une estimation précise du coefficient de volume partiel. Cela se traduit qualitativement dans le graphique par des nuages de points plus éparses et quantitativement par un coefficient de détermination R^2 systématiquement plus faible indépendamment du choix du modèle.

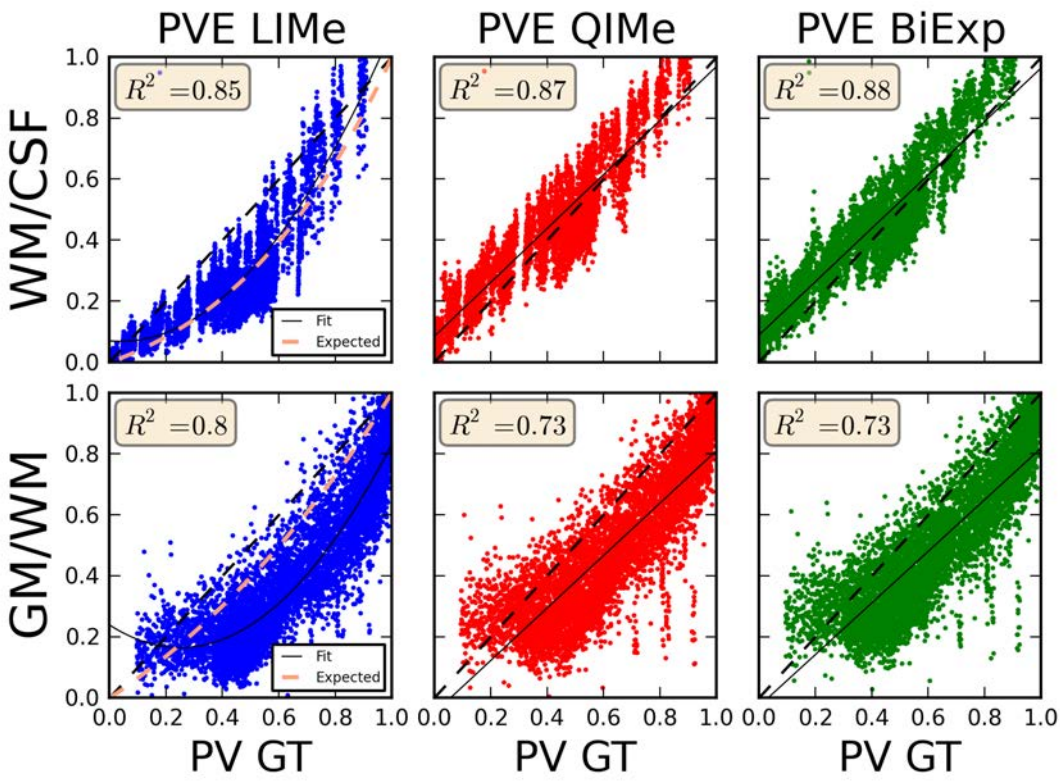


FIGURE 7.6 – Résultats de l'optimisation. Les nuages de points tracés représentent le volume partiel estimé en fonction du volume partiel réel (GT). La droite en pointillé noir représente une estimation parfaite $y = x$. La droite noire en trait plein représente un ajustement polynomial de degré 2 (LIMe) ou 1 (QIMe et BiExp). Les résultats à la frontière GM/WM sont plus dispersés qu'à la frontière WM/CSF à cause du faible contraste entre ces deux tissus.

7.6 Conclusion

L'expérience a permis de confirmer sur des données réelles issues d'acquisitions MP2RAGE que les modèles de volume partiel présentés dans le chapitre 6 résultent en des estimation de volume partiel qui diffèrent. Les résultats du modèle LIMe avec MP2RAGE coïncident avec les simulations de l'annexe A et montrent qu'il y a bien une sous-estimation systématique de la proportion d'un tissu par rapport à la proportion réelle. Cette sous-estimation est dépendante des propriétés de relaxation des deux tissus composant l'interface. L'expérience a également permis de montrer que les modèles QIMe et BiExp semblent plus adaptés pour modéliser l'effet de volume partiel avec des données MP2RAGE. Ces remarques sont des arguments en faveur de l'utilisation du modèle bi-exponentiel qui modélise concrètement les propriétés de relaxation des tissus cérébraux.

Chapitre 8

Influence de l'estimation de volume partiel sur l'estimation d'épaisseur corticale

Le chapitre 6 a permis de montrer qu'avec des données MP2RAGE, plusieurs modèles de volume partiel sont envisageables. Notre hypothèse est que seulement deux modèles de volume partiel sont adaptés aux données MP2RAGE (QIMe et BiExp) alors que le modèle linéaire (LIMe) conduit à une sous-estimation de la substance grise aux deux frontières corticales. Nous avons validé cette hypothèse à l'échelle du voxel avec des simulations (annexe A), avec un fantôme physique (chapitre 7) et des données *in vivo* (chapitre 6). Nous n'avons pas encore étudié la propagation de ces erreurs sur l'estimation d'épaisseur corticale. Dans ce chapitre, nous tentons de reproduire l'expérience décrite dans [1] en comparant les résultats d'épaisseur corticale estimés avec les séquences MP2RAGE (où BiExp est utilisable) et MPRAGE (où seul le modèle linéaire est applicable) à 3T.

8.1 Expérience

Pour confirmer notre hypothèse, il a semblé logique d'évaluer la propagation de ces différences mesurées d'estimation de proportion de GM (Figure 6.2) sur l'estimation de l'épaisseur corticale. De plus, la récente publication de Fujimoto *et al.* [1] déjà évoquée dans le chapitre 5 qui compare les surfaces corticales reconstruites chez des sujets sains avec deux séquences IRM différentes (MEMPRAGE et MP2RAGE) nous offre un point de comparaison. La conclusion de leur étude est que les surfaces reconstruites avec MP2RAGE sont plus fines que celles reconstruites avec MEMPRAGE. Ce biais systématique de moyenne 0.12 mm observé entre deux séquences pondérées en T_1 traitées avec le logiciel *FreeSurfer* est inexpliqué. Les auteurs concluent qu'il faut très certainement adapter les méthodes de segmentation pour les données MP2RAGE pour tenter de comprendre et expliquer ce biais. Dans leur étude, les auteurs n'évoquent pas la modélisation de volume partiel et il est possible qu'ils n'aient pas adapté leur méthode

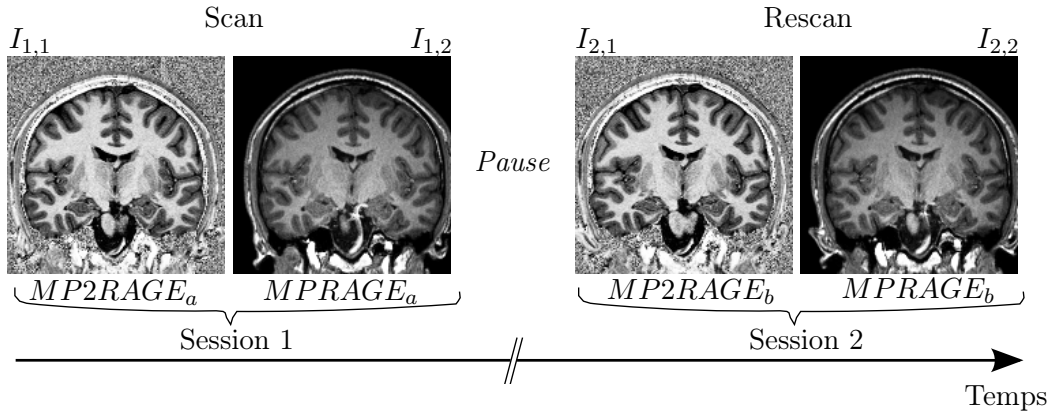


FIGURE 8.1 – Protocole d'acquisition. Chaque sujet est soumis à des acquisitions avec MPRAGE et MP2RAGE lors d'une première session avant de quitter la machine IRM. Il y est réinstallé 10 minutes plus tard pour répliquer la même session.

de reconstruction des surfaces corticale aux données MP2RAGE.

Pour vérifier notre hypothèse et tenter d'apporter une explication sur ces résultats, nous avons donc continué et adapté l'expérience entamée dans le chapitre 6 pour essayer de répondre à cette question.

La difficulté de la comparaison réside dans le fait que les données MPRAGE et MP2RAGE sont différentes. Le protocole d'acquisition des données ainsi que leur traitement se doit d'être rigoureux afin d'effectuer des comparaisons d'épaisseur corticales les plus justes possibles.

8.2 Données

Six sujets sains ont été recrutés à *Monash Biomedical Imaging* (Melbourne, Australie) et ont donné leur accord pour participer à l'étude. Les images des sujets ont été acquises selon le même protocole (cf Figure 8.1) dans une machine Siemens Skyra à 3T. Chaque sujet était placé dans l'IRM pour deux séquences successives MPRAGE et MP2RAGE (scan) avant de sortir de la machine. Dix minutes plus tard, le sujet était réinstallé dans la machine pour une nouvelle acquisition avec les deux mêmes séquences (rescan). La position de la tête du sujet a donc très peu changé entre les deux premières acquisitions et entre les deux dernières acquisitions.

Les paramètres d'acquisition étaient les suivants et n'ont pas été modifiés entre le scan et le rescan : $TI_1/TI_2/TE/TR/\alpha_1/\alpha_2/BW$ = 700 ms/2500 ms/2.98 ms/5000 ms/4°/5°/240Hz/px pour MP2RAGE et $TI/TR/TE/\alpha/BW$ = 900 ms/2300 ms/2.07 ms/9°/230Hz/px pour MPRAGE. Les deux volumes imagés possédaient le même champ de vue et la même résolution $1 \times 1 \times 1$ mm^3.

8.3 Méthodes

8.3.1 Segmentation commune

Notons respectivement $I_{1,1}$ et $I_{1,2}$, les images MP2RAGE et MPRAGE de la première session, dans leur espace originel. $I_{2,1}$ et $I_{2,2}$ sont donc les images MP2RAGE et MPRAGE de la deuxième session. Par la suite nous utiliserons respectivement les indices i et j pour faire référence à la session d'acquisition (i) et à la séquence IRM utilisée (j).

Afin de faire une comparaison la plus juste possible entre les quatre images par sujet, la stratégie décrite dans la figure 8.2 a été adoptée. Étant donné que chacune de ces images est une observation du même sujet, il est possible de recaler chacune de ces quatre images dans un espace commun où les images sont donc superposables. Pour ce faire, un ensemble de quatre transformations rigides $\varphi_{i,j}$ est calculé afin de transformer les images $I_{i,j}$ dans l'espace commun C, l'espace du sujet.

Brièvement, cette méthode suit celle décrite par Reuter *et al.* [2], elle permet de créer un atlas spécifique au sujet à partir d'images acquises à plusieurs intervalles de temps. À l'origine, cette méthode a été proposée pour l'analyse d'images longitudinales d'un même patient, l'objectif étant d'appliquer une transformation à chacune des N images plutôt que de recaler $N-1$ images sur la première. Une image référence $\tilde{I}$ est choisie au hasard sur lesquelles toutes les autres sont recalées. Cette étape permet d'avoir une estimation de la position du cerveau dans chacune des images par rapport à $\tilde{I}$. Ensuite un espace moyen est calculé à partir de l'ensemble des transformations calculées précédemment et les N images sont recalées dans cet espace. Cette stratégie a pour effet de réduire le biais de traitement induit par le recalage et l'interpolation [2].

Dans le contexte de notre expérience, cette méthode est utilisée afin de définir une segmentation commune aux quatre images acquises sur un même sujet. L'hypothèse de transformations $\varphi_{i,j}$ rigides (translations et rotations uniquement) est pertinente avec ces données car il est raisonnable de penser que les structures imagées n'ont pas été modifiées entre la première et la dernière séquence, l'utilisation de champs de déformation n'est pas nécessaire.

De ces quatre images transformées $\varphi_{i,j}(I_{i,j})$ est calculée une image moyenne $\tilde{\mu}$:

$$\tilde{\mu} = \frac{1}{4}\sum_{i=1}^{2}\sum_{j=1}^{2}\varphi_{i,j}(I_{i,j}) \tag{8.1}$$

Les deux cartes de T_1 obtenues avec les séquences MP2RAGE sont recalées avec les transformations associées afin qu'une carte de T_1 moyenne $\tilde{\mu}_{T_1}$ soit calculée dans l'espace commun. Elle sert de deuxième canal lors de la segmentation.

Le cerveau du sujet est ensuite segmenté en cinq classes CSF/CSF-GM/GM/GM-WM/WM, trois classes de tissus purs (GM,WM et CSF) et deux classes de volume partiel (GM/WM et GM/CSF). L'approche utilisée est celle décrite dans le papier [3], à savoir une approche espérance-maximisation combinée avec un champ de Markov aléatoire pour garantir la cohérence spatiale entre les tissus. La segmentation est effectuée sur des données bimodales que forment la combinaison de l'image $\tilde{\mu}$ et la carte $\tilde{\mu}_{T_1}$.

Un atlas est recalé sur $\tilde{\mu}$, la transformation calculée est appliquée aux cartes de probabilités d'appartenance aux trois tissus pour initialiser la segmentation. Une première étape consiste à segmenter les tissus purs en utilisant une implémentation de la classification basée sur l'espérance-maximisation. Ensuite, les voxels mixtes sont modélisés avec une fonction de densité de probabilité qui est une somme pondérée des gaussiennes modélisant les voxels de tissu pur obtenus à l'étape précédente. L'étape d'estimation de volume partiel est réalisée ultérieurement dans les régions identifiées volume partiel avec les modèles que l'on souhaite comparer. La segmentation permet d'obtenir une carte $\tilde{S}$ qui attribue une classe à chaque voxel.

Le résultat de la segmentation est alors propagé pour chacune des images dans leur espace originel avec les transformations inverses $\varphi_{i,j}^{-1}$ des transformées $\varphi_{i,j}$ calculées au départ. Ainsi, à chaque image $I_{i,j}$ est associée une segmentation $S_{i,j}$ issue de la même carte de segmentation $\tilde{S}$ estimée dans l'espace commun. Cette procédure garantit que les seules différences obtenues dans les cartes d'épaisseur corticales seront le reflet des différents modèles de volume partiel utilisés.

8.3.2 Estimation de volume partiel

Une segmentation par sujet a été construite. Cette segmentation commune a été propagée dans l'espace originel de chacune des images $I_{i,j}$. Pour chaque image du sujet, nous disposons donc de voxels identifiés purement GM, WM ou CSF et de voxels identifiés mixtes. Toujours dans l'idée de comparer le plus objectivement possible l'estimation d'épaisseur corticale entre données MPRAGE et MP2RAGE à partir de cartes de volume partiel de GM, nous allons appliquer les différents modèles de volume partiel proposés dans le chapitre 6 pour les données MP2RAGE. Pour MPRAGE, seul le modèle linéaire (LIMe) est applicable. Ces estimations sont uniquement effectuées dans les régions classées GM/WM et GM/CSF.

Ainsi, trois cartes de volume partiel de substance grise (LIMe, QIMe, BiExp) seront générées par image MP2RAGE et une par image MPRAGE (LIMe). Quatre cartes seront générées par session (scan ou rescan) et huit par sujet (scan et rescan). Pour ce faire, il faut estimer les paramètres de chacune des méthodes (cf. Tableau 6.1) dans les cartes appropriées à savoir, l'image U pour LIMe MP2RAGE, les images $S_1^{\pm}$ et S_2 pour QIMe MP2RAGE, la carte T_1 pour BiExp MP2RAGE et l'image MPRAGE pour LIMe MPRAGE. Les paramètres de tissu pur sont estimés dans exactement les mêmes voxels identifiés comme tissu pur. Afin de s'affranchir d'éventuels voxels de volume partiel attribués aux tissus purs, les cartes de GM et WM sont érodées d'un voxel. La segmentation CSF est également érodée et les deux plus grandes composantes connexes sont gardées. L'estimation des paramètres revient à calculer la moyenne de l'image correspondante dans ces nouveaux masques.

