

N° d'ordre : 3752

## THESE

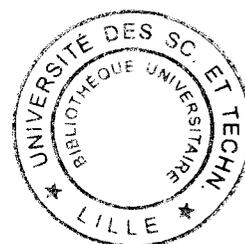
*Présentée à*

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

*Pour l'obtention du grade de*

DOCTEUR

*En Instrumentation et Analyses Avancées*



*Par*

**Anne-Sophie Dewalle (épouse Vignion)**

### **NOUVELLES APPROCHES DE TRAITEMENT DU SIGNAL ET DE L'IMAGE EN IRM FONCTIONNELLE D'ACTIVATION CEREBRALE**

Soutenue publiquement le 07 décembre 2006 devant la commission d'examen :

<b>Florent AUBRY</b>	<b>Rapporteur</b>	<b>Chargé de recherche Inserm U455 - Toulouse</b>
<b>Christoph SEGEBARTH</b>	<b>Rapporteur</b>	<b>Directeur de recherches Inserm U594 - Grenoble</b>
<b>Marc STEINLING</b>	<b>Examineur</b>	<b>Professeur à l'Université de Lille II</b>
<b>François CABESTAING</b>	<b>Examineur</b>	<b>Professeur à l'Université de Lille 1</b>
<b>Jean ROUSSEAU</b>	<b>Directeur</b>	<b>MCU/PH à l'Université de Lille 2</b>
<b>Christian VASSEUR</b>	<b>Directeur</b>	<b>Professeur à l'Université de Lille 1</b>

**Laboratoire d'Automatique, Génie Informatique et Signal**

## Tables des matières

<b>Introduction Générale</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 L'imagerie fonctionnelle cérébrale</b>	<b>3</b>
1.1 Introduction	3
1.2 Physiologie de l'activation neuronale	3
1.2.1 L'activité neuronale	3
1.2.2 L'activité métabolique	4
1.2.3 Relation entre l'activité métabolique et le débit sanguin cérébral	5
1.3 L'imagerie fonctionnelle cérébrale : outil d'observation du signal neurophysiologique	5
1.3.1 Origine et développement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale	5
1.3.2 Transformation du signal neurophysiologique en cartographie fonctionnelle	6
1.4 IRM fonctionnelle par effet BOLD	19
1.4.1 Historique	19
1.4.2 Principes	19
1.4.3 Facteurs de qualité de l'image	22
1.4.4 La résolution temporelle	29
1.4.5 La sensibilité	29
1.4.6 Imagerie rapide utilisée en IRMf	30
1.5 Réalisation d'un examen d'IRMf par effet BOLD	31
1.5.1 Installation du patient	31
1.5.2 Le paradigme	31
1.5.3 Acquisition des images	35
1.6 Conclusion	35
<b>Chapitre 2 Les Prétraitements</b>	<b>36</b>
2.1 Introduction	36
2.2 Correction de l'écart entre l'acquisition des coupes	37
2.2.1 Le pourquoi : Problème de l'acquisition	37
2.2.2 Méthode de correction	39
2.3 Le recalage	44
2.3.1 Objectif	44
2.3.2 Les algorithmes de recalage	45
2.3.3 Adaptation à l'IRM fonctionnelle d'activation cérébrale	53
2.4 Détermination d'un masque du cerveau	57
2.4.1 Le pourquoi	57
2.4.2 Principe	57

## Table des matières

---

2.4.3 Les approches automatiques	58
2.4.4 Méthode de segmentation proposée	62
2.4.5 Résultats et Validation	65
2.4.6 Conclusion	68
2.5 Lissage spatial	68
2.5.1 Le pourquoi	68
2.5.2 Le comment	69
2.6 Correction des bruits physiologiques	70
2.6.1 Le pourquoi	70
2.6.2 Le comment	70
2.7 Conclusion	73
2.7.1 L'ordre des prétraitements	73
2.7.2 Généralités	74
<b>Chapitre 3 Etat de l'art du traitement du signal BOLD</b>	<b>75</b>
3.1 Introduction	75
3.2 Les méthodes univariées	76
3.2.1 Notations	76
3.2.2 Approches par tests statistiques	78
3.2.3 Approches basées sur le modèle linéaire général	88
3.2.4 Méthodes basées sur la modélisation de la réponse hémodynamique	93
3.2.5 Conclusion	105
3.3 Les méthodes multivariées	106
3.3.1 Méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle	107
3.3.2 Méthodes basées sur le concept de nuages de points	108
3.3.3 Modélisation des connectivités	112
3.4 Discussions et Conclusions	116
<b>Chapitre 4 Méthodes mises en place</b>	<b>118</b>
4.1 Introduction	118
4.2 Méthodes basées sur l'utilisation des tests statistiques	119
4.2.1 Définition de la modification apportée	120
4.2.2 Remarques	127
4.3 Méthodes basées sur les approches système	127
4.3.1 Méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle	128
4.3.2 Méthode de minimisation de la variance	151
4.4 Réduction de données	158

## Table des matières

---

4.4.1 But	158
4.4.2 Principes	158
4.4.3 Conclusion	165
4.5 Discussions générales	165
4.6 Conclusion	168
<b>Chapitre 5 Résultats, discussions et perspectives</b>	<b>169</b>
5.1 Introduction	169
5.2 Présentation des données	169
5.2.1 Les sujets	169
5.2.2 Les séquences d'acquisition utilisées	169
5.2.3 Les paradigmes	170
5.2.4 Traitement des données	173
5.3 Méthodes de validation des résultats	174
5.4 Méthodes et résultats	175
5.4.1 Résultats SPM	175
5.4.2 Méthodes basées sur l'utilisation des tests statistiques	178
5.4.3 Méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle	185
5.4.4 Méthode de minimisation de la variance	197
5.4.5 Réduction de données	198
5.5 Conclusion	203
<b>Conclusion Générale</b>	<b>204</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>206</b>

*A mes parents, A Julien ;*

*A ma famille;*

## **Remerciements**

*J'exprime toute ma gratitude et mes sincères remerciements à Monsieur Christian Vasseur, Professeur au Laboratoire LAGIS à l'Université de Lille I, et Monsieur Jean Rousseau, Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier à l'Université de Lille II, pour m'avoir proposé cette étude, pour la confiance qu'ils m'ont accordée et pour leurs conseils.*

*Je remercie profondément Monsieur Christoph Segebarth, Directeur de Recherche Inserm, Directeur de l'U594, Hôpital La Tronche Grenoble et Monsieur Florent Aubry, Chargé de Recherche Inserm à l'U455 du CHU Purpan Toulouse, de m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail.*

*Je remercie également Monsieur François Cabestaing, Professeur à l'Université de Lille I et Monsieur Marc Steinling, Chef du Service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Huriez du CHU de Lille et Professeur à l'Université de Lille II, d'avoir accepté de participer à ce jury.*

*Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans l'aide et le soutien des membres de l'ITM. Je les remercie pour m'avoir permis d'évoluer dans un environnement agréable. Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon amitié : Patrick Dubois, Maximilien Vermandel, Georges Palos, Nacim Betrouni, Matthieu Coulanges, Polina Ivanova, Romain Viard, Réza Jounwaz, Nathalie Zenani, Renaud Lopes, Olivia Kaleta.... Une dédicace particulière à Nacim, pour m'avoir soutenue et épaulée jusqu'à la « touche » finale.*

*Enfin, beaucoup de personnes ont, de près ou de loin, contribué à la réussite de ce travail, je leur témoigne ma très grande reconnaissance, je pense notamment à Monsieur le Professeur Marc Steinling et à son équipe d'imagerie fonctionnelle, à Madame Delphine Pins, Chargée de Recherche CNRS et à Madame Claire Rasclé Psychiatre à la clinique Fontan du CHU de Lille,...*

*Merci à mes parents pour m'avoir toujours laissée choisir ma voie, pour m'avoir soutenue et accompagnée. Merci d'être tout simplement ce que vous êtes... J'associe à ces remerciements mes frères Sylvain et Laurent, ma belle sœur Delphine et l'ensemble de ma famille.*

*Enfin, merci à Julien, pour m'avoir toujours portée... ou plutôt supportée durant cette longue phase finale. Merci pour ton écoute, ta patience et ton réconfort lors de mes moments de doute et de déprime...*

# Introduction Générale

Le cerveau humain est un organe fascinant de par son anatomie mais également en raison de la complexité des fonctions qu'il remplit. Son fonctionnement intrigue les scientifiques depuis plusieurs milliers d'années. Dès le 2<sup>ème</sup> siècle, un médecin grec du nom de Galien localise les activités sensorielles et motrices du cerveau et du cervelet en suivant simplement le trajet des nerfs moteurs et sensitifs. De nombreuses études ont été menées depuis. Jusqu'aux années 1980, la principale source de connaissances en physiologie cérébrale reposait à la fois sur l'étude du comportement et des performances intellectuelles et sur l'observation des conséquences des lésions cérébrales. Depuis une vingtaine d'années, l'émergence de nouvelles techniques d'exploration et d'imagerie non traumatiques a permis de réaliser de considérables avancées dans l'exploration du fonctionnement cérébral.

Aujourd'hui, la Tomographie par Emissions de Positons (TEP), l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), l'ElectroEncéphaloGraphie (EEG) ou encore la MagnétoEncéphaloGraphie (MEG), nous offrent la possibilité d'observer le fonctionnement du cerveau humain normal. L'exploration fonctionnelle cérébrale devient dès lors une discipline à part entière. En imagerie fonctionnelle cérébrale, l'objectif principal est de déterminer les aires ou régions du cerveau mobilisées lors d'une expérience donnée afin de mettre à disposition des cliniciens une information fonctionnelle. En neurochirurgie et lors de bilans pré chirurgicaux par exemple, il est indispensable de connaître la carte personnalisée des fonctions cérébrales du patient, la présence d'une tumeur déplaçant souvent la région fonctionnelle habituelle.

Parmi les techniques citées ci-dessus, l'IRM fonctionnelle (IRMf), objet de notre étude, occupe une place de choix du fait de ses nombreux atouts liés principalement à sa non invasivité et à sa capacité à fournir des données présentant de bonnes résolutions temporelles et spatiales. De plus, cette technique d'imagerie bénéficie largement de l'émergence de nouvelles technologies que ce soit d'un point de vue traitement du signal et de l'image ou d'un point de vue matériel.

Ces 10 dernières années, l'IRMf a été le sujet de nombreuses études pour déterminer les zones activées : les approches par tests statistiques, le modèle linéaire généralisé, les méthodes visant à déterminer la fonction de réponse hémodynamique... Cependant, la plupart de ces méthodes utilisent des stratégies de traitement du signal fonctionnel qui requièrent l'utilisation d'informations *a priori*. Dans le cadre de cette thèse, nous proposons de nouvelles approches de traitements qui ne requièrent pas ces informations, souvent hypothétiques, en mettant en œuvre une stratégie exploratoire fondée sur la théorie des systèmes.

Le mémoire est organisé en 5 chapitres :

Le premier chapitre est consacré aux bases physiologiques de l'activité neuronale et à ses relations avec l'activité métabolique. Nous effectuons un bref tour d'horizon des différentes techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale tout en établissant la relation entre chaque modalité et l'origine du signal mesuré correspondant. Nous présentons succinctement la MEG,

l'EEG et la TEP puis nous nous consacrons à l'imagerie fonctionnelle cérébrale par IRM. Nous recensons les différentes caractéristiques cérébrovasculaires pouvant être cartographiées en IRMf et les techniques permettant de réaliser ces cartographies. Enfin, nous étudions plus particulièrement la cartographie du niveau d'oxygénation du sang, plus communément appelée IRMf par effet BOLD.

Le deuxième chapitre présente les divers prétraitements qui sont nécessaires afin de rendre les données exploitables par les différentes méthodes. Pour chacun des prétraitements, nous commençons par exposer l'objectif à atteindre suivi par un bref état de l'art des méthodes permettant d'effectuer ce prétraitement. Finalement, nous présentons la méthode choisie et les raisons pour lesquelles nous avons effectué ce choix. Ce chapitre se termine par une discussion concernant l'ordre dans lequel les prétraitements sont effectués.

Le chapitre 3 passe en revue les différentes stratégies d'analyse des séries temporelles en IRM fonctionnelle décrites dans la littérature. Nous évoquons leurs avantages mais aussi leurs limites. L'état de l'art ainsi constitué distingue les méthodes univariées des méthodes multivariées. Les premières consistent contrairement aux secondes à étudier le signal en un voxel indépendamment des signaux issus des voxels voisins. Parmi ces méthodes, nous décrivons le modèle linéaire généralisé sur lequel est basé un grand nombre de logiciels fréquemment utilisés.

Le chapitre 4 est consacré aux méthodes que nous avons développées dans le cadre de notre travail de thèse. Initialement, notre sujet consistait à rechercher des méthodes basées sur la théorie des systèmes permettant de modéliser le système cerveau et de détecter les activations tout en évitant l'injection d'informations *a priori*. Deux approches différentes ont été proposées : une approche basée sur la déconvolution et une autre sur la corrélation. L'exposé de nos travaux en ce sens fera l'objet de la deuxième partie du chapitre. De plus, comme nous l'avons constaté lors de la réalisation de l'état de l'art, certaines des méthodes existantes peuvent être améliorées par l'ajout d'un simple décalage temporel, nous exposons nos propositions et leur justification dans la première moitié du chapitre. Un travail d'identification d'un processus AR(1) par minimisation de variance et fenêtre glissante est présenté dans une troisième partie. Pour terminer, une méthode utilisant la réduction des données par ACP est proposée.

Le chapitre 5 présente les résultats obtenus par les diverses méthodes que nous avons mises en place. L'évaluation et la validation des résultats, réalisées de manière visuelle et qualitative, sont obtenues en comparant les résultats fournis par nos méthodes avec ceux du logiciel SPM.

# Chapitre 1 L'imagerie fonctionnelle cérébrale : Modalités, principes, mises en œuvre

## 1.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous introduisons les différentes techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle auxquelles nous nous sommes intéressés dans le cadre de cette thèse et tout particulièrement l'IRM fonctionnelle d'activation cérébrale. L'intérêt majeur des diverses techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle est d'autoriser une approche de physiologie intégrée in vivo chez l'homme autrement dit d'étudier le fonctionnement des cerveaux normaux et pathologiques. Jusqu'alors, nos connaissances en physiologie cérébrale résultaient essentiellement d'études menées chez l'animal et d'observations réalisées chez des patients présentant des lésions cérébrales. Ces connaissances ne permettaient que d'établir une esquisse du réel fonctionnement du cerveau. Aujourd'hui, l'imagerie fonctionnelle permet d'explorer le fonctionnement cérébral dans sa totalité, lors du traitement d'une information sensorielle ou de la réalisation d'une tâche motrice ou cognitive. Le but est d'être capable d'assigner chaque fonction motrice, sensorielle, sensitive, ou cognitive à une ou plusieurs régions anatomiques cérébrales distinctes, classiquement décrites sous le terme d'aires de Brodman. Pour l'ensemble des techniques d'imagerie utilisées, nous introduisons les principes physiques les régissant afin de mieux comprendre l'obtention et la formation des images.

## 1.2 Physiologie de l'activation neuronale

Nous avons choisi de ne pas trop approfondir cette partie plutôt orientée neurologie, le lecteur davantage intéressé pourra se référer à [Magistretti 1999] [Itti 1997] pour de plus amples renseignements.

### 1.2.1 L'activité neuronale

L'exécution d'une activité cognitive repose sur un ensemble spatio-temporel d'activités neuronales. Globalement, la réalisation d'une activité cognitive provoque la génération, par

les neurones, d'informations électriques aussi appelées potentiels d'action (PA) qui se propagent le long des fibres de connexion (axones et dendrites). A l'échelle microscopique, la propagation de ce courant électrique est assurée par des mouvements ioniques transmembranaires, rendus possibles par l'ouverture de canaux sodiques et potassiques. L'arrivée du potentiel d'action au niveau d'une terminaison nerveuse provoque la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, qui vont soit exciter le neurone post-synaptique (dépolariation), soit au contraire l'inhiber (hyperpolarisation). Dans le cas de la dépolariation, les potentiels d'action continuent de se propager le long des membranes des neurones post-synaptiques. Cette activité des neurotransmetteurs chimiques a pour conséquence un certain nombre d'événements cellulaires sous-jacents (repolarisation des membranes post-synaptiques, néosynthèse de neurotransmetteurs, etc) qui se traduisent par une consommation d'énergie, sous forme de dégradation de l'Adénosine TriPhosphate (ATP). Cette activité énergétique va engendrer à son tour une activité métabolique permettant la néosynthèse de l'ATP.

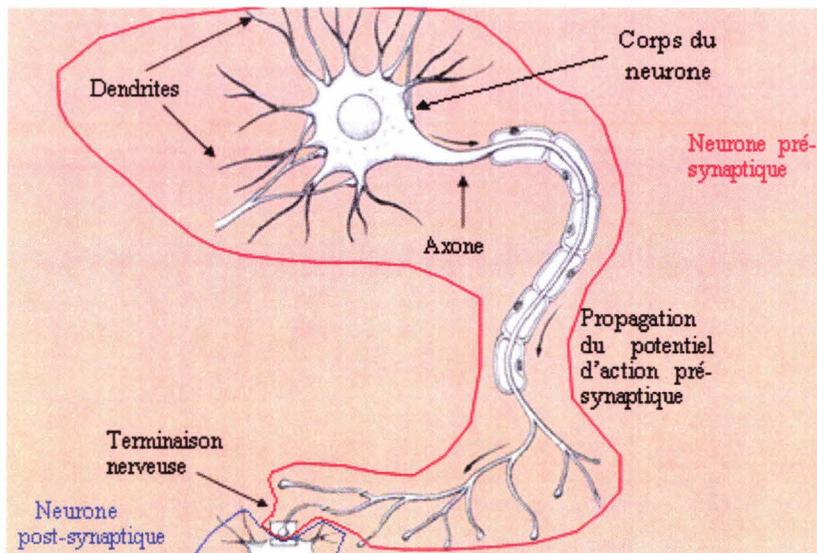


Figure 1.1 : Représentation d'un neurone et de la liaison entre deux neurones

La figure 1.1 a pour but de décrire les phénomènes se déroulant au niveau de la terminaison nerveuse liant deux neurones.

### 1.2.2 L'activité métabolique

La consommation d'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules nerveuses se traduit par la dégradation de l'Adénosine TriPhosphate (ATP). Cette dégradation ne peut être réalisée qu'au moyen de l'oxydation du glucose. L'oxygène (sous forme d'oxyhémoglobine) et le glucose sont apportés à la demande par les capillaires cérébraux (il n'y a pratiquement pas de réserve de glucose sous forme de glycogène dans le cerveau, contrairement au foie). Or, les neurones régulent eux-mêmes le débit sanguin des capillaires qui les irriguent, grâce à des terminaisons nerveuses vasculaires. Ainsi, lorsqu'une population de neurones augmente son activité électrique, elle provoque une vasodilatation des capillaires régionaux et donc une augmentation du Débit Sanguin Cérébral régional (DSCr) permettant de lui fournir les substrats énergétiques supplémentaires nécessaires à cette activation.

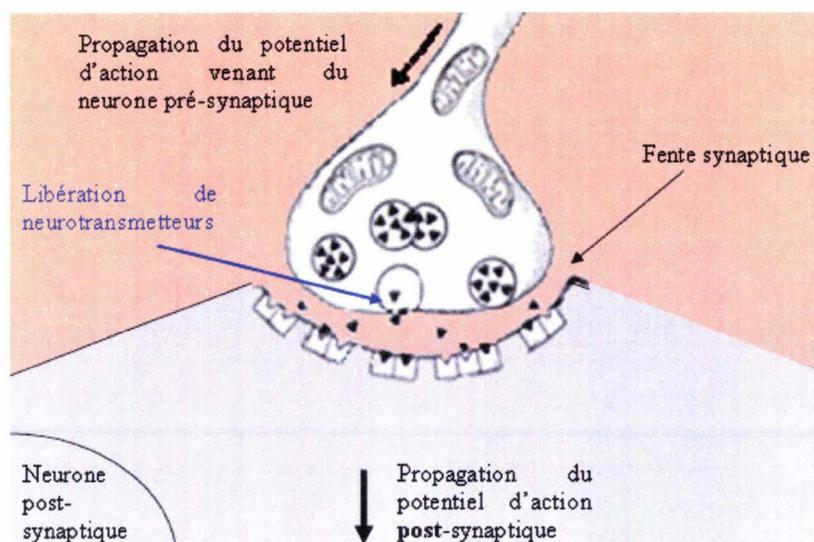


Figure 1. 2 : Phénomènes se déroulant au niveau de la fente synaptique séparant deux neurones

### 1.2.3 Relation entre l'activité métabolique et le débit sanguin cérébral

D'après [Fox 1988], la vasodilatation des capillaires régionaux se produit quelques centaines de millisecondes après le début des modifications de l'activité synaptique. Son amplitude dépend de l'ampleur de ces modifications et de leur durée. La vasodilatation maximale n'est obtenue qu'après plusieurs secondes d'activité synaptique soutenue. Réciproquement, lorsque la tâche est interrompue et que l'activité électrique retourne à son niveau de base, le DSCr ne revient à sa valeur minimale qu'après plusieurs secondes. Ce fait est important à connaître lorsque l'on désire réaliser une épreuve d'activation cérébrale, c'est-à-dire lorsque l'on définit des tâches et la séquence des tâches dans le but d'explorer spécifiquement une fonction neurocognitive.

## 1.3 L'imagerie fonctionnelle cérébrale : outil d'observation du signal neurophysiologique

### 1.3.1 Origine et développement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale

Initialement, l'observation du cerveau ne pouvait s'effectuer qu'au moyen d'autopsies, les données étaient donc incomplètes, du fait notamment de l'observation post mortem d'un organe figé. En effet, cette observation renseignait sur l'anatomie et l'architecture du cerveau mais pas sur son fonctionnement, elle ne pouvait par conséquent pas rendre compte des conséquences de l'apparition, du développement ou du déplacement des tumeurs sur l'activité cérébrale.

En s'inspirant des travaux menés par Sokoloff et Kety chez l'animal [Sokoloff 1960] et par Ingvar chez l'homme [Ingvar 1974], l'équipe de Mintun et Raichle [Mintun 1984] met au point dans les années 1980 une méthode rapide de cartographie du débit sanguin cérébral régional utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) comme modalité d'imagerie. Cette méthode, utilisant l'eau marquée à l'oxygène 15 comme traceur radioactif, avait été utilisée à l'époque pour mettre en évidence les aires cérébrales intervenant dans diverses tâches cognitives telles que le langage et l'imagerie mentale.

Au début des années 1990, une nouvelle technique baptisée IRM fonctionnelle, et s'appuyant sur les propriétés paramagnétiques d'agents de contraste, fait son apparition. On peut distinguer deux types d'IRM fonctionnelle selon le type d'agents de contraste utilisés : Belliveau [Belliveau 1990] propose l'utilisation d'agents de contraste exogène (par exemple : le Gadolinium chélaté par l'Acide Diéthylènetriamine Pentaacétique plus couramment appelé Gd-DPTA), contrairement à Ogawa [Ogawa 1990a] qui s'intéresse davantage aux agents de contraste endogène (par exemple : le sang).

D'autres techniques ont été également développées au cours de ces deux dernières décennies notamment la magnéto-encéphalographie (MEG) et l'électro-encéphalographie (EEG). Ces deux méthodes sont destinées à observer le fonctionnement du cerveau à la même échelle temporelle que celle des événements synaptiques c'est-à-dire avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde.

Les années qui ont suivi l'apparition de ces diverses techniques ont été dédiées essentiellement à la recherche d'outils permettant d'exploiter les données issues de telle ou telle technique. Il n'en demeure pas moins que chacune de ces techniques, présente à la fois des avantages et des inconvénients que ce soit en termes de résolutions spatiale et/ou temporelle, de détectabilité, de rapports signal et/ou contraste sur bruit ou autre. L'IRM fonctionnelle possède cependant une place privilégiée puisqu'elle a su allier une bonne résolution spatiale (bonne localisation des structures) à une bonne résolution temporelle ( finesse dans le suivi temporel des événements hémodynamiques). Il est important de noter également que les méthodes tendent aujourd'hui à intégrer les données issues de plusieurs de ces techniques de sorte à tirer profit des atouts de chacune d'entre elles et ainsi optimiser les résultats obtenus. Ainsi, Dale et al. [Dale 2000] se sont intéressés à la fusion des données issues des modalités d'imagerie fonctionnelles que sont la MEG et l'IRMf, alors que dans [Deneux 2005], les auteurs présentent une méthode utilisant le filtre de Kalman et permettant de fusionner les données issues d'IRMf et d'EEG . D'autres auteurs ont choisi quant à eux de ne pas fusionner directement les données, mais de se servir des résultats obtenus avec une des modalités, généralement l'IRMf, comme connaissances *a priori* dans le traitement des données issues d'une autre modalité, par exemple dans [Babiloni 2001] et dans [Ahlfors 2004], les auteurs utilisent les données issues de l'IRMf comme connaissances *a priori* lors de l'analyse des données issues d'EEG et/ou de la MEG.

### 1.3.2 Transformation du signal neurophysiologique en cartographie fonctionnelle

L'objectif de l'imagerie fonctionnelle cognitive est d'obtenir des cartes représentant les activités cérébrales pouvant être déclenchées par une stimulation. Ces activités peuvent être d'origine électrique, neurochimique, métabolique ou encore hémodynamique et sont enregistrées sous forme de signaux à l'aide de systèmes de détection externe et sans danger pour l'homme.

Certains de ces signaux traversent le cerveau sans subir d'atténuation et sont donc directement mesurables, on parle alors de méthodes de détection directe. Parmi ces méthodes, on retrouve l'EEG et la MEG. A l'inverse, d'autres signaux ne sont pas directement mesurables et nécessitent l'intervention de traceurs, ces méthodes sont dites de détection indirecte. La TEP et l'IRMf font partie de ces méthodes, la première faisant intervenir un traceur radioactif alors que la seconde utilise un traceur paramagnétique. La figure 1.3 illustre l'origine du signal neurologique, ses conséquences et le signal fonctionnel mesuré pour trois modalités différentes.

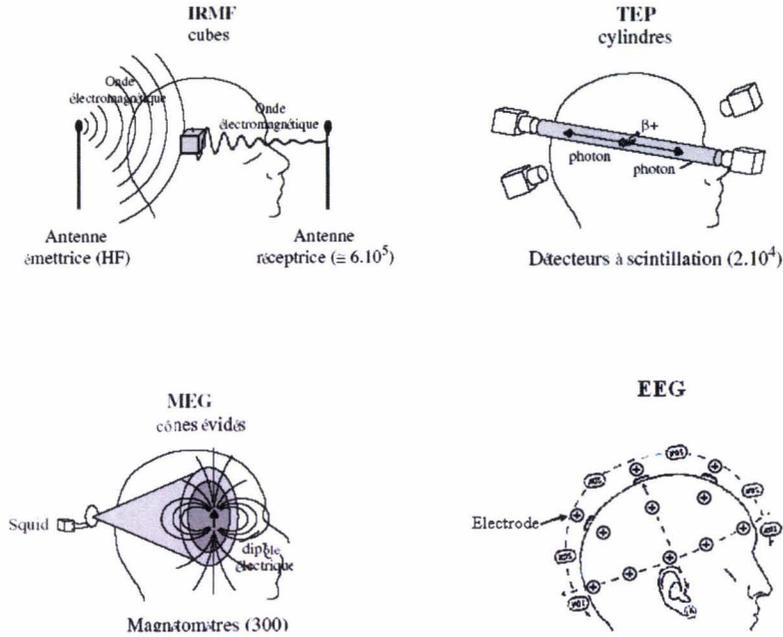


Figure 1.3 : Comparaison de trois techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle en termes de nombre de mesures, de fonctions de sensibilité et de la nature du capteur destiné à la mesure du signal recueilli (d'après [Joliot 1998])

Nous allons maintenant expliciter davantage les méthodes. Nous présenterons brièvement l'EEG et la MEG (les méthodes de détection directe) dans un même paragraphe puis nous dédierons deux paragraphes distincts pour respectivement la TEP et l'IRMf qui font partie des méthodes de détection indirecte. Il existe d'autres méthodes de détection indirecte, cependant seules la TEP et l'IRMf seront présentées puisqu'elles sont prédominantes dans le domaine.