8.3.2.1 Contrainte d'inhomogénéités de signal avec MPRAGE

Deux méthodes ont été envisagées pour effectuer une comparaison juste entre les données MPRAGE (sensibles aux inhomogénéités du signal) et les données MP2RAGE

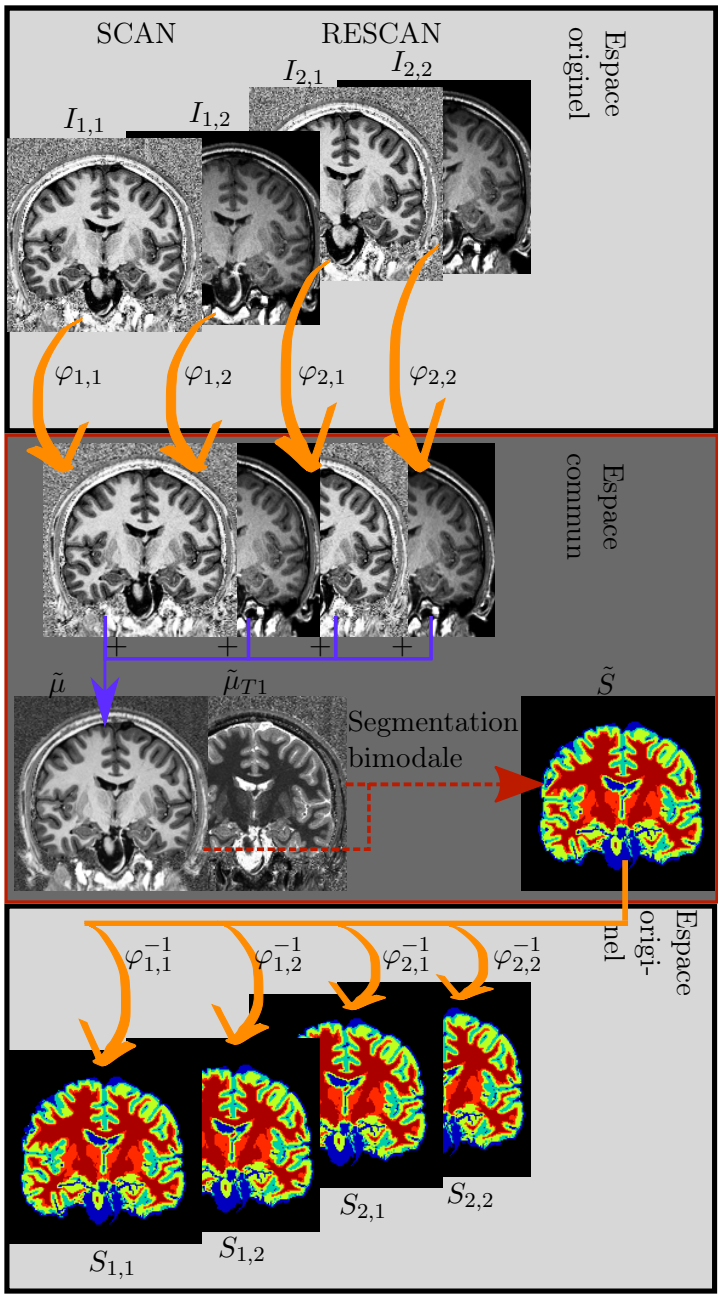


FIGURE 8.2 – Méthode choisie pour le traitement d'un sujet. Les quatre images issues des sessions scan et rescan sont recalées dans un espace commun C dans lequel une image moyenne est calculée. Cette image est segmentée en cinq classes et le résultat est recalé avec les transformations inverses dans l'espace originel de chacune des images.

(insensibles). L'origine de la difficulté de comparaison réside dans le fait que les deux séquences comparées sont très différentes. En effet, MP2RAGE a un meilleur contraste

que MPRAGE et possède l'avantage d'être insensible aux inhomogénéités de champ magnétique radiofréquence. Il faut corriger ce défaut dans MPRAGE afin de pouvoir faire une comparaison sensée des résultats. De plus, de par la structure cérébrale d'une part, et le profil des inhomogénéités d'autre part, les trois tissus d'intérêt sont affectés différemment par les inhomogénéités de champ magnétique radiofréquence. Nous proposons deux méthodes pour résoudre ce problème, une approche globale et une approche locale.

8.3.2.2 Approche globale

L'approche globale consiste à utiliser une image MPRAGE corrigée pour compenser la variation spatiale du signal due aux inhomogénéités de champ magnétique radiofréquence. Avec cette stratégie, on définit trois masques de tissu pur pour estimer les paramètres tissulaires globaux (signal moyen dans U, $S_1^{\pm}$ ou S_2, T_1 moyen etc ...). Ces masques sont définis de manière différente selon le tissu considéré. Il faut s'affranchir des voxels de volume partiel pour ne pas biaiser l'estimation de ces paramètres et représenter au mieux la moyenne de signal d'un tissu pur. Pour la WM et la GM, une simple érosion avec un élément structurant tridimensionnel sphérique de rayon 1 des masques de segmentation obtenues suffit. Pour le CSF, une érosion suivie de l'extraction des deux plus grandes composantes connexes permet d'éviter une majeure partie des voxels de volume partiel.

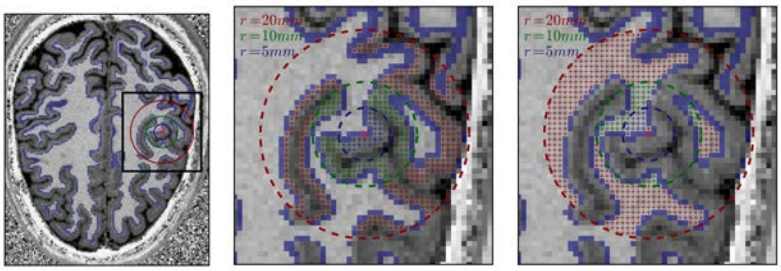
Cette approche possède un inconvénient, compenser les inhomogénéités de champ revient à modifier le signal des images selon un modèle proposé. Or le signal dans les voxels volume partiel est une donnée très sensible et influe directement sur l'estimation de la proportion de GM.

8.3.2.3 Approche locale

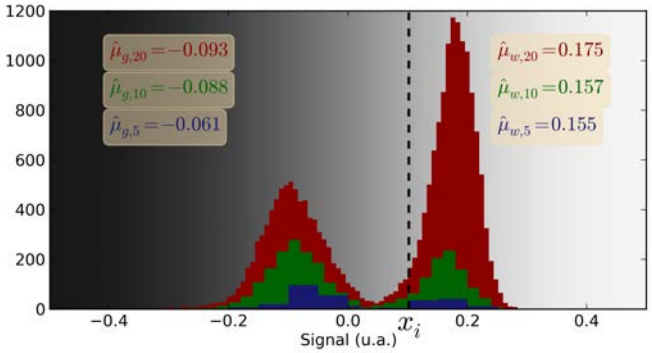
L'approche locale consiste à conserver l'image MPRAGE avec son signal natif. L'idée est d'adapter les paramètres des méthodes d'estimation de volume partiel au contexte local de l'image. Ainsi, comme Rueda *et al.* [4] l'ont proposé auparavant, pour chaque voxel identifié volume partiel une sphère de rayon r centrée en ce voxel est créée pour estimer des moyennes locales des tissus purs le composant. Notons, i l'indice d'un voxel préalablement identifié GM/WM. Une sphère de rayon r est créée autour de ce voxel et tous les voxels de pure GM situés à l'intérieur de cette sphère vont contribuer au calcul d'une moyenne locale $\hat{\mu}_{g,i}$. De la même manière, une moyenne locale de WM $\hat{\mu}_{w,i}$ est estimée avec cette même sphère.

$$\hat{\mu}_{g,i} = \frac{\sum_{j=1}^{N_r} \delta_{j,g} x_j}{\sum_{j=1}^{N_r} \delta_{j,g}} \tag{8.2}$$

où $\delta_{j,g}$ prend la valeur 1 si le voxel à l'indice j est identifié pure GM, 0 sinon. N_r représente le nombre de voxels dans une sphère de rayon r. Pour une acquisition



(a) Coupe d'intérêt (b) $\hat{\mu}_{g,r}$ (c) $\hat{\mu}_{w,r}$



(d) Distribution des tissus purs dans la sphère

FIGURE 8.3 – Schémas représentatifs en 2D dans une image MP2RAGE (a) de l'évaluation de la moyenne locale de substance grise (b) et de substance blanche (c) avec rayons variant de 5 à 20 mm. Les moyennes estimées deviennent les paramètres locaux pour l'évaluation de volume partiel de substance grise pour le voxel situé au centre des sphères. Les histogrammes (d) représentent la distribution de l'intensité des voxels de tissu pur dans la sphère. La ligne en pointillé noir représente l'intensité du voxel de volume partiel situé au centre de la sphère.

isotrope de résolution 1 mm^3, N_r prend les valeurs de 343, 1728 et 10648 pour des rayons r respectifs de 5 mm, 10 mm et 20 mm.

r (mm)	$\hat{\mu}_{g,r}$	$\hat{\mu}_{w,r}$	$\hat{\alpha}_{g,r}(x)$
5	-0.061	0.155	0.25
10	-0.088	0.157	0.23
20	-0.093	0.175	0.27
∞	-0.109	0.177	0.26

TABLEAU 8.1 – Tableau représentant la valeurs des paramètres estimés ($\hat{\mu}_{g,i}$ et $\hat{\mu}_{w,i}$) en fonction du rayon de la sphère r. Le rayon noté ∞ est une notation représentant la moyenne globale, estimée dans tout le volume. La variation de ces paramètres influence l'estimation de volume partiel $\hat{\alpha}_g(x)$ de ces paramètres.

Avec cette méthode, chaque voxel de volume partiel a son propre couple de paramètres adapté au contexte local pour l'estimation de la proportion des tissus. C'est une manière de compenser l'inhomogénéité du signal puisque les paramètres de GM ou WM sont localement affectés de manière similaire par la variation du signal. De plus, elle possède aussi l'avantage de respecter la variabilité naturelle des tissus [5].

8.3.3 Estimation d'épaisseur corticale

La méthode d'estimation d'épaisseur corticale est celle proposée par Acosta *et al.* [3]. C'est une méthode basée voxel qui nécessite l'obtention de cartes de segmentation des tissus purs et une carte de volume partiel de GM. L'épaisseur du cortex est estimée en suivant la définition de *Jones et al.* [6] mentionnée dans le paragraphe 3.4.1.1. Pour comparer les modèles de volume partiel, les cartes de segmentation ne varient pas, autrement dit les mêmes voxels sont attribués CSF, CSF/GM, GM, GM/WM et WM. Seule la proportion de GM évaluée dans les régions GM/WM et GM/CSF varie par l'application des différentes méthodes d'estimation de volume partiel. Ainsi, les différences d'épaisseur corticales mesurées sont attribuables aux différences de modélisation du volume partiel.

8.3.4 Projection sur une surface commune

Les cartes d'épaisseur corticale obtenues sont exprimées dans le repère de l'image d'origine. En l'état, il est donc impossible de comparer autre chose que des moyennes d'épaisseur corticales globales estimées avec différentes méthodes. Pour affiner l'analyse, chacune des cartes d'épaisseur corticale obtenue est projetée sur une surface "template" à l'aide de la méthode décrite par Acosta *et al.* [7]. Ainsi, les valeurs d'épaisseur corticale de chaque sujet sont exprimées dans dans un même système de coordonnées surfacique. Encore une fois, toutes les cartes d'épaisseur corticale subissent une transformation et aucun modèle de volume partiel n'est particulièrement privilégié ou biaisé durant cette étape.

8.4 Analyse

Le système de coordonnées surfacique permet de calculer en chaque sommet des valeurs moyennes par modèle, des valeurs de reproductibilité (scan, rescan par modèle) et des différences statistiques entre les modèles. Pour les mesures de reproductibilité, le sujet 4 est exclu de l'analyse car l'image obtenue lors du rescan MP2RAGE était floue à cause de mouvements du sujet durant la séquence. Cet artefact affecte différemment les modèles d'estimation, et ce en grande défaveur pour LIMe MP2RAGE.

8.4.1 Différences moyennes

Les différences d'épaisseur corticales moyennes dues à la modélisation de volume partiel sont calculées en moyennant les surfaces résultant des soustractions d'un modèle

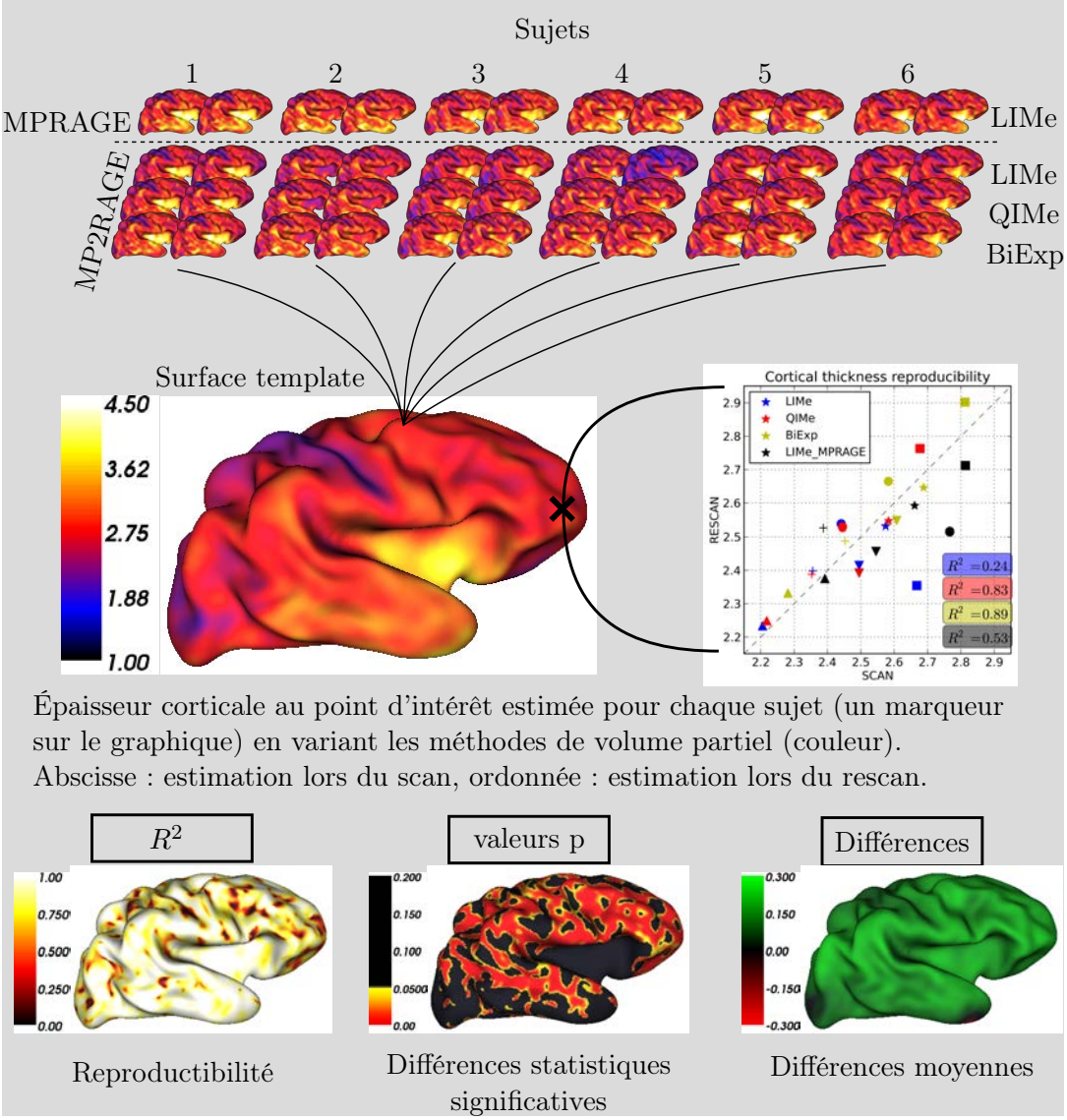


FIGURE 8.4 – Système de coordonnées surfacique utilisé. Les cartes d'épaisseur corticale estimées sont projetées sur une surface commune pour lequel chaque sommet représente une région anatomique équivalente.

par rapport à l'autre. Ces calculs regroupent 5 sujets (un exclu) et 2 scans donc 10 mesures comparées une à une. Ces surfaces moyennes représentent donc le biais entre deux modèles. Ce biais représenté sur une surface est à son tour moyenné sur l'ensemble de la surface (environ 160000 sommets) pour calculer un biais global.

8.4.2 Reproductibilité

La mesure de reproductibilité de l'estimation d'épaisseur corticale avec un modèle de volume partiel est estimée en chaque sommet de la surface en calculant le coefficient de détermination R^2 de la droite $y = x$ (voir graphique de la Figure 8.4). x représente la mesure d'épaisseur corticale obtenue avec l'image du scan et y celle obtenue lors du rescan. Plus R^2 est élevé, meilleure est la reproductibilité. La surface représentant la reproductibilité d'une méthode est à son tour moyennée pour obtenir le R^2 moyen d'une méthode.

8.4.3 Analyse statistique

Nous choisissons de réaliser une comparaison statistique des valeurs d'épaisseur corticale estimées par les différents modèles proposés. Pour ce faire, nous comparons l'ensemble des modèles de volume partiel proposés deux à deux selon un modèle linéaire à effets mixtes, ce qui est équivalent à une analyse de variance (ANOVA).

Nous explicitons le modèle statistique pour la comparaison de deux modèles de volume partiel A et B.

Dans cette analyse, nous ne différencions pas le scan du rescan pour chacun des sujets. Autrement dit, nous considérons que nous disposons de 12 images provenant de $n = 6$ sujets avec 2 acquisitions chacun. L'hypothèse sous-jacente est que la différence d'épaisseur corticale due à la modélisation de volume partiel ne dépend pas de la session (scan ou rescan).

8.4.3.1 Modèle

Soit $y_{i,s,t}$ la valeur d'épaisseur corticale moyenne de l'individu i au sommet d'indice s estimée en utilisant le modèle de volume partiel A avec l'acquisition numéro t. Nous choisissons de représenter $y_{i,s,t}$ par le modèle linéaire à effets mixtes suivant :

$$y_{i,s,t} = \beta_{0,s} + \beta_{1,s}\varphi_i + e_{i,s} + \epsilon_{i,t} \tag{8.3}$$

où $\beta_{0,s}$ représente la moyenne d'épaisseur corticale de la population estimée par le modèle A et $\beta_{1,s}$ représente la moyenne des différences d'épaisseur corticale de la population estimées entre les modèles B et A. φ_i vaut 0 si $y_{i,s,t}$ a été estimé par le modèle A et 1 sinon (modèle B), $e_{i,s}$ représente l'écart de l'individu i par rapport à la moyenne (variabilité individuelle), $\epsilon_{i,t}$ est une erreur aléatoire (erreur de mesure) pour l'image obtenue à l'acquisition t.

Nous faisons les hypothèses suivantes sur les distributions des erreurs individuelles et aléatoires :

- $e_{i,s} \sim N(0, \sigma_e^2)$
- $\epsilon_{i,t} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$
- les $e_{i,s}$ et les $\epsilon_{i,t}$ sont indépendants

La moyenne, l'espérance, de la variable $y_{i,s,t}$ s'écrit :

$$E(y_{i,s,t}) = \beta_{0,s} + \beta_{1,s}\varphi_i = \begin{cases} \beta_{0,s} & \text{si modèle A} \\ \beta_{0,s} + \beta_{1,s} & \text{si modèle B} \end{cases} \tag{8.4}$$

En chaque sommet s, le modèle est estimé par maximum de vraisemblance restreint avec le logiciel R [8] (fonction `lmer` du package `lme4` [9, 10]). La résolution du modèle donne accès aux estimations de ses paramètres $\hat{\beta}_{0,s}$, $\hat{\beta}_{1,s}$, $\hat{\sigma}_e$ et $\hat{\sigma}_\epsilon$.

8.4.3.2 Test d'hypothèse

Afin de comparer deux modèles d'estimation de volume partiel, le paramètre qui nous intéresse dans ce modèle statistique est $\beta_{1,s}$. L'estimation $\hat{\beta}_{1,s}$ nous permet de tirer des conclusions entre les modèles de volume partiel

L'hypothèse nulle est donc $H_0 : \hat{\beta}_{1,s} = 0$. Elle consiste à dire que les valeurs d'épaisseur corticale estimées par le modèle A suivent la même loi normale que celles estimées par le modèle B. Dans ce cas, on conclut que les modèles d'estimation de volume partiel sont équivalents pour la mesure de l'épaisseur corticale.

L'hypothèse alternative est $H_a : \hat{\beta}_{1,s} \neq 0$. Elle signifie que les moyennes des échantillons comparés diffèrent sensiblement. On conclut alors que les méthodes d'estimation de volume partiel induisent des différences significatives sur l'estimation d'épaisseur corticale.

Le but du test d'hypothèse est de tester si les modèles d'estimation de volume partiel utilisés résultent en des différences d'épaisseur corticale significatives. Dans ce travail, le rapport de la moyenne estimée $\hat{\beta}_{1,s}$ par son écart-type correspondant résulte en un Z-score, qui permet le calcul d'une valeur p.

8.5 Résultats

Comparons d'abord les différences d'épaisseur corticales moyennes sur l'ensemble de la population dues à la modélisation de volume partiel. Ces valeurs sont montrées en Figures 8.5 pour l'approche globale et 8.6 pour l'approche locale. Les barres vertes représentent les différences de modèles de volume partiel intra-MP2RAGE et les barres bleues comparent les séquences, à savoir les modèles MP2RAGE proposés et le modèle LIMe pour MPRAGE.

Pour l'approche globale (cf. Figure 8.5), les bâtons rouges représentent les différences moyennes entre le modèle LIMe appliqué sur les données MPRAGE corrigées en inhomogénéités de champ (`MP_LIMe_bc`) et les modèles MP2RAGE. Le dernier bâton montre la différence d'épaisseur corticale moyenne entre modèles LIMe MPRAGE pour données corrigées (`MP_LIMe_bc`) et non corrigées (`MP_LIMe`).

On peut constater des différences attendues d'épaisseur corticale entre les modèles BiExp et LIMe pour MP2RAGE (0.09 mm). L'écart observé entre QIMe et LIMe est relativement faible (0.02 mm). En revanche, les résultats des comparaisons avec les données MPRAGE sont inversées selon que l'on compare les données corrigées ou les données non corrigées pour compenser l'inhomogénéité de l'intensité du signal. Dans le cas de `MP_LIMe`, le modèle BiExp MP2RAGE semble le plus proche avec 0.03 mm de différence moyenne alors que `MP_LIMe_bc` est approché par le modèle LIMe MP2RAGE (-0.01 mm). En effet les différences d'épaisseur corticales mesurées entre les images

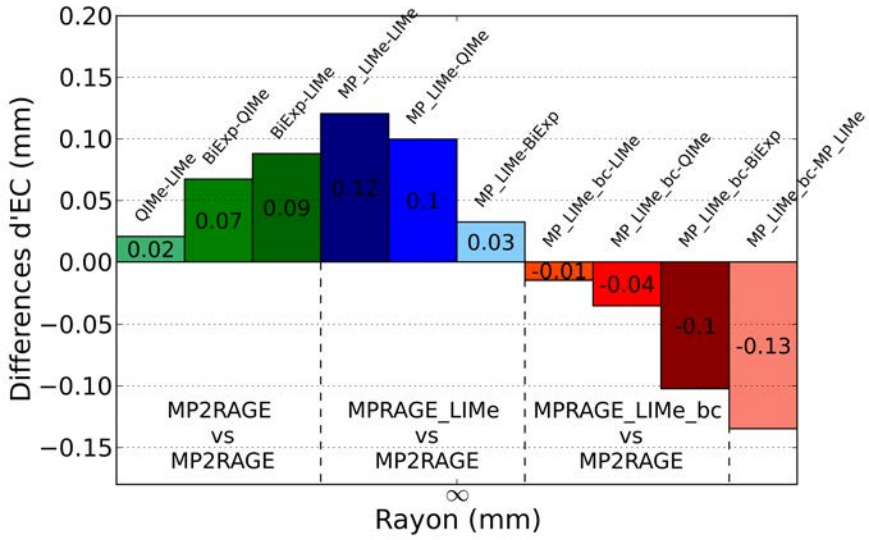


FIGURE 8.5 – Approche globale : Différences d'épaisseur corticale moyennées sur l'ensemble des sujets et toute la surface.

brutes et les images pour lesquelles l'inhomogénéité du signal est compensée sont de -0.13 mm.

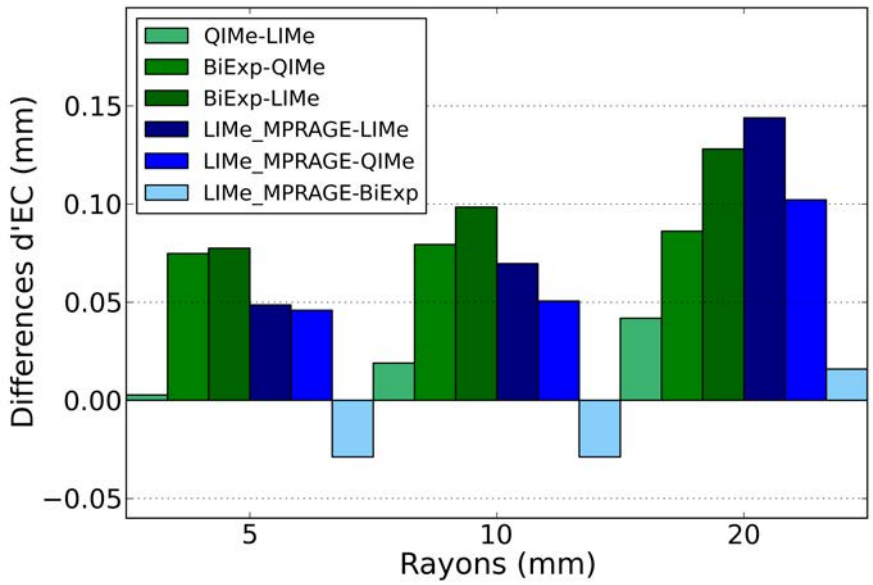


FIGURE 8.6 – Approche locale : Différences d'épaisseur corticale moyennées sur l'ensemble des sujets et toute la surface.

Pour l'approche locale, nous n'avons pas utilisé l'image MPRAGE corrigée mais

des sphères de petit rayon pour estimer les paramètres locaux des purs tissus. Les diagrammes résultants en Figure 8.6 sont montrés en fonction des rayons.

Indépendamment du rayon utilisé pour l'estimation des paramètres, LIMe sous-estime l'épaisseur corticale par rapport à BiExp. Cette sous-estimation est accentuée pour un rayon de 20 mm atteignant 0.12 mm. Les modèles QIMe et LIMe diffèrent assez peu (< 0.05 mm).

Lorsque MP2RAGE et MPRAGE sont comparés (barres bleues), le modèle BiExp MP2RAGE est celui qui diffère le moins du modèle MPRAGE avec des différences d'épaisseur corticales toujours inférieures en valeur absolue à 0.03mm. Le modèle LIMe MP2RAGE sous-estime systématiquement l'épaisseur corticale par rapport à LIMe MPRAGE indépendamment du rayon utilisé avec des différences de 0.05, 0.07 et 0.14 mm pour r allant de 5 à 20 mm.

Les valeurs d'épaisseur corticale moyenne de chaque sujet pour toutes les méthodes d'estimation de volume partiel sont résumées dans le tableau 8.2 pour l'approche locale avec un rayon $r = 20$ mm. Hormis le sujet 4 qui a été exclu pour des raisons d'artefact de mouvement à l'acquisition, elles montrent des différences systématiques entre les modèles utilisés.

En terme de reproductibilité, les modèles QIMe et BiExp sont très légèrement meilleurs que LIMe pour MP2RAGE et LIMe MPRAGE. QIMe et BiExp se comportent de manière identique pour les données MP2RAGE.

Sujets	MP2RAGE						MPRAGE	
Modèles	LIMe		QIMe		BiExp		LIMe	
	Scan	Rescan	Scan	Rescan	Scan	Rescan	Scan	Rescan
1	2.667	2.672	2.720	2.724	2.794	2.800	2.823	2.820
2	2.598	2.606	2.636	2.646	2.731	2.745	2.763	2.766
3	2.666	2.665	2.703	2.705	2.801	2.794	2.810	2.817
4	2.613	2.288	2.655	2.649	2.722	2.755	2.784	2.744
5	2.721	2.707	2.766	2.751	2.840	2.833	2.833	2.826
6	2.710	2.716	2.743	2.753	2.831	2.839	2.851	2.859
	R^2							
	0.842		0.853		0.858		0.845	

Tableau 8.2 – Moyennes d'épaisseur corticale (en mm) sur la surface commune estimées chez les sujets pour les différentes méthodes de volume partiel / séquence envisagées. Résultats de l'approche locale pour le rayon $r = 20$ mm. La dernière ligne montre la valeur de reproductibilité moyennée sur l'ensemble de la surface.

Plus généralement, la Figure 8.7 résume les moyennes d'épaisseur corticale estimées pour chaque individu et chaque approche considérée. Le modèle global (convention de notation $r = \infty$) résulte systématiquement en des moyennes plus élevées de l'ordre de 0.25 mm.

La Figure 8.8 résume les résultats de l'analyse statistique pour $r = 20$ mm entre les modèles LIMe MPRAGE, LIMe MP2RAGE et BiExp MP2RAGE (QIMe a été exclu

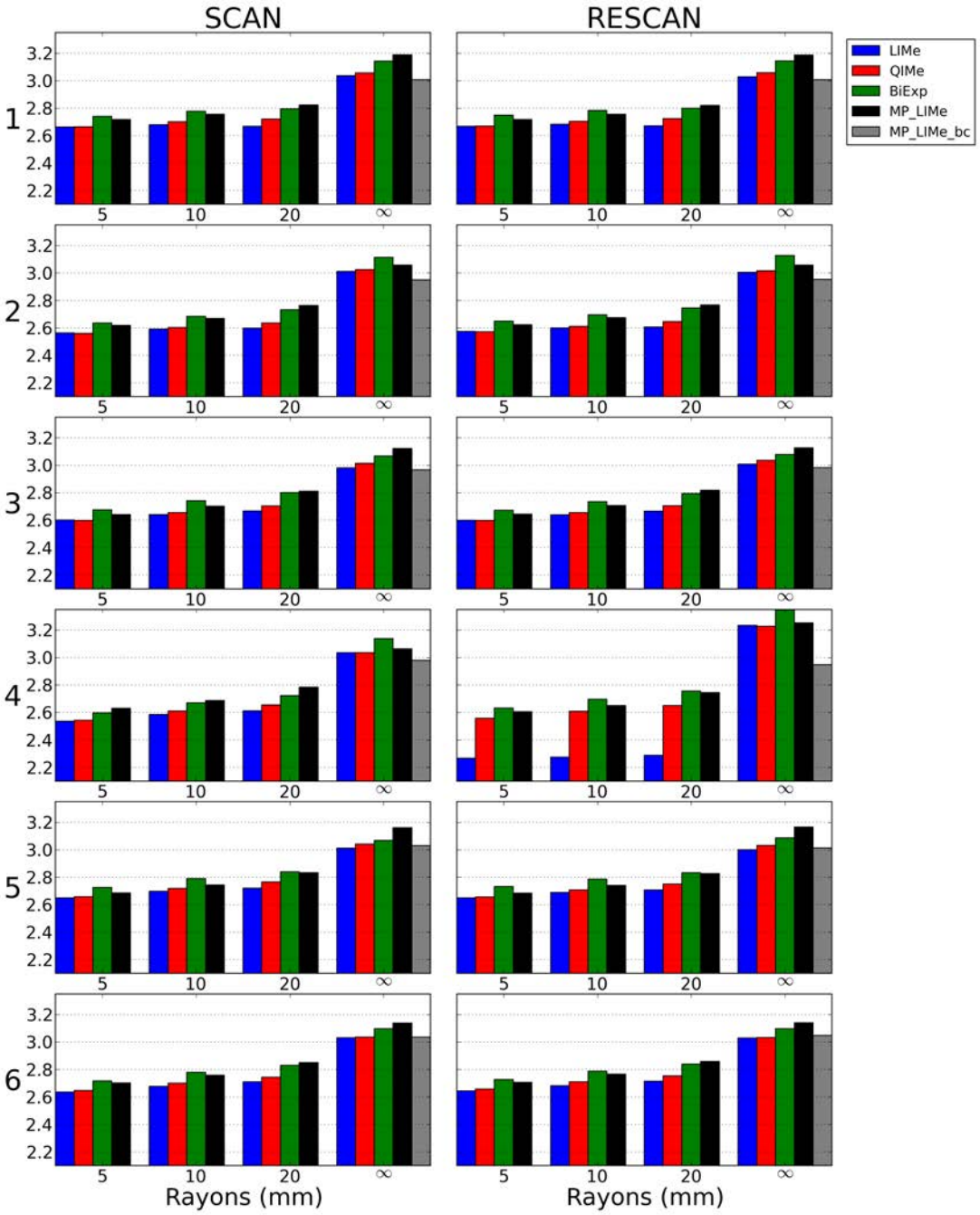


FIGURE 8.7 – Épaisseur corticale (en mm) moyennée sur la surface pour chaque individu (ligne), timepoint (colonne), modèle (couleur), approche locale (rayons de 5, 10, 20 mm) et globale (∞).