**1.3.2.2 Les méthodes de détection directe : l'EEG et la MEG**

Nous avons vu précédemment (paragraphe 1.2.1) que l'activité neuronale s'accompagne toujours de la propagation de potentiels d'action autrement dit de signaux électriques pré et post-synaptiques. Ces potentiels induisent des modifications locales du champ électromagnétique qui se propagent dans le cerveau à une très grande vitesse les rendant observables en temps réel à la surface du scalp et en son voisinage. Les signaux sont alors enregistrés au moyen de macros électrodes (petites antennes peu directionnelles) positionnées à différents endroits de la tête du sujet.

L'EEG et la MEG exploitent toutes deux cette caractéristique de propagation des modifications du champ électromagnétique. Leur différence réside dans le fait que comme leurs noms l'indiquent, l'EEG et la MEG permettent de mesurer respectivement la composante électrique et la composante magnétique des signaux mesurés à la surface du scalp.

Le premier tracé EEG a été effectué en 1929 par le neurophysiologiste allemand Hans Berger qui a enregistré le rythme alpha d'un patient trépané. Le principe de mesure est resté le même jusqu'à nos jours, bien que les moyens techniques aient évolué. Cette méthode non invasive ne nécessite qu'une faible infrastructure : un bonnet composé de macros électrodes et d'un

ordinateur.



**Figure 1. 4 : Utilisation de macros électrodes**

La MEG est également une technique non invasive, cependant le matériel requis est bien plus important : électronique particulière, refroidissement des électrodes par hélium liquide, environnement protégé des perturbations électromagnétiques.

En raison de la grande vitesse de propagation des modifications locales du champ électromagnétique, l'EEG et la MEG possèdent une très bonne résolution temporelle de l'ordre de dix millisecondes.

Ces méthodes ont malheureusement une mauvaise résolution spatiale (de l'ordre du centimètre) liée à la difficulté de remonter aux sources spatiales des signaux. Cette difficulté provient de la mauvaise résolution spatiale des techniques de détection et en particulier du manque de discrimination spatiale des macros électrodes.

Il s'agit typiquement d'un problème inverse puisque connaissant les signaux enregistrés, il faut être capable d'en déduire les sources. Malheureusement le problème est mal posé par nature, et la solution n'est pas unique c'est à dire que deux configurations différentes de sources peuvent donner les mêmes signaux au niveau du bonnet. Il est alors nécessaire de faire un certain nombre d'hypothèses qui conditionnent la solution. Une de ces hypothèses porte sur le nombre de sources à récupérer.

### **1.3.2.3 L'imagerie fonctionnelle cérébrale par Tomographie par Emissions de Positons (TEP)**

#### **1.3.2.3.1. Historique**

C'est au début de l'année 1934 que Irène et Frédéric Joliot-Curie annonçaient dans une note à l'Académie des Sciences qu'ils étaient parvenus à fabriquer un atome radioactif qui n'existait pas (ou plus) dans la nature. Ils prouvaient ainsi l'existence de la radioactivité artificielle. Cette découverte était révolutionnaire puisqu'elle stipulait que l'homme pouvait produire des éléments radioactifs, disparus ou non, par le biais de réactions nucléaires. L'intérêt médical était entre autres d'être capable de créer des éléments radioactifs pouvant être utilisés comme marqueur et permettant de suivre l'évolution de la molécule marquée. Il a fallu attendre la fin des années quarante pour que la première expérience exploitant cette découverte soit mise au point. Il s'agissait alors d'utiliser l'iode 131 pour étudier sa fixation dans la glande thyroïde.

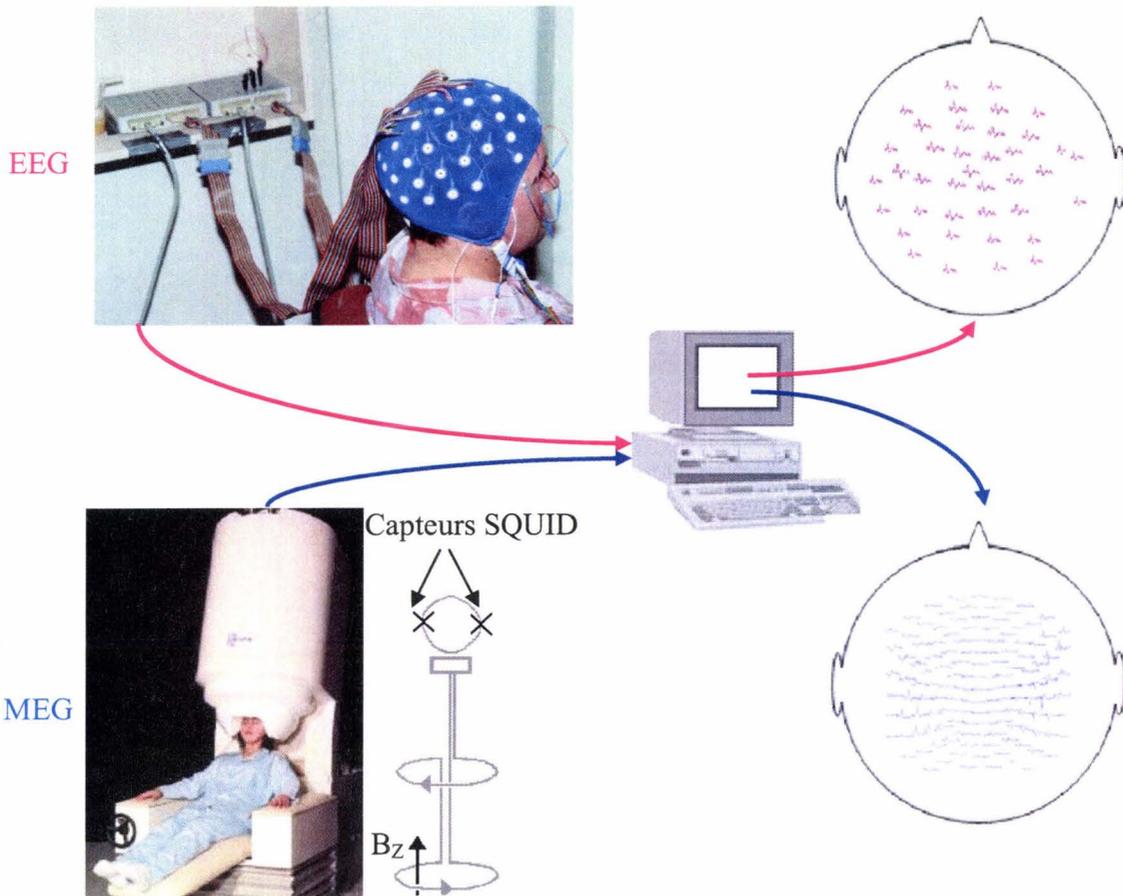


Figure 1. 5 : Dispositifs d'enregistrement en EEG et en MEG

Depuis, des progrès spectaculaires ont été réalisés puisque les médecins et biologistes disposent aujourd'hui d'une panoplie de marqueurs radioactifs appropriés aux fonctions ou aux organes à explorer et conduisant à l'établissement de diagnostics précis.

La découverte de la radioactivité artificielle a de plus apporté un nouveau mode d'exploration dans l'étude du cerveau et des maladies cérébrales : la Tomographie par Emission de Positons plus communément appelée TEP ou PET-Scan. Le premier tomographe à émission de positons a été construit au début des années 1960 par l'équipe de Rankovitch. Nous allons dans le paragraphe suivant nous attarder un peu plus sur les principes et caractéristiques de cette modalité. Toutefois, le lecteur qui serait davantage intéressé par la radioactivité et ses multiples applications pourra consulter le site : <http://www.laradioactivite.com/>, et plus particulièrement la partie dédiée aux applications dans la médecine (<http://www.laradioactivite.com/medecin.htm>).

#### 1.3.2.3.2. Principes de la TEP

Le principe de cette modalité est d'injecter un marqueur radioactif dans l'organisme et de mesurer les désintégrations de ce marqueur en chaque point du volume imagé. Le signal alors mesuré dépend du nombre de désintégrations observées soit implicitement de la concentration du marqueur.

En TEP, les éléments radioactifs utilisés comme marqueurs sont des éléments chimiques légers et abondants dans la matière vivante (oxygène, azote, carbone,...) ou des halogènes facilement incorporables à des molécules (fluor 18, brome 16,...). Ces éléments radioactifs sont produits dans un accélérateur de particules (cyclotron) et comportent plus de protons que de neutrons ce qui les rend instables. Du fait de cette instabilité, ils émettent des particules de même masse que l'électron mais de charge opposée, désignées le plus couramment par le terme «positons»( $\beta^+$ ). Les positons ainsi émis parcourent l'organisme et perdent progressivement leur énergie cinétique par collisions avec des molécules. Lorsque cette énergie s'annule, les positons se combinent avec des électrons libres présents dans le milieu. Les paires positon-électron ont une durée de vie très brève et engendrent alors des émissions de deux photons chacun d'une énergie de 511 keV dans des directions quasi anti-parallèles. Ces photons très énergétiques traversent le cerveau et le crâne avec une certaine atténuation : on peut donc les détecter en dehors de la boîte crânienne. La détection d'un photon se fait au moyen d'un ensemble de détecteurs placés autour de la tête du patient et possédant une géométrie en anneau. Chacun des anneaux est composé de récepteurs disposés en couronne et constitués de cristaux scintillateurs comme l'indique la figure 1.6.

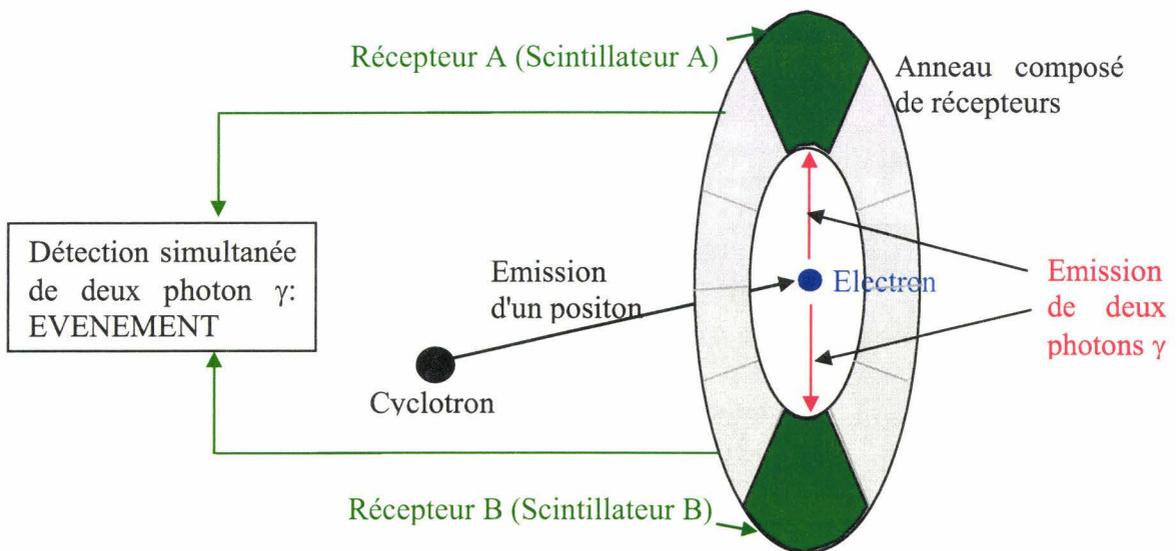


Figure 1. 6 : Principes de la TEP

La détection simultanée de deux photons dans des directions anti-parallèles indique qu'une désintégration s'est produite sur la ligne joignant les détecteurs. Cette détection simultanée est généralement appelée "événement". Les directions de ces événements sont alors comptabilisées. La restitution de l'image représentant la distribution spatiale du marqueur radioactif s'effectue alors grâce à un calcul mathématique de résolution du problème inverse basée sur l'équation de Radon (1917). La valeur d'un pixel est proportionnelle à la concentration du marqueur.

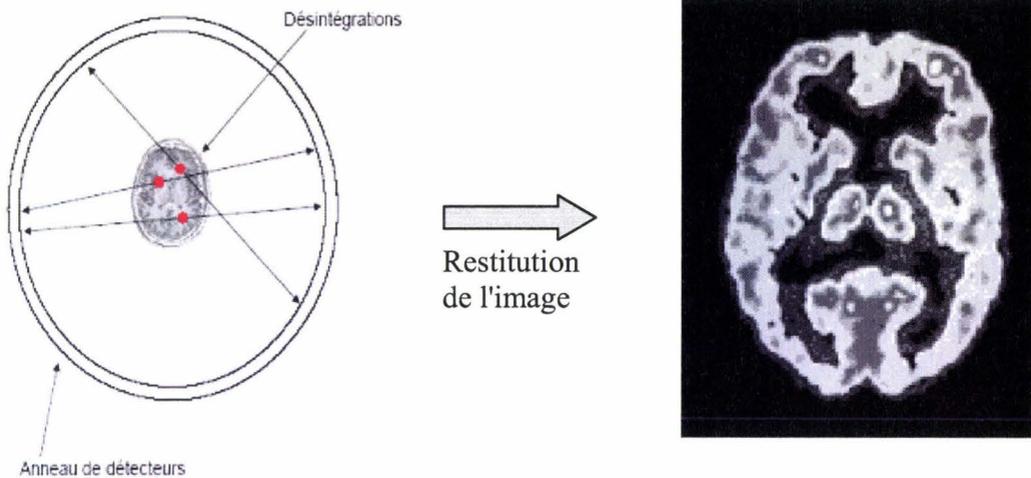


Figure 1. 7 : Restitution et représentation de l'image

#### 1.3.2.3.3. Observation de l'activité fonctionnelle par la TEP

Dans les paragraphes 1.2.2 et 1.2.3, nous avons vu que lorsqu'une population de neurones augmente son activité électrique suite à un stimulus, elle provoque une vasodilatation importante des capillaires artériels qui l'irriguent et une augmentation du débit sanguin cérébral régional de 30 à 50 %. C'est sur cette dernière caractéristique, à savoir les variations du débit sanguin cérébral régional, que se base essentiellement l'imagerie fonctionnelle cérébrale par TEP. Parmi les nombreuses molécules biologiques qui permettent de suivre le débit sanguin, l'eau est particulièrement intéressante du fait de sa simplicité et de sa présence en grande quantité dans les tissus biologiques. C'est pourquoi l'imagerie fonctionnelle cérébrale par TEP utilise le plus souvent cette molécule. Cependant, à l'état naturel, l'oxygène contenu dans la molécule d'eau est de l'oxygène 16 qui n'est pas radioactif et ne peut donc pas être utilisé comme marqueur. On remplace donc l'oxygène 16 par de l'oxygène 15 radioactif. Un dispositif produit cette eau radioactive en continu et l'injecte automatiquement dans un cathéter placé dans une veine du bras du sujet. L'eau radioactive se distribue dans les capillaires cérébraux, puis est diffusée dans le tissu cérébral en fonction du débit sanguin cérébral régional.

Il suffit alors de reprendre les étapes d'un examen de TEP décrites au paragraphe (1.3.2.3.2) et d'effectuer plusieurs acquisitions d'images (projections) selon différents angles pour obtenir la distribution 3D du marqueur  $^{15}\text{O}$  dans l'organisme du patient. Cette distribution n'est autre que la représentation tridimensionnelle du débit sanguin. Plus le débit sanguin sera élevé en un voxel (pixel en 3D), plus la probabilité que ce voxel soit activé suite au stimulus augmente.

Une autre caractéristique peut également être observée en imagerie fonctionnelle cérébrale par TEP. En effet, dans le paragraphe (1.2.2) consacré à l'activité métabolique, nous avons noté que la dégradation de l'ATP, nécessaire au fonctionnement des cellules nerveuses, ne peut être réalisée qu'au moyen de l'oxydation du glucose. Des cartographies 3D des marqueurs du métabolisme du glucose et de l'oxygène peuvent donc être également utilisées. Le FluoroDésoxyGlucose marqué au Fluor 18 permet de suivre le métabolisme du glucose tandis que la même molécule marquée à l'oxygène 15 permet de suivre le métabolisme de l'oxygène.

#### **1.3.2.3.4. Caractéristiques de la TEP**

##### **1.3.2.3.4.1. Les résolutions**

Les données issues d'un examen de TEP possèdent une résolution spatiale de quelques millimètres ce qui semble être appréciable.

Malheureusement, en raison d'un problème de statistique de comptage, la résolution temporelle est mauvaise. Pour être brefs, la TEP permet de réaliser des acquisitions dynamiques suffisamment rapides (10 à 20 secondes) en regard des constantes de temps des phénomènes étudiés, mais le nombre d'événements acquis est alors faible et l'image de très mauvaise qualité. Afin d'obtenir un nombre d'événements raisonnable, l'acquisition doit être effectuée sur des durées plus importantes généralement de l'ordre de la minute voire plus.

##### **1.3.2.3.4.2. Choix du marqueur**

Le choix du marqueur se fait selon le mécanisme fonctionnel que l'on souhaite mettre en évidence. A noter toutefois qu'un même marqueur peut être utilisé pour différents mécanismes fonctionnels, tout dépend de la molécule à laquelle il est incorporé pour permettre son introduction dans l'organisme. Le fait de pouvoir utiliser divers marqueurs constitue un intérêt majeur de la TEP, puisqu'il permet ainsi la localisation de nombreuses fonctionnalités. Il est également important de souligner que les demi-vies (la demi-vie d'un élément radioactif est le temps nécessaire pour que sa radioactivité diminue de moitié) des marqueurs utilisés en TEP sont extrêmement courtes : de deux minutes pour l'oxygène à 109 minutes pour le fluor 18. Ces marqueurs sont donc à "consommer" très près de leur lieu de production (d'où l'intérêt de l'utilisation d'un cyclotron).

##### **1.3.2.3.4.3. Invasivité**

En raison de l'injection d'un marqueur radioactif dans l'organisme, la TEP est légèrement invasive.

#### **1.3.2.4 L'imagerie fonctionnelle cérébrale par IRM (IRMf)**

Comme nous avons pu le voir dans les paragraphes (1.2.2) et (1.2.3), l'activité neuronale provoque indirectement une augmentation du débit sanguin cérébral régional (DSCr) de 30 à 50 %. En 1988, Fox et Raichle [Fox 1988] ont montré en utilisant la TEP que l'activité neuronale s'accompagne également d'une hausse de la consommation en oxygène. Ces variations locales engendrent alors de nombreux changements au sein des mécanismes mis en jeu en IRM, changements qui se traduisent par l'enregistrement d'un signal modifié par rapport au signal de base. Les mécanismes mis en jeu en IRM, auxquels nous avons fait allusion, concernent essentiellement les temps de relaxation transversale ( $T_2$  ou  $T_2^*$ ) et/ou longitudinale  $T_1$ .

Plusieurs méthodes ont été développées depuis la fin des années 80, ouvrant la porte à différentes mesures comme la perfusion, la diffusion, le volume vasculaire, l'oxygénation sanguine ou encore l'état de la barrière sanguine. La liste s'allonge encore si l'on prend en compte les techniques récentes d'imagerie spectroscopiques. Celles-ci permettent par exemple, de suivre la concentration d'une grande variété de métabolites. Cependant, le principe étant fondamentalement différent, nous nous limiterons à l'imagerie 'classique'.

De nombreuses caractéristiques cérébrovasculaires peuvent donc être cartographiées en IRMf.

Nous allons maintenant présenter les méthodes permettant d'obtenir les cartes de certaines de ces caractéristiques.

### **1.3.2.4.1. Cartographie du volume sanguin cérébral (CBV : Cerebral Blood Volume)**

Cette technique de cartographie, développée par Belliveau et *al.* [Belliveau 1990], exploite le contraste lié à la susceptibilité magnétique afin de créer des cartes du volume sanguin cérébral (CBV). Ladite susceptibilité est introduite volontairement par le biais d'agents de contraste paramagnétiques exogènes (généralement du Gd-DPTA). Cette technique a montré pour la première fois que l'IRM pouvait permettre de réaliser des cartographies des changements hémodynamiques engendrés par une activité neuronale. Nous allons maintenant décrire le déroulement d'un tel examen.

L'examen débute par l'injection d'un agent de contraste paramagnétique dans une veine du bras du sujet. Cet agent se distribue alors dans les capillaires cérébraux. Au passage de l'agent de contraste dans lesdits capillaires, des gradients de susceptibilité magnétique apparaissent pour se dissiper aussitôt après le passage de l'agent. Ces gradients de susceptibilité engendrent des distorsions du champ magnétique local entraînant à leur tour des déphasages intra voxel.

Ces déphasages intra voxel se traduisent alors par une atténuation des signaux acquis par une séquence pondérée en  $T_2$  ou  $T_2^*$ . Le choix de Belliveau et *al.* s'est porté sur la séquence EPI<sup>1</sup>, en raison de sa capacité à fournir des images pondérées  $T_2$  ou  $T_2^*$  et du bon compromis entre résolutions spatiale et temporelle qu'elle propose.

Cependant l'amplitude des gradients de susceptibilité étant proportionnelle à la concentration en agent de contraste, il s'ensuit que les grandeurs que nous avons énoncées, à savoir les distorsions de champ magnétique local, les déphasages intra voxel et les atténuations des signaux le sont aussi. Cette dernière constatation est importante puisqu'elle stipule que l'atténuation du signal en chacun des voxels est proportionnelle à la concentration de ce voxel en agent de contraste or cette concentration est elle-même fonction du CBV.

Les variations de CBV durant une activation cérébrale peuvent donc être observées par soustraction de deux cartes: l'une étant la carte obtenue lors de l'état de contrôle et l'autre, la carte obtenue lors de l'accomplissement d'une tâche donnée. Plus la variation du CBV d'un voxel est importante, plus grande est la probabilité que ce voxel réagisse à la stimulation puisque lorsqu'une population de neurones augmente son activité électrique, elle provoque une vasodilatation des capillaires régionaux et donc une augmentation du CBV (paragraphe 1.2.2).

---

<sup>1</sup> La technique EPI (Echo Planar Imaging). permet de réduire les temps d'acquisition jusqu'à quelques dizaines de millisecondes par coupe, en permettant l'acquisition d'une image complète après une seule impulsion d'excitation d'angle 90°. Le principe de cette méthode est d'acquérir le signal pour l'ensemble des instants d'acquisition du gradient de lecture de sorte à obtenir la 1<sup>ère</sup> ligne du plan de Fourier. On inverse ensuite le signe du gradient de lecture pour parcourir la seconde ligne dans l'autre sens et ainsi de suite. En faisant osciller de cette façon l'amplitude du gradient de lecture, on balaie l'ensemble des lignes du plan de Fourier. L'avantage essentiel de l'EPI est d'être ultra rapide et de permettre l'investigation des tâches cérébrales à une échelle temporelle en dessous de la seconde. Ainsi, des images de résolution spatiale de l'ordre du mm peuvent être acquises en quelques dizaines de millisecondes. La séquence EPI est très sensible à la susceptibilité magnétique ce qui est un avantage en imagerie fonctionnelle d'activation. Cette caractéristique est néanmoins un inconvénient car les interfaces qui présentent entre elles d'importantes différences de susceptibilité magnétique, comme l'interface entre le tissu cérébral et les structures osseuses ou air, vont être sources d'artéfacts parfois gênants.

A noter que du fait de la nécessité d'injection d'un agent de contraste, la technique est légèrement invasive.

**1.3.2.4.2. Cartographie du débit sanguin cérébral (DSCr)**

En parallèle à la technique développée par Belliveau et *al.* en 1990, de nombreuses équipes dont celle de Rosen [Rosen 1989] se sont attachées à trouver d'autres méthodes permettant l'exploration du fonctionnement cérébral en utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique. C'est ainsi que de nombreuses méthodes permettant de cartographier le DSCr chez l'homme ont vu le jour.

**1.3.2.4.2.1. Sans utilisation de marqueurs : Phénomène d'entrée de coupe**

Considérons un liquide en mouvement traversant perpendiculairement une coupe d'épaisseur  $E$  à une vitesse  $V$ . Le temps mis par le fluide pour parcourir l'épaisseur de la coupe définit la notion de "temps de vol" où :

$$T_{vol} = \frac{E}{V} \tag{1.1}$$

Le liquide que nous considérons est bien entendu le sang. La proportion de spins vasculaires renouvelés à chaque TR d'une séquence d'IRM est donnée par la relation :

$$P_{spins\ renouvelés} = \frac{TR \times V}{E} = \frac{TR}{T_{vol}} \tag{1.2}$$

A noter qu'au delà d'une vitesse  $V = \frac{E}{TR}$ , nous avons  $P = 1$ , ce qui indique que la totalité des spins vasculaires contenus dans la coupe est renouvelée à chaque TR.

Supposons maintenant que ladite coupe soit excitée à un instant donné par une onde RF et observons ce qui se passe TR secondes plus tard. En fait, une certaine proportion  $P$  des spins vasculaires excités sera sortie de la coupe et sera remplacée par des spins ayant la particularité de ne pas avoir été excités par la précédente onde RF :

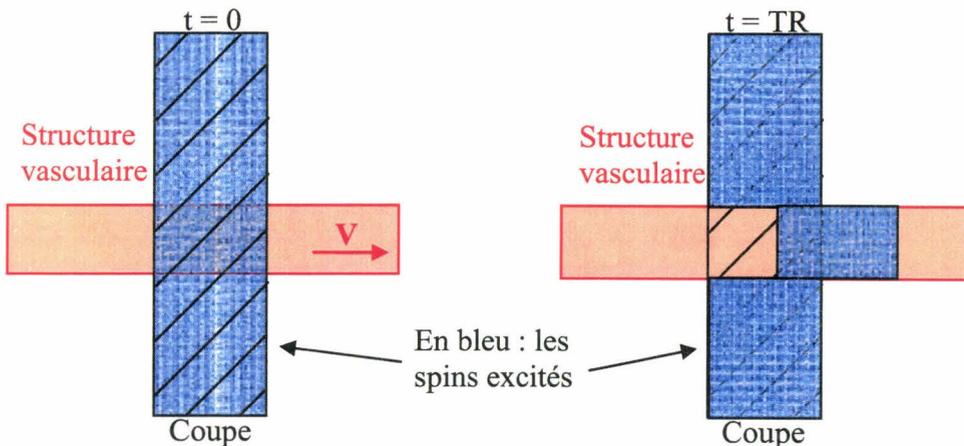
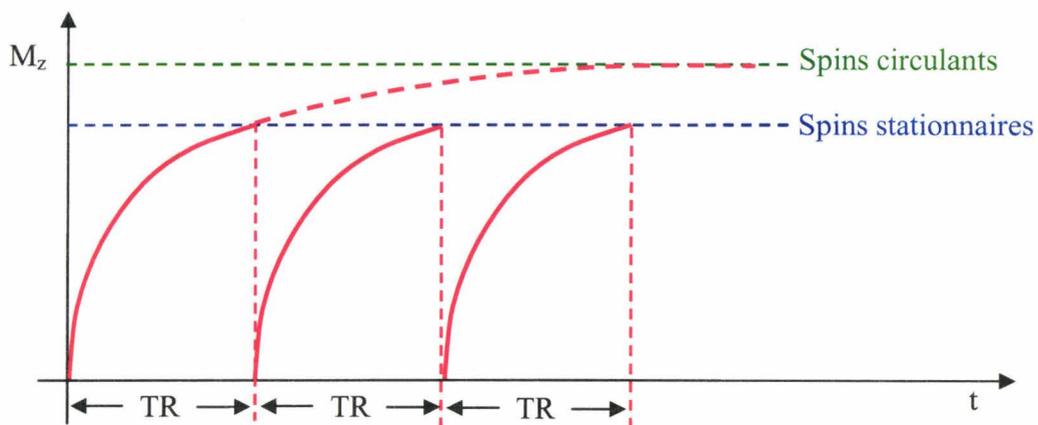


Figure 1. 8 : Temps de vol

L'aimantation longitudinale des spins entrant dans la coupe est maximale du fait qu'ils n'ont pas été soumis à la précédente onde RF. En revanche, en raison des TR relativement courts par rapport au  $T_1$  du sang, l'aimantation longitudinale des spins stationnaires n'a pas le temps de repousser totalement entre deux excitations par le gradient de sélection relatif à cette coupe donc entre deux TR. Ces spins vont donc se retrouver dans un état de saturation partielle. Il en résulte donc que l'aimantation longitudinale des spins stationnaires est notablement inférieure à celle des spins circulants et ce d'autant plus que le TR des séquences est court. Il apparaît évident que le phénomène que nous venons d'introduire est observable par les séquences pondérées  $T_1$  puisqu'il concerne essentiellement les aimantations longitudinales. En utilisant cette pondération, l'intensité du signal émis par les spins circulants est plus élevée que celle émise par les spins stationnaires. Ce phénomène est plus connu sous le nom d'effet d'entrée de coupe.