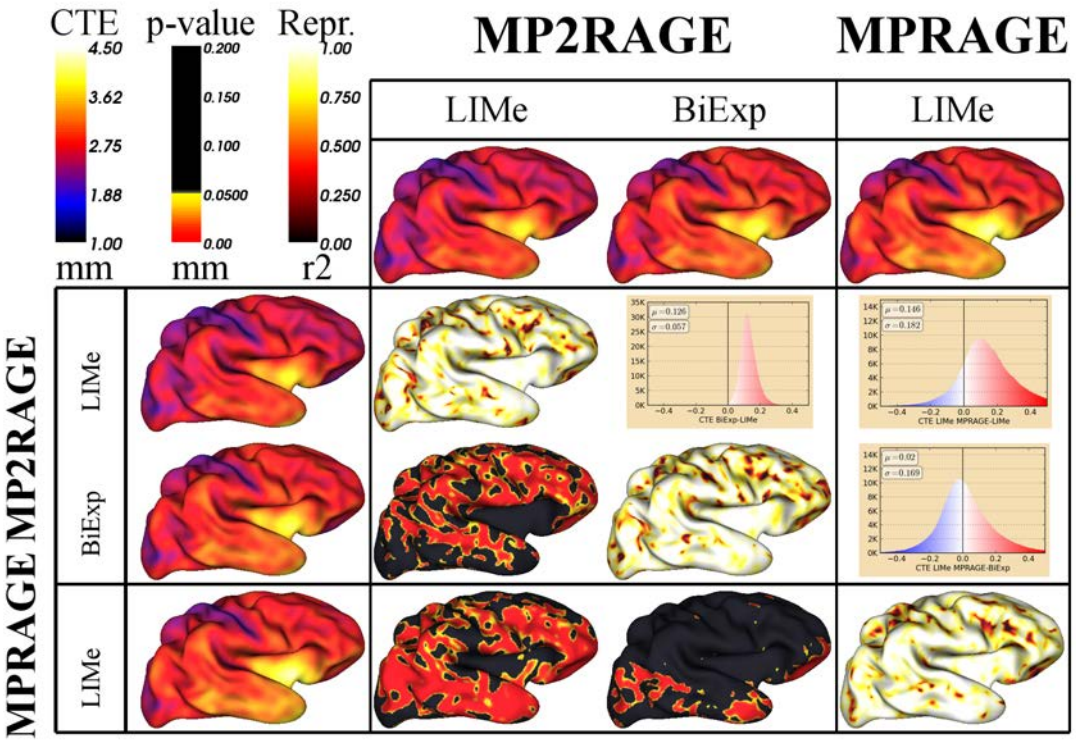


FIGURE 8.8 – Matrice comparative des méthodes LIMe et BiExp MP2RAGE avec LIMe MPRAGE pour l'approche locale avec $r = 20$ mm. Les histogrammes représentent la distribution des différences d'épaisseur corticales estimées entre les modèles. La diagonale représente les surfaces de reproductibilité (R^2). Les surfaces de valeurs p indiquent en rouge les différences significatives ($p < 0.05$) entre les modèles.

pour des motifs de visualisation). Les surfaces portant l'information statistique montrent de larges et nombreuses régions anatomiques pour lesquelles des différences significatives d'épaisseur corticale ($p < 0.05$) existent entre l'application des modèles LIMe MPRAGE et LIMe MP2RAGE et entre LIMe MP2RAGE et BiExp MP2RAGE. En revanche, très peu de sommets montrent des différences significatives entre BiExp MP2RAGE et LIME MPRAGE.

8.6 Discussion

LIMe MP2RAGE et BiExp MP2RAGE : Avec les données testées, l'ensemble des résultats d'épaisseur corticale confirme tout d'abord que des différences de modélisation de volume partiel dans MP2RAGE sont bien à l'origine de différences d'épaisseur corticale. Les différences de volume partiel entre les méthodes LIMe et BiExp démontrées théoriquement en annexe A et sur des données *in vivo* dans les chapitres 6 et 7 impliquent des différence sur l'estimation de l'épaisseur du cortex cérébral. C'était un

résultat attendu puisque l'effet de volume partiel est prépondérant dans des structures anatomiques d'épaisseur de l'ordre de 2.5 mm. Ces différences apparaissent systématiquement selon l'approche considérée, locale ou globale, entre LIMe MP2RAGE et BiExp MP2RAGE. Les tests statistiques indiquent que 45% des sommets montrent une différence significative quand LIMe et BiExp sont comparés.

QIMe MP2RAGE : Le modèle QIMe avait été suggéré dans le chapitre 6 pour s'adapter aux données MP2RAGE. Les simulations et les premiers résultats confirmaient que ce modèle différait bien de LIMe. Les résultats obtenus dans ce chapitre démontrent finalement très peu de différences entre QIMe et LIMe en matière de mesure d'épaisseur corticale, hormis pour l'approche locale avec un rayon de 20 mm. L'approche statistique montre que seulement 7% des sommets possèdent des différences significatives d'épaisseur corticale entre QIMe et LIMe.

MP2RAGE et MPRAGE : Il est difficile de conclure sur les résultats obtenus entre les données MP2RAGE et MPRAGE. Ces données sont de nature différente puisque MP2RAGE est insensible aux inhomogénéités du signal et les deux approches considérées pour compenser cet artefact dans MPRAGE mènent à des résultats opposés. Si on considère LIMe MPRAGE comme la référence en matière d'estimation d'épaisseur corticale alors l'approche globale tend à privilégier l'application du modèle LIMe pour les données MP2RAGE. En revanche, l'approche locale incite à conclure que BiExp est plus adéquate pour traiter les données MP2RAGE. Dans tous les cas, il existe bien une différence entre appliquer LIMe sur MPRAGE et LIMe avec MP2RAGE. En effet, 47% des sommets indiquent des différences statistiques significatives, ce nombre concorde avec les 45% mesurés entre BiExp et LIMe MP2RAGE.

Approches globale et locale : Ces deux approches étaient suggérées pour proposer deux solutions différentes à l'étude de l'aspect "inhomogénéité du signal" présent dans MPRAGE et absent dans MP2RAGE. Elles n'avaient pas pour but d'être comparées entre elles mais il est nécessaire d'apporter quelques éléments pour expliquer les différences d'épaisseur corticale mesurées. Elles sont de l'ordre de 0.25 mm, ce qui est beaucoup alors que seulement un dixième de millimètre est en jeu lorsque nous comparons les modèles de volume partiel. Nous pensons que l'approche locale sous-estime l'épaisseur corticale réelle car le calcul des paramètres locaux à la frontière GM/CSF donne souvent lieu à des paramètres erronés pour le CSF. En effet, la segmentation de CSF dans certaines régions résulte en de petites zones parfois très affectées par l'effet de volume partiel avec la GM. Les paramètres estimés pour le CSF sont bruités (peu de voxels localement) et se rapprochent de ceux estimés pour la GM (effets de volume partiel). Cela influe directement sur le calcul du volume partiel puisque la proportion de GM estimée dans les voxels diminue et cela se répercute dans l'épaisseur corticale mesurée. L'approche globale, elle, permet de mesurer une moyenne dans les ventricules et dans de larges zones de CSF érodées pour lesquelles nous sommes sûrs que les effets de volume partiel n'affectent pas l'estimation des moyennes. Il est envisageable, uniquement pour le CSF, d'utiliser les moyennes globales dans l'approche locale pour éviter cet effet indésirable.

Rayons des sphères dans l'approche locale : Les valeurs de rayon r utilisées donnent lieu à des résultats différents (cf Figure 8.6). Chaque rayon préserve les

différences entre les modèles mais elles sont plus ou moins accentuées. Le rayon de 20 mm est probablement plus réaliste. Premièrement, comme indiqué dans le paragraphe 8.3.2.3, le nombre de voxels N_r utilisés pour estimer les moyennes locales croît avec le cube du rayon. Ainsi, N_r prend les valeurs de 343, 1728 et 10648. Cependant, ces valeurs ne représentent pas les nombres réels de voxels utilisés pour estimer les paramètres locaux d'un tissu puisque le volume de la sphère utilisé est intersecté avec le masque du tissu d'intérêt. Les moyennes estimées sont donc plus représentatives avec un rayon de 20 mm. Deuxièmement, la variation spatiale de l'inhomogénéité du signal est lente et la compensation des inhomogénéités locales ne justifie pas l'utilisation de rayons trop petits. Enfin, les algorithmes de compensation des inhomogénéités de signal basés sur l'ajustement d'une surface B-spline ou polynomiale sur l'image utilisent des distances similaires entre les points de contrôle de la grille support. C'est le cas dans N4 [11], version évoluée de la méthode référence N3 [12], où la distance lors de la dernière itération du schéma pyramidal est de 30 mm.

Reproductibilité du point de vue des modèles de volume partiel : En terme de reproductibilité, il est impossible de privilégier un modèle de volume partiel ou une séquence avec nos résultats tant les différences de reproductibilité sont minimes. Ces résultats quasi-équivalents indiquent que lorsqu'un modèle sous-estime l'épaisseur corticale par rapport à un autre, cette sous-estimation est cohérente entre le scan et le rescan. Autrement dit, les erreurs de volume partiel induites par l'application d'un modèle dans MP2RAGE seront reproduites quasiment à l'identique dans deux examens IRM différents. Les modèles sont tous précis mais pas tous exacts. Ce constat a pour conséquence qu'une étude de l'atrophie corticale d'une population souffrirait peu de l'application d'un modèle sous-estimant le cortex de manière systématique. Seule l'exactitude des résultats pourrait être remise en question par l'utilisation du modèle LIMe dans MP2RAGE, pas la précision.

Reproductibilité du point de vue des séquences : La reproductibilité des mesures dans cette expérience ne diffère que très peu entre l'utilisation des images MPRAGE et MP2RAGE. Pour comparer l'efficacité des séquences MPRAGE et MP2RAGE pour la reconstruction corticale, il faudrait adopter une stratégie de traitement des données différente à savoir segmenter les données indépendamment et mesurer les différences en fin de chaîne de traitement. Cette approche refléterait l'aptitude des algorithmes à reproduire la segmentation dans les deux types de données. L'apport de la séquence MP2RAGE en termes de qualité d'image serait alors mesurée. Dans notre cas, nous voulions comparer les modèles d'estimation de volume partiel et nous avons utilisé une segmentation de cinq classes communes afin d'attribuer uniquement les différences d'épaisseur corticale observées aux différences de modélisation de volume partiel.

Comparaison avec Fujimoto *et al.* : Il est délicat de tirer des conclusions des résultats de notre étude en comparaison avec ceux de [1] pour plusieurs raisons. Premièrement, Fujimoto *et al.* ont choisi de comparer deux séquences alors que nous avons comparé des modélisations de volume partiel pour MP2RAGE. Deuxièmement, leur séquence de référence était MEMPRAGE alors que la nous avons utilisé MPRAGE. Et troisièmement, leur outil d'estimation d'épaisseur corticale est une approche basée surface (*FreeSurfer*) alors que nous utilisons une approche basée voxels. Ceci étant

dit, les différences mesurées dans notre étude sont de l'ordre de celles mesurées par Fujimoto *et al.* [1], à savoir 0.12 mm en moyenne, entre MEMPRAGE et MP2RAGE. C'est la valeur moyenne que nous trouvons quand nous comparons MPRAGE LIMe et MP2RAGE LIMe. La différence moyenne entre la modélisation bi-exponentielle pour MP2RAGE et le modèle LIMe pour MPRAGE, quant à elle, est seulement de 0.03 mm, indiquant que BiExp est peut-être le modèle équivalent à LIMe pour la séquence MP2RAGE.

De plus, les auteurs de [1] ont souligné que les différences d'épaisseur corticale mesurées entre MP2RAGE et MEMPRAGE était en très grande partie imputables aux mauvais positionnements des surfaces corticales GM/WM. Or, nous avons montré que les erreurs de volume partiel sont plus grandes au niveau de l'interface GM/WM qu'au niveau de GM/CSF.

8.7 Conclusion

Avec les données testées, ces résultats démontrent que le modèle LIMe appliqué sur des données MP2RAGE mène à la sous-estimation de l'épaisseur du cortex cérébral par rapport à BiExp.

Bien que l'approche locale soit conceptuellement plus plaisante car elle respecte aussi bien la variabilité naturelle des tissus que les inhomogénéités de l'intensité du signal, on ne peut affirmer avec certitude que BiExp est le modèle adéquat pour MP2RAGE.

Cependant les indices provenant à la fois de nos simulations (annexe A) et de nos expériences précédentes (chapitres 6 et 7) convergent en faveur de cet argument.

Bibliographie

[1] K. Fujimoto, J. R. Polimeni, A. J. van der Kouwe, M. Reuter, T. Kober, T. Benner, B. Fischl, and L. L. Wald, "Quantitative comparison of cortical surface reconstructions from MP2RAGE and multi-echo MPRAGE data at 3 and 7T," *NeuroImage*, 2013.

[2] M. Reuter, N. J. Schmansky, H. D. Rosas, and B. Fischl, "Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis," *Neuroimage*, vol. 61, no. 4, pp. 1402–1418, 2012.

[3] O. Acosta, P. Bourgeat, M. a. Zuluaga, J. Fripp, O. Salvado, and S. Ourselin, "Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps." *Medical image analysis*, vol. 13, no. 5, pp. 730–743, Oct. 2009.

[4] A. Rueda, O. Acosta, M. Couprie, P. Bourgeat, J. Fripp, N. Dowson, E. Romero, and O. Salvado, "Topology-corrected segmentation and local intensity estimates for improved partial volume classification of brain cortex in MRI," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 188, pp. 305–315, 2010.

[5] W. D. Rooney, G. Johnson, X. Li, E. R. Cohen, S.-g. Kim, K. Ugurbil, and C. S. Springer, "Magnetic Field and Tissue Dependencies of Human Brain Longitudinal ^1H_2O Relaxation in Vivo," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 318, pp. 308–318, 2007.

[6] S. E. Jones, B. R. Buchbindern, and I. Aharon, "Three-Dimensional Mapping of Cortical Thickness Using Laplace's Equation," *Human Brain Mapping*, vol. 11, pp. 12–32, 2000.

[7] O. Acosta, J. Fripp, V. Doré, P. Bourgeat, J.-M. Favreau, G. Chételat, A. Rueda, V. L. Villemagne, C. Szoeke, D. Ames *et al.*, "Cortical surface mapping using topology correction, partial flattening and 3D shape context-based non-rigid registration for use in quantifying atrophy in Alzheimer's disease," *Journal of neuroscience methods*, vol. 205, no. 1, pp. 96–109, 2012.

[8] R Core Team, *R : A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014.

[9] D. Bates, M. Maechler, B. Bolker, and S. Walker, *lme4 : Linear mixed-effects models using Eigen and S4*, 2014, r package version 1.1-7.

[10] D. Bates, M. Maechler, B. M. Bolker, and S. Walker, "lme4 : Linear mixed-effects models using Eigen and S4," 2014, arXiv e-print ; submitted to *Journal of Statistical Software*.

[11] N. J. Tustison, B. B. Avants, P. A. Cook, Y. Zheng, A. Egan, P. A. Yushkevich, and J. C. Gee, "N4ITK : improved N3 bias correction," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 29, no. 6, pp. 1310–1320, 2010.