**Figure 1.9 : Aimantation longitudinale des spins stationnaires et circulants : du fait de l'excitation itérative des spins stationnaires au cours d'une séquence d'IRM, leur aimantation longitudinale est inférieure à celle des spins circulants non saturés.**

La structure vasculaire traversant la coupe est composée d'un mélange de spins saturés (signaux faibles) et non saturés (signaux intenses) dont la répartition est fonction de la vitesse des spins  $V$  et de l'épaisseur de coupe  $E$

Plus le DSCr est élevé, plus la proportion de spins non saturés contenus dans la structure vasculaire est importante, et donc plus le signal émis par cette structure est important. L'utilisation du phénomène d'entrée de coupe permet donc de mettre en évidence le DSCr puisque les zones ayant un DSCr important apparaissent en hyper signal sur les images. Or le Débit Sanguin Cérébral régional (DSCr) est fonction de l'activité neuronale, cartographier le DSCr revient donc à trouver les zones répondant à l'activation cérébrale.

#### 1.3.2.4.2.2. Avec utilisation de marqueur endogène

L'idée fondamentale de ces méthodes est la même que celle développée dans le paragraphe 1.3.2.4.2 par [Belliveau 1990], à savoir l'utilisation d'un agent de contraste. La différence essentielle est que cet agent de contraste est endogène puisqu'il s'agit de sang marqué. Il est également important de noter que le sang marqué se situe en dehors du plan de coupe à imager.

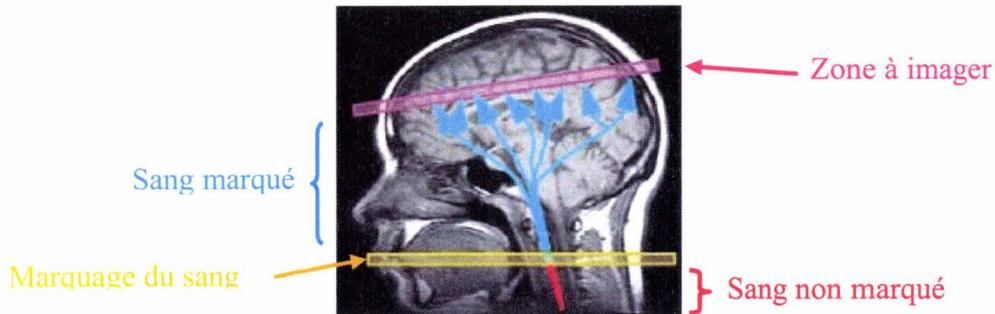


Figure 1.10 : Marquage du sang

Ce marquage est généralement effectué par une impulsion RF de  $180^\circ$ . Le principe est alors de faire varier le temps de transit séparant le marquage des spins se situant en dehors du plan à acquérir et l'acquisition du plan lui-même. On obtient alors une succession de cartes dites de perfusion permettant d'accéder à l'évolution temporelle de la distribution du sang marqué des grandes artères vers les capillaires.

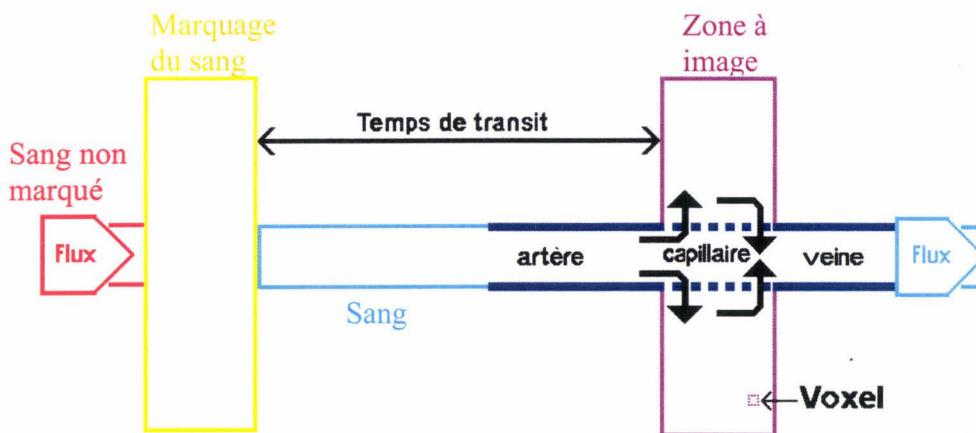


Figure 1.11 : Marquage des spins

Il est évident que l'évolution de la distribution du sang marqué relève de la vitesse à laquelle le sang circule et donc du DSCr. Or le DSCr augmente de 30 à 50 % lors de l'activité neuronale. En combinant les deux dernières phrases, on peut déduire que plus une région du cerveau est activée par un stimulus donné, plus le DSCr est important et donc plus l'évolution de la distribution du sang vers les capillaires est rapide. Ces méthodes permettent donc, au travers de cartes de perfusion cérébrale de suivre les variations du DSCr engendrées par l'activité neuronale.

Les méthodes FAIR (Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery) de Kwong et *al.* [Kwong 1995], EPI-STAR (Echo Planar Imaging with Signal Targeting and Alternating RF) de Edelman et *al.* [Edelman 1994], PICORE (Proximal Inversion with a Control for Off-Resonance Effects) et QUIPPS (QUantitative Imaging of Perfusion with a Single Subtraction) de Wong et *al.* [Wong 1997], [Wong 1998], et enfin CASL (Continuous Arterial Spin Labelling) de Detre et *al.* [Detre 1999] font partie de ces techniques.

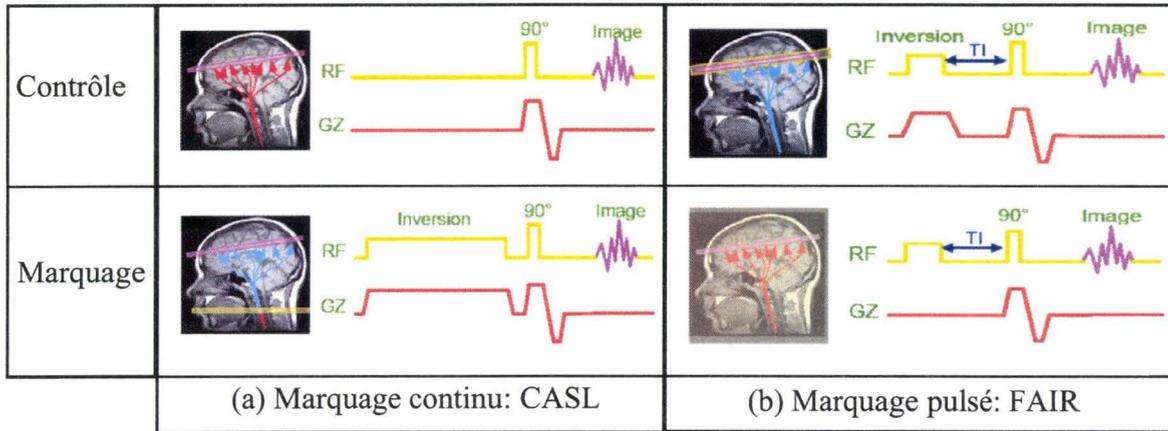


Figure 1. 12 : Diverses séquences utilisées pour mettre en évidence le DSCr

#### 1.3.2.4.3. Cartographie du niveau d'oxygénation du sang

Cette modalité appelée IRM fonctionnelle par effet BOLD n'a été introduite ici que dans le but de la répertorier parmi les méthodes existantes. Etant la modalité exclusivement utilisée dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi de lui dédier un paragraphe complet 1.4.

#### 1.3.2.4.4. Cartographie de la diffusion

La diffusion est un phénomène relatif à la mobilité des molécules d'eau. L'imagerie de diffusion permet de mesurer cette diffusion dans les tissus selon une certaine direction. La diffusion est sensible à la micro organisation des tissus qui regroupe entre autres l'orientation des fibres de la substance blanche mais aussi l'organisation microscopique des compartiments intra- et extra-cellulaires (figure 1.13).

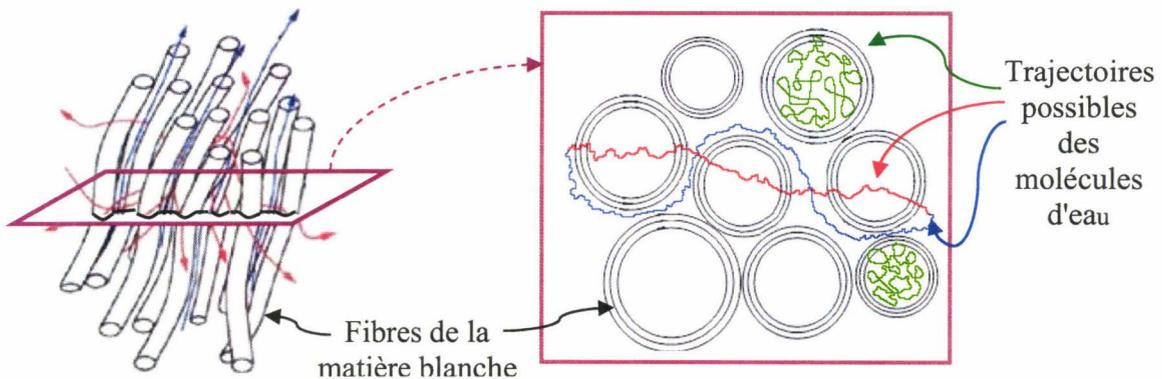


Figure 1. 13 : Trajectoires possibles des molécules d'eau : Les trajectoires vertes sont relatives aux molécules ne pouvant se déplacer que dans la fibre à laquelle elles appartiennent. Les molécules suivant les trajectoires bleues ne peuvent quant à elles se déplacer qu'à l'extérieur des fibres. Enfin, les molécules se déplaçant suivant les trajectoires rouges peuvent évoluer de toutes les manières possibles.

On peut dès lors se demander si l'imagerie de diffusion ne pourrait pas permettre de détecter un changement de conformation des neurones corticaux lors de l'activation cérébrale tel qu'un

gonflement des cellules par exemple où la conformation d'un neurone est définie comme la manière dont est organisé et structuré ce neurone.

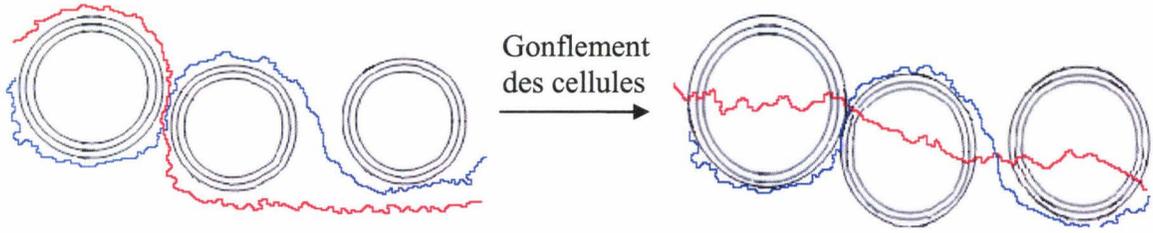


Figure 1. 14 : Conséquences d'un gonflement des cellules.

Pour caractériser l'effet de la diffusion, on peut estimer la distance moyenne parcourue ( $L$ ) pendant le temps  $\tau$  d'évolution de l'aimantation, ainsi pour une diffusion isotrope en 3D, on utilise la relation (1.3) :

$$L = \sqrt{6 D \tau} \quad \text{où} \quad D \text{ est le coefficient de diffusion [Donahue 1997]} \quad (1.3)$$

En 2001, Darquie et *al.* [Darquie 2001] effectuent une acquisition d'images cérébrales de sujets soumis à des activations visuelles (inversion de damier) sur un scanner IRM à 3T. Ils constatent alors une petite diminution du coefficient de diffusion apparent. Leurs résultats tendent à confirmer que la diffusion peut être un outil de détection de l'activation cérébrale. Les auteurs vont même plus loin puisqu'ils suggèrent une meilleure localisation et une meilleure précision temporelle de l'activation comparativement aux résultats obtenus par l'IRM par effet BOLD. D'autres articles s'orientent dans la même direction, ainsi Song et *al.* [Song 2002] arrivent à la même conclusion en utilisant un scanner IRM de 4T et en effectuant des activations motrices.

1.3.2.4.5. *Graphe récapitulatif*

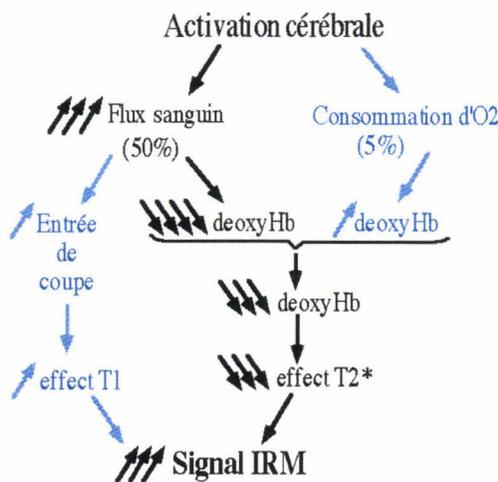


Figure 1. 15 : Cascade des effets de l'activation cérébrale sur le signal IRM.

## 1.4 IRM fonctionnelle par effet BOLD

### 1.4.1 Historique

Comme nous avons pu le voir dans les paragraphes (1.2.2) et (1.2.3), l'accomplissement d'une tâche cognitive ou sensorielle produit une augmentation localisée de l'activité neuronale ayant pour conséquence une vasodilatation importante des capillaires artériels locaux. Cette vasodilatation entraîne à son tour une augmentation rapide du DSCr de 30 à 50%. Fox et Raichle [Fox 1988] ont montré en utilisant la modalité TEP que parallèlement à l'augmentation du DSCr de 30 à 50 %, la consommation en oxygène augmentait également mais dans de moindres proportions, généralement 5 %. En combinant ces observations, il est alors aisé de constater une augmentation de la concentration de l'oxyhémoglobine au niveau de la zone activée. Or l'oxyhémoglobine a la propriété d'être diamagnétique [Pauling 1936], les caractéristiques magnétiques du sang sont donc modifiées et le signal enregistré diffère du signal de base. Ce contraste naturel a été mis en évidence pour la première fois en 1990 par Ogawa et *al.* [Ogawa 1990b] qui l'ont alors baptisé contraste BOLD pour Blood Oxygenation Level Dependent. Ogawa et *al.* [Ogawa 1990b] avaient en effet observé une meilleure visibilité des vaisseaux sanguins chez le rat lors d'une augmentation de l'oxyhémoglobine.

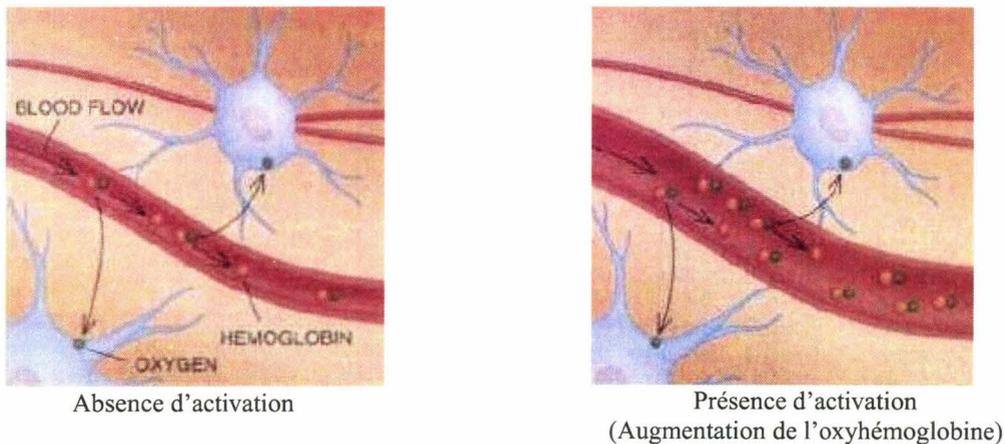


Figure 1. 16 : Représentation des caractéristiques du sang suivant repos et activation

Contrairement à d'autres techniques utilisées pour l'investigation du fonctionnement cérébral comme la TEP, cette méthode utilisant l'IRM ne nécessite pas d'injection de molécules marquées par des isotopes radioactifs et ses résolutions spatiale et temporelle sont supérieures. Elle est d'ailleurs déjà utilisée pour le repérage pré-chirurgical d'aires fonctionnelles (motricité, sensibilité, langage) afin d'épargner ces régions lors de la résection d'une tumeur cérébrale ou d'un foyer épileptogène. De nombreux travaux sont encore en cours aujourd'hui pour une meilleure compréhension du fonctionnement cérébral normal ou des processus pathologiques. Elle pourrait aussi permettre d'évaluer les effets locaux de drogues neurotropes ou psychotropes. Le développement de cette technique d'avenir nécessite une approche multidisciplinaire entre physiciens, informaticiens, physiologistes et cliniciens.

### 1.4.2 Principes

La molécule hémoglobine contient 4 groupes polycycliques ferreux nommés les hèmes.

L'oxygène se fixe sur chaque hème par une liaison de coordination avec l'atome Fe.

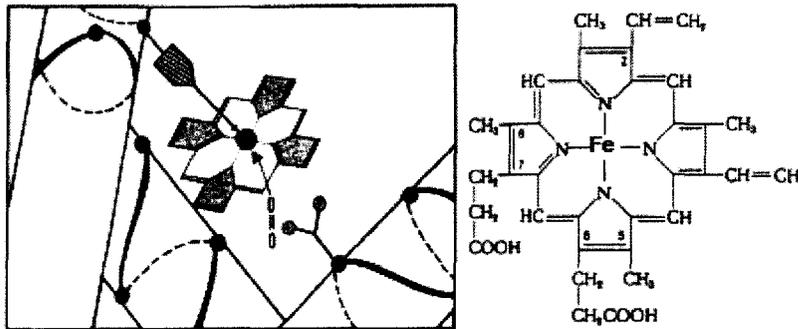


Figure 1. 17 : Groupe hème

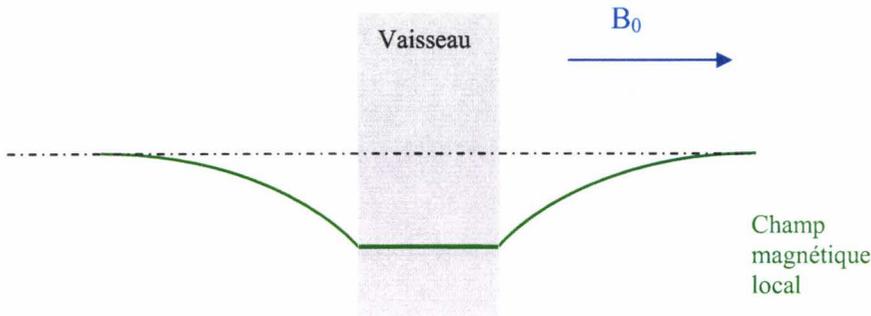
Lorsqu'une molécule  $O_2$  est liée à l'atome Fe, tous les électrons de cet atome sont appariés, et il n'y a pas de perturbation du champ magnétique environnant. Nous sommes alors en présence d'oxyhémoglobine qui est une substance diamagnétique. Par contre, en l'absence d' $O_2$ , les électrons du Fe ne sont plus appariés. On parle alors de désoxyhémoglobine, substance qui est paramagnétique. La présence de désoxyhémoglobine produit une différence de susceptibilité entre le vaisseau concerné et le tissu environnant. Cette différence de susceptibilité engendre la création d'un gradient local de champ magnétique  $G$  qui croît linéairement avec l'intensité du champ principal  $B_0$ . L'amplitude de ce gradient  $G$  dépend également des propriétés biophysiques, physiologiques et géométriques du vaisseau [Ogawa 1990a].  $G$  joue le rôle de perturbateur et engendre des inhomogénéités du champ magnétique local. Ces inhomogénéités vont à leur tour provoquer la dispersion des aimantations lors de la relaxation transversale et entraîner une modification des temps de relaxation  $T_2$  et  $T_2^*$  suivant deux processus complexes : la diffusion (pour  $T_2$  et  $T_2^*$ ) et le déphasage intra voxel (pour  $T_2^*$  uniquement).

#### 1.4.2.2 La diffusion

La diffusion est un phénomène relatif à la mobilité des molécules d'eau (paragraphe 1.3.2.4.4.). En présence d'un gradient de champ magnétique, on observe des modifications de cette diffusion autrement dit des altérations du déplacement des molécules d'eau. Ces modifications, observables en IRMf par effet BOLD du fait de la présence du gradient  $G$ , entraînent une perte de cohérence des phases des spins. Cette perte de cohérence entraîne alors une diminution du  $T_2$  ou  $T_2^*$ . Les séquences en écho de spin pondérées en  $T_2$  et celles en écho de gradient pondérées en  $T_2^*$  sont donc sensibles à cette variation qui se traduit par une perte de signal.

#### 1.4.2.3 Le déphasage intra voxel

Comme nous l'avons vu ci avant, l'augmentation de la concentration en désoxyhémoglobine consécutive à une activation provoque la création d'un gradient local de champ magnétique  $G$ . Ce gradient engendre des inhomogénéités locales du champ magnétique  $B_0$ .



**Figure 1. 18 : Variation de l'intensité du champ magnétique local, induite par la différence de susceptibilité magnétique entre un vaisseau sanguin ayant une certaine teneur en désoxyhémoglobine et le tissu environnant.**

La séquence d'écho de spin permettant de corriger les inhomogénéités du champ  $B_0$ , le gradient  $G$  n'a aucun effet sur le temps de relaxation  $T_2$ , et n'entraîne aucune modification du signal enregistré en écho de spin.

En revanche, la séquence d'écho de gradient pondérée  $T_2^*$  ne permettant pas de corriger les inhomogénéités du champ, les modifications liées au gradient  $G$  sont observables et entraînent une diminution accrue du signal.

#### 1.4.2.4 Synthèse

##### 1.4.2.4.1. Modification du signal

En reprenant ce qui a été dit dans les paragraphes 1.4.2.1 et 1.4.2.2, nous pouvons en conclure que la présence du gradient local de champ magnétique  $G$  se caractérise par une diminution du signal enregistré.

En effet, lorsque les neurones sont au repos, le taux de désoxyhémoglobine étant beaucoup plus important que celui de l'oxyhémoglobine, il s'ensuit une différence de susceptibilité et donc l'existence d'un gradient local de champ magnétique  $G$ .

A l'inverse, lorsque les neurones sont activés, le rapport désoxyhémoglobine sur oxyhémoglobine décroît, il en résulte une diminution des inhomogénéités du champ local et donc une diminution du gradient  $G$ . Cette atténuation de  $G$  entraîne à son tour un accroissement du signal veineux.

L'hémoglobine agit donc comme un produit de contraste endogène. Pour une description plus approfondie du "phénomène BOLD", le lecteur peut se tourner vers le travail de thèse de Romain Valabrègue [Valabrègue 2003]. Dans cette thèse, la suite de relations causales menant au signal BOLD et représentées sur la figure 1.19, est disséquée puis analysée.

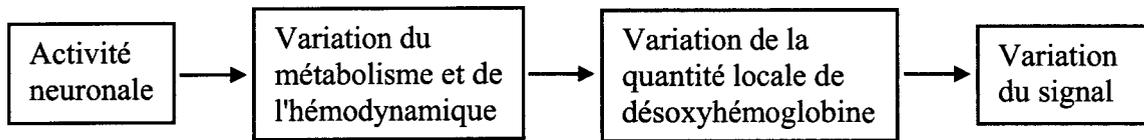


Figure 1. 19 : Suite de relations causales évoquées par [Valabregue 2003]

#### 1.4.2.4.2. Pondération $T_2$ ou $T_2^*$

En résumé, les modifications liées à l'effet BOLD nécessitent l'utilisation de séquences d'écho de spin pondérées  $T_2$  ou d'écho de gradient pondérées  $T_2^*$ . Les variations mesurées en écho de spin ne sont issues que du phénomène de diffusion alors que lorsqu'elles sont mesurées en écho de gradient, elles proviennent à la fois du phénomène de diffusion et du déphasage intra voxel. Il en résulte que les séquences d'écho de gradient pondérées  $T_2^*$  sont les plus sensibles à l'effet BOLD.

### 1.4.3 Facteurs de qualité de l'image

En IRM, la qualité d'une image dépend essentiellement de trois caractéristiques : le rapport signal sur bruit, la résolution spatiale et les artefacts. Nous allons maintenant développer ces trois points et nous définirons également la notion de rapport contraste sur bruit.

#### 1.4.3.1 Le rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit (RSB) peut être défini de différentes façons. Dans le cadre de l'IRM, Wehrli [Wehrli 1992] a montré que lorsque l'on néglige les effets des antennes, la valeur du RSB dans une image 2D peut être simplement obtenue par la relation suivante :

$$RSB \propto \frac{(\text{Épaisseur de coupe}) \times \sqrt{N_{ex}} \times FOV_x \times FOV_y \times B_0}{N_x \times N_y \times \sqrt{f_e}} \quad (1.4)$$

Où

- $N_{ex}$  est le nombre d'excitations.
- $FOV_x$  ou  $y$  (Field Of View) est le champ de vue dans la direction concernée (phase ou fréquence).
- $N_a$  est la taille de la matrice (Plan de Fourier) dans la direction a.
- $f_e$  est la fréquence d'échantillonnage du signal de relaxation.

La cote z correspond à la position de la coupe considérée. Dans cette relation, seul le bruit thermique supposé blanc et provenant à la fois de l'instrumentation (bruit électronique) et de l'objet imagé (agitation thermique des protons à l'origine d'émissions parasites) est pris en compte. Ce bruit vient alors perturber le signal émis par les protons excités de la coupe

d'intérêt.

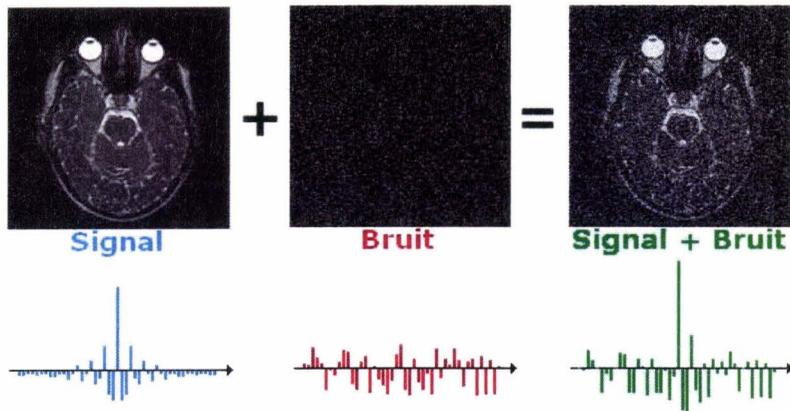


Figure 1. 20 : Superposition du signal et du bruit

D'après la relation (1.4), le RSB est inversement proportionnel à la fréquence d'échantillonnage  $f_e$ . Or pour la séquence EPI, la fréquence d'échantillonnage  $f_e$  est élevée ce qui induit une baisse considérable du RSB. Pour pallier cet inconvénient, deux choix sont possibles. Le premier consiste à augmenter le nombre d'excitations  $N_{ex}$ , la répercussion est alors immédiate par l'intermédiaire de l'équation (1.4).

Pour présenter la seconde possibilité, il convient d'introduire les relations suivantes :

$$\left. \begin{aligned}
 \text{Taille d'un voxel selon l'axe } [Ox] &= tv_x = \frac{2\pi}{N_x \Delta k_x} \\
 \text{Taille d'un voxel selon l'axe } [Oy] &= tv_y = \frac{2\pi}{N_y \Delta k_y} \\
 \text{Taille d'un voxel selon l'axe } [Oz] &= tv_z = \text{Epaisseur de la coupe}
 \end{aligned} \right\} (1.5)$$

Où comme nous l'avons indiqué ci - avant (Figure 1.20) :

- $\Delta k_x$  et  $\Delta k_y$  sont respectivement les pas des gradients de lecture et de phase
- $N_x$  et  $N_y$  sont respectivement le nombre de pas effectués par les gradients de lecture et de phase

De (1.5), on obtient une variante de l'équation (1.4) :

$$\text{RSB} \propto \frac{tv_z \times \sqrt{N_{\text{ex}}} \times \text{FOV}_x \times \text{FOV}_y \times B_0 \times tv_x \times \Delta k_x \times tv_y \times \Delta k_y}{4\pi^2 \times \sqrt{f_e}} \quad (1.6)$$

La seconde possibilité consiste donc à augmenter la taille des voxels c'est à dire  $tv_x$ ,  $tv_y$  ou  $tv_z$ . Cette deuxième solution se fait évidemment au détriment de la résolution spatiale.

### 1.4.3.2 La résolution spatiale

#### 1.4.3.2.1. Définition

La résolution spatiale permet, par définition, de déterminer la dimension du plus petit détail observable sur une image. Il apparaît dès lors évident que la taille du voxel joue un rôle primordial dans la détermination de cette résolution. En effet, plus les voxels sont petits, plus les images laissent apparaître de petits détails et donc meilleure est la résolution spatiale. Cependant, comme nous le montre l'équation (1.13), la diminution de la taille du voxel se fait au détriment du rapport signal sur bruit. Tout est une histoire de compromis...

#### 1.4.3.2.2. Mise en correspondance avec l'IRMf

De nombreuses études réalisées in vivo en imagerie optique haute résolution, ont prouvé que le contrôle neuronal de l'oxygénation du sang s'effectue à une échelle spatiale inférieure à 0.5mm [Frostig 1990] [Ts'o 1990]. Il paraît alors naturel de penser que l'augmentation de l'oxygénation du sang induite par une activité neuronale s'effectue à cette même échelle. Or d'autres études réalisées cette fois en IRM ont montré que ladite augmentation est spatialement beaucoup plus étendue [Haacke 1994] [Lee 1995]. En d'autres termes, bien que la régulation de l'oxygénation du sang se déroule à une échelle submillimétrique, les changements en découlant et notamment l'augmentation de cette oxygénation se font à une plus grande échelle spatiale. Les régions apparaissant comme activées sont par conséquent plus étendues que celles qui le sont effectivement. Il conviendrait alors d'augmenter la résolution spatiale des images en diminuant la taille des voxels afin d'obtenir une meilleure localisation des zones activées.

Cependant, la variation du signal d'IRMf par effet BOLD est relativement faible, de l'ordre de 2 à 10% sur un scanner de 1.5T, ce qui implique un faible RSB. Or comme nous l'avons précisé dans la définition même de la résolution spatiale (1.4.3.2.2), la diminution de la taille du voxel se fait au détriment du rapport signal sur bruit. Celui-ci étant à l'origine déjà faible, le risque engendré par une augmentation de la résolution spatiale serait que le RSB ne soit plus assez significatif pour permettre l'observation des effets du contraste BOLD. La résolution spatiale doit donc être plus grossière que celle que nous permettrait d'obtenir l'imageur.

La résolution spatiale n'est donc pas limitée par l'instrumentation mais bien par les faibles variations de l'hémodynamique elle-même [Bandettini 1994]. A noter que dans son ouvrage, Bandettini répertorie les méthodes d'IRMf à effet BOLD tentant d'augmenter la résolution spatiale.

#### 1.4.3.2.3. Localisation des zones d'activation en contraste BOLD

Dans un but de meilleure compréhension, nous avons choisi de commencer par définir le schéma de la microcirculation.

1.4.3.2.3.1. Définition des veines de drainage

Les veines de drainage font partie du tissu et conduisent le sang veineux en dehors des organes. Ce sont des veines de petit diamètre et de longueur très courte. Elles forment le versant veineux de la circulation capillaire. On peut distinguer les microveinules (diamètre compris entre 8 et 100  $\mu\text{m}$ ), les miniveinules (diamètre compris entre 100 et 300  $\mu\text{m}$ ) et les veinules (diamètre compris entre 300 et 500  $\mu\text{m}$ ). Les microveinules, organes d'échanges, se réunissent pour former les miniveinules, qui sont des organes d'écoulement (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.TDM.html>)

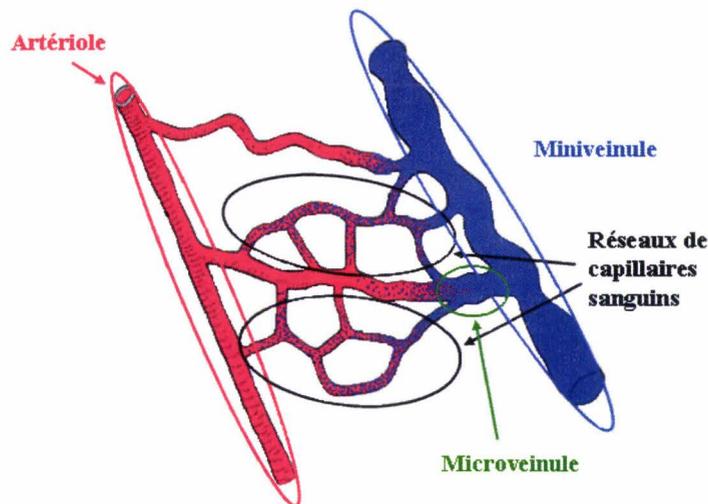


Figure 1. 21 : Schéma de la microcirculation

1.4.3.2.3.2. Sensibilité à l'effet BOLD

Comme nous l'avons signalé dans le paragraphe (1.4.2.4.2), les séquences les plus sensibles à l'effet BOLD sont les séquences d'écho de gradient. En effet, ces séquences sont à la fois sensibles aux déphasages liés aux mouvements de diffusion et à ceux induits par les inhomogénéités de champ. La séquence d'écho de spin permet quant à elle de s'affranchir des inhomogénéités de champ grâce à l'impulsion à  $180^\circ$  et n'est donc sensible qu'aux déphasages liés aux mouvements de diffusion. Il s'ensuit donc une perte de signal beaucoup plus marquée en écho de gradient qu'en écho de spin.

La perte étant très nette en écho de gradient, elle est détectable aussi bien dans les capillaires que dans les petites veines de drainage. Ceci peut dans certaines conditions provoquer un décalage entre les aires d'activation obtenues et les régions de populations neuronales effectivement concernées par la tâche [Segebarth 1994].

Les séquences d'écho de spin présentent quant à elles une sensibilité moindre et ne sont utilisables qu'à très hauts champs (3T et plus), mais elles ont l'avantage d'une meilleure précision anatomique.

Pour en revenir au problème de décalage entre les aires d'activation obtenues et les régions effectivement activées, deux possibilités se proposent à nous : la première consiste à éliminer ou tout du moins à réduire le signal provenant des veines de drainage alors que la deuxième solution vise plutôt à ajuster la sensibilité de l'IRMf aux vaisseaux d'une taille donnée.

- Réduction du signal provenant des veines de drainage

La réduction du signal provenant des veines de drainage peut être réalisée de nombreuses manières. La principale possibilité consiste en un choix judicieux de la séquence d'acquisition. L'IRM angiographique apparaît être une des séquences les plus intéressantes, elle a d'ailleurs été utilisée par de nombreux auteurs dont [Belle 1995]. Si l'on arrive à identifier puis à supprimer la contribution des principales veines dans les variations du signal engendrées par une activation, alors la localisation des zones d'activation n'en sera que plus précise et la résolution spatiale ne pourra en être qu'améliorée. Une des meilleures résolutions connues aujourd'hui a été obtenue par une séquence FLASH sur un scanner IRM à 4T. Le volume des voxels correspondants étaient alors de 1.2 microlitre [Ugurbil 1993]. D'autres séquences consistant à remplir le plan de Fourier par un balayage en spirale ont prouvé que l'IRM pouvait révéler des zones activées dont la taille pouvait descendre jusqu'à 1.35mm.

- Ajustement de la sensibilité de l'IRMf aux vaisseaux d'une taille donnée

En 1995, Bandettini et *al.* [Bandettini 1995] ont montré que la sensibilité de l'IRMf pouvait être ajustée à des vaisseaux d'une taille donnée. La sensibilité peut ainsi favoriser la contribution de certains capillaires dans la formation du signal BOLD. Cette propriété intervient tout particulièrement lorsqu'on compare les performances des séquences d'écho de spin et d'écho de gradient.

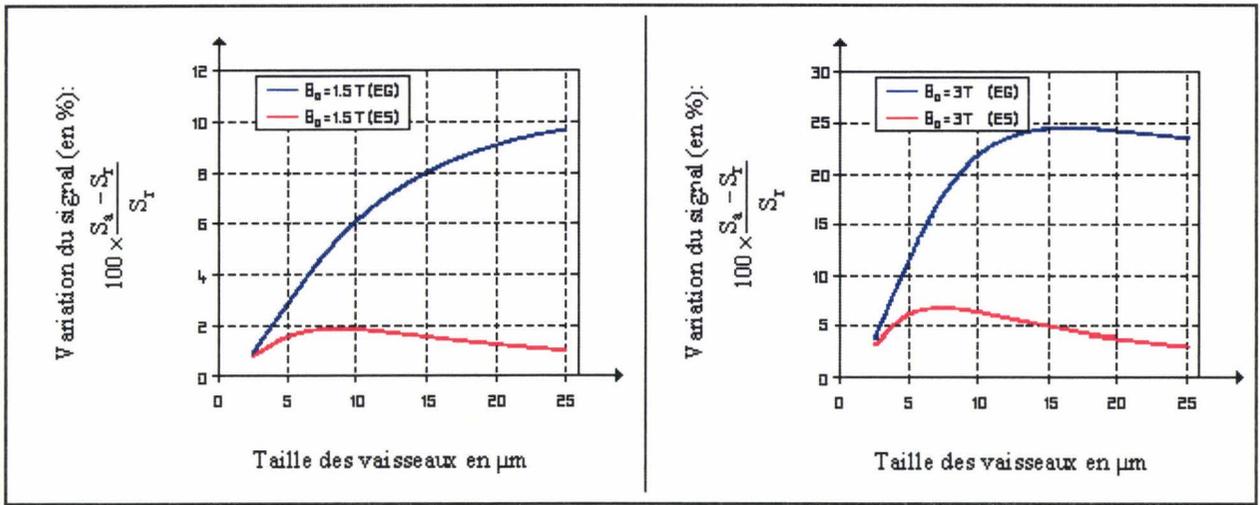


Figure 1.22 : Effet de la taille des vaisseaux sur la variation du signal BOLD entre un état de repos (de signal  $S_r$ ) et un état d'action (de signal  $S_a$ ) pour différentes intensités du champ  $B_0$  et pour les séquences en écho de spin (ES) et en écho de gradient (EG) [Bandettini 1995].

En effet, des études [Bandettini 1995] ont prouvé que dans le cadre de l'écho de gradient la variation du signal BOLD est une fonction croissante de la taille des vaisseaux alors que dans le cas de l'écho de spin, elle passe par un maximum pour une taille de vaisseau de 6 $\mu\text{m}$ , avant de décroître (Figure 1.22). Autrement dit, les séquences en écho de spin permettent d'obtenir un contraste BOLD particulièrement concentré autour des capillaires et de faible intensité puisqu'il est de l'ordre de 2% à 6% pour un champ élevé à 3T et inférieure à 2% pour un

champ classique de 1.5T. Du fait de leur pondération  $T_2^*$ , les séquences en écho de gradient donnent un contraste observable même au niveau des vaisseaux de taille plus importante. De plus, l'amplitude de ce contraste est plus élevée qu'en écho de spin puisqu'il est de l'ordre de 2% à 10% à 1.5T et de 5% à 25% à 3T.

Actuellement, les voxels typiquement utilisés en EPI ont une taille de l'ordre de 3 à 4 mm dans le plan, et de 4 à 10mm en épaisseur de coupe. Ces dimensions sont déterminées en fonction des limitations pratiques comme la largeur de la fenêtre de lecture, la fréquence d'échantillonnage du signal de relaxation, le RSB, ...

### 1.4.3.3 Les artefacts

Les images IRMf sont très souvent altérées par des artefacts. Il est utile de les connaître afin de mieux les éviter et de ne pas se faire piéger lors de l'interprétation des examens issus d'IRMf.

#### 1.4.3.3.1. Les artefacts instrumentaux

Les images fonctionnelles présentent de nombreuses distorsions géométriques, particulièrement lorsque la séquence d'acquisition est l'EPI. La source principale de ces distorsions est l'hétérogénéité effective du champ magnétique principal  $B_0$ . La plupart des constructeurs ont adopté un procédé visant à réduire les effets de cette hétérogénéité au moyen d'un système de bobines supplémentaires.

Ce procédé plus communément appelé "procédure de shim" et basé sur l'utilisation de bobines supplémentaires est accessible à l'utilisateur qui définit alors les régions où le champ doit être homogénéisé. Cette homogénéisation ne permet de compenser que les variations globales du champ. Les variations locales sont donc encore présentes.

#### 1.4.3.3.2. Les artefacts liés à l'objet

##### 1.4.3.3.2.1. Artefacts de susceptibilité magnétique

Les séquences utilisées en IRMf BOLD, notamment la séquence EPI, sont pondérées en  $T_2$  ou  $T_2^*$ , ce qui entraîne une perte de signal dans les interfaces entre tissus de susceptibilités différentes (frontales inférieures, temporales internes, fosse postérieure). Ces différences de susceptibilité entraînent également des décalages de la localisation et des modifications de l'intensité des voxels. Une correction est généralement effectuée dans le domaine de Fourier (Plan de Fourier) avant la reconstruction. Bien que les méthodes de correction fournissent une précision de correction inférieure à la taille du voxel, il n'en demeure pas moins que ces méthodes requièrent de multiples acquisitions et ne permettent pas de supprimer tous les effets de susceptibilité présents lors de l'acquisition. Ainsi ceux qui sont dus aux variations locales du champ magnétique principal  $B_0$  et qui n'ont pas été traités lors de l'homogénéisation (paragraphe 1.4.3.3.1) restent toujours présents. Il en résulte l'apparition, sur les images fonctionnelles, de déplacements significatifs pouvant être supérieurs à la taille du voxel et de zones d'interfaces fortement affectées par ces hétérogénéités [Fadili 1999].

##### 1.4.3.3.2.2. Artefacts vasculaires

La précision de la localisation anatomique des régions activées suppose que l'on ne détecte les changements de signal que dans les territoires capillaires autour des neurones en action. Cependant, on ne sait pas jusqu'à quelle distance de la zone activée les veines de drainage

peuvent " manifester " l'effet de l'activation. Dans certaines conditions techniques, les effets de pseudo activation peuvent être décelés jusque dans les vaisseaux de drainage. Cette propagation potentielle de l'effet à distance limite la résolution spatiale réelle de l'IRMf BOLD. Nous avons déjà discuté de ce type d'artefacts au paragraphe 1.4.3.2.3.2.

#### **1.4.3.3.3. *Artefacts de mouvement***

##### **1.4.3.3.3.1. *Les mouvements rigides***

Les artefacts de mouvement de la tête représentent un problème majeur en IRMf. Les mouvements sont multiples : volontaires, involontaires (malgré les systèmes de contention), ou induits par la stimulation. Ces mouvements peuvent soit créer des " fausses " activations particulièrement difficiles à détecter soit supprimer des activations "réelles". Il est donc nécessaire de corriger ces artefacts.

##### **1.4.3.3.3.2. *Bruits physiologiques***

Il ne s'agit pas à proprement parler d'un artefact, mais d'un facteur confondant de l'activation. En effet, le bruit de l'image est une combinaison de bruit instrumental et de bruit "physiologique", lié aux pulsations cardiaques et du liquide céphalo-rachidien, aux mouvements respiratoires, et à l'activité cérébrale de "repos". Différentes stratégies peuvent être tentées pour minimiser ces sources de bruit, qui ne peuvent cependant pas être supprimées, et risquent de masquer une activation.

Nous pouvons également noter l'existence de mouvements non rigides tels que la déglutition, les crampes, les spasmes...

#### **1.4.3.4 Le rapport contraste sur bruit**

En IRM, le contraste entre deux tissus dépend des paramètres de la séquence utilisée à savoir les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  et les choix initiaux de TR et de TE. Une définition du contraste entre deux régions A et B est :

$$C_{A,B} = \frac{|S_A - S_B|}{S_{ref}} \quad (1.7)$$

Où

- $S_A$  et  $S_B$  sont respectivement les intensités des régions A et B.
- $S_{ref}$  est l'intensité d'une référence indépendante du tissu.

Cependant, en IRM il n'existe pas de référence, c'est pourquoi on utilise plutôt le rapport contraste sur bruit (RCB) qui est défini par :

$$RCB = \frac{|S_A - S_B|}{\sigma_0} \quad (1.8)$$

Où

-  $\sigma_0$  est l'écart type du bruit pur estimé sur l'image.

Le rapport contraste sur bruit reflète la capacité de distinction entre deux tissus. Une mesure combinée de la qualité de l'image est le produit du RSB par le RCB.

### **1.4.4 La résolution temporelle**

D'après Lee et *al.* [Lee 1995], bien que les variations de signal mesurées en IRMf par effet BOLD puissent être dues à la différence entre les activités neuronales propres à chaque état (par exemple : activation - repos), il semble plus vraisemblable que ces variations soient dues à des différences dans la taille des vaisseaux, cette taille étant elle-même régie par l'activité neuronale. Ces variations sont retardées de quelques secondes par rapport à l'activité neuronale et ont été décrites par Friston et *al.* [Friston 1994] comme un opérateur de déphasage et de lissage appliqué à l'entrée neuronale. Dans cet article, les auteurs stipulent que le signal d'IRMf BOLD observé commence à augmenter environ 2 secondes après le début de l'activation pour atteindre sa valeur maximale 3 à 4 secondes après le début de l'activation et finit par décroître. Le retard de quelques secondes entre la modification du signal observé et l'activité neuronale, rend l'IRMf par effet BOLD intrinsèquement limitée non pas par l'instrumentation mais par l'hémodynamique elle-même.

### **1.4.5 La sensibilité**

#### **1.4.5.1 Positionnement du problème**

L'extraction d'une variation de quelques pour-cent (typique en IRMf), dans un fond pollué par les artefacts de mouvement, de pulsation et par le bruit requiert une prudence certaine quant aux différents paramètres influençant la détectabilité du signal. Ces paramètres peuvent en effet modifier à la fois le signal et le RCB, réduire les bruits physiologiques ou encore diminuer les variations de signal induites par des artefacts. Plusieurs facteurs sont alors à prendre en compte en vue d'optimiser cette sensibilité.

#### **1.4.5.2 Le moyennage**

Le moyennage par accumulation successive de  $N$  mesures permet d'améliorer le RSB d'un facteur  $\sqrt{N}$ . Ainsi, en répétant l'alternance des périodes de conditions comportementales, la sensibilité est améliorée. Toutefois, en moyennant sur des périodes trop longues (typiquement  $>5\text{min}$ ), des artefacts systématiques dus à des effets de mouvements ou de dérive lents, tendent à s'opposer aux bénéfices offerts par le moyennage.

#### **1.4.5.3 Influence du champ**

Il est également intéressant de noter que l'augmentation de l'intensité du champ  $B_0$  permet théoriquement d'améliorer le RSB ainsi que le RCB fonctionnel. En effet, les variations de signal sont de l'ordre de 1,5 à 5 % à 1,5T, et peuvent atteindre 20 % à 4T. Cependant, cette augmentation pose quelques problèmes tels que l'augmentation des effets de susceptibilité, des hétérogénéités plus importantes, des fluctuations physiologiques plus prononcées et des limitations instrumentales sur les antennes.

#### **1.4.5.4 Influence de la séquence**

Ce paramètre relatif au choix de la séquence fait l'objet du paragraphe 1.4.6, nous n'entamons

donc pas la discussion ici.

### 1.4.5.5 Généralités

D'un point de vue général, dans le but d'optimiser la détectabilité des paramètres fonctionnels mis en jeu dans une fonction cognitive, un effort doit être aussi déployé lors de l'élaboration du schéma de présentation des stimulations (appelé aussi paradigme), des séquences d'acquisition, des contraintes et du choix du matériel expérimental (antennes, gradients etc.), des stratégies de post-traitement. Ces facteurs peuvent aussi interagir entre eux et il n'existe pas de jeu de paramètres optimal.

### 1.4.6 Imagerie rapide utilisée en IRMf

Le suivi des modifications du signal au cours de l'activation neuronale nécessite une acquisition rapide des images ce qui rend impossible l'utilisation des séquences conventionnelles d'échos de spin. Il nous reste alors deux choix : les séquences de type EPI ou les séquences en écho de gradient.

#### 1.4.6.1 Les séquences en écho-planar

A l'heure actuelle, la séquence la plus utilisée pour des études fonctionnelles mettant en œuvre l'imagerie par résonance magnétique est la séquence EPI. Comme nous l'avons vu cette séquence est ultra rapide, elle présente donc l'avantage d'une très bonne résolution temporelle, ce qui se traduit d'une part par la possibilité d'un suivi dynamique des activations cérébrales et d'autre part par une faible sensibilité aux artefacts de mouvements. Pour information, l'acquisition d'une image en EPI ne nécessite généralement que quelques centaines de millisecondes et le volume couvrant la quasi-totalité du cerveau soit 30 coupes de  $64 \times 64$  est typiquement acquis en 3 secondes.

La séquence EPI ne nécessitant qu'une seule impulsion RF, la valeur du TR est élevée. Ceci a pour conséquence directe une faible pondération en  $T_1$ . Le signal obtenu est donc dû à un effet BOLD quasiment pur.

La séquence EPI n'a cependant pas que des avantages. En effet, du fait des hétérogénéités de champ magnétique, les images EPI présentent souvent de fortes distorsions.

De plus, comme toutes les séquences dites ultra rapides, elle nécessite un équipement spécifique à gradients importants et à commutation rapide avec des fréquences d'échantillonnage élevées. Cet équipement n'est malheureusement pas toujours disponible sur les appareils cliniques. De plus, ces restrictions instrumentales se payent par un plus faible RSB par rapport aux séquences conventionnelles en écho de gradient. Ceci incite donc à baisser la résolution spatiale pour gagner en rapport signal sur bruit. Par conséquent, la résolution spatiale est moins bonne qu'en imagerie classique : taille voxel de l'ordre de  $70\text{-}80 \text{ mm}^3$  pour un même champ de vue que l'écho de gradient classique.

#### 1.4.6.2 Les séquences en écho de gradient

Les séquences EPI sont les premières à avoir été utilisées pour mettre en évidence l'effet BOLD en raison de leur rapidité d'acquisition. Cependant, peu de temps après, des résultats similaires étaient obtenus avec des séquences conventionnelles d'écho de gradient. En effet, les séquences d'écho de gradient type FLASH ou SPGR ont une résolution temporelle de

l'ordre de quelques secondes.

Un des principaux avantages de ces séquences est leur disponibilité sur tous les aimants cliniques.

Bien que plus sensibles aux artefacts de mouvement en raison de leurs durées d'acquisition plus importantes (quelques secondes contre quelques millisecondes en EPI), elles ont sur les séquences écho-planar l'avantage d'être moins sensibles aux hétérogénéités de champ magnétique, et permettent d'obtenir des images en haute résolution spatiale. Elles restent utilisées dans certaines indications.

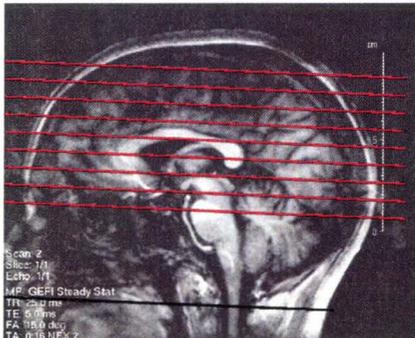
## 1.5 Réalisation d'un examen d'IRMf par effet BOLD

Expliciter le déroulement d'un examen d'IRMf par effet BOLD nécessite d'introduire certaines notions. Lesdites notions ne sont pas forcément restreintes au seul cadre de l'IRMf par effet BOLD. De plus, les variations du signal IRM observées étant comprises entre 1 et 10 %, l'obtention de cartes fonctionnelles cérébrales nécessite un soin particulier à chaque étape depuis l'installation du patient, jusqu'au traitement des images.

### 1.5.1 Installation du patient

Le patient doit être installé confortablement, car l'immobilité de la tête est essentielle (cales de mousses, bandages élastiques, masques en plastique thermoformables...), la technique étant basée sur une comparaison des images acquises séquentiellement pendant l'examen.

Dans un premier temps, on réalise une séquence sagittale de repérage anatomique, afin de définir l'orientation des images sur le repère de Talairach (lignes CA-CP et VCA-VCP) et le nombre de coupes d'IRMf nécessaires.



L'ensemble des coupes  
acquises définit un volume.

Figure 1. 23 : Définition de l'orientation et du nombre de coupes nécessaires

Une acquisition anatomique pondérée  $T_1$  est ensuite effectuée afin de permettre la localisation des régions activées en haute résolution.

### 1.5.2 Le paradigme

#### 1.5.2.1 Définition

On appelle paradigme une séquence d'enchaînement de phases d'activation et de repos dans le

cadre d'un protocole expérimental d'IRMf. Le paradigme est défini par le praticien est a un but précis : Mettre en évidence les aires cérébrales impliquées dans la réalisation d'un processus mental (cognitif, sensori-moteur...).

On distingue principalement deux types de paradigmes.

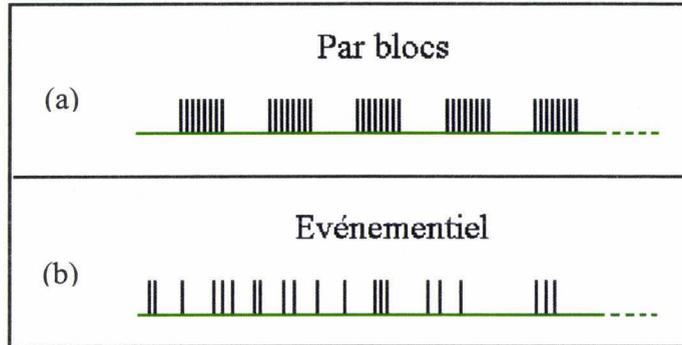


Figure 1. 24 : Les deux types de paradigmes

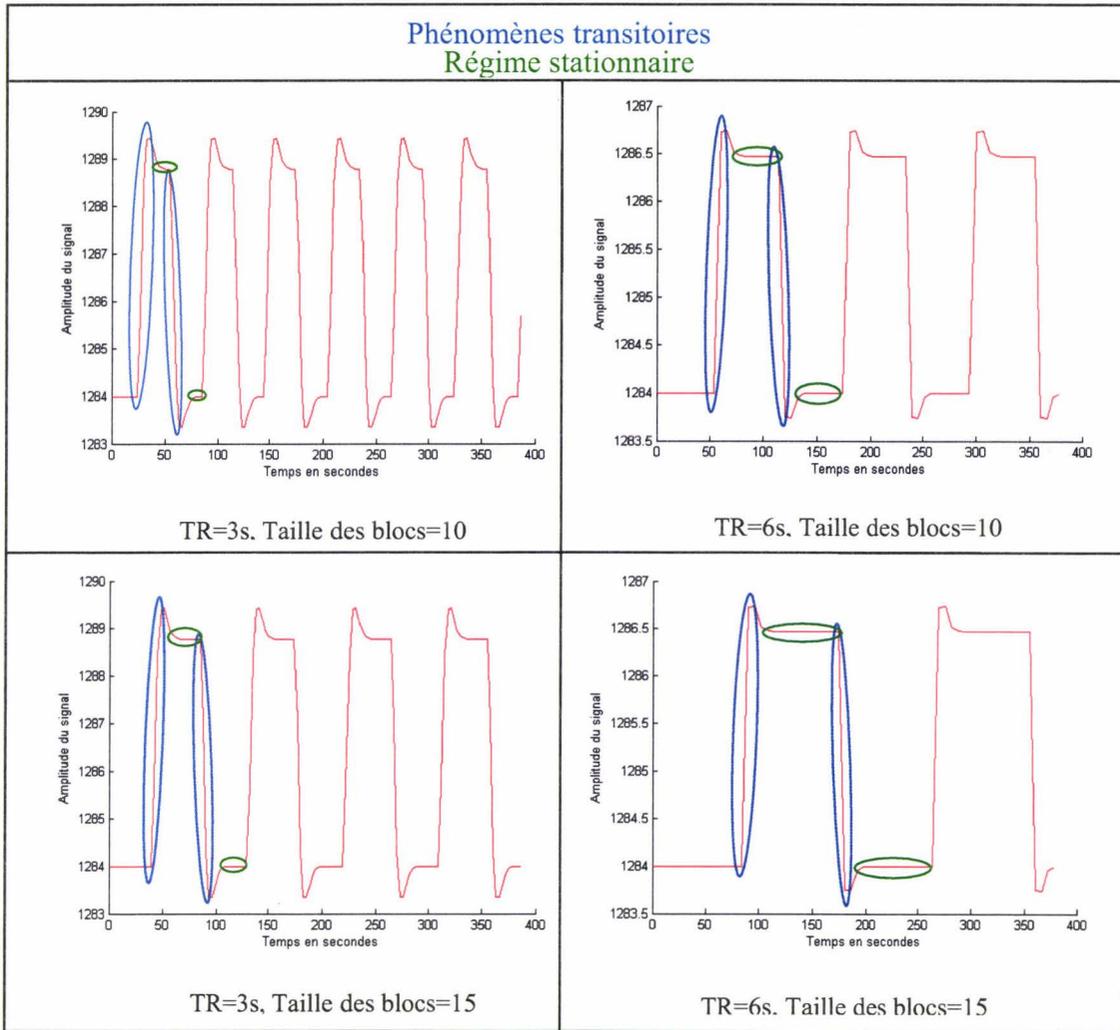
Le choix du paradigme se fait selon les objectifs recherchés dans le cadre de l'étude.