[12] J. G. Sled, A. P. Zijdenbos, and A. C. Evans, "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 17, no. 1, pp. 87–97, 1998.

Chapitre 9

Physical phantom for modelling focal cortical dysplasia lesions

Dans cet article récemment soumis à une revue scientifique, nous explorons un autre aspect de la thèse concernant la dysplasie corticale focale. L'objectif de l'expérience est de réaliser un fantôme physique qui reproduit la caractéristique principale de l'aspect visuel d'une lésion à savoir le flou de transition observé entre les tissus de pure GM et de pure WM. Nous avons développé un nouveau fantôme physique dont les frontières entre les gels sont perméables afin de laisser l'agent de contraste diffuser librement. Cette diffusion modifie avec le temps le contraste entre tissus simulés de telle sorte qu'il diminue sans cesse.

Abstract

Purpose : To develop a physical phantom reproducing image features observed in T1-weighted images of typical focal cortical dysplasia (FCD) lesions.
Materials and methods : Two agar gel layers were superimposed and separated by a very thin drilled membrane. An initial distribution of gadolinium-DTPA was added to the bottom layer while the top layer was free of contrast agent. The phantom was scanned regularly while the contrast agent was diffusing from the bottom layer to the top layer. Monte Carlo simulations were performed to describe the physical phantom experiment by modelling the contrast agent with a large number of particles. The images were compared to typical T1-weighted sequence of epileptic patients.
Results : The intensity contrast resulting in the diffusion of the contrast agent from the bottom layer to the top layer mimics typical epileptogenic areas seen as blurry interface between gray matter and white matter. The simulations were shown to be a good predictor of the physical phantom contrast evolution.
Conclusion : Our results suggest that such a phantom presents similar features to typical FCD lesions and could be used to develop and test lesion detection algorithms, and optimize MR sequences.
Keywords : focal cortical dysplasia, epileptic lesion, gray-white matter boundary, agar

physical phantom, contrast agent diffusion

9.1 Introduction

Malformations of cortical development (MCD) are recognized to be often responsible for drug-resistant epilepsy in both pediatric and adult patients [1]. Among the heterogeneous group of MCDs, focal cortical dysplasia (FCD) is the most frequent type of abnormality. Several sub-types of FCD have been described and classified, based on distinct histopathological findings [2, 3, 4], including abnormal cortical layering associated or not with cytological changes or with other types of lesions. Because FCD lesions are usually small, patients with FCDs are good candidates for resective surgery [3, 5, 6]. However, the success of lesionectomy in these cases is highly dependent on the complete resection of the structural abnormality detected by preoperative magnetic resonance imaging (MRI) [7] and consequently on a precise identification of the lesion boundaries on MRI.

MRI is widely used to detect brain structural abnormalities and is an essential investigation during the presurgical evaluation of patients with drug resistant focal epilepsy. Clinical structural MRI exams used to localize the lesions typically include T_1-weighted scans with a 1 mm^3 isotropic resolution such as MPRAGE [7, 8], as suggested in [9]. However, the identification and delineation of small cortical lesions or subtle abnormalities in the white (WM) or in the grey matter (GM) are very challenging as the boundary between the two tissues blur due to the lesions but also due to partial volume effect when different tissues are mixed in the convoluted cortical areas (e.g. Fig. 9.6e). Indeed, between 20 and 40% [9] of FCDs remain undetected even with optimized MRI protocols [10, 11, 12]. Computer aided diagnosis (CAD) provide tools to help delineating lesions using intensity features of the FCD lesion and various algorithms have been proposed to automatically segment them [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Wagner *et al.* [19] have shown that the contribution of a morphometric analysis program to the conventional visual analysis led to a higher detection rate of FCD lesions and is now routinely used in their centre for the visual inspection of scans considered as FCD-negative in a first place.

The most common reported findings on T_1-weighted structural MRI sequences are a blurring of the gray-white junction and a focal cortical thickening [4, 9, 20]. CAD algorithms have been proposed to exploit these features in order to classify voxels into either healthy or lesional tissue. Previous works suggested to model the FCD-typical blurry characteristic with intensity gradient operators [13, 14, 16]. The main assumption is that in dysplastic areas, the gradient magnitude is lower than in healthy GM/WM boundaries.

In this paper, we describe a physical phantom replicating the focal gray-white blurring feature observed in FCD lesions. The size and the desired contrast in the lesion can be adjusted by varying serveral parameters of the phantom. It is composed of two slabs of agar gel separated by a thin plastic film with calibrated holes. The bottom slab includes gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) diffusing to the upper slab through the opening

of the plastic film. In these apertures, the GM/WM contrast slowly decreases with time allowing the acquisition of several images reflecting a large variety of contrasts. Monte Carlo simulations predicted the diffusion of the Gd-DTPA by modelling the contrast agent with a large number of particles subject to Fick's diffusion principles.

9.2 Methods

9.2.1 Phantom preparation

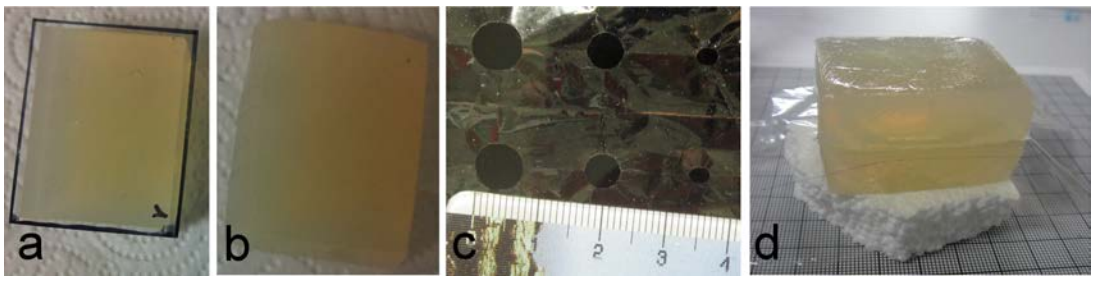


FIGURE 9.1 – (a) Water gel. (b) Gd-DTPA gel. (c) Drilled cling wrap used as a permeable interface between the two gels. (d) Final physical phantom after the two gels have been superimposed.

Two different solutions of 40 mL with 2.5% of agar to obtain solid gels were prepared. The first solution only contained distilled water while the second one was prepared with 14.1 mL of Gd-DTPA at a concentration of 0.5mM and 25.9 mL of distilled water to obtain a 0.18 mM concentration of Gd-DTPA. The resulting T_1 values of the two gels (around 3000 ms in the water gel and 1000 ms in the gadolinium gel) were chosen to obtain realistic tissue values. However, a slightly higher contrast than what is expected in brain tissues was desired in order to study the phantom with a sufficient contrast-to-noise ratio. The T_1 values can easily be adjusted by changing the Gd-DTPA concentrations in both slabs.

Each solution was boiled in the microwave before being poured in two identical rectangular-shaped boxes. The boxes were overflown with the liquid solutions and were covered with a flat piece of glass to achieve a flat interface. After cooling at ambient air temperature, the gels were carefully detached from the glass.

The slabs were superimposed and separated by a 10μm thick impermeable interface (cling wrap). This resulted in two flat-interface agar gel layers of the same size ($4.8\times1.3\times3.8\text{cm}^3$) with varied concentration of Gd-DTPA (cf Fig 9.1(a) and 9.1(b)) and thus different spin-lattice relaxation time constant T_1 values. The interface was drilled with two rows of small apertures (cf Fig 9.1(c) and 9.1(d)) containing three circular apertures of the following diameters : 3.2, 5.5 and 7.5 mm. These apertures allowed the contrast agent to flow across the gels through a constrained area.

Upon contact between the two flat gels, the gradient of contrast agent concentration between the gels started to decrease. Indeed, the Gd-DTPA tended to fill the other gel

to equalize the concentration in the two gels according to Fick's diffusion principles. The water gel was positioned on top of the Gd-DTPA gel, so that only diffusion and not gravity caused the contrast agent motion from the bottom gel to the top gel.

9.2.2 Image acquisition

The MRI experiments were performed on a 4.7T MR scanner (47/40 Biospec, Bruker, Wissembourg, France). The imaging protocol consisted in repeating the same sequences regularly to measure the spatiotemporal Gd-DTPA dispersion during 24 hours. The time evolution of water T_1 values was assessed by acquiring two successive 2D Spin Echo (SE) sequences with the following parameters : TR_1=1000 ms, TR_2=5000 ms, TE_1=TE_2=10 ms, FOV=5.5×5.93 cm^2, slice thickness=2 mm, two slices, matrix=128×128. TE and TR stand for echo time and repetition time, respectively, while indices refer to the scan number. The field of view and the slice positioning between consecutive scans were identical to perform voxel-wise T_1 estimation. T_1 maps were estimated with a simplex algorithm fitting an exponential recovery function to the two measurement points. The temporal evolution of Gd-DTPA concentration C was calculated from the T_1 maps with the following relationship :

$$C = \frac{1}{R}(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{1,i}}) \tag{9.1}$$

where $T_{1,i}$ is the initial average T_1 value in the water gel and R is the longitudinal relaxivity of Gd-DTPA in agar. In a pilot experiment, R was measured to be 3.9 s^{-1}mmol.L^{-1}.

9.2.3 Simulation

In order to predict the distribution of Gd-DTPA in the phantom, Monte Carlo simulations were performed. The contrast agent was modeled with 50×10^6 particles. The particles were initially randomly distributed in the Gd-DTPA gel while the water gel was modeled free of particles. The dimensions of the simulated phantom, i.e. the size of the gels and the apertures diameters, were designed to match the dimensions of the gels obtained for the physical phantom experiment. The particle locations were updated every $dt = 6$min according to a 3D vector where each coordinate displacement was a sample drawn from a normal distribution of zero-mean and standard deviation $\sigma = \sqrt{2Ddt}$ where D is the diffusion coefficient of Gd-DTPA inside agar. D was unknown but a range of diffusion coefficients D around an initial value D_0 was tested to find the best match with the experimental profiles.

D_0 was estimated with the experimental profiles through the apertures in the concentration maps under the assumption that the proposed system is semi-infinite. In that particular case, the solution of the 1D diffusion equation is given by the error function :

$$C(x,t) = C_0 erfc(-\lambda x) = C_0 erfc(\frac{x}{4\sqrt{D_0 t}}) \tag{9.2}$$

The coefficient of diffusion D_0 can be calculated with the parameter of the fitted function.

$$D_0 = \frac{1}{4\lambda^2 t} \tag{9.3}$$

9.2.4 Comparison with a clinical examination

Finally, the images of the physical phantom were qualitatively compared to a typical brain MRI from an epileptic patient (31 year old woman with FCD) that provided written consent to be part of the study. In this patient, we analyzed the 3D T_1-weighted MRI, an inversion recovery Manchester coronal acquisition with in-plane resolution of 0.47×0.47 mm^2 and a slice thickness of 1 mm. As part of her presurgical evaluation, this patient also underwent depth EEG that recorded abnormal epileptic dysplastic-like activity in the left middle frontal gyrus. The surgery included this region as well as the surrounding neocortex. Histopathological examination confirmed the presence of a non-Taylor's FCD. Also, the intensity gradient was calculated in both the physical phantom and the clinical images.

9.3 Results

Fig. 9.2 (a, b, c) shows the phantom scanned with the first SE sequence at three different timepoints. From left to right the apertures had a diameter of 3.2, 5.5 and 7.5 mm. As expected, the GM/WM contrast in the apertures decreased with time due to the contrast agent diffusion in the gel while it remained unaffected in impermeable regions of the phantom during the first hours of the experiment. The second row of images in Fig. 9.2 (d, e, f) illustrates the corresponding estimated parametric T_1 maps. The measured average T_1 values for the water gel and for the Gd-DTPA gel were respectively 3200 ms and 800 ms before the beginning of the experiment. T_1 values in the water gel were affected by the dispersion of the contrast agent. The third row (g, h, i) represents the concentration of Gd-DTPA maps calculated from the T_1 maps with Eq. (9.1). The Gd-DTPA gel was measured to have an average concentration of 0.22 mM (Fig. 9.2g).

In Fig. 9.3, the T_1 maps of the phantom are shown in a perpendicular view to the one shown in Fig. 9.2. This slice is parallel to the gels interface and was obtained inside the water gel. These images show the six apertures and illustrate that the dispersion of the contrast agent did not only occur perpendicularly to the boundary of the two gels but also laterally away from the apertures.

Fig. 9.4 shows four subplots of Gd-DTPA concentration and T_1 values extracted from the corresponding lines displayed in Fig. 9.2 (g, h, i) through the three apertures and the interface for the three timepoints. D_0 inside agar was measured to be 7.1×10^{-10}m^{2}s^{-1} from the profile in the large aperture after one hour when fitting the error function using Eqs. (9.2)(9.3). The transfer of Gd-DTPA was observed as the profiles tended to flatten with a longer diffusion time. The different apertures sizes resulted in different Gd-DTPA concentration profiles.

In the simulation experiment, the value $D_{simu} = 8 \times 10^{-10} m^2 s^{-1}$ provided a good

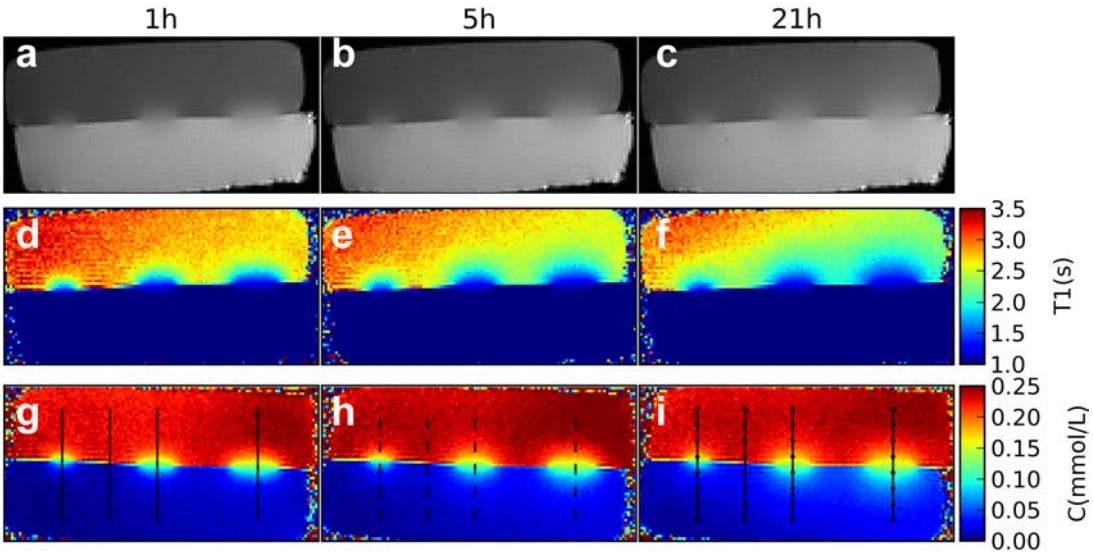


FIGURE 9.2 – SE T_1-weighted MR images (TR1=1s) 1h (a), 5h (b), 21h (c) after the beginning of the experiment. Corresponding estimated T_1 maps (d, e, f) and Gd-DTPA concentration maps (g, h, i).