### 1.5.2.2 Paradigme par blocs

Le paradigme par blocs est défini comme une succession de périodes de repos et d'activation. Une période couvre généralement de 5 à 10 volumes.

Les principaux avantages d'un paradigme par blocs sont la minimisation des changements de tâches et un meilleur rapport signal sur bruit grâce à la sommation des réponses. Le défaut le plus souvent cité est le risque d'anticipation et d'habituation de la part du sujet.

Comme on peut le voir sur la figure 1.24.a, l'utilisation d'un paradigme par blocs augmente le contraste entre les conditions. Ceci résulte de la sommation de la réponse pendant les trains de stimuli de même type mais aussi de la durée entre les blocs qui est suffisante pour permettre au signal de redescendre complètement. En termes de système, ce type de paradigme permet l'étude du régime stationnaire à condition toutefois que le TR et la taille des blocs soient judicieusement choisis (figure 1.25).



**Figure 1. 25 : Interaction entre le régime stationnaire et le TR : La durée du régime stationnaire est proportionnelle au TR et à la taille des blocs.**

### 1.5.2.3 Paradigme événementiel

Contrairement aux paradigmes par blocs, les stimulations sont présentées de manière aléatoire.

Nous distinguons néanmoins deux types de paradigme événementiel. Le premier est à périodicité longue, les stimulations y sont espacées de 10 à 15 secondes ce qui laisse le temps à la fonction hémodynamique de retomber à sa ligne de base. Le second est à périodicité rapide (approximativement 2s), l'intervalle de temps entre deux stimulations est alors, pour des raisons techniques et cognitives, aléatoire.

Ce type de paradigme permet une grande souplesse de dessin, de plus il évite l'anticipation et l'habituation. En terme de système, le principal avantage du paradigme événementiel repose sur la possibilité qu'il offre d'étudier le régime transitoire et d'estimer la réponse impulsionnelle du cerveau.

Le terme de "réponse impulsionnelle" est spécifique à l'étude des systèmes. Dans le cadre de l'IRMf, le cerveau peut être considéré comme un système auquel on applique des stimuli :

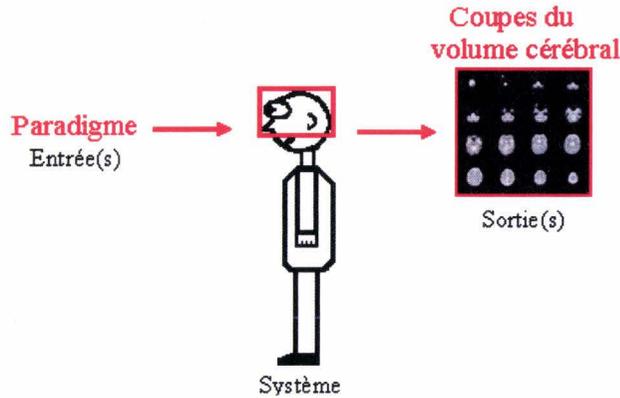


Figure 1. 26 : Système cérébral

Or les systèmes peuvent être caractérisés par une fonction  $h$  que l'on appelle "réponse impulsionnelle". Cette réponse notée  $h(t)$  représente la réponse du système obtenue par l'application d'une impulsion de Dirac, celui-ci étant initialement au repos.

En IRMf BOLD, la réponse impulsionnelle a été rebaptisée "réponse hémodynamique" ou "HRF" (Hemodynamic Response Function). Nous étudierons la HRF plus en détails dans la suite de cette thèse. Nous ne l'avons introduit ici que pour préciser un des avantages du paradigme événementiel.

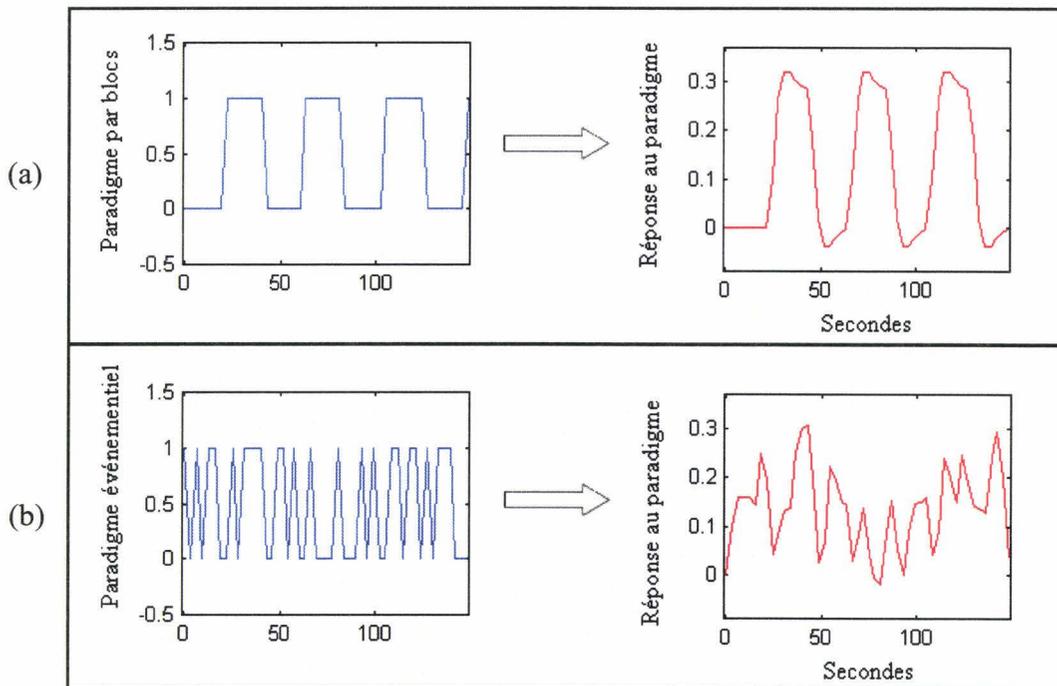


Figure 1. 27 : Rapport signal sur bruit et sommation des réponses.

### 1.5.3 Acquisition des images

Pendant toute la durée du paradigme, des volumes fonctionnels sont acquis à une cadence rapide (toutes les 3 à 10 secondes suivant les cas). Ces volumes fonctionnels (typiquement 60 à 200) sont ensuite soumis à des prétraitements (Chapitre 2) les rendant "utilisables" par les diverses méthodes de traitement existantes (Chapitre 3).

La très grande variété des fonctions neurologiques pouvant être testées en IRMf explique que d'innombrables paradigmes d'activation peuvent être mis au point selon la question posée. Ces paradigmes nécessitent parfois des équipements particuliers (tous non magnétiques afin de pouvoir être placés dans la salle de l'imageur) : vidéo projecteur adapté et miroir réfléchissant pour présenter au patient des stimuli sur un écran placé à ses pieds au bout du tunnel, joystick relié à un ordinateur pour enregistrer les réponses du sujet, casque spécial avec écouteurs en cas de stimuli auditifs, etc... Dans tous les cas, on veille à éviter les mouvements de la tête du patient, ce qui oblige même à tester le langage de façon silencieuse, afin d'éviter les mouvements de la face.

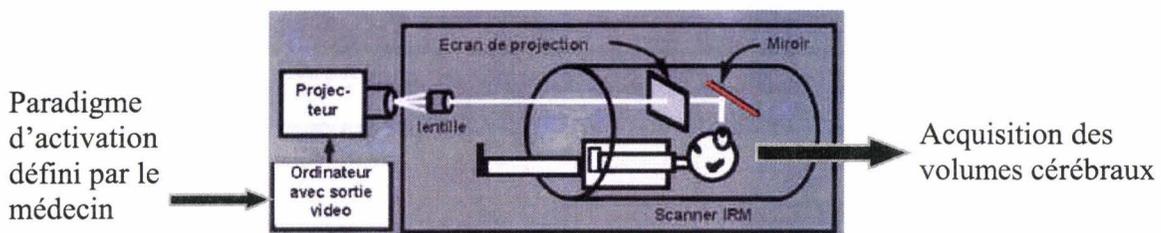


Figure 1. 28 : Déroulement d'un examen d'IRMf

## 1.6 Conclusion

La résolution spatiale, temporelle et le degré d'invasivité fournissent une comparaison entre les diverses techniques d'investigation de l'activité cérébrale. Dans ce contexte, l'IRMf tient une place privilégiée en terme de compromis entre résolutions spatiale et temporelle. De plus, elle se présente comme une technique totalement non invasive à part quelques restrictions sur les porteurs d'implants métalliques ou de pacemakers. Elle permet ainsi la reproductibilité des examens. Cependant, elle ne pourrait se substituer aux techniques à haute résolution temporelle telles que la MEG ou l'EEG pour l'étude des phénomènes synaptiques.

L'étude des phénomènes neurophysiologiques ne pouvant être observée par chaque technique, prise individuellement, avec la même précision à l'échelle temporelle et spatiale, l'avenir semble se diriger vers une fusion de toutes ces modalités en tirant profit des avantages de chacune. L'IRMf semble, dans cette optique, être capable de répondre à plusieurs questions pour permettre une meilleure compréhension du fonctionnement cérébral.

De part le caractère impropre des données acquises lors d'un examen d'IRMf, il est nécessaire voire primordial de réaliser des phases de prétraitements afin de rendre ces données exploitables. Ces prétraitements font le sujet du chapitre suivant. Une fois effectués, les données peuvent être soumises aux diverses méthodes de traitement existantes (Chapitre 3).

# Chapitre 2 Les Prétraitements

## 2.1 Introduction

Pendant un examen d'IRM fonctionnel d'activation cérébrale, nous effectuons l'acquisition d'une grande quantité de données comprenant N volumes cérébraux et un volume anatomique. Ces données ne sont pas directement utilisables et de nombreux prétraitements sont nécessaires. Le diagramme de la figure 2.1 présente les différents prétraitements habituellement appliqués aux données.

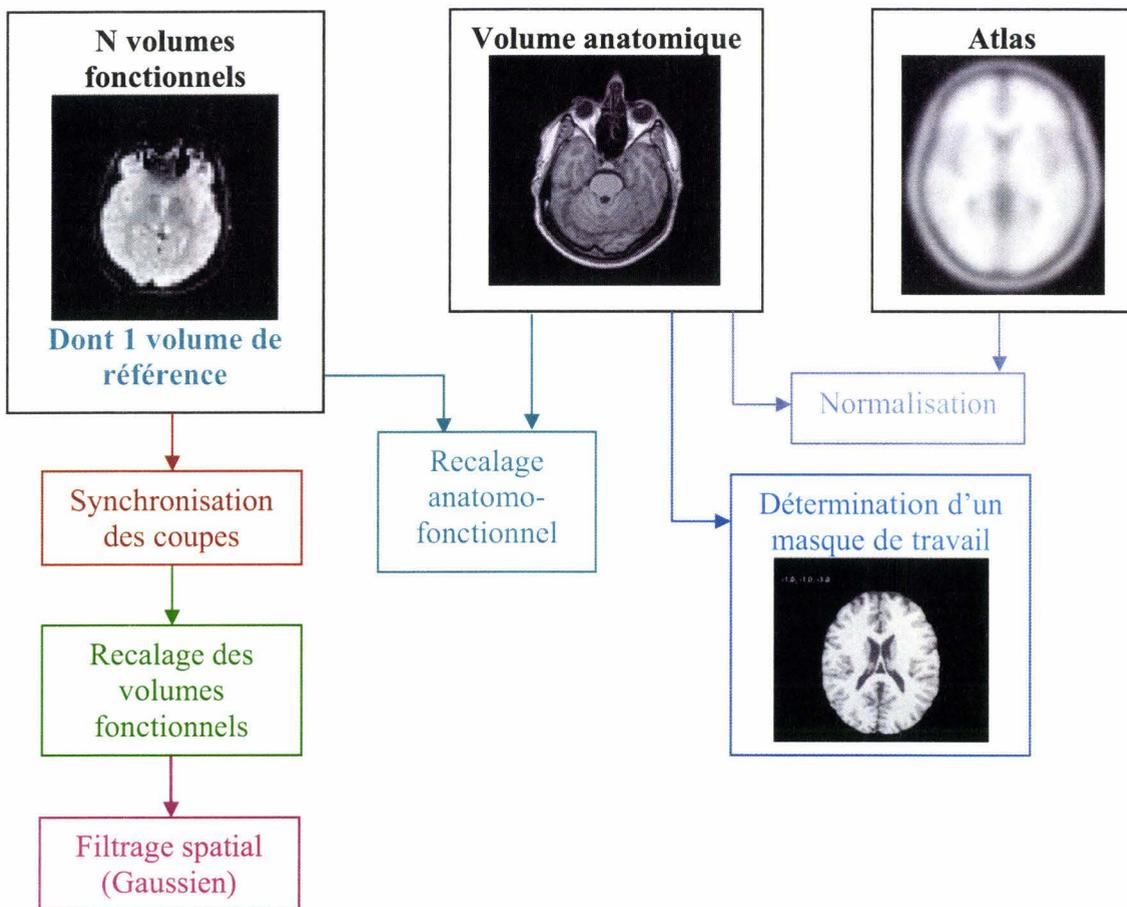


Figure 2. 1 : Diagramme des prétraitements dans le cadre d'une acquisition en mode entrelacé

Dans la suite de ce chapitre nous détaillons chacun de ces prétraitements en commençant par

présenter l'objectif recherché. Puis, suite à une revue de la littérature des travaux réalisés, nous discutons le choix d'une méthode et présentons les améliorations le cas échéant. Nous terminons par une étape de validation.

Une attention particulière est également adressée à l'ordre dans lequel les prétraitements sont effectués.

### Note

Par la suite, nous utiliserons le mot « volume » pour désigner un ensemble de coupes acquises à un instant donné sur la totalité de la zone cérébrale explorée et le mot « image » fera appel à une coupe de ce volume.

## 2.2 Correction de l'écart entre l'acquisition des coupes

### 2.2.1 Le pourquoi : Problème de l'acquisition

La séquence EPI, prédominante dans les études fonctionnelles en IRMf, réalise une acquisition 2D coupe par coupe. Ces coupes peuvent soit être acquises dans l'ordre, c'est-à-dire de la première à la dernière (1, 2, 3, ...) ou de la dernière à la première (... , 3, 2, 1), on parle alors d'acquisition en mode séquentiel respectivement ascendant ou descendant, soit être acquises en mode entrelacé auquel cas, toutes les coupes impaires sont acquises avant les coupes paires (1, 3, ..., 2, 4, ...).

On définit TA comme étant la durée d'acquisition d'un volume. Une des singularités de la séquence EPI est que  $TA=TR$  où TR est le temps de répétition de la séquence. Dans le cas d'une acquisition en mode séquentiel, l'intervalle de temps entre l'acquisition de la première et de la dernière coupe est donc égal à TR alors que pour une acquisition en mode entrelacé cet intervalle vaut  $TR/2$ .

Dans les deux cas, l'acquisition d'un volume n'est pas synchrone puisque les coupes constituant ce volume ne sont pas acquises simultanément. Il en résulte deux problèmes par rapport à une vraie acquisition 3D :

#### 2.2.1.1 Problème lié au recalage

Le premier problème est lié au recalage. En effet lors du recalage des volumes fonctionnels, on corrige les mouvements entre deux volumes en supposant qu'il n'y en ait pas eu entre l'acquisition de deux coupes d'un même volume.

Or comme nous venons de le voir, l'intervalle de temps séparant l'acquisition de deux coupes peut valoir jusqu'à TR qu'il s'agisse d'une acquisition en mode séquentiel ou entrelacé.

#### 2.2.1.2 Problème lié au décalage des réponses

Le second problème résulte du fait que l'acquisition des coupes n'étant pas synchrone, les réponses temporelles sont observées à des instants dépendant de l'ordre de l'acquisition de la coupe.

Ce problème va intervenir sous deux formes : d'une part lors de l'utilisation de l'interpolation dans le recalage fonctionnel et d'autre part lors des analyses statistiques.

**2.2.1.2.1. Lors de l'interpolation**

Dans le cadre du recalage fonctionnel, nous sommes amenés à interpoler les signaux issus de voxels voisins, ce qui engendre de nombreux problèmes notamment dans le cas du mode entrelacé.

En effet, si nous choisissons une interpolation tri linéaire, le signal en un voxel V est alors calculé à partir des signaux des huit voxels les plus proches (figure 2.2). Ces voxels appartiennent à deux coupes successives.

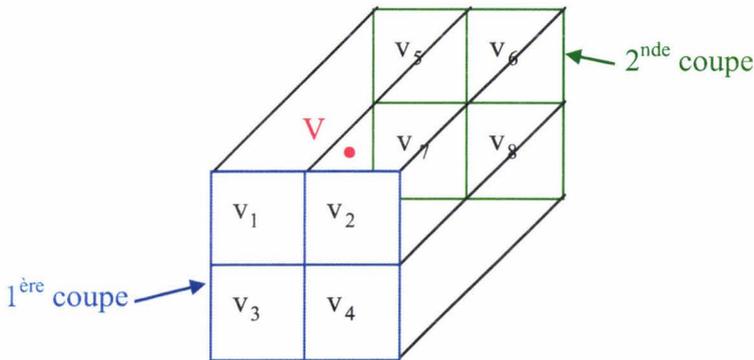


Figure 2. 2 : Interpolation tri linéaire

Dans le cas du mode séquentiel, ces deux coupes sont séparées d'un intervalle de temps  $\tau = TR/N$  où  $N$  est le nombre de coupes et dans le cas du mode entrelacé, cet intervalle vaut  $TR/2$ . Le décalage temporel du voxel interpolé est donc erroné dans les deux cas mais davantage en entrelacé. Fadili [Fadili 1999] a d'ailleurs représenté l'effet produit par ce type d'interpolation dans le cas du mode entrelacé.

Naturellement plus le voisinage considéré pour l'interpolation est étendu, plus les conséquences du décalage à l'acquisition sont importantes.

**2.2.1.2.2. Lors des analyses à venir**

Les analyses tout comme la détection du signal fonctionnel ne se font pas sur un seul voxel mais sur un ensemble de voxels et nécessitent d'écrire les données sous la forme d'un modèle. Or les modèles considérés sont généralement identiques pour toutes les coupes, nous devons donc être capables de donner les décalages temporels de tous les voxels aux mêmes instants d'acquisition.

**2.2.1.3 Remarques**

Nous venons de voir la nécessité de synchroniser les volumes de sorte à ramener les décalages de toutes les coupes sur la même origine temporelle.

Si nous ne considérons que le problème lié à l'utilisation de l'interpolation (paragraphe 2.2.1.2.1), le mode séquentiel semble fournir des résultats moins sensibles à l'ordre d'acquisition des coupes.

Cependant il est important de noter que le gradient de sélection d'une coupe agit partiellement sur les zones adjacentes, provoquant ainsi des contaminations entre coupes auxquelles le mode séquentiel est très sensible contrairement au mode entrelacé qui permet de pallier ce genre de problème. En effet, le gradient de sélection de coupe ne peut pas avoir un profil parfaitement rectangulaire. Il irradie donc la coupe d'intérêt et les coupes adjacentes.

En mode séquentiel, l'acquisition de la coupe d'intérêt est suivie par l'acquisition d'une de ses coupes adjacentes, or la magnétisation des voxels composant cette coupe n'est pas entièrement retombée à son niveau de base au moment de l'acquisition entraînant *a fortiori* une perte de signal. L'objectif du mode entrelacé est de permettre aux coupes adjacentes à la coupe d'intérêt de revenir à leur niveau de base.

Lorsqu'il s'agit de coupes jointives, le mode entrelacé est presque toujours utilisé pour éviter une contamination entre coupes.

## 2.2.2 Méthode de correction

La méthode de correction que nous proposons est la seule que nous ayons rencontrée dans la littérature, elle est également utilisée par le logiciel SPM.

### 2.2.2.1 Description de la méthode utilisée

Soit  $e(t)$  la réponse d'un voxel à un stimulus débutant à un instant donné considéré comme origine des temps. On note  $e_0(t)$  la réponse discrète de ce voxel échantillonnée aux temps  $t = n \times TR$  et  $e_k(t)$  la réponse discrète de ce même voxel échantillonné aux temps  $t = n \times TR + k\tau$  où  $\tau$  définit le décalage temporel existant entre l'acquisition de deux coupes.

Nous pouvons alors écrire :

$$e_0(t) = e(t) \times \sum_n \delta(t - n \times TR) \quad (2.1)$$

$$e_k(t) = e(t) \times \sum_n \delta(t - n \times TR - k\tau) \quad (2.2)$$

Où le sigle  $\delta$  représente l'impulsion de Dirac et  $\sum_n \delta(t - n \times TR)$  le peigne de Dirac.

Supposons maintenant que l'on ramène la réponse  $e_k(t)$  à l'origine des temps, on a :

$$e_k^*(t) = e(t + k\tau) \times \sum_n \delta(t - n \times TR) \quad (2.3)$$

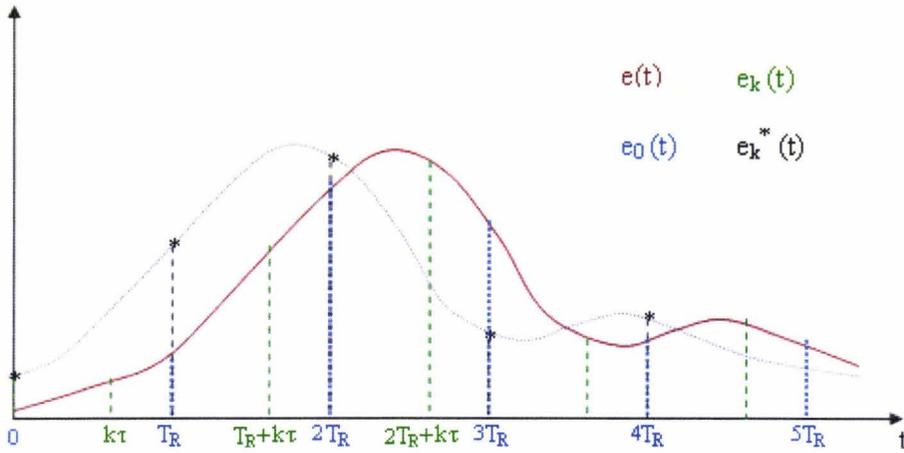


Figure 2.3 : Représentation des différents signaux.

Nous passons alors dans le domaine fréquentiel en considérant la transformée de Fourier.

Les transformées de Fourier des signaux  $e_0(t)$  et  $e_k^*(t)$  valent :

$$E_0(v) = \text{TF}(e_0(t))(v) = \text{TF}(e(t) \times \sum \delta(t - n \times TR))(v) = \text{TF}(e(t))(v) * \text{TF}(\sum \delta(t - n \times TR))(v) \\ = \text{TF}(e(t))(v) * \frac{1}{TR} \sum \delta\left(v - \frac{n}{TR}\right)$$

$$E_k^*(v) = \text{TF}(e_k^*(t))(v) = \text{TF}(e(t + k\tau) \times \sum \delta(t - n \times TR))(v) = \text{TF}(e(t + k\tau))(v) * \text{TF}(\sum \delta(t - n \times TR))(v) \\ = \left(\text{TF}(e(t))(v) \times e^{2\pi i v k \tau}\right) * \frac{1}{TR} \sum \delta\left(v - \frac{n}{TR}\right)$$

Nous obtenons donc :

$$E_0(v) = \text{TF}(e(t))(v) * \frac{1}{TR} \sum \delta\left(v - \frac{n}{TR}\right) \tag{2.4}$$

$$E_k^*(v) = \left(\text{TF}(e(t))(v) \times e^{2\pi i v k \tau}\right) * \frac{1}{TR} \sum \delta\left(v - \frac{n}{TR}\right) \tag{2.5}$$

Ainsi, la phase de la transformée de Fourier de  $e_k^*(t)$  est linéaire avec un retard de  $k\tau$  par rapport à celle de la transformée de Fourier de  $e_0(t)$ .

Il est alors trivial de synchroniser les décours en corrigeant leurs phases dans le domaine spectral puis d'inverser les transformées de Fourier corrigées.

Il est intéressant de noter que lorsque nous effectuons la transformée de Fourier inverse, les signaux récupérés peuvent être à valeurs complexes. Dans ce cas, nous ne prenons que la partie réelle du signal corrigé.

### 2.2.2.2 Résultats

Ce paragraphe a un objectif double, puisqu'il s'agit d'une part de tester la validité de l'algorithme présenté ci-dessus sur la fonction cosinus et d'autre part d'exposer les limites de cet algorithme.

Nous considérons deux cas selon que les données acquises respectent ou non le théorème de Shannon que nous rappelons brièvement.

#### 2.2.2.2.1. Théorème de Shannon

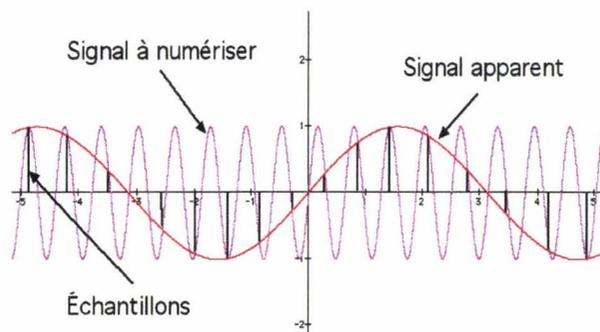
Le théorème de Shannon stipule que pour ne pas perdre d'informations lors de l'enregistrement d'un signal, il faut que la fréquence d'échantillonnage du signal soit au moins égale au double de la fréquence maximale du signal analogique.

$$v_e \geq 2v_{\max} \tag{2.6}$$

En inversant les membres de cette équation, on obtient l'équation équivalente :

$$T_e \leq 0.5 T_{\min} \tag{2.7}$$

En clair, si l'on ne veut pas perdre d'informations durant l'enregistrement d'un signal, il faut que la distance entre deux échantillons soit inférieure à la demi-période minimale du signal analogique.