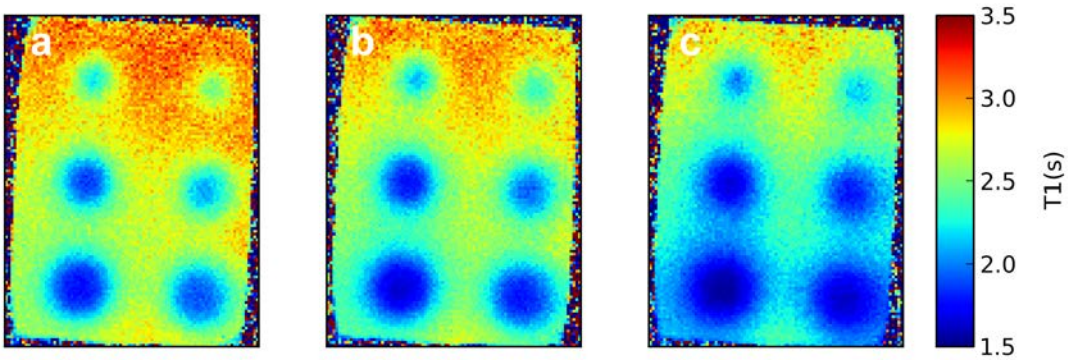


FIGURE 9.3 – T_1 maps obtained in the water gel in a slice parallel to the boundary between the gels 3h, 6h and 21h after the beginning of the diffusion of the contrast agent. In this view, the Gd-DTPA radially spreads in the water gel and shortens the T_1 values of water.

agreement with experimental profiles obtained from the physical phantom experiment over the different timepoints. Fig. 9.5 illustrates the 3D representations of the Gd-DTPA concentration maps after one hour of diffusion : real experiment (a) and simulation (b). The large, medium and little apertures appear from left to right in this representation. The two functions were very similar, suggesting that the simulation was a good model to predict the diffusion of the contrast agent in the phantom. In the simulation, after one hour, the coefficient of diffusion measured in a profile drawn perpendicularly away

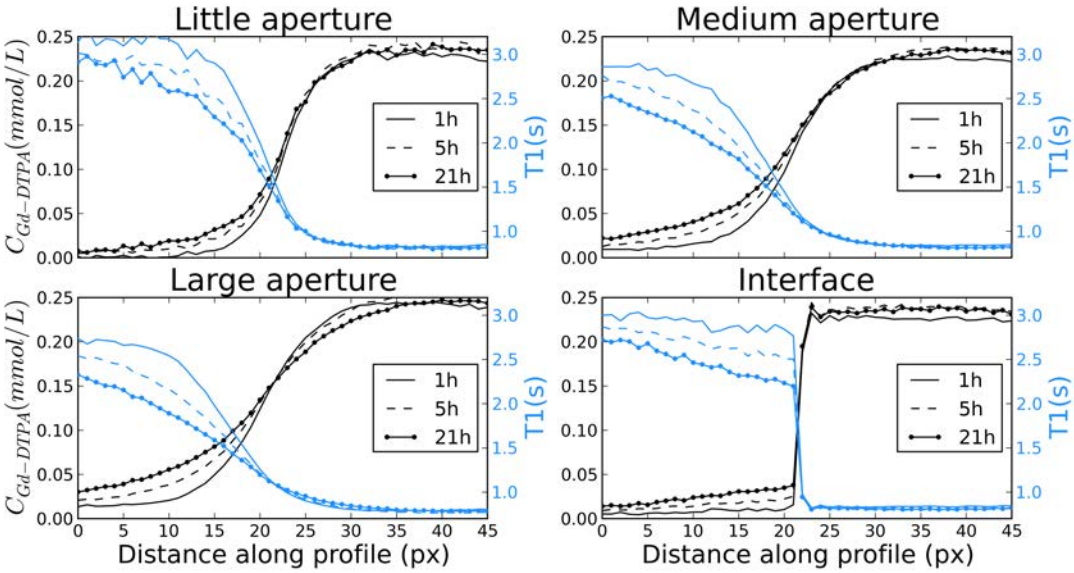


FIGURE 9.4 – Evolution of the experimental profiles extracted from the concentration of Gd-DTPA maps (Fig. 2 (g,h,i)) through the different apertures (small, medium, large) and across the interface (no aperture) for the three timepoints (1h, 5h and 21h).

from the interface in the large aperture had decreased to a value of $6 \times 10^{-10} m^2 s^{-1}$, indicating that the diffusion process slowed down with time.

Finally, Fig. 9.6 qualitatively compares the lesion observed in the patient (bottom row) with the T_1-weighted image obtained in our experiment after 1 hour of contrast agent diffusion (top row). The overlaid arrows represent the intensity gradient calculated at each voxel. Low magnitude gradient vectors representing within-tissue variations were not represented for clarity. The gradient magnitude wass lower in the pathological tissue observed in the patient (d) and this feature is reproduced at the GM/WM boundary of the phantom layers where an aperture was designed (a). Similarly the high gradient magnitude observed in healthy tissues in the patient (f) was reproduced at the boundary between the two gels where the interface prevents the diffuion (c).

9.4 Discussion

We described a physical phantom reproducing a blurred boundary between two gels simulating brain tissues from the diffusion of Gd-DTPA contrast agent with time. This experiment was reproduced using Monte Carlo simulations. The blurred features obtained in the physical phantom were similar to those found at the GM/WM boundary in the T_1-weighted image of the FCD patient.

The phantom can be used as a tool to reproduce the MRI characteristics of the typical FCD neuronal migration disorder. Indeed, one of the characteristics of FCDs on MRI is a blurred frontier between GM and WM. In image analysis, this can be

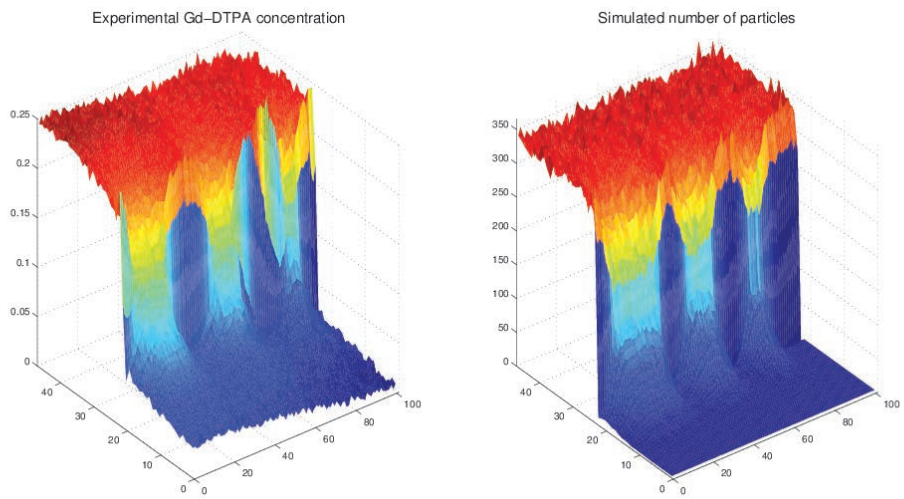


FIGURE 9.5 – 3D representation of the Gd-DTPA concentration in the physical phantom (a) in mM and in the simulated phantom (b) in number of particles. The acquisition was not strictly parallel to the interface (a) producing partial volume effect that appears to be smoothing the slope in the 3D representation.

interpreted as a decreased intensity gradient between those two tissues in FCDs as compared to normal brain regions (Fig. 9.6). The Gd-DTPA dispersion in the phantom creates a gradient of T_1 values throughout the apertures according to a radial shape that leads to a similar aspect in MRI. This blurring effect is one of the most commonly used features in algorithms designed for FCD detection, and therefore our proposed phantom could be used as a validation tool for those methods [13, 14, 15, 16]. FCD lesions might have a spread of appearance that could be reproduced using our phantom by adjusting its parameters such as the aperture size, the diffusion time or the initial contrast agent concentration in the two gels. Another common result of FCD is the focal increased of apparent cortical thickness. It is related to the blurring feature in the sense that precisely defining the lesion boundaries (GM/WM interface) results in a low contrast variation challenging cortical thickness estimation algorithms.

The difference between the initial concentration in the solution (0.18mM) and the measured average concentration in the Gd-DTPA gel layer (0.22mM) is probably due to the evaporation of water during the ebullition of the solutions.

In order to optimize the detection of FCD lesions, structural T_1-weighted and T_2-weighted sequences are very often included in the clinical imaging protocols [10, 14, 18, 20, 21, 22]. Traditionally, high resolution quantitative T_1 or T_2 mapping is seldom used because of prohibitively long acquisition times. However, novel sequences such as the Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) [23] include isotropic high resolution T_1 measurement in a single sequence allowing structural imaging as well as parametric T_1-mapping in a single sequence. Our gray-white blurry

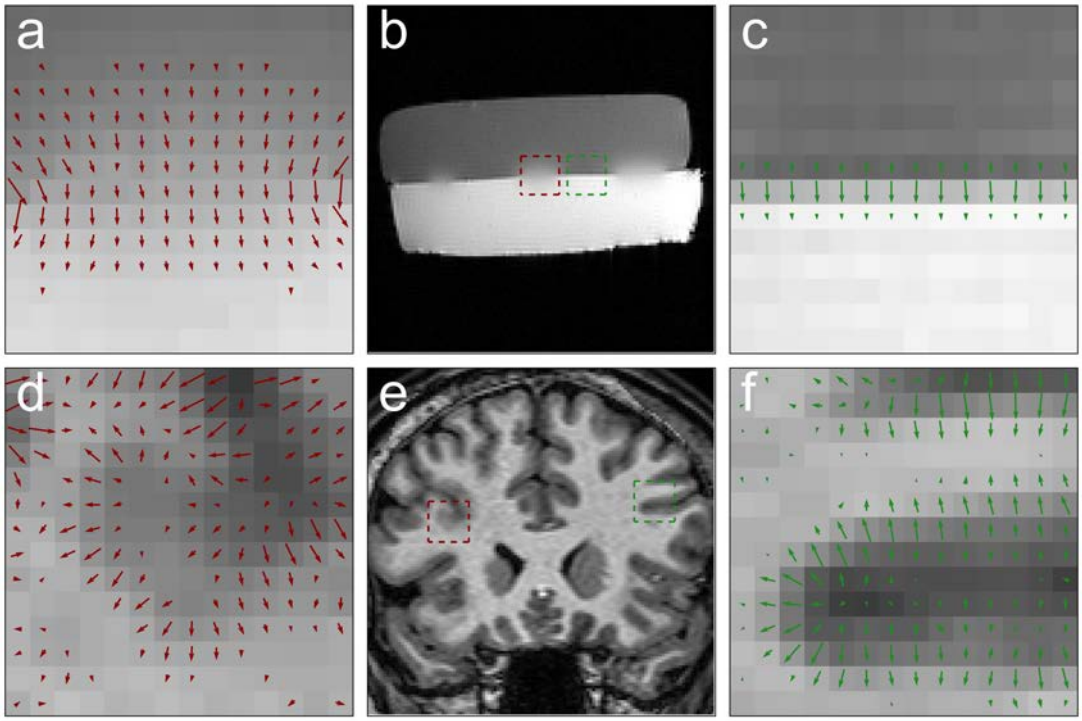


FIGURE 9.6 – Signal intensity at gray-white junctions in the phantom (b) and the T_1-weighted MRI of the patient with FCD (e). Signal intensity gradient is represented with red arrows (a,d) for pathological-like regions of interest (ROI) and in green arrows (c,f) for healthy-like. The pixels in which the gradient norm is too low (same tissue) are not represented. Similar aspect of the gradient vector field is observed between the phantom and the patient data in healthy tissues with a clear transition (high vector magnitude) observed between GM and WM only hampered in in vivo data by partial volume effects. In the lesional tissues (a, d) a lower gradient magnitude is observed between GM and WM corresponding to an aggregation of neurons in the WM and results in a poorly contrasted cortical region.

junction phantom experiment suggests that T_1-mapping (cf Fig. 9.2 (d, e, f)) has better characteristics to enhance the subtle changes in the GM/WM contrast and therefore to detect abnormal mixture of tissues than T_1-weigthed images (a, b, c). This parametric map could be included in a clinical protocol with an adapted MR sequence such as MP2RAGE that results in a T_1-weighted image and a T_1 map in an acceptable acquisition time for the clinical routine. T_1 maps might be used as complementary information to help visualizing the lesion boundaries while keeping the familiar T_1-weighted contrast as the main diagnostic image, using optimized parameters. For example Marques et al. [24] proposed an optimization of the MP2RAGE parameters for high resolution T_1-mapping within the GM-WM range of T_1 values. These maps were reported to have an increased sensitivity to subtle changes of T_1 values within this range.

Previous studies have been done to quantify the Gd-DTPA dissipation in agar [25, 26], where the source of contrast agent could be considered as infinite as the Gd-DTPA solution was directly poured on the agar gel. In the proposed study, the source is finite and the system has been studied in a closed environment.

Previous work has been done on a similar physical phantom [27] to study partial volume effects (PVE). PVE occur when two tissues lay in the same voxel. It is important to estimate their amount inside the voxel to improve the tissues volume measurement accuracy. There were two main differences with the proposed phantom. The interface was completely impermeable and both gels contained Gd-DTPA but with two different concentrations. PVE was controlled by incrementally rotating a first slice that was acquired in the middle of the interface between the gels. For the present study, intermediate intensity values between the two tissues were due to unique tissue properties in each voxel (due to a gradient of contrast agent), instead of a mixture of two pure tissues due to PVE as in [27].

9.5 Conclusion

We described a physical phantom that presents similar characteristics as the blurred GM/WM junction observed in FCD. It can easily be reproduced and adjusted by varying parameters to obtain different lesion shape or size. Our study suggests that T_1-mapping sequences might be useful to confirm the presence of FCD lesions in complement to T_1-weighted images.

Acknowledgment

This work is partially funded by the “Région Bretagne” with the grant ARED 7031 and the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO).

Cette expérience a permis de proposer un fantôme physique simple pour modéliser un mélange macroscopique de deux tissus. Le contraste initial à la frontière GM/WM ne cesse de décroître avec le temps de diffusion de l’agent de contraste d’un gel à l’autre. Cette expérience peut être simulée numériquement de manière simple pour étudier les propriétés du système physique proposé. Cet outil pourrait permettre d’optimiser des protocoles cliniques ou des algorithmes de traitement d’image ayant pour objectif de mettre en évidence ce flou entre les tissus.

[1] R. Guerrini, W. B. Dobyns, and A. J. Barkovich, "Abnormal development of the human cerebral cortex : genetics, functional consequences and treatment options," *Trends in neurosciences*, vol. 31, no. 3, pp. 154–162, 2008.

[2] D. Taylor, M. Falconer, C. Bruton, and J. Corsellis, "Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 34, no. 4, pp. 369–387, 1971.

[3] A. Palmini, "Electrophysiology of the focal cortical dysplasias," *Epilepsia*, vol. 51, no. s1, pp. 23–26, 2010.

[4] I. Blümcke, M. Thom, E. Aronica, D. D. Armstrong, H. V. Vinters, A. Palmini, T. S. Jacques, G. Avanzini, A. J. Barkovich, G. Battaglia *et al.*, "The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias : A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1," *Epilepsia*, vol. 52, no. 1, pp. 158–174, 2011.

[5] A. Palmini, A. Gambardella, F. Andermann, F. Dubeau, J. C. da Costa, A. Olivier, D. Tampieri, P. Gloor, F. Quesney, E. Andermann *et al.*, "Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results," *Annals of neurology*, vol. 37, no. 4, pp. 476–487, 1995.

[6] F. Chassoux, B. Devaux, E. Landré, B. Turak, F. Nataf, P. Varlet, J.-P. Chodkiewicz, and C. Daumas-Duport, "Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia A 3D approach to delineating the dysplastic cortex," *Brain*, vol. 123, no. 8, pp. 1733–1751, 2000.

[7] J. Kassubek, H.-J. Huppertz, J. Spreer, and A. Schulze-Bonhage, "Detection and Localization of Focal Cortical Dysplasia by Voxel-based 3-D MRI Analysis," *Epilepsia*, vol. 43, no. 6, pp. 596–602, 2002.

[8] D. W. Kim, S. Kim, S.-H. Park, C.-K. Chung, and S. K. Lee, "Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia," *Seizure*, 2012.

[9] P. Widdess-Walsh, B. Diehl, and I. Najm, "Neuroimaging of focal cortical dysplasia," *Journal of Neuroimaging*, vol. 16, no. 3, pp. 185–196, 2006.

[10] A. McGonigal, F. Bartolomei, J. Régis, M. Guye, M. Gavaret, A. Trébuchon-Da Fonseca, H. Dufour, D. Figarella-Branger, N. Girard, J.-C. Péragut *et al.*, "Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy," *Brain*, vol. 130, no. 12, pp. 3169–3183, 2007.

[11] C. G. Bien, M. Szinay, J. Wagner, H. Clusmann, A. J. Becker, and H. Urbach, "Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies," *Archives of neurology*, vol. 66, no. 12, p. 1491, 2009.

[12] K. Chapman, E. Wyllie, I. Najm, P. Ruggieri, W. Bingaman, J. Lüders, P. Kotagal, D. Lachhwani, D. Dinner, and H. Lüders, "Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 76, no. 5, pp. 710–713, 2005.

[13] C. Yang, M. Kaveh, and B. Erickson, "Automated detection of Focal Cortical Dysplasia lesions on T1-weighted MRI using volume-based distributional features," in *Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on*. IEEE, 2011, pp. 865–870.

[14] A. Bernasconi, S. B. Antel, D. L. Collins, N. Bernasconi, A. Olivier, F. Dubeau, G. B. Pike, F. Andermann, and D. L. Arnold, "Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy," *Annals of Neurology*, vol. 49, no. 6, pp. 770–775, 2001.

[15] A. Bernasconi, "Advanced MRI Analysis methods for detection of focal cortical dysplasia," *Epileptic Disorders*, vol. 5, pp. 81–84, 2003.

[16] S. B. Antel, D. Collins, N. Bernasconi, F. Andermann, R. Shinghal, R. E. Kearney, D. L. Arnold, and A. Bernasconi, "Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their MRI characteristics and texture analysis," *NeuroImage*, vol. 19, no. 4, pp. 1748 – 1759, 2003.

[17] T. Thesen, B. T. Quinn, C. Carlson, O. Devinsky, J. DuBois, C. R. McDonald, J. French, R. Leventer, O. Felsovalyi, X. Wang, E. Halgren, and R. Kuzniecky, "Detection of Epileptogenic Cortical Malformations with Surface-Based MRI Morphometry," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 2, p. e16430, 02 2011.

[18] J. Rajan, K. Kannan, C. Kesavadas, and B. Thomas, "Focal Cortical Dysplasia (FCD) lesion analysis with complex diffusion approach," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 33, no. 7, pp. 553 – 558, 2009.

[19] J. Wagner, B. Weber, H. Urbach, C. E. Elger, and H.-J. Huppertz, "Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II," *Brain*, vol. 134, no. 10, pp. 2844–2854, 2011.

[20] J. Kabat and P. Król, "Focal cortical dysplasia–review," *Polish Journal of Radiology*, vol. 77, no. 2, p. 35, 2012.

[21] J. T. Lerner, N. Salamon, J. S. Hauptman, T. R. Velasco, M. Hemb, J. Y. Wu, R. Sankar, W. Donald Shields, J. Engel Jr, I. Fried *et al.*, "Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia : a critical review and the UCLA experience," *Epilepsia*, vol. 50, no. 6, pp. 1310–1335, 2009.

[22] A. C. Bastos, R. M. Comeau, F. Andermann, D. Melanson, F. Cendes, F. Dubeau, S. Fontaine, D. Tampieri, and A. Olivier, "Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions : curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging," *Annals of neurology*, vol. 46, no. 1, pp. 88–94, 1999.

[23] J. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1271–1281, 2010.

[24] J. P. Marques and R. Gruetter, "New developments and applications of the MP2RAGE sequence-focusing the contrast and high spatial resolution R1 Mapping," *PloS one*, vol. 8, no. 7, p. e69294, 2013.

[25] B. Ramanan, W. Holmes, W. Sloan, and V. Phoenix, "Application of paramagnetically tagged molecules for magnetic resonance imaging of biofilm mass transport processes," *Applied and environmental microbiology*, vol. 76, no. 12, pp. 4027–4036, 2010.

[26] M. Gordon, K. Chu, A. Margaritis, A. Martin, C. Ethier, and B. Rutt, "Measurement of Gd-DTPA diffusion through PVA hydrogel using a novel magnetic resonance imaging method," *Biotechnology and bioengineering*, vol. 65, no. 4, pp. 459–467, 1999.

[27] Q. Duché, O. Acosta, G. Gambarota, I. Merlet, O. Salvado, and H. Saint-Jalmes, "Bi-exponential Magnetic Resonance Signal Model for Partial Volume Computation," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2012*, pp. 231–238, 2012.

Conclusion et perspectives

Contributions de la thèse

Nous avons proposé une nouvelle modélisation de l'effet de volume partiel en IRM. Le modèle bi-exponentiel a été construit pour se situer à l'interface entre l'acquisition (paramètres de séquence), la modélisation (tissus cérébraux) et les méthodes de traitement d'images (estimation de volume partiel) par une modélisation quasi complète des signaux obtenus. La preuve de concept a été réalisée sur des fantômes physique et numérique avec des séquences en écho de spin et inversion récupération (chapitre 4). Son application sur des images *in vivo* est limitée aux séquences permettant l'obtention de deux images recalées (par acquisition) de contrastes différents. La séquence MP2RAGE apparaît donc comme un candidat idéal (chapitre 5) pour utiliser ce modèle.

Nous avons également montré que le modèle bi-exponentiel est non seulement utilisable avec MP2RAGE, mais est également préférable au modèle du mixel qui sous-estime la proportion de GM aux frontières corticales (chapitres 6 et 7). Cette sous-estimation a été démontrée en simulation (annexe A), sur un fantôme physique (chapitre 7) et sur des données *in vivo* (chapitre 6). Lors de l'application du modèle linéaire sur des données MP2RAGE, le biais systématique mesuré à l'échelle du voxel se propage dans la mesure du biomarqueur qu'est l'épaisseur corticale (chapitre 8). Nos résultats sont comparables à ceux déjà publiés dans la littérature qui avaient permis de relever ce biais systématique lors de la comparaison des surfaces corticales reconstruites avec les séquences MEMPRAGE et MP2RAGE. Ce biais était mesuré mais inexpliqué.

Enfin, nous avons proposé un fantôme physique pour simuler l'aspect visuel des caractéristiques d'une dysplasie corticale focale observées en IRM pondérée T1 (chapitre 9). La particularité principale d'une lésion dysplasique est l'observation d'une transition tissulaire moins bien définie qu'au niveau d'une zone corticale saine. Elle donne lieu à un tissu intermédiaire apparaissant flou entre le cortex et la substance blanche. Nos résultats suggèrent qu'une telle région est potentiellement mieux décelable à travers l'interprétation d'une cartographie T1.

Notre contribution principale est d'avoir proposé, vérifié et validé statistiquement l'hypothèse que le biais de mesure d'épaisseur corticale rapporté par Fujimoto *et al.* dans MP2RAGE provenait d'une modélisation inappropriée du phénomène de volume partiel dans la séquence MP2RAGE (chapitre 8). Il ne semble pas être corrélé à une région anatomique particulière.

Ce travail permet donc de confirmer l'intérêt de la séquence MP2RAGE pour la segmentation et l'estimation d'épaisseur corticale. Malgré tout, pour tirer profit de ses propriétés d'insensibilité aux inhomogénéités du champ radiofréquence et de bon contraste entre les tissus, une modélisation adéquate de l'effet de volume partiel est requise.

Limites

Le modèle bi-exponentiel est limité dans son application car il implique d'émettre des hypothèses sur les propriétés de relaxation des tissus. Les valeurs de T_1 sont mesurées via la séquence MP2RAGE mais les densités protoniques tissulaires ρ utilisées ne peuvent

être mesurées avec cette séquence. Idéalement, il faudrait donc associer à MP2RAGE une séquence supplémentaire pour mesurer ces propriétés ou alors accepter de devoir faire des hypothèses sur ces paramètres, ce que nous avons fait.

Le travail réalisé a permis de tester un nouveau modèle pour l'estimation de proportion de deux tissus au sein d'un voxel. La classification des voxels mixtes a été réalisée à l'aide de travaux déjà existants. Le but était de montrer qu'une fois les voxels identifiés, la manière d'estimer la proportion de GM doit être corrigée pour les données MP2RAGE.

Perspectives

Les perspectives envisagées après ce travail sont nombreuses.

Tout d'abord, les chapitres 7 et 8 vont faire l'objet d'une prochaine publication.

Maintenant qu'un modèle de volume partiel pour les données MP2RAGE a été suggéré et validé, il serait intéressant de revisiter les méthodes de classification de voxels mixtes à partir de ce modèle afin de vérifier si la modélisation de volume partiel influe également sur la classification des voxels mixtes. Remplacer le modèle du mixel par le modèle bi-exponentiel dans les méthodes de classification évoquées dans le chapitre 3 permettrait d'étudier si le signal particulier obtenu dans les images MP2RAGE modifie réellement le comportement de ces algorithmes.

Les expériences ont été menées sur des données *in vivo* acquises à 3T provenant seulement de six sujets sains. Récemment, en juillet 2014, une base de données contenant des images MP2RAGE acquises à un champ magnétique de 7T a été partagée [1] et a fait l'objet d'une publication en décembre 2014 [1]. La portabilité du modèle à 7T est théoriquement viable mais il faut la vérifier en pratique. Cette base de données est adaptée pour poursuivre la validation du modèle bi-exponentiel. Les données démographiques de la population font état de trois groupes d'âge : 30 sujets jeunes (14 femmes, âge moyen (ans) $\pm$ écart-type : 23.8$\pm$2.3), 14 sujets d'âge moyen (7 femmes, 52.5$\pm$6.6) et 9 sujets âgés (3 femmes, 69.2$\pm$4.7). Il serait par exemple intéressant d'étudier l'atrophie corticale dans cette population avec les trois méthodes d'estimation d'épaisseur corticale évaluées dans le chapitre 8. La résolution spatiale étant meilleure ($0.7 \times 0.7 \times 0.7$ mm^3), il s'agirait de tester si la propagation d'erreur d'estimation d'épaisseur corticale développée en annexe A est vérifiée. Intuitivement, les différences d'épaisseur corticale entre les modèles LIMe et BiExp à 7T devraient être plus faibles étant donné la résolution mais les différences de T_1 accrues avec l'augmentation du champ magnétique accentuent les erreurs de volume partiel avec le modèle LIMe. Ce travail est actuellement hors de portée puisque les images MP2RAGE 7T sont de nature différente des images à 3T. Les images sont beaucoup plus volumineuses ($\sim$25 millions de voxels contre $\sim$11 millions à 3T), le contraste est différent, d'autres artefacts apparaissent et ces changements nécessiteront assurément l'adaptation des méthodes de segmentation et d'analyse aux nouvelles propriétés de ces images.

1. http://www.nitrc.org/projects/atag_mri_scans/

Synthèse

Dans cette thèse, nous avons proposé une modélisation du phénomène de volume partiel en IRM pour l'étude de l'épaisseur corticale à partir de données MP2RAGE. Nous avons identifié que l'application du modèle de volume partiel linéaire usuel sur les images MP2RAGE, issues d'un protocole bien particulier, conduisent à la sous-estimation de la substance grise à l'échelle du voxel et donc de l'épaisseur du cortex. Malgré l'augmentation de la résolution spatiale de l'image que permet l'accroissement de l'intensité du champ magnétique, nos simulations montrent que ce défaut risque de s'amplifier. Nous suggérons donc l'application du modèle bi-exponentiel pour l'estimation de volume partiel avec des données MP2RAGE.

Bibliographie

[1] B. U. Forstmann, M. C. Keuken, A. Schafer, P.-L. Bazin, A. Alkemade, and R. Turner, "Multi-modal ultra-high resolution structural 7-Tesla MRI data repository," *Scientific Data*, vol. 1, 2014.

Annexes

Liste des publications

Articles dans des conférences internationales avec comité de lecture

- Duché, Q., Acosta O., Gambarota G., Merlet I., Salvado O., and Saint-Jalmes, H. "Bi-Exponential Magnetic Resonance Signal Model for Partial Volume Computation." In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2012, 231-238.
- Duché, Q., Raniga, P., Egan, G. F., Acosta O., Gambarota G., Salvado O., and Saint-Jalmes, H. "New Partial Volume Estimation Methods for MRI MP2RAGE." In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2014, 129-136.

Communications dans des conférences internationales avec comité de lecture

- Duché, Q., Acosta O., Gambarota G., Merlet I., Salvado O., and Saint-Jalmes, H. "A Magnetic Resonance Signal-Based Approach to deal with Partial Volume Effects" *ESMRMB 2012, Toulouse, France. Poster électronique.*
- Duché, Q., Raniga, P., Egan, G. F., Acosta O., Gambarota G., Salvado O., and Saint-Jalmes, H. "A comparative study of two partial volume estimation methods with MP2RAGE data at 3T." *Proceedings of the ISMRM 22nd meeting (2014), Milan, Italy. Poster*
- Duché, Q., Gambarota G., Merlet, I., Acosta O., Salvado O., and Saint-Jalmes, H. "Modeling focal cortical dysplasia lesions using diffusion of gadolinium-DTPA in gel phantoms." *Proceedings of the ISMRM 22nd meeting (2014), Milan, Italy. Poster*
- Duché, Q., Raniga, P., Egan, G. F., Acosta O., Bourgeat, P., Doré, V., Saint-Jalmes, H. and Salvado, O. "Cortical thickness measurements with MPRAGE and MP2RAGE at 3T." *Proceedings of the ISMRM 23rd meeting (2015), Toronto, Canada. Poster électronique.*

Communications dans des conférences nationales avec comité de lecture

- Duché, Q., Acosta O., Gambarota G., Merlet I., Salvado O., and Saint-Jalmes, H. "Partial Volume Estimation in Magnetic Resonance Imaging : a signal-based model" *Nouvelles méthodologies en Imagerie du vivant (2012), Lyon, France. Poster.*

Articles de journaux soumis

- Duché, Q., . "A physical phantom modelling focal cortical dysplasia lesions."

Annexe A

Simulations d'estimation de volume partiel avec MP2RAGE

Cette annexe explique l'expérience de simulations de signaux MP2RAGE puis d'estimation de volume partiel. Les chapitres 6, 7 et 8 font référence à ces simulations et les figures 6.2 et 7.6 utilisent directement des résultats de simulation d'estimation de volume partiel avec LIMe.

Pour effectuer des simulations de signaux MP2RAGE, nous utilisons les équations du signal (5.1) et (5.2) décrites dans [1].

Soient deux tissus d'intérêts A et B, de T_1 respectifs T_{1A} et T_{1B}, et α la proportion du tissu A dans un voxel de volume partiel. On note $s_{1,PV}(\alpha)$ et $s_{2,PV}(\alpha)$ les signaux simulés 1 et 2 d'une séquence MP2RAGE dans un voxel contenant une proportion α de tissu A et $(1-\alpha)$ de tissu B. On note $u_{PV}(\alpha)$ le signal MP2RAGE correspondant après combinaison de $s_{1,PV}(\alpha)$ et $s_{2,PV}(\alpha)$ suivant l'équation (5.3).

A.1 Simulation de signaux de volume partiel A/B

Le modèle linéaire est applicable sur chacun des deux signaux MP2RAGE avant la combinaison de ceux-ci. Dès lors une simulation d'un voxel $u_{PV}(\alpha)$ de l'image combinée U requiert la simulation des signaux de volume partiel $s_{1,PV}(\alpha)$ et $s_{2,PV}(\alpha)$ selon le modèle linéaire de volume partiel avant combinaison par l'équation (5.3).

$$s_{1,PV}(\alpha) = \alpha s_1(T_{1A}) + (1-\alpha)s_1(T_{1B}) + \eta_1 \tag{A.1}$$

$$s_{2,PV}(\alpha) = \alpha s_2(T_{1A}) + (1-\alpha)s_2(T_{1B}) + \eta_2 \tag{A.2}$$

$$u_{PV}(\alpha) = \frac{s_{1,PV}(\alpha)s_{2,PV}(\alpha)}{s_{1,PV}(\alpha)^2 + s_{2,PV}(\alpha)^2} \tag{A.3}$$

où η_1 et η_2 représentent deux échantillons provenant de deux distributions gaussiennes de moyenne nulle et d'écarts-types σ_1 et σ_2.

On définit plusieurs types d'interface pour cette simulation afin d'étudier un large spectre des frontières tissulaires rencontrées dans les expériences décrites dans la thèse.

Ainsi, les tissus A et B simulés représentent tour à tour les frontières GM/WM et GM/CSF à 3 et 7T, et les frontières WM/CSF et GM/WM à 3T du fantôme physique décrit dans le chapitre 7. Les données *in vivo* à 3T proviennent des expériences décrites dans les chapitres 6 et 8, celles acquises à 7T sont issues de la base de données publique décrite dans [2]. Les valeurs de T_1 utilisées sont mesurées dans des régions d'intérêt tracées dans des zones de pur tissu sur les cartes de T_1 générées par la séquence MP2RAGE et sont reportées dans le tableau A.1.