**Figure 2. 4 : Exemple de non respect du théorème de Shannon : Le signal enregistré (en rouge) ne permet pas de récupérer le signal analogique**

#### 2.2.2.2.2. Cas du respect du théorème de Shannon

Considérons le signal  $f(t) = \cos(t/x) + 10$  représenté par la courbe magenta sur les deux graphes (a) et (b) de la figure (2.5). Le paramètre  $x$  est choisi de façon à ce que le signal ait une période de 10 secondes.

En échantillonnant ce signal toutes les 3 secondes, nous obtenons  $f_0(t) = f(t) \times \sum_n \delta(t - 3n)$  représenté en rouge sur les graphes (a) et (b) de la figure 2.5.

La condition du théorème de Shannon exprimée à l'équation (2.7) est donc vérifiée puisque  $T_e (= 3) \leq 0.5 T_{\min} (= 5)$ .

Nous échantillonnons de nouveau  $f(t)$  toutes les 3 secondes mais en décalant de 2 secondes les instants d'échantillonnage de sorte à obtenir le signal  $f_2(t) = f(t) \times \sum_n \delta(t - 3n - 2)$  schématisé en bleu sur le graphe (a) de la figure 2.5.

L'algorithme de correction est ensuite appliqué à  $f_2(t)$ , le résultat obtenu  $f_2^C(t)$  est affiché en bleu sur le graphe (b) de la figure 2.5.

Nous remarquons sur la partie centrale du graphe (b) que le signal corrigé  $f_2^C(t)$  se superpose parfaitement au signal  $f_0(t)$  que l'on souhaitait récupérer. En ce qui concerne les bords du graphe, nous voyons apparaître d'éventuels problèmes d'effets de bord « shifting forward ».

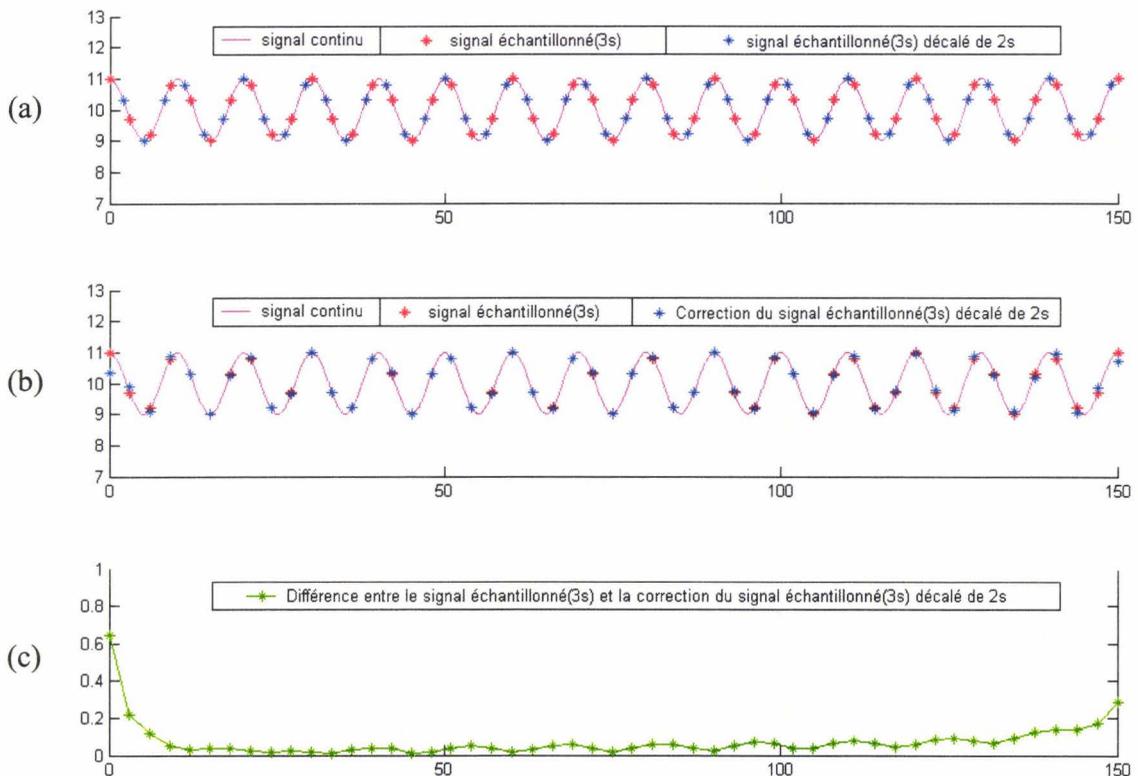


Figure 2.5 : Représentation des différents signaux

2.2.2.2.3. Période du signal inférieure à la période d'échantillonnage

Nous considérons de nouveau le signal  $f(t) = \cos(t/x) + 10$  représenté par la courbe magenta sur les deux graphes (a) et (b) de la figure 2.6. Le paramètre  $x$  est, cette fois-ci, choisi de sorte à ce que le signal ait une période de 5 secondes.

En appliquant la même démarche qu'au paragraphe précédent, nous obtenons les signaux  $f_0(t)$  et  $f_2(t)$ .

La condition du théorème de Shannon exprimée à l'équation (2.7) n'est pas vérifiée ici puisque  $T_e (= 3) \geq 0.5 T_{\min} (= 2.5)$ .

Nous appliquons l'algorithme de correction à  $f_2(t)$ , le résultat obtenu  $f_2^C(t)$  est affiché en bleu sur le graphe (b) de la figure 2.6.

Contrairement au cas précédent, quelque soit la partie du graphe que l'on considère, le signal corrigé  $f_2^C(t)$  ne correspond pas au signal  $f_0(t)$  que l'on souhaitait récupérer. Ceci est une des conséquences du non respect du théorème de Shannon.

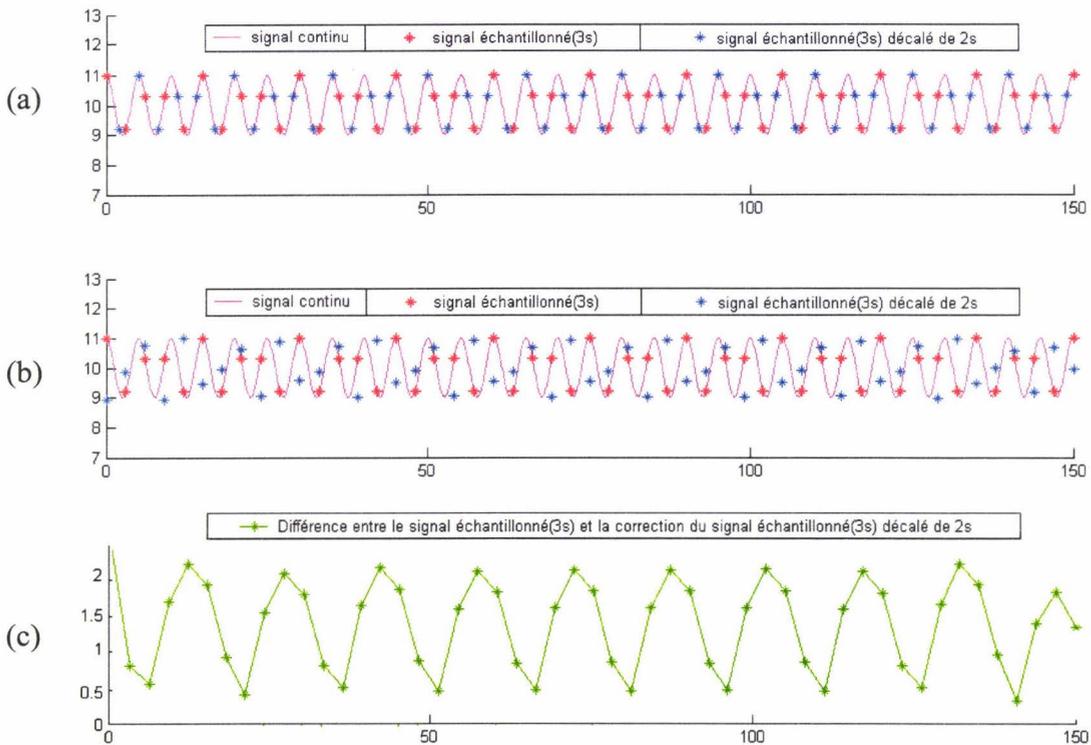


Figure 2. 6 : Représentation des différents signaux

### 2.2.2.3 Discussions

Comme nous pouvons le constater, la correction donne des résultats satisfaisants dans le cas où le théorème de Shannon est vérifié. Ces résultats bien que convenables présentent cependant quelques artefacts liés aux problèmes d'effets de bord. Afin de ne pas fausser nos

futures analyses par l'application de cette correction, il serait donc judicieux de supprimer les deux premiers et les deux derniers volumes. Dans le didacticiel du logiciel SPM, on nous conseille d'ailleurs de supprimer les 2 derniers volumes. Nous avons pour notre part choisi de conserver l'ensemble des volumes.

Cette méthode a d'autres limites. En effet, nous pouvons remarquer que lorsque le théorème de Shannon n'est pas vérifié, le signal corrigé ne correspond pas au signal que l'on souhaite récupérer (figure 2.6). Or le signal enregistré en IRMf par effet BOLD résulte de la superposition de signaux provenant de diverses sources. Il est donc fortement probable qu'au moins un de ces signaux ne vérifie pas le théorème de Shannon. Le signal de la pulsation cardiaque semble être un bon exemple puisqu'il présente généralement une période allant de 0,75 secondes (80 pulsations/minute) à 1s (60 pulsations/minute) alors que la période d'échantillonnage que nous utilisons est de 3 secondes. L'équation (2.7) n'est donc pas vérifiée et le signal récupéré est faussé.

On peut donc se poser des questions quant à la pertinence de cet algorithme, en effet son application ne peut-elle pas créer plus d'artefacts qu'elle n'en corrige ? Nous n'avons pas approfondi davantage cette discussion, ceci pourra faire l'objet d'une étude ultérieure.

Malgré les questions que nous nous posons sur la pertinence de cet algorithme, nous avons estimé nécessaire de l'appliquer. En effet, nos données sont acquises en mode entrelacé, le décalage observé entre deux coupes adjacentes est donc égal à  $TR/2$ , ce qui n'est pas négligeable devant la constante de temps des phénomènes mesurés (autour de 5s). L'absence de correction aurait des conséquences catastrophiques sur la suite des calculs.

Par comparaison, la plupart des logiciels utilisés en routine clinique ou en recherche cognitive tels que SPM ou BrainVoyager utilisent la même méthode de correction. Les autres logiciels que nous avons rencontrés, notamment ceux proposés par les constructeurs, n'appliquent aucune correction.

## 2.3 Le recalage

### 2.3.1 Objectif

Le recalage est d'une manière générale le calcul d'une transformation permettant de mettre en correspondance deux ensembles de données. Il a été le sujet de nombreuses études ces dernières années et d'excellents états de l'art existent dans la littérature [Brown 1992b], [Van Den Elsen 1993], [Maintz 1998], [Lester 1999], [Janin 2001].

Le recalage trouve son application en IRMf sous trois volets :

- Correction des mouvements : recalage fonctionnel / fonctionnel
- Fusion des données anatomiques et fonctionnelles
- Normalisation

Avant d'introduire les méthodes retenues, nous synthétisons ce qui apparaît être les grandes lignes permettant de classer les algorithmes de recalage.

## 2.3.2 Les algorithmes de recalage

### 2.3.2.1 Classification

La détermination d'une transformation de recalage nécessite de définir un ensemble de paramètres. Il existe principalement trois grands types de paramètres appartenant aux domaines suivants : Espace de recherche, Espace des caractéristiques, Type d'optimisation.

#### 2.3.2.1.1. Espace de recherche

Le premier critère auquel il faut prêter attention lors de la conception d'une méthode de recalage de deux ensembles est la définition de l'espace de recherche. Il permet de déterminer le type de transformation à utiliser lors de la mise en correspondance des deux ensembles.

Différentes transformations se trouvent dans la littérature. Chaque auteur, où presque, propose une méthode particulière qui répond à la spécificité de son cahier des charges. Néanmoins, on peut classer les transformations suivant deux grandes classes :

##### 2.3.2.1.1.1. Transformation rigide

La transformation rigide est composée uniquement de trois rotations suivant les trois directions de l'espace  $(\theta_x, \theta_y, \theta_z)$  et d'une translation  $(t_x, t_y, t_z)$ , elle fait donc intervenir 6 paramètres au total.

Elle s'écrit :

$$\begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{y} \\ \tilde{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\theta_x) & \sin(\theta_x) \\ 0 & -\sin(\theta_x) & \cos(\theta_x) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_y) & 0 & \cos(\theta_y) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\theta_y) & 0 & \cos(\theta_y) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_z) & \sin(\theta_z) & 0 \\ -\sin(\theta_z) & \cos(\theta_z) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

L'application d'une transformation rigide permet d'aligner les objets imagés l'un par rapport à l'autre mais ne permet ni de compenser les non linéarités introduites par les imageurs ni de prendre en compte les élasticités des objets. C'est pourquoi d'autres transformations peuvent être utilisées.

##### 2.3.2.1.1.2. Transformation non rigide

Appelée également « élastique » ou « déformable », cette transformation déforme l'image de manière non linéaire. Les paramètres à estimer sont donc plus nombreux que pour une transformation rigide mais offrent en contrepartie plus de degrés de liberté.

- Méthode globale ou affine

Dans ce paragraphe, nous ne traitons que le cas de la transformation affine à 9 paramètres. Egalement appelée transformation linéaire, cette transformation nécessite en plus des 6

paramètres de rotation et de translation  $(t_x, t_y, t_z, \theta_x, \theta_y, \theta_z)$ , trois autres paramètres pour les changements d'échelle suivant chacun des 3 axes de l'espace :  $(s_x, s_y, s_z)$ . Il est à noter que les changements d'échelle ne sont généralement pas isotropes.

Elle s'écrit :

$$\begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{y} \\ \tilde{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} s_x & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 \\ 0 & 0 & s_z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\theta_x) & \sin(\theta_x) \\ 0 & -\sin(\theta_x) & \cos(\theta_x) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_y) & 0 & \cos(\theta_y) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\theta_y) & 0 & \cos(\theta_y) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_z) & \sin(\theta_z) & 0 \\ -\sin(\theta_z) & \cos(\theta_z) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

Cependant, tout comme la transformation rigide, cette transformation ne prend en compte ni les non linéarités ni les élasticités.

- Méthodes locales

Ces méthodes sont utilisées pour corriger les déformations locales entre deux séries d'images, inter ou intra individus. Elles interviennent lorsque les transformations rigides et affines deviennent insuffisantes pour corriger les inégalités entre individus, ou lorsque des lésions altèrent l'anatomie des personnes.

On distingue différents types de modèles :

- Modèles élastiques

Ces modèles ont été introduits par [Broit 1981], [Bajcsy 1982] et [Bajcsy 1983] en exploitant les propriétés élastiques des matériaux. La fonction de coût utilisée inclut une fonction d'élasticité satisfaisant l'équation de Navier.

$$\mu \nabla^2 u + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla u) + b = 0 \quad (2.10)$$

Où  $\mu$  et  $\lambda$  sont les constantes d'élasticité de Lamé,  $b$  représente les forces externes subies par le matériau (ici le volume), et  $u$  est le champ de déformations recherché. Nous rappelons que  $\nabla$  et  $\nabla^2$  sont respectivement les opérateurs de gradient et de Laplace. Les auteurs appliquent cette théorie en imagerie en supposant que les volumes (ou leurs contenus) sont élastiques. Le champ de déformation est conçu par l'introduction de forces externes (terme  $b$ ), qui guident les déformations, et par des forces internes, qui garantissent les contraintes de lissage.

- Modèles des Estimateurs robustes

Il s'agit de modèles inspirés de l'analyse de données. Le but est de rechercher les meilleurs

paramètres d'un modèle à partir d'un nombre important de données observées. L'estimateur des paramètres le plus classique s'obtient par une minimisation aux moindres carrés des résidus, cependant un tel estimateur n'est optimal que si les erreurs résiduelles sont gaussiennes et indépendamment distribuées sur le support du modèle. En analyse de mouvement, la distribution exacte des données étant inconnue, on utilisera de préférence des estimateurs robustes [Nikou 1999] et [Hellier 2000]. Les estimateurs dits robustes fournissent les meilleurs paramètres du modèle. Ils prennent en compte les points aberrants en les pénalisant via une pondération par une fonction d'influence.

- Modèles fluides

Ces modèles sont apparus pour corriger et améliorer les modèles élastiques. Christensen et *al.* [Christensen 1998], [Christensen 1999] propose d'utiliser un modèle déformable issu de la mécanique des fluides pour estimer la transformation spatiale. Ces approches ne recherchent plus les champs de déformations, mais plutôt les champs vitesses des fluides en mouvement. Cette théorie s'appuie sur le modèle d'équation modifiée de Navier-Stokes :

$$\mu \nabla^2 \vec{v} + (\lambda + \mu) \vec{\nabla} (\vec{\nabla}^T \cdot \vec{v}) + \vec{b}(\vec{u}) = 0 \quad (2.11)$$

En substituant le champ de déformation  $u$  par le champ de vitesse  $v$  dans l'équation précédente, on retrouve l'équation du modèle élastique. Par contre cette approche est plus générale que la précédente, car elle accepte de plus larges déformations, et préserve la topologie en imposant au Jacobien de la transformation de ne pas changer de signe.

- Modèles basés sur le flot optique

Toujours dans une logique de recherche des composantes du mouvement, les recherches se sont orientées vers la modélisation des vecteurs vitesses des voxels du volume à déformer. Cette catégorie de méthodes porte le nom de flot optique (Optical flow). Cette approche d'analyse du mouvement n'a pas été initialement conçue pour l'image. En effet, au départ elle fut utilisée en météorologie pour suivre les déplacements des nuages [Leese 1971] puis en robotique [Horn 1981], ensuite pour le suivi du mouvement cardiaque [Mailloux 1989], [Herlin 1992] et enfin pour mettre en correspondance des volumes cérébraux [Hellier 2000]. Plusieurs études ont été consacrées à la détermination des modèles les plus adaptés. Les méthodes généralement utilisées pour modéliser le mouvement reposent sur l'hypothèse de conservation de l'intensité lumineuse. Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée mais dans le cadre d'une estimation de faibles déplacements comme les mouvements du corps humain, l'hypothèse peut être considérée valable.

- Méthode par l'Algorithme des démons

Une autre approche très intéressante a été proposée par Thirion et *al.* [Thirion 1996], [Thirion 1998], qui ont par ailleurs surnommé cette méthode « l'Algorithme des démons » par analogie au concept thermodynamique des démons de Maxwell. Le principe est de placer en chaque point de l'image une force qui déforme un objet modèle sur un objet cible. Le calcul des vecteurs déformations est assez rapide, par rapport aux calculs basés sur les modèles élastiques ou fluides. Cet avantage rend ces méthodes très attractives et de nombreux auteurs ont proposé des adaptations de l'algorithme [Bricault 1998], [Guimond 1999], [Roche 2000], [Pennec 2003].

o Modèles basés sur l'utilisation des fonctions de base

Ce type de modèles définit les déformations au moyen de combinaisons linéaires de fonctions de base. Ainsi la transformation du point  $(x, y, z)$  amène au point  $(x', y', z')$  au moyen de la relation suivante :

$$\begin{aligned} x' &= x + \sum_{j=1}^{N_x} t_{n,x} b_{n,x}(P) \\ y' &= y + \sum_{j=1}^{N_y} t_{n,y} b_{n,y}(P) \\ z' &= z + \sum_{j=1}^{N_z} t_{n,z} b_{n,z}(P) \end{aligned} \quad (2.12)$$

Où  $\{t_{n,x}, t_{n,y}, t_{n,z}\}$  sont les paramètres à estimer,  $\{N_x, N_y, N_z\}$  correspondent aux nombres de fonctions de base et les  $\{b_{n,x}, b_{n,y}, b_{n,z}\}$  sont les fonctions de base. Le but est alors d'estimer les paramètres  $\{t_{n,x}, t_{n,y}, t_{n,z}\}$ , ceci est réalisé au moyen du gradient conjugué ou de l'une de ses variantes. L'intérêt de telles méthodes est le nombre restreint de paramètres à estimer par rapport à d'autres méthodes comme le flot optique. Cependant, il reste à choisir l'ensemble des fonctions de base qui seront utilisées. Ashburner et *al.* [Ashburner 1999] se sont orientés vers les fonctions de transformées en cosinus discrète alors que dans [Rueckert 1998], les auteurs ont choisi des B-Splines.

### 2.3.2.1.2. Espace des caractéristiques

Afin de pouvoir recaler deux ensembles de données, il faut avant tout, être capable de les comparer. Il est donc nécessaire de définir une manière d'effectuer cette comparaison. Il existe différents critères de comparaison :

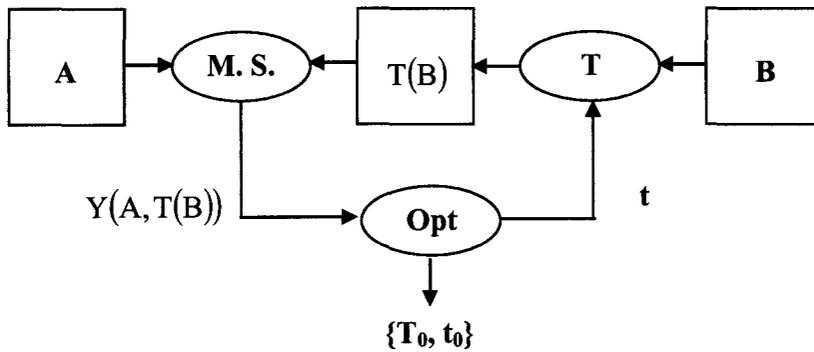
- Approches géométriques

Les méthodes géométriques s'appuient sur la comparaison de primitives qui ont été extraites des volumes à recaler. Ces primitives peuvent être extrinsèques comme le cadre stéréotaxique, les marqueurs ... ou intrinsèques auquel cas elles font appel directement au contenu du volume. Les primitives intrinsèques peuvent être anatomiques ou non. Dans ce dernier cas, elles peuvent correspondre à de simples points, lignes, contours, surfaces... Une fois les primitives définies, l'algorithme recherche la transformation qui minimise la distance entre elles dans les deux volumes. Les méthodes rencontrées se basent généralement sur les méthodes de régression linéaire ou les moindres carrés.

- Méthodes iconiques

Les méthodes iconiques regroupent toutes les méthodes qui exploitent directement l'intégralité de l'information contenue dans les volumes. Les intensités de gris sont comparées à travers des mesures de similarité. Le recalage est effectué en transformant de manière itérative un volume et en mesurant le degré de similarité entre les voxels géométriquement

correspondants entre les deux volumes.



**Figure 2. 7 : Recalage iconique. L'algorithme recherche les paramètres optimaux  $t_0$  de la transformation  $T_0$ , par un algorithme d'optimisation Opt, pour recaler les deux volumes A et B. Le volume issu de la transformation à chaque étape T (B) est comparé à A par une mesure de similarité M.S**

La notion de similarité est une notion assez délicate à définir. Il n'existe en effet pas de critère absolu de similarité et de nombreux fonctions de similarité ont été utilisées : corrélation entre les deux volumes, comptage des changements de signe, minimisation de la variance des rapports d'intensité... Cependant les critères basés sur une relation de dépendance statistique entre les deux volumes à recaler paraissent être les plus intéressants, c'est pourquoi nous nous intéressons ici aux deux mesures de similarité que sont l'information mutuelle et le rapport de corrélation. Ces mesures font intervenir la notion de contribution conjointe d'intensité plus connue sous le nom d'histogramme conjoint. Elles sont basées sur le fait que lorsque deux volumes ne sont pas recalés, leur histogramme 3D est dispersé. Nous allons donc commencer par présenter le concept d'histogramme conjoint.

○ Histogramme conjoint

Soient deux volumes A et B que l'on désire recaler ; ces volumes sont définis sur des grilles d'échantillonnage dont les coordonnées représentent les positions des voxels de A et de B, respectivement, dans le repère imageur. On note  $\Omega_A \subset \mathfrak{R}^3$  et  $\Omega_B \subset \mathfrak{R}^3$  les grilles de A et B respectivement. On va considérer que A est le volume référence et B le volume flottant.

Considérons maintenant les variables aléatoires suivantes :

$$E_A : \Omega_A \rightarrow \mathfrak{R} \quad \text{et} \quad E_B : \Omega_B \rightarrow \mathfrak{R} \quad (2.13)$$

La variable aléatoire  $E_A$  (resp.  $E_B$ ) associée à chaque position 3D de la grille  $\Omega_A$  (resp.  $\Omega_B$ ) a une valeur dans  $\mathfrak{R}$ . Dans le cadre du recalage, cette valeur correspond à la valeur en niveau de gris du voxel se situant à la position 3D considérée.

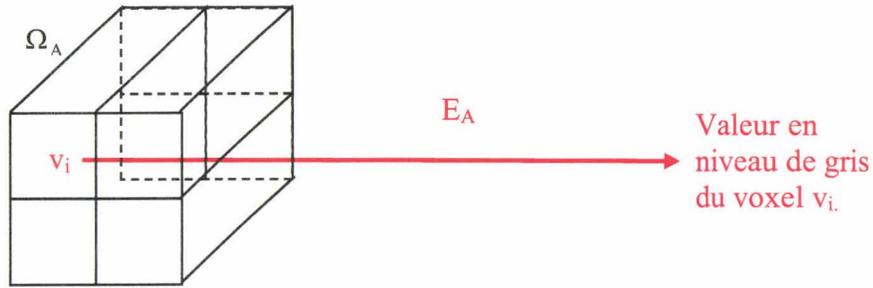


Figure 2. 8 : Variable aléatoire  $E_A$  utilisée lors du recalage

La valeur en niveau de gris de chaque voxel de A (resp. B) est donc une réalisation de la variable aléatoire  $E_A$  (resp.  $E_B$ ). Si l'on note  $N_A = \text{card}(\Omega_A)$  le nombre de voxels du volume A et  $N_B = \text{card}(\Omega_B)$  celui du volume B, on en déduit que l'on a donc  $N_A$  réalisations de la variable  $E_A$  et  $N_B$  de  $E_B$ .

Soient  $i_A$  un certain niveau de gris du volume A, et  $i_B$  un certain niveau de gris du volume B, l'histogramme conjoint normalisé de (A, B) est alors défini par :

$$h(i_A, i_B) = \frac{\text{card} \{k = 1 \dots N_B; E_A(k) = i_A \text{ et } E_B(k) = i_B\}}{N_B} \quad (2.14)$$

En d'autres termes, l'histogramme conjoint représente le nombre de voxels ayant un niveau de gris égal à  $i_A$  dans le volume A et  $i_B$  dans le volume B.

Toutefois afin de pouvoir faire correspondre les deux grilles de voxels, il est généralement nécessaire de définir une transformation spatiale T qui associe à chaque voxel du volume A, un voxel du volume B, l'histogramme conjoint normalisé de (A, T(B)) est alors défini par :

$$h(i_A, i_B) = \frac{\text{card} \{k = 1 \dots N_B; E_A(k) = i_A \text{ et } E_B(T(k)) = i_B\}}{N_B} \quad (2.15)$$

Les voxels des deux volumes sont supposés prendre leurs valeurs dans une même échelle de niveaux de gris. Dans la pratique, il conviendra donc de trouver une méthode permettant d'aligner les échelles de niveaux de gris si elles ne correspondent pas. Ce pourra notamment être le cas lorsque les deux volumes seront issus de modalités d'acquisition différentes.

○ Estimation des probabilités

A partir de l'histogramme conjoint, on pourra estimer toutes les probabilités nécessaires pour le calcul de l'information mutuelle et du rapport de corrélation. Nous n'allons pas rentrer dans les détails mais donner quelques directions possibles pour réaliser ces estimations :

- Fenêtrage de Parzen [Viola 1995].

- Normalisation de l'histogramme conjoint [Maes 1997].

○ Interpolation

L'application de la transformation  $T$  sur le volume  $B$  ne garantit pas que les points de  $T(B)$  coïncideront exactement sur des points de  $A$ , car de façon générale, un nœud de la grille du volume transformé  $T(B)$  se trouvera entre quatre nœuds du volume de référence  $A$  ; d'où la nécessité de l'interpolation.