Objets (champ)	A	B	T_{1A} (ms)	T_{1B} (ms)
Cerveau (3T)	GM	WM	1350	846
Cerveau (3T)	GM	CSF	1350	2900
Cerveau (7T)	GM	WM	2132	1220
Cerveau (7T)	GM	CSF	2132	4425
Fantôme (3T)	GM	WM	504	316
Fantôme (3T)	CSF	WM	898	316

Tableau A.1 – Tableau des valeurs de T_1 mesurées pour l'expérience de simulation.

A.2 Estimation de volume partiel

On note s_{1A}, s_{1B} et s_{2A}, s_{2B} les signaux de pur tissu A ou B obtenus pour des simulations sans bruit de s_1 et s_2. On note $\mu_A = \frac{\mu_{1A}\mu_{2A}}{\mu_{1A}^2+\mu_{2A}^2}$ et $\mu_B = \frac{\mu_{1B}\mu_{2B}}{\mu_{1B}^2+\mu_{2B}^2}$ les signaux combinés.

Les estimations de volume partiel sont réalisées avec les différents modèles proposés dans le chapitre 6 à partir des signaux de volume partiel et des paramètres des tissus A et B rappelé dans le tableau A.2.

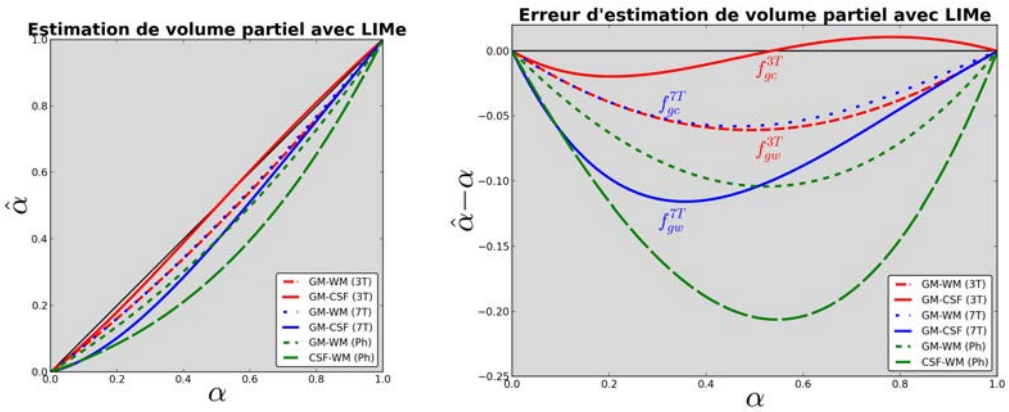
Méthode	A	B	signal
LIMe	μ_A	μ_B	$u_{PV}(\alpha)$
QIMe	$\{s_{1A}, s_{2A}\}$	$\{s_{1B}, s_{2B}\}$	$u_{PV}(\alpha)$
BiExp	T_{1A}	T_{1B}	$\{s_{1,PV}(\alpha), s_{2,PV}(\alpha)\}$

Tableau A.2 – Tableau des paramètres des méthodes d'estimation de volume partiel.

A.3 Résultats

Lors de simulations sans bruit, les modèles QIMe et BiExp estiment parfaitement la proportion de volume partiel pour n'importe quelle interface. En revanche le modèle LIMe conduit à une sous-estimation systématique de la proportion d'un tissu comme le montre la Figure A.1. L'erreur est dépendante du couple de tissus utilisés pour simuler une frontière. La courbe la plus éloignée de $y = x$ est obtenue pour les tissus WM/CSF du fantôme physique où l'erreur d'estimation de la proportion de WM peut atteindre

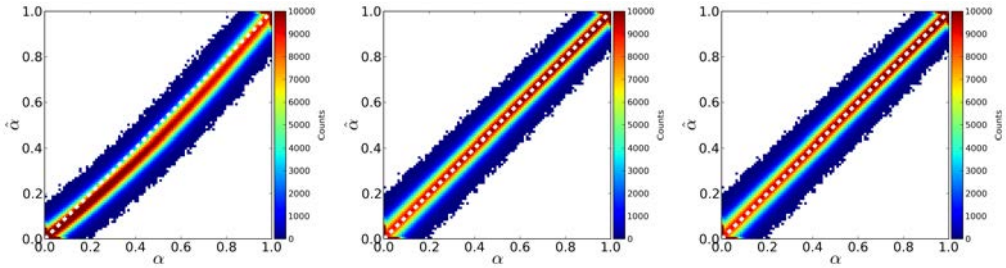
jusqu'à 20% du volume du voxel. Il est à noter que l'erreur maximale n'est pas toujours atteinte autour de $\alpha = 0.5$ comme l'attestent les simulations à 7T (courbes bleues de la Figure A.1 (b)).



(a) $\hat{\alpha}_{LIMe}$ (b) $\alpha - \hat{\alpha}_{LIMe}$

FIGURE A.1 – (a) Résultats d'estimation de volume partiel avec la méthode LIMe pour une simulation sans bruit. (b) Erreur de l'estimation LIMe en fonction du volume partiel réel.

La Figure A.2 met en évidence une sensibilité équivalente au bruit des trois modèles.



(a) LIMe (b) QIMe (c) BiExp

FIGURE A.2 – Résultats des simulations d'estimation de volume partiel avec un bruit $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$ (où σ représente 3% du signal maximum, celui de la WM) à la frontière GM/WM à 3T.

A.4 Propagation de l'erreur sur l'estimation d'épaisseur corticale

Nous avons montré que l'application du modèle LIMe pour l'estimation de volume partiel dans MP2RAGE entraîne une erreur systématique. Quelle est l'influence de cette

erreur sur l'estimation d'épaisseur corticale ? Pour tenter de répondre à cette question, nous utilisons un modèle simple de cortex et raisonnons en 2D (cf. Figure A.3).

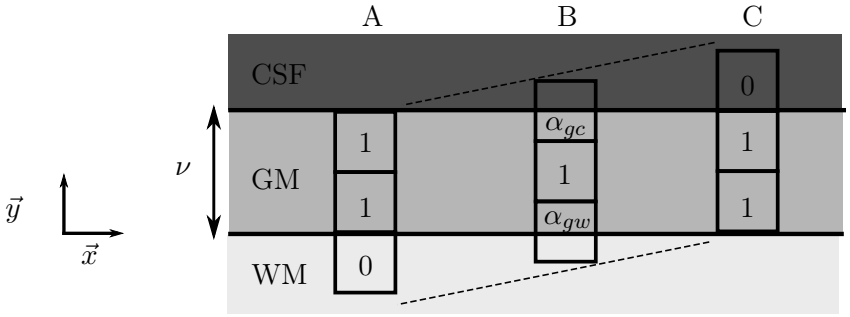


FIGURE A.3 – Modèle simplifié du cortex en 2D. Les valeurs de volume partiel aux frontières GM/WM et GM/CSF sont notées α_{gw} et α_{gc}.

Supposons que le cortex soit une couche d'épaisseur ν égale à 2 mm entourée de WM et de CSF portée par l'axe $\vec{y}$. C'est une valeur proche de la moyenne mesurée *in vivo* qui est de l'ordre de 2.5 mm. Supposons que ce cortex soit observé à travers une grille de pixels de résolution $r_x \times r_y = 1 \times 1$ mm^2 bien alignée avec celui-ci. Dans ces conditions, les trois cas (A,B,C) présentés dans la Figure A.3 peuvent intervenir. Le cas général est le cas B dans lequel deux pixels de volume partiel entourent un pixel de pure GM, on note les proportions de GM α_{gc} à la frontière GM/CSF et α_{gw} à l'interface GM/WM. Les cas extrêmes sont les cas A et C où l'une des deux valeurs de volume partiel prend la valeur 0, l'autre la valeur 1. Avec ces notations, l'épaisseur corticale ν peut s'écrire :

$$\nu = 1 + \alpha_{gw} r_y + \alpha_{gc} r_y \tag{A.4}$$

En utilisation les notations $\hat{\alpha}_{gc}$ et $\hat{\alpha}_{gw}$ pour les estimations de volume partiel via la méthode LIMe et en supposant que les classes des pixels ont bien été identifiées au préalable (GM/CSF, GM et GM/WM), l'estimation d'épaisseur corticale $\hat{\nu}$ s'écrit :

$$\hat{\nu} = 1 + \hat{\alpha}_{gw} r_y + \hat{\alpha}_{gc} r_y \tag{A.5}$$

et l'erreur d'estimation est notée e_ν :

$$e_\nu = \nu - \hat{\nu} = (\alpha_{gw} - \hat{\alpha}_{gw}) r_y + (\alpha_{gc} - \hat{\alpha}_{gc}) r_y \tag{A.6}$$

$$= f_{gw}(\alpha_{gw}) r_y + f_{gc}(\alpha_{gc}) r_y \tag{A.7}$$

où les fonctions f_{gw} et f_{gc} représentent les erreurs théoriques mesurées en fonction du volume partiel réel (cf. Figure A.1).

Pour calculer l'erreur moyenne théorique sur l'estimation d'épaisseur corticale, il faut calculer l'espérance de l'erreur notée $E(e_\nu)$. Pour cela, il faut intégrer les coefficients de volume partiel α_{gw} et α_{gc} sur l'étendue $[0, 1]$. Les variables α_{gw} et α_{gc}, dans notre exemple, sont en fait reliées par la relation suivante $\alpha_{gw} = 1 - \alpha_{gc}$ et l'erreur e_ν est intégrée par rapport à l'une ou l'autre des variables.

$$E(e_\nu) = \int_0^1 e_\nu(\alpha_{gw}) d\alpha_{gw} \tag{A.8}$$

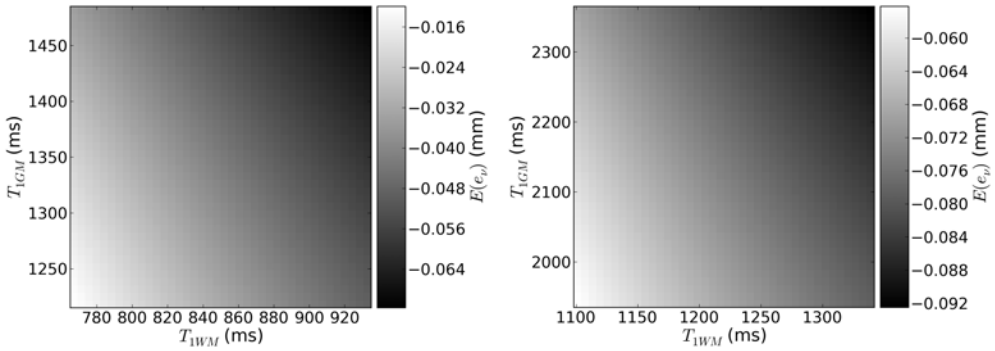
$$= r_y \left[\int_0^1 f_{gw}(\alpha_{gw}) d\alpha_{gw} + \int_1^0 f_{gc}(\alpha_{gc}) d\alpha_{gc} \right] \tag{A.9}$$

$$= r_y \left[\int_0^1 f_{gw}(\alpha_{gw}) d\alpha_{gw} - \int_0^1 f_{gc}(\alpha_{gc}) d\alpha_{gc} \right] \tag{A.10}$$

Dans ce cas simplifié et pour les tissus mesurés à 3T (cf. Tableau A.1), $E(e_\nu) = -0.043mm$. Pour les tissus mesurés à 7T, $E(e_\nu) = -0.072mm$. Les erreurs calculées pour des couples de tissus plus variés et représentant l'intervalle $[T_{1GM} - 10\%, T_{1GM} + 10\%] \times [T_{1WM} - 10\%, T_{1WM} + 10\%]$ sont montrées en Figure A.4.

Les fonctions d'erreur ont la même forme mais les erreurs sont accentuées à 7T (voir l'échelle de valeurs dans la Figure A.4(b)). Il est intéressant de remarquer que malgré une meilleure résolution spatiale à 7T, l'erreur théorique sur l'estimation d'épaisseur corticale est plus grande. Les erreurs d'estimation de volume partiel s'accentuent avec les différences en valeurs de T_1. Elles ne sont pas compensées par la meilleure résolution.

C'est un argument de plus en faveur de l'hypothèse que Fujimoto *et al.* [3] utilisent une mauvaise modélisation de volume partiel. En effet, les différences d'épaisseur corticale les plus élevées rapportées par les auteurs sont celles obtenues entre les données MP2RAGE acquises à 7T et les données MEMPRAGE acquises à 3T.



(a) 3T (b) 7T

FIGURE A.4 – Espérance de l'erreur $E(e_\nu)$ calculée en fonction de T_{1WM} et T_{1GM} (a) à 3T pour $T_{1CSF} = 2900$ ms et (b) à 7T pour $T_{1CSF} = 4425$ ms.

En réalité, en trois dimensions, il est difficile de modéliser correctement l'ensemble des cas possibles car la structure du cerveau est extrêmement circonvoluée et ne peut être modélisée, même localement, par des formes géométriques simples.

Bibliographie

[1] J. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1271–1281, 2010.

[2] B. U. Forstmann, M. C. Keuken, A. Schafer, P.-L. Bazin, A. Alkemade, and R. Turner, "Multi-modal ultra-high resolution structural 7-Tesla MRI data repository," *Scientific Data*, vol. 1, 2014.

[3] K. Fujimoto, J. R. Polimeni, A. J. van der Kouwe, M. Reuter, T. Kober, T. Benner, B. Fischl, and L. L. Wald, "Quantitative comparison of cortical surface reconstructions from MP2RAGE and multi-echo MPRAGE data at 3 and 7T," *NeuroImage*, 2013.

Résumé

Les travaux réalisés dans cette thèse se situent à l'interface des domaines de l'acquisition en imagerie par résonance magnétique (IRM) et du traitement d'image pour l'analyse automatique des structures cérébrales. La mesure de modifications structurelles telles que l'atrophie corticale nécessite l'application d'algorithmes de traitement d'image. Ceux-ci doivent compenser les artefacts en IRM tels que l'inhomogénéité du signal ou les effets de volume partiel (VP) pour permettre la segmentation des tissus cérébraux puis l'estimation d'épaisseur corticale. Nous proposons une nouvelle modélisation de VP proche de la physique de l'acquisition baptisée modèle bi-exponentiel qui vient concurrencer le traditionnel modèle linéaire. Il nécessite l'utilisation de deux images de contrastes différents parfaitement recalées. Ce modèle a été validé sur des simulations et des fantômes physique et numérique dans un premier temps. Parallèlement, la récente séquence MP2RAGE permet d'acquérir deux images co-recalées par acquisition et leur combinaison aboutit à l'obtention d'une image insensible aux inhomogénéités du signal et d'une carte de T_1 des tissus imagés. Nous avons testé notre modèle sur des données *in vivo* MP2RAGE et avons montré que l'application du modèle linéaire de VP conduit à une sous-estimation systématique de la substance grise à l'échelle du voxel. Ces erreurs se propagent à l'estimation d'épaisseur corticale, biomarqueur très sensible aux effets de VP. Nos résultats plaident en faveur de l'hypothèse suivante : la modélisation de VP pour les images MP2RAGE doit être différente de celle employée pour des images obtenues avec des séquences plus classiques. Le modèle bi-exponentiel est une solution adaptée à cette séquence particulière.

Abstract

The work developed in this thesis is within the scope of magnetic resonance imaging (MRI) acquisition and image processing for the automated analysis of brain structures. The measurement of structural modifications with time such as cortical atrophy requires the application of image processing algorithms. They must compensate for MRI artifacts such as intensity inhomogeneities or partial volume (PV) effects to allow for brain tissues segmentation then cortical thickness estimation. We suggest a new PV model relying on the physics of acquisition named bi-exponential model that differs from the commonly used linear model by modelling brain tissues and image acquisition. It requires the use of two differently contrasted and perfectly coregistered images. This model has been validated with simulations and physical and digital phantoms in a first place. In parallel, the recent MP2RAGE sequence provides two coregistered images and their combination results in a bias-field corrected image as well as a T_1 map of the scanned tissues. We tested our model with *in vivo* MP2RAGE data and demonstrated that using the linear PV model leads to a systematic gray matter proportion underestimation in PV voxels. These errors result in cortical thickness underestimation. Our results favor the following assumption : PV modelling with MP2RAGE images must differ from the usual linear PV model applied for images obtained from more classic sequences. The bi-exponential model is an adapted solution to this particular sequence.