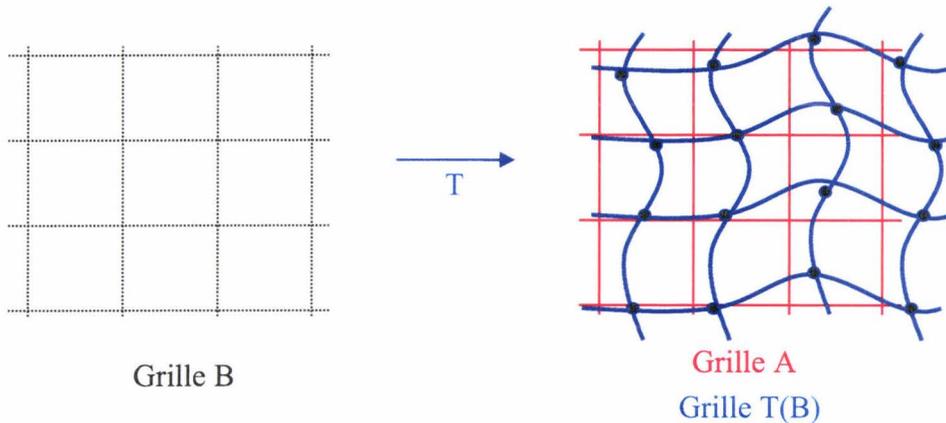


Figure 2. 9 : Nécessité de l'interpolation lors du recalage.

Différentes méthodes d'interpolation sont alors possibles :

- La méthode du plus proche voisin (Cette méthode affecte au voxel la valeur d'intensité du voxel existant le plus proche).
- L'interpolation trilineaire (Cette méthode détermine le niveau de gris du point transformé en calculant une moyenne pondérée des niveaux de gris des voisins de ce point)

La notion d'histogramme conjoint est utilisée dans les définitions des mesures de similarité que sont l'information mutuelle et le rapport de corrélation. Ces deux dernières permettent de quantifier le degré de ressemblance entre deux ensembles de données, ici : deux volumes.

○ Information mutuelle

On peut exprimer la quantité d'information d'un volume  $A$  par l'entropie de Shannon  $H(A)$  définie par :

$$H(A) = - \sum_A p_A(a) \log p_A(a) \tag{2.16}$$

Où  $p_A(a)$  est la probabilité qu'un voxel du volume  $A$  prenne la valeur  $a$ .

L'information commune de deux volumes  $A$  et  $B$  peut être exprimée par l'entropie conjointe

$H(A, B)$  donnée par :

$$H(A, B) = - \sum_a \sum_b p_{AB}(a, b) \log p_{AB}(a, b) \quad (2.17)$$

Où  $p_{ab}(a, b)$  est la probabilité qu'un voxel ait respectivement la valeur  $a$  dans le volume  $A$  et  $b$  dans le volume  $B$ . C'est ici qu'intervient la notion d'histogramme conjoint, puisque c'est à partir de celui-ci que nous pourrions estimer les probabilités  $p_{ab}(a, b)$ .

D'après la théorie de l'information, le degré de dépendance ou la quantité d'information commune entre deux volumes (ou deux variables en général) est donnée par leur information mutuelle  $I(A, B)$  [Applebaum 1996] :

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (2.18)$$

Ou encore :

$$I(A, B) = \sum_{A, B} p_{AB}(a, b) * \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) * p_B(b)} \quad (2.19)$$

En associant les intensités du volume  $A$  et du volume transformé  $T(B)$  et après maximisation de l'information mutuelle  $I(A, T(B))$ , les volumes  $A$  et  $B$  seront alignées [Viola 1995], [Maes 1997]. Il a été prouvé que l'information mutuelle normalisée  $I_n(A, B)$  est plus robuste que l'information mutuelle [Studholme 1998]. Elle a pour écriture :

$$I_n(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)} \quad (2.20)$$

○ Rapport de corrélation

L'information mutuelle est une mesure de similarité très générale dans la mesure où elle ne fait pas d'hypothèse sur la dépendance entre les images. Roche et al. [Roche 1998], [Roche 2000] ont proposé une autre mesure dénommée "rapport de corrélation", basée cette fois-ci sur une hypothèse de relation de dépendance fonctionnelle entre les volumes à recalcr. Cette mesure est non linéaire comme l'information mutuelle. Il est à noter que l'hypothèse de dépendance fonctionnelle peut être suffisante dans le cas d'un recalage monomodal puisque dans ce cas, les intensités des deux objets à recalcr sont par hypothèse reliées entre elles. Par contre, cette hypothèse n'a plus aucune raison d'être lors d'un recalage multimodal, la nature de la liaison entre les variables étant alors inconnue et une relation linéaire souvent trop restrictive.

Le rapport de corrélation de deux images  $A$  et  $B$  est défini par la relation :

$$\text{RdC}(A, B) = 1 - \frac{\text{Var}[B - E(B|A)]}{\text{Var}(B)} \quad (2.21)$$

Où : Var indique la variance, E l'espérance et  $E(\cdot | \cdot)$  une espérance conditionnelle.

C'est ici qu'intervient la notion d'histogramme conjoint, puisque c'est à partir de celui-ci que nous pourrions calculer l'espérance conditionnelle  $E(B|A)$ . Le rapport de corrélation prend ses valeurs entre 0 et 1 ; ce qui nous permet donc d'apprécier le résultat obtenu après le recalage alors que ce n'est pas le cas avec l'information mutuelle.

### ***2.3.2.1.3. Optimisation***

Une fois l'espace des caractéristiques et le type de transformation définis, il reste à estimer les paramètres de cette dernière. Généralement, le problème nécessite le recours à des méthodes itératives pour approcher la solution. Différents algorithmes d'optimisation sont utilisés pour le calcul de la transformation optimale : méthodes sans calcul du gradient comme le Simplex et Powell ou les méthodes basées sur le gradient comme : la descente du gradient, gradient conjugués et méthode de Levenberg-Marquardt. D'autres algorithmes plus spécifiques ont fait leurs preuves notamment dans le recalage des primitives comme l'ICP. Toutes ces méthodes approchent la solution dans un schéma itératif.

## **2.3.3 Adaptation à l'IRM fonctionnelle d'activation cérébrale**

### **2.3.3.1 Correction des mouvements : Recalage fonctionnel / fonctionnel**

#### ***2.3.3.1.1. Le Pourquoi***

Une acquisition d'IRM fonctionnelle pouvant durer plusieurs minutes, les artéfacts dus aux mouvements de la tête du patient sont inévitables.

L'objectif du recalage fonctionnel / fonctionnel est de corriger ces mouvements. Le risque en n'appliquant pas cette correction est de faire apparaître des faux positifs, c'est-à-dire des voxels qui sont considérés comme activés après seuillage alors qu'ils ne le sont pas en réalité.

#### ***2.3.3.1.2. Le comment***

Au début de cette étape, un des volumes fonctionnels est défini comme volume de référence. Il s'agit généralement du 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> de sorte à laisser au signal le temps de se stabiliser. Il nous faut alors recalibrer l'ensemble des autres volumes fonctionnels sur cette référence. Les volumes provenant d'un même patient, un recalage rigide apparaît suffisant. De plus, les distributions en niveau de gris des volumes fonctionnels étant identiques, le rapport de corrélation semble être le plus approprié.

#### ***2.3.3.1.3. Vérification et validation***

Nous présentons sur la figure suivante (figure 2.10) les paramètres obtenus pour le recalage des volumes fonctionnels acquis lors d'un examen réalisé sur un patient.

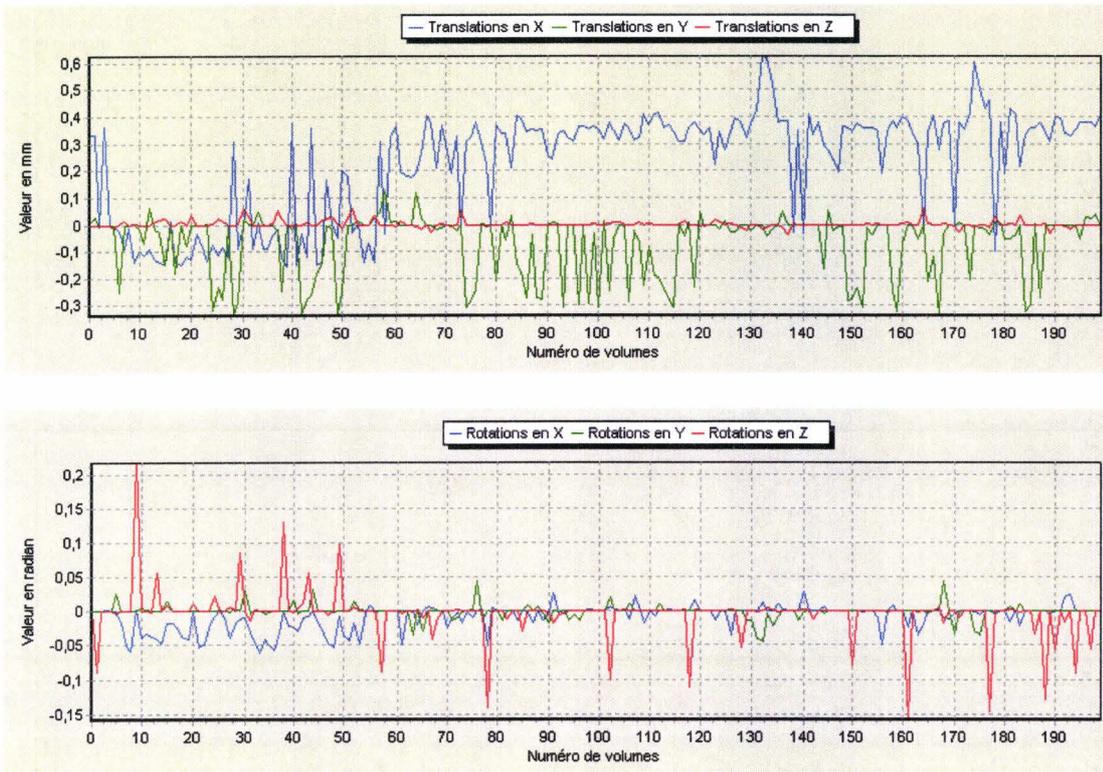


Figure 2. 10 : Valeurs des paramètres du recalage rigide appliqué sur 200 volumes fonctionnels

**Note**

Dans certains cas, il n'y a pratiquement pas de mouvements entre volumes, les rapports de corrélations sont alors très proches de 1 (0.98).

**2.3.3.2 Fusion anatomo-fonctionnel**

**2.3.3.2.1. Le but**

La fusion de données anatomo-fonctionnelle est l'étape ultime de la localisation de l'activité cérébrale. Elle permet la mise en correspondance et la visualisation des résultats et leur interprétation.

**2.3.3.2.2. Réalisation**

Il est inutile de chercher à recalcr tous les volumes fonctionnels sur le volume anatomique, ceci entraînerait une dépense en temps inutile. Il suffit, en fait, de recalcr uniquement le volume fonctionnel de référence défini précédemment.

Le rapprochement entre les données anatomiques et les données fonctionnelles n'est pas automatique, en raison de la différence de séquence IRM utilisée et de la différence des formats utilisés. En effet, les volumes anatomiques acquis sont représentés par des pavés de données de taille 256×256×65, alors que les volumes fonctionnels sont représentés par des pavés de taille 64×64×30. Les échelles utilisées sont donc différentes et un recalcr rigide n'est pas toujours adapté. Nous utilisons donc un recalcr non rigide. Reste à savoir si nous adoptons une méthode locale ou globale. De par la nature intra patient du recalcr considéré,

un recalage non rigide local n'apparaît pas nécessaire. La transformation choisie est donc la transformation non rigide globale également appelée affine.

Il nous reste à choisir le critère de comparaison à utiliser. Les séquences utilisées pour les acquisitions ne sont pas pondérées de la même façon puisque le volume anatomique est pondéré  $T_1$  alors que les volumes fonctionnels sont pondérés  $T_2^*$ . On peut dès lors remarquer que les distributions en niveau de gris de ces volumes ne sont pas identiques, l'information mutuelle apparaît donc plus appropriée.

### 2.3.3.2.3. Vérification et validation

Nous avons constaté une augmentation de l'information mutuelle bien que généralement assez faible (de l'ordre de 1%). Cette faible augmentation résulte essentiellement du fait que, dans notre cas, les champs de vue (FOV : Field Of View) des volumes anatomique et fonctionnel sont les mêmes. De plus fortes augmentations sont observées lorsque ces FOV ne sont pas en adéquation. Elle est également due à un bon maintien de la tête des patients rendu possible par l'utilisation d'un casque et d'un dispositif de contention appropriés fournis par le constructeur.

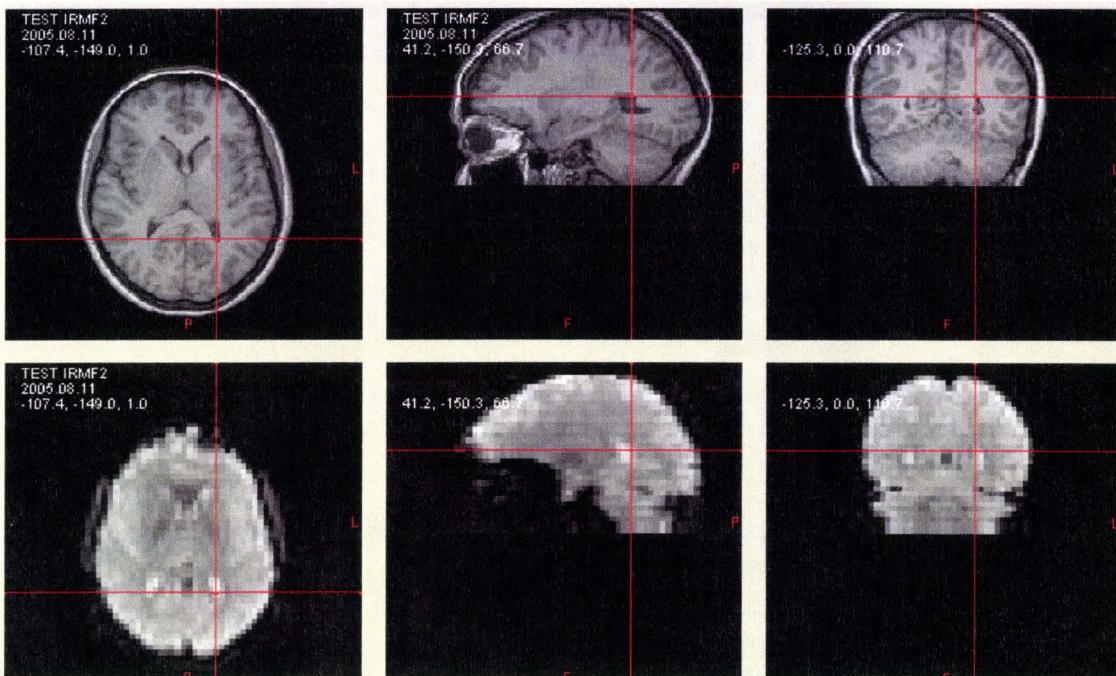


Figure 2.11 : Mise en correspondance après l'application d'un recalage affine

### 2.3.3.3 Normalisation

#### 2.3.3.3.1. Le Pourquoi

L'objectif est de plonger tous les volumes anatomiques et fonctionnels dans un même espace généralement appelé atlas ou template. Ceci permettra de déterminer les coordonnées des zones activées dans un repère commun et donc de comparer les activations entre les différents patients en contournant les problèmes engendrés par la variabilité anatomo-fonctionnel interindividuelle. Nous avons choisi d'utiliser l'atlas du Montreal Neurological Institute

(MNI) comme le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping : <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

### 2.3.3.3.2. Le comment

Nous avons choisi de procéder en deux étapes. La première étape consiste à effectuer un recalage affine entre le volume anatomique et l'atlas, ce qui nous servira à obtenir une approximation de la transformation que l'on recherche. Une seconde étape consistant en un recalage élastique nous permettra alors d'affiner les résultats. Dans le cadre de cette normalisation, le critère de comparaison qui a été choisi est l'information mutuelle en raison de la non adéquation entre les distributions en niveau de gris de l'atlas et du volume anatomique. Afin d'effectuer le recalage élastique, nous avons d'abord choisi le modèle du flot optique mais en raison de l'inexactitude des résultats, nous nous sommes réorientés vers l'utilisation d'un modèle utilisant des fonctions de base. Tout comme [Ashburner 1999], nous avons choisi de prendre comme fonctions de base les DCT (Discrete Cosinus Transform).

### 2.3.3.3.3. Vérification et validation

L'information mutuelle entre les volumes anatomiques initiaux et l'atlas est très faible, presque nulle. Ceci est dû au fait de la disposition des différents volumes dans l'espace. Suite à un recalage affine, les diverses informations mutuelles atteignent des valeurs intéressantes de l'ordre de 0.50 voire 0.60. Ces informations mutuelles sont encore augmentées par le recalage élastique. Voici divers résultats que nous avons obtenus :

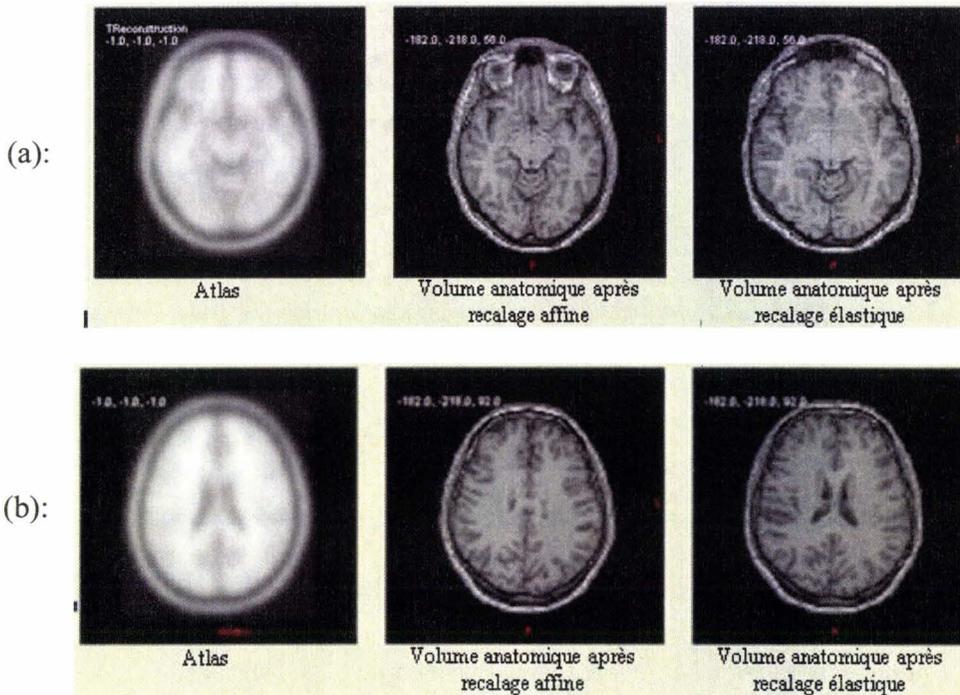


Figure 2.12 : Différents résultats de la normalisation

Sur les figures 2.12.a et 2.12.b, nous pouvons constater les améliorations apportées par le recalage élastique basé sur l'utilisation des DCT notamment en ce qui concerne les yeux, les ventricules ou les sillons corticaux.

## 2.4 Détermination d'un masque du cerveau

### 2.4.1 Le pourquoi

Le but de cette thèse est d'examiner des nouvelles approches du traitement des données en IRM fonctionnelle d'activation cérébrale. Nous avons donc essentiellement travaillé sur les volumes fonctionnels qui rappelons-le sont de taille :  $64 \times 64 \times 30$  (soit 122880 voxels). Il est naturellement inenvisageable de travailler sur ce bloc de données. Et il paraît raisonnable d'en réduire le nombre. De par leur résolution spatiale très mauvaise et en raison de la séquence EPI utilisée, il n'apparaît pas approprié de réduire directement les données sur les volumes fonctionnels. L'alternative qui se présente alors est de segmenter le cerveau sur le volume anatomique qui est de bonne résolution, puis de répercuter cette segmentation sur les volumes fonctionnels après recalage anatomo-fonctionnel. Cette segmentation nous permet de passer de 122880 à approximativement 20000 voxels fonctionnels. Nous diminuons donc le nombre de données d'un facteur 6. Cette diminution entraîne bien évidemment un gain de temps non négligeable (certaines des méthodes appelées par la suite voient leurs temps de calculs considérablement diminué puisque ceux-ci passent d'une demi-heure à 3 minutes).

### 2.4.2 Principe

La segmentation du cerveau consiste à isoler du volume de données la composante « cerveau », pour d'une part limiter les zones de travail lors des traitements à venir et ainsi améliorer la qualité des résultats obtenus, et d'autre part pour diminuer la complexité calculatoire à la fois en temps et en espace.

Tout comme le recalage, la segmentation du cerveau a été sujette à de nombreuses études ces dernières années et d'excellents états de l'art existent dans la littérature [Capelle 2003], [Guimond 1999], [Clarke 1995]. En dépit du fait qu'il existe un nombre important de publications concernant la segmentation du parenchyme cérébral, aucune méthode ne s'est réellement imposée. On retrouve cependant trois grandes catégories :

#### 2.4.2.1 Les méthodes manuelles.

Ce sont les méthodes les plus « simples » puisque, comme leur nom l'indique, elles ne font intervenir aucune automatisation ; ce sont des opérateurs qui moyennant une bonne connaissance du sujet délimitent eux-mêmes la frontière entre le parenchyme et le reste des tissus sur les différentes images constituant le volume cérébral.

#### 2.4.2.2 Les méthodes semi automatiques.

Ces méthodes sont basées sur des algorithmes permettant de réaliser une partie du travail automatiquement ; l'intervention d'un opérateur humain reste cependant nécessaire à certains moments du processus de segmentation comme lors de l'initialisation d'un contour, le choix d'un point de départ pour une croissance de région...

#### 2.4.2.3 Les méthodes automatiques.

Les deux premiers types de méthodes énoncés ci-dessus présentent de nombreux inconvénients : d'une part, les méthodes manuelles nécessitent un temps de traitement assez important et un intervenant compétent, d'autre part les méthodes semi-automatiques ont également recours à un opérateur ce qui peut prolonger de façon importante la durée du processus de segmentation. L'inconvénient majeur de ces méthodes reste cependant la probable non reproductivité des résultats. En effet, l'interaction avec l'opérateur mène à des

choix variables qu'ils soient du type inter-opérateur (deux opérateurs ne prendront pas la même décision) ou intra-opérateur (les décisions prises par un même intervenant peuvent varier dans le temps). Ces méthodes sont donc à exclure si l'on souhaite obtenir des traitements reproductibles. On va donc s'intéresser aux méthodes automatiques ne nécessitant aucune intervention extérieure. Le caractère entièrement automatique amène à une invariabilité des résultats permettant une reproductibilité assurée.

### **2.4.3 Les approches automatiques**

Notre choix s'est rapidement porté sur les méthodes automatiques d'une part pour la reproductibilité du résultat et d'autre part du fait du gain de temps. Cependant les méthodes automatiques sont elles-mêmes très variées et plusieurs catégories apparaissent :

#### **2.4.3.1 Les approches « régions »**

Ces approches visent à localiser les zones homogènes du volume marquant ainsi la présence de régions. Cette partition en régions peut se faire selon plusieurs méthodes :

##### **2.4.3.1.1. Les seuillages**

Les méthodes de segmentation par seuillages sont les plus simples, elles ont pour but d'éliminer les pixels ou voxels en fonction de leurs niveaux de gris. Elles supposent donc, de manière implicite, que les intensités des structures sont suffisamment distinguées pour permettre leur séparation. Généralement la recherche des seuils se fait par le seul examen de l'histogramme local ou global de l'image ou du volume, l'histogramme permettant de caractériser la distribution des niveaux de gris.

Zijdenbos et *al.* [Zijdenbos 1994] présentent une revue des méthodes de segmentation des images d'IRM cérébrales, dans laquelle ils traitent assez largement des méthodes basées sur le seuillage. On peut constater que nombre de ces méthodes nécessitent des post-traitements, qu'il s'agisse d'opérations morphologiques, d'informations *a priori*... De plus, bien qu'étant rapides et simples à mettre en œuvre, ces méthodes ne sont pas adaptées lorsque les régions de recherche ou structures anatomiques sont insuffisamment contrastées et que par conséquent leurs distributions en niveaux de gris se recouvrent.

##### **2.4.3.1.2. La croissance de régions**

Les algorithmes de croissance de régions sont fondés sur le regroupement progressif de pixels ou voxels. Ce regroupement débute à partir d'un point initial appelé « graine » ou « germe » et s'étend grâce à un critère préalablement défini. Les pixels ou voxels voisins du germe sont successivement examinés. S'ils vérifient le critère d'adhésion, ils sont inclus à la région et deviennent à leur tour des germes. Dans le cas contraire ils sont rejetés. Les critères les plus généralement utilisés sont basés sur les niveaux de gris des points.

Cette méthode a été utilisée pour la segmentation des structures cérébrales : le cerveau, les ventricules, les sulci,... Par exemple, Thiran et *al.* [Thiran 1997] ont utilisé un algorithme combinant cette méthode avec une procédure de sélection automatique des germes afin de segmenter le cerveau à partir d'un volume cérébral. De même, Musse et *al.* [Musse 1998] utilisent une méthode de croissance de région 3D non supervisée afin d'obtenir une première esquisse de segmentation du cerveau. Une surface paramétrée est ensuite ajustée à cette esquisse afin d'affiner le résultat dans un but de meilleure détection des anomalies cérébrales.

La mise en œuvre de ces méthodes est simple, et leur temps de calcul intéressant, cependant

ces méthodes sont très sensibles au bruit et le sens de parcours des points peut jouer un rôle important.

### 2.4.3.1.3. Ligne de partage des eaux ou watershed

Les méthodes de ligne de partage des eaux (LPE) se basent sur un concept très intuitif : considérons un relief topographique composé de plusieurs bassins versants, ces bassins sont séparés par des lignes de crêtes que l'on appelle lignes de partage des eaux.

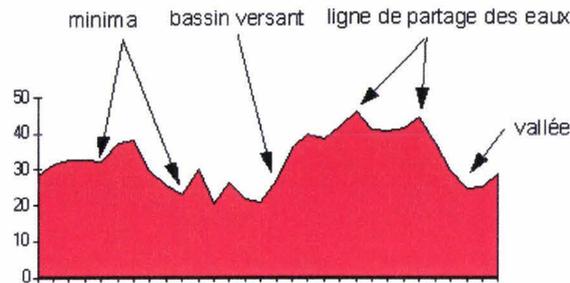


Figure 2. 13 : Lignes de partage des eaux

Pour obtenir la LPE, il faut imaginer l'immersion de ce relief dans de l'eau, en précisant que l'eau ne peut pénétrer dans les vallées que par ses minima. La ligne de partage des eaux est représentée par les points où deux lacs disjoints se rejoignent au cours de l'immersion.

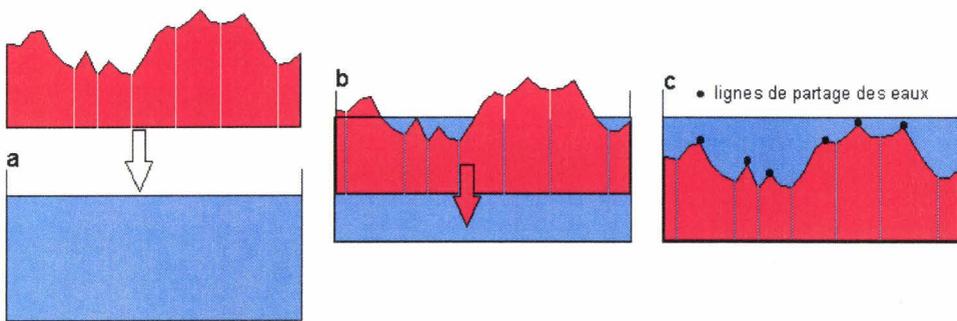


Figure 2. 14 : Ligne de partage des eaux

Les premiers algorithmes utilisant ces lignes sont apparus tout naturellement dans le domaine de la topographie [Collins1975]. Puis ils ont été introduits dans la segmentation d'images. [Beucher 1979] sont les premiers à évoquer les lignes de partage des eaux (LPE) en tant qu'outil dans un problème traitant d'images binaires puis ils généralisent cet outil en introduisant la LPE dans le cadre de la segmentation d'images [Beucher 1982]. De nos jours, l'algorithme de la ligne de partage des eaux est un précieux outil dans la segmentation d'images, puisqu'il permet de décomposer une image en régions homogènes. Afin d'adapter la LPE aux images, il est nécessaire d'utiliser la description des images en termes géodésiques. Une image peut en effet être perçue comme un relief si l'on associe le niveau de gris de chaque point à une altitude.

L'adaptation de cet algorithme à la segmentation de volumes cérébraux s'est fait tout

naturellement grâce à la propriété de connectivité 3D de la matière blanche et aux caractéristiques communes des voxels composant cette matière blanche, notamment aux niveaux de gris appartenant à une même plage de valeurs. Il est alors possible de diviser le volume cérébral en bassins, le plus grand bassin isolé représentant alors le cerveau, c'est ce qu'ont réalisé Hahn et *al.* [Hahn 2000]. De même Grau et *al.* [Grau 2004] ont utilisé un algorithme watershed modifié permettant l'apport d'informations *a priori* sous forme de cartes de probabilité, ainsi à chaque pixel ou voxel est associée une probabilité d'appartenance à une certaine classe ; cette modification rend l'algorithme moins sensible au bruit et permet de détecter des structures fines ou ayant un faible rapport signal sur bruit.

Cependant, tout comme pour le seuillage, l'insuffisance de contraste entre les régions de recherche ou structures anatomiques peut affaiblir l'algorithme ; il en résulte que l'algorithme watershed inclut fréquemment des régions externes au cerveau comme le liquide céphalo-rachidien. C'est pour cette raison qu'il ne sera généralement pas utilisé comme tel mais qu'il servira d'initialisation pour un traitement permettant d'affiner le résultat.

### **2.4.3.1.4. Opérateurs morphologiques**

Directement issue des mathématiques ensemblistes et topologiques, la morphologie mathématique permet d'étudier les caractéristiques morphologiques (forme, taille, ...) des objets par des transformations non linéaires associées à un objet de référence (élément structurant).

Elle renferme de nombreuses méthodes d'analyse d'images (l'érosion, la dilatation, l'ouverture et la fermeture sont les plus connues) qui ont été mises au point à l'Ecole des Mines de Fontainebleau par l'équipe de Jean Serra [Serra 1982]. Les outils proposés ont été développés initialement pour traiter des images binaires (« morphologie mathématique ensembliste ») puis leur utilisation a été ensuite étendue aux images en niveaux de gris (« morphologie mathématique fonctionnelle »). Le principe de base de la morphologie mathématique est de comparer l'image à analyser par rapport à un ensemble de géométrie connue appelé élément structurant que l'on déplace de façon à ce que son origine passe par toutes les positions de l'image, pour mettre en évidence certaines caractéristiques de l'image.

On retrouve fréquemment les outils de base de la morphologie mathématique dans les méthodes de segmentation du cerveau. Ainsi Brummer et *al.* [Brummer 1993] utilisent des érosions, dilatations et des étiquetages en composantes connexes à la suite d'un seuillage afin de déconnecter les structures appartenant au cerveau des structures adjacentes. De même, Le Thuc et *al.* [Le Thuc 1999] utilisent les opérateurs morphologiques combinés à des classifications par l'algorithme EM (« Expectation Maximization »). La morphologie mathématique est rarement utilisée seule pour segmenter les structures cérébrales mais fait généralement partie d'une succession de traitements plus complexes.

### **2.4.3.1.5. Les champs de Markov**

Nous supposons la théorie des champs de Markov connue. On peut se reporter à [Cocquerez 1995] pour une initiation et pour l'adaptation au traitement d'images. Il ne s'agit ici que de faire une brève bibliographie des méthodes utilisant cette théorie et non de rentrer dans les détails.

Les champs de Markov permettent d'associer le processus de segmentation à la minimisation d'une fonction d'énergie définie sur l'image à segmenter ; cette fonction d'énergie est généralement basée sur les niveaux de gris de l'image. Ainsi Rajapakse et *al.* [Rajapakse

1997] proposent d'appliquer la classification par champs de Markov à des images où le cerveau a été préalablement isolé. L'approche consiste à classer les trois classes restantes : matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien en ajustant une mixture de gaussiennes à l'histogramme du cerveau. Jaggi [Jaggi 1998] propose une autre méthode de classification par champs de Markov en deux étapes mais utilisant toujours les histogrammes: la première étape consiste à classer le cerveau préalablement isolé en cinq parties : matière grise, matière blanche, liquide céphalo-rachidien, mixture de matière grise et de matière blanche et mixture de matière grise et de liquide céphalo-rachidien. Cette première classification permet d'effectuer une nouvelle classification plus robuste en trois classes : matière grise, matière blanche, liquide céphalo-rachidien. Contrairement aux deux articles précédents, Zhang et al. [Zhang 2001] propose une méthode de segmentation utilisant les champs de Markov mais n'étant pas basée sur l'utilisation de l'histogramme, utilisation qui selon lui n'est pas suffisante en raison de la non considération de l'information spatiale.

### **2.4.3.2 Les approches « contours »**

Contrairement aux approches orientées régions, les approches « contours » recherchent les discontinuités des images caractérisant la présence de frontières entre les régions.

#### **2.4.3.2.1. Les méthodes dérivatives**

Les méthodes dérivatives permettent de détecter et de localiser de manière simple les ruptures dans une image ou un volume où les contours (ou surfaces en 3D) sont assimilés à des points de fort gradients ou de dérivées secondes nulles.

Les méthodes classiques de détection de contour procèdent essentiellement par l'application d'un opérateur local de différentiation précédé d'un opérateur de lissage permettant de récupérer le gradient de l'image ou du volume ; ces opérateurs peuvent être les filtres de Sobel [Sobel 1978], de Prewitt [Prewitt 1970], ou de Deriche [Deriche 1987]. On trouvera également des opérateurs tels que le Laplacien ou l'opérateur de Marr et Hildreth [Marr 1980] permettant de récupérer les dérivées secondes. Shattuck et al. [Shattuck 2001] ont réalisé la segmentation du cerveau en combinant un filtrage anisotropique, une détection de contours par l'opérateur de Marr et Hildreth et des opérateurs morphologiques ; cette segmentation étant l'étape initiale de leur processus dont le but est la segmentation des différents tissus du cerveau. Dans un même but, Tang et al. [Tang 2000] combinent une détection de contour par l'opérateur de Canny, des extensions de régions et des seuillages, l'originalité est que la détection de contours se fait en utilisant la multi résolution.

Bien que rapides et ne nécessitant pas d'informations *a priori*, ces méthodes ne permettent pas en général d'obtenir des contours fermés. Elles sont de plus sensibles au bruit et à la dérive basse fréquence. Enfin, ces méthodes fournissent fréquemment de la sous- ou sur-segmentation.

#### **2.4.3.2.2. Modèles déformables**

Le principe de base des modèles déformables est de faire évoluer des courbes ou des surfaces dans un espace 3D pour délimiter au mieux une structure anatomique ou pathologique. L'évolution du modèle est guidée par l'optimisation simultanée de deux critères. Le premier mesure la régularité géométrique du modèle, en s'appuyant par exemple sur le calcul de sa courbure locale. Le second mesure une propriété de l'intensité lumineuse le long des points de l'image traversés par le modèle déformable, par exemple la norme du gradient de l'intensité lumineuse pour favoriser l'attraction du modèle vers des points de fort contraste. Ces

méthodes sont réputées pour être très efficaces lorsque l'utilisateur peut initialiser le modèle de manière approximative autour d'une région d'intérêt. Le modèle déformable évolue alors depuis cette solution initiale grossière, pour délimiter avec précision et de manière automatique la frontière de la région recherchée. Le risque est donc une mauvaise initialisation qui amènerait à un minimum local. Face à ce problème, les auteurs tendent à inclure des procédures d'initialisation automatique évitant ainsi des chutes dans des minima locaux et permettant davantage de reproductibilité des résultats.

Généralement, les méthodes présentées dans la littérature sont dédiées à la segmentation de structures particulières, très peu de méthodes sont consacrées à la segmentation du cerveau. Dans [Smith 2002], on trouve cependant un algorithme dédié à cette segmentation : la surface déformable initiale est modélisée par une sphère géodésique composée d'un ensemble de triangles. Cette sphère va ensuite subir un ensemble de déformations dirigées par trois forces : une force qui maintient un écart moyen entre chaque sommet, une force qui contrôle le rayon de courbure de chaque partie de la surface et une force liée aux intensités du volume, jusqu'à correspondre au cerveau. D'autres, afin de ne pas tomber dans le piège des minima locaux, ont envisagé d'utiliser le résultat obtenu par l'algorithme watershed afin d'initialiser la surface.

### 2.4.3.3 Conclusion

Dans cet état de l'art, nous avons présenté brièvement un certain nombre de méthodes dédiées à la segmentation du cerveau en mettant en évidence la diversité de ces méthodes. Cette diversité est représentative du problème de segmentation des images d'IRM cérébrale. Ces difficultés sont liées d'une part aux objets traités, le cerveau étant un organe complexe composé de différentes structures enchevêtrées et d'autre part aux particularités des images IRM. Nous allons maintenant présenter la méthode que nous avons utilisée.

### 2.4.4 Méthode de segmentation proposée

Nous avons choisi de suivre une méthode combinant plusieurs des approches présentées ci-dessus, à savoir les opérations morphologiques, les seuillages, les classifications... Cette méthode est, semble toute, assez proche de celle proposée dans [Capelle 2003].

Tout d'abord les traitements sont appliqués non pas coupe par coupe mais à l'ensemble du volume. De plus, contrairement à [Capelle 2003], nous ne nous trouvons pas dans le cas de voxels isométriques, les éléments structurants qui seront utilisés par la suite ont donc été choisis afin de respecter cette particularité. Notre choix s'est arrêté sur des éléments structurants ellipsoïdaux :

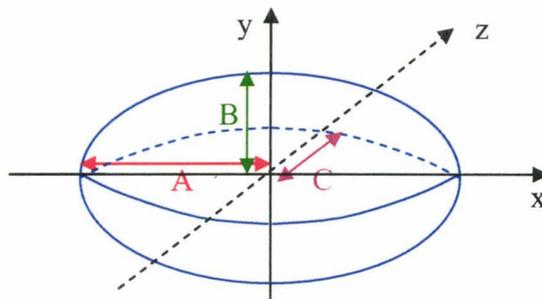


Figure 2. 15 : Représentation d'un ellipsoïde dans un repère orthonormé avec A (resp. B ou C) longueur du demi axe selon x (resp. y ou z)

On pose :

- $v_x$  la taille d'un voxel suivant la direction x.
- $v_y$  la taille d'un voxel suivant la direction y.
- $v_z$  la taille d'un voxel suivant la direction z.
- N la taille souhaitée de l'élément structurant (exprimée en nombres de voxels).

Voici les différentes étapes que nous avons suivies pour construire notre élément structurant à partir de ces informations :

- Recherche de la plus petite taille du voxel selon les différentes directions :  
$$v = \min(v_x, v_y, v_z).$$
- Calcul de la taille souhaitée de l'élément structurant en millimètres :  $T = v \times N$ .
- Détermination de la taille de l'élément structurant ellipsoïdal suivant les différentes directions :  $A = \frac{T}{2 v_x}$ ,  $B = \frac{T}{2 v_y}$  et  $C = \frac{T}{2 v_z}$ . Ces tailles s'expriment en nombre de voxels et doivent être impaires.
- Remplissage de l'élément structurant par des 0 ou 1 selon un critère d'appartenance.

Après avoir rapidement présenté la construction d'éléments structurants ellipsoïdaux, nous allons reprendre les différentes étapes de la méthode.

#### 2.4.4.2 Obtention du masque de la tête

L'obtention du masque initial de la tête se fait en suivant la méthode proposée par Brummer et al. [Brummer 1993]. Dans cet article, les auteurs ont mis en avant le fait que le bruit de fond d'un volume IRM peut être modélisé par une distribution de Rayleigh. A partir de cette constatation, il est alors aisé d'estimer les paramètres de cette distribution de sorte qu'elle corresponde au mieux à l'histogramme du volume. L'estimation nous fournit alors un seuil de suppression du bruit de fond et permet de séparer la tête du fond. Il est à noter toutefois que même si la modélisation du bruit de fond par une distribution de Rayleigh a une justification théorique, il n'en demeure pas moins que d'un point de vue expérimental ceci peut être remis en question. Nous avons pu en effet constater que chez certains constructeurs, aucune modélisation du bruit ne peut être réalisée au moyen d'une distribution de Rayleigh. Il s'agit alors d'adapter au mieux cette étape afin d'obtenir le résultat souhaité.

Une fois que nous avons effectué ce seuillage, nous avons pu constater l'apparition d'un bruit impulsif aussi appelé bruit poivre et sel (figure 2.19.1). Ce bruit se caractérise par une dégradation du volume, certains voxels devenant aléatoirement soit blancs, soit noirs. L'application d'un filtre médian apparaît être une bonne solution afin de remédier à ce problème (figure 2.19.2). L'application du seuillage a également une autre conséquence à

savoir l'émergence de trous à l'intérieur même de la structure « tête ». Un étiquetage en composantes 3D permet alors de marquer la plus grande composante du fond, les autres composantes correspondant aux trous apparus à l'intérieur de la structure « tête » sont alors remplies. Certains « trous » correspondant aux conduits auditifs peuvent cependant rester, mais ceci ne posera pas de problèmes pour la suite (figure 2.19.3).

### 2.4.4.3 Seuillage automatique pour faire apparaître l'objet cerveau

Comme il est écrit dans la thèse [Capelle 2003], cette étape est cruciale, puisque les résultats à venir, obtenus par des opérations morphologiques, dépendent particulièrement de ce traitement. L'auteur de cette thèse postule que l'objet « cerveau » est successivement imbriqué dans deux « boîtes ». La première essentiellement composée de liquide céphalo-rachidien est de faible niveau de gris, alors que la seconde qui correspond à la boîte crânienne présente un niveau de gris important. Le cerveau est quant à lui de niveau intermédiaire. Il apparaît alors naturel de déterminer un seuil haut  $s_h$  et un seuil bas  $s_b$  permettant d'isoler le cerveau. La détermination de ces seuils se fait par l'intermédiaire de l'algorithme de classification EM. Une fois le seuillage réalisé, nous pouvons alors observer une amorce de la déconnexion entre le cerveau et le reste de la tête (figure 2.19.4). Cette déconnexion sera ensuite complétée par différentes opérations morphologiques.

Il est à noter cependant que l'utilisation de l'algorithme EM n'est pas sans apporter quelques désagréments. D'une part, nous avons pu remarquer à la suite du seuillage, l'apparition de trous à l'emplacement des ventricules de niveau de gris faible. D'autre part, bien que d'implémentation très aisée, l'algorithme EM nécessite une bonne initialisation des paramètres permettant à la fois la convergence de l'algorithme et l'amélioration de la rapidité de cette convergence. Cette initialisation étant fonction de la séquence et du type de scanner IRM utilisés lors de l'acquisition du volume, tout changement de l'un ou l'autre entraîne alors une modification de l'initialisation.

### 2.4.4.4 Erosion morphologique garantissant la séparation peau/cerveau

Le but de cette érosion est d'accentuer la déconnexion entre le cerveau et le reste de la tête qui a été amorcée à l'étape précédente. Cette érosion est réalisée à l'aide d'un élément structurant ellipsoïdal de taille  $N$  égale à 7 voxels.

Cette érosion provoque naturellement un élargissement des trous existants (figure 2.19.5).

### 2.4.4.5 Sélection du cerveau et remplissage des trous

Cette étape est composée de deux étiquetages en composantes connexes 3D. Le premier étiquetage est réalisé afin de supprimer les structures n'appartenant pas au cerveau et étant déconnectées de ce dernier. A cette fin, tous les objets du volume sont étiquetés, nous ne conservons ensuite que la plus grande composante correspondant alors au cerveau (figure 2.19.6). Ce premier étiquetage n'affecte en rien l'existence de trous à l'intérieur du cerveau d'où la nécessité d'un deuxième étiquetage. Le deuxième étiquetage nous permet de marquer la plus grande composante du fond, les autres composantes correspondant aux trous apparus à l'intérieur de l'objet « cerveau » sont alors remplies (figure 2.19.7).

### 2.4.4.6 Déconnexion du cerveau par érosion morphologique

Les deux dernières étapes ne permettent pas toujours une véritable déconnexion du cerveau, certaines structures telles que la peau peuvent encore demeurer. Il est donc nécessaire d'appliquer de nouveau une érosion. Cette érosion est réalisée à l'aide d'un élément

structurant ellipsoïdal de taille 5 voxels. La peau est alors réduite à une calotte éloignée du cerveau (figure 2.19.8).

#### 2.4.4.7 Reconstruction du volume initial par dilatation morphologique

Afin de récupérer le volume éliminé lors des érosions successives, nous effectuons une dilatation morphologique à l'aide d'un élément structurant ellipsoïdal de taille 11 voxels (figure 2.19.9). Contrairement à [Capelle 2003], cette dilatation n'est pas faite conditionnellement au volume déterminé à l'étape 2.4.4.3 ; en effet dans notre cas la dilatation conditionnelle ne permettait pas de récupérer le volume souhaité.

#### 2.4.4.8 Sélection du cerveau

Une fois la reconstruction effectuée, certaines structures déconnectées du cerveau font leur réapparition et doivent être supprimées. Ceci est réalisé de nouveau par un étiquetage en composantes connexes 3D qui permet d'étiqueter tous les objets du volume pour ne conserver que le plus volumineux correspondant au cerveau (figure 2.19.10). Nous disposons alors d'un masque qui, lorsque nous l'appliquons au volume initial, ne laisse apparaître que l'objet « cerveau » (figure 2.19.11).

#### 2.4.4.9 Remarques

Les étiquetages en composantes connexes utilisés au travers de cette méthode sont des étiquetages 3D. Cependant, nous avons pu être amenés à effectuer des opérations en 2D consistant à un marquage coupe par coupe. Ceci est dû au fait que certaines structures paraissant déconnectées sur des coupes prises individuellement, ne le sont plus lorsqu'on les considère en 3D.

### 2.4.5 Résultats et Validation

#### 2.4.5.1 Résultats

Nous avons testé cet algorithme sur différents patients, voici les résultats obtenus pour un de nos patients :

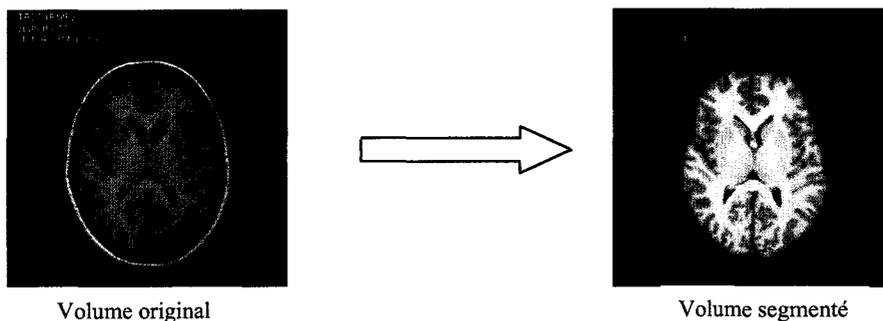
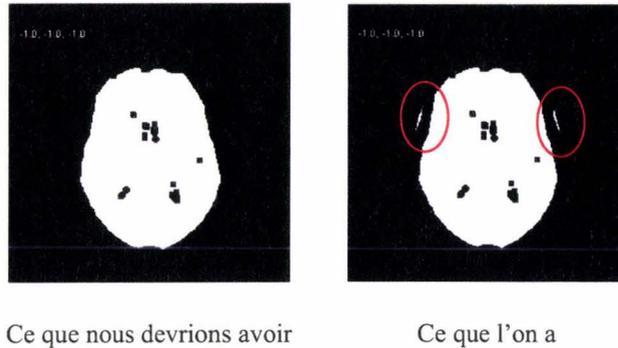


Figure 2. 16 : Résultat de la segmentation

Cette méthode a été testée sur l'ensemble des volumes anatomiques (séquence  $T_1$  TFE) acquis lors des séquences d'IRM fonctionnelle d'activation cérébrale soit une quinzaine de volumes. Bien qu'il soit impossible de valider les résultats obtenus sur ces volumes, nous avons pu constater visuellement leur pertinence.

Nous avons constaté toutefois que cette méthode présente quelques faiblesses d'une part, comme nous l'avons fait remarqué précédemment, du fait que certaines structures déconnectées sur des coupes prises individuellement, ne le sont plus lorsqu'on les considère en 3D. Ainsi sur l'exemple précédent à l'étape 6 :



**Figure 2.17 : Problèmes de connexion**

D'autre part, nous avons pu observer chez certains patients que même en effectuant certains étiquetage en 2D, quelques structures n'appartenant pas au cerveau y restent connectées notamment sur les coupes basses et hautes. Ceci peut être dû au faible espace entre le cerveau et le crâne :



**Figure 2.18 : Autres problèmes**

Ces petites faiblesses de l'algorithme ne nous gênent pas beaucoup puisque, notre intérêt étant de restreindre notre zone de travail au cerveau, un peu plus que le cerveau nous convient mieux qu'un peu moins.

#### 2.4.5.2 Validation

Afin de valider notre algorithme de segmentation du cerveau, nous avons effectué des tests sur la base de données BrainWeb (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>).

Voici les résultats obtenus pour un des volumes de cette base :

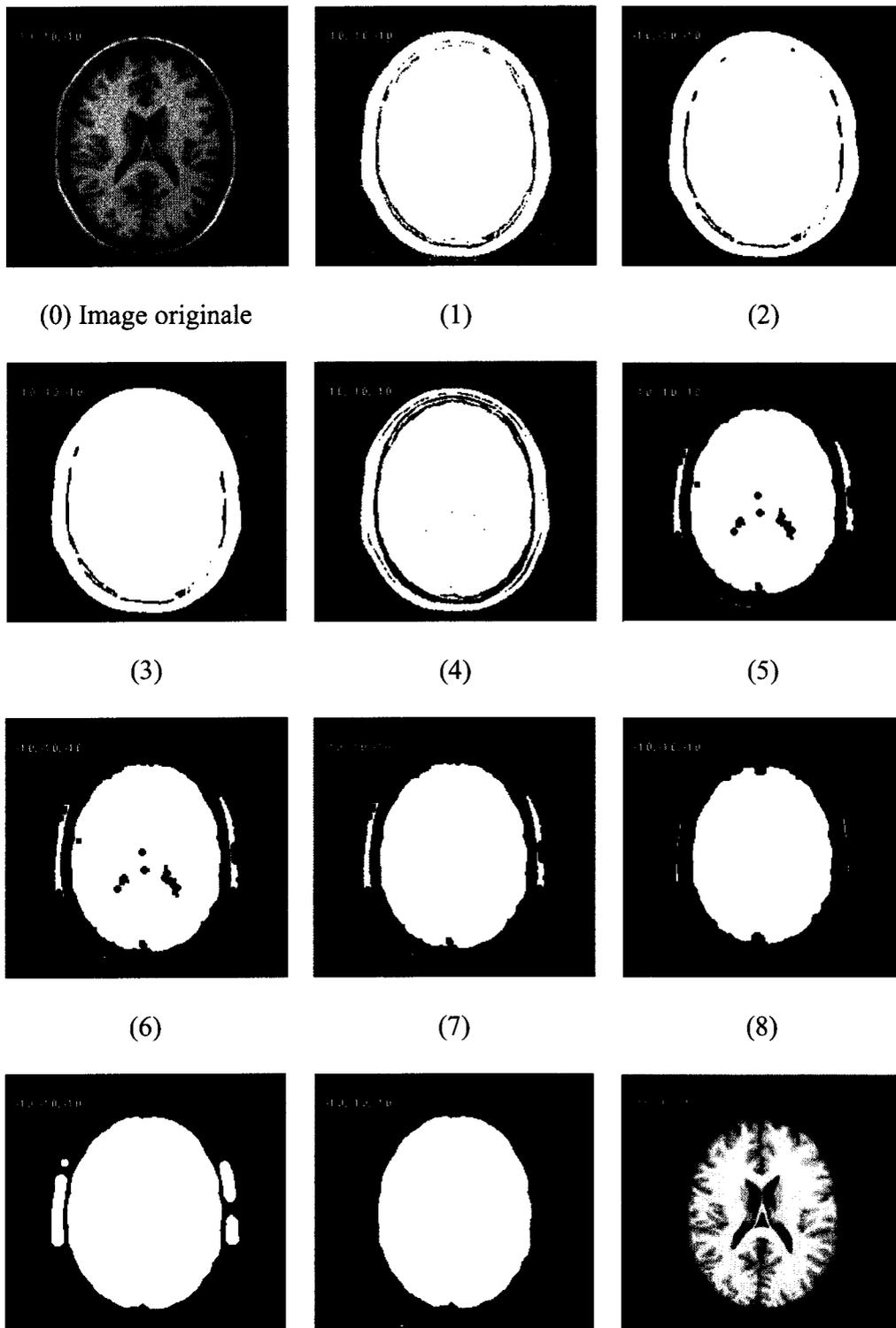


Figure 2. 19 : Différentes étapes de notre segmentation

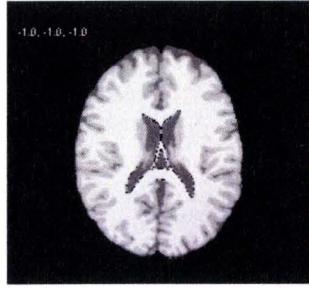


Figure 2. 20 : Résultat de la segmentation sur BrainWeb

Nous avons ensuite comparé les résultats de segmentation obtenus par notre algorithme et les résultats de segmentation disponibles sur BrainWeb pour plusieurs volumes et selon deux critères : le rapport de corrélation et le pourcentage de recouvrement.

Nous avons obtenu un rapport de corrélation moyen de 0.89 et un pourcentage de recouvrement moyen (défini par un "et exclusif") de 94%.

### 2.4.6 Conclusion

Nous avons d'abord présenté diverses méthodes de segmentation applicables à l'extraction du cerveau, puis nous avons détaillé la méthode que nous avons retenue. L'intérêt de l'extraction du cerveau est double, il s'agit d'une part de limiter les zones de travail lors des traitements à venir et d'autre part de diminuer la complexité calculatoire à la fois en temps et en espace.

## 2.5 Lissage spatial

Dans de nombreux logiciels, il est fait état de l'utilisation d'un filtrage spatial. Nous présentons le pourquoi et le moment d'une telle pratique.

### 2.5.1 Le pourquoi

Les données d'IRMf présentent des corrélations spatiales, car le signal acquis dans un voxel donné ne peut pas être indépendant des signaux enregistrés dans les voxels voisins. Les caractéristiques de ces corrélations spatiales sont difficiles à estimer.

C'est la raison pour laquelle, de nombreux logiciels (Statistical Parametric Mapping : <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>, BrainVISA/Anatomist: [http://brainvisa.info/index\\_f.html](http://brainvisa.info/index_f.html) ou encore BrainVoyager : <http://www.brainvoyager.com/BrainVoyager.htm>, ...) effectuent un filtrage passe-bas des volumes afin que les caractéristiques des corrélations spatiales des volumes lissés soient connues et imposées par les propriétés du filtre utilisé.

De plus, les méthodes de seuillage utilisées dans ces mêmes logiciels et appliquées aux cartes d'activation, s'appuient sur la théorie des champs aléatoires gaussiens. Il est donc nécessaire de lisser spatialement les données avec un filtre gaussien afin de vérifier les hypothèses requises.

En résumé, l'intérêt de l'application d'un filtre gaussien est double puisqu'il permet d'une part d'imposer une fonction d'autocorrélation gaussienne dont les caractéristiques sont connues et d'autre part de réaliser des tests statistiques.

### 2.5.2 Le comment

Comme le montre le schéma suivant, ce lissage est simplement réalisé au moyen un filtre gaussien 3D défini par sa FWHM (Largeur à mi-hauteur de la gaussienne).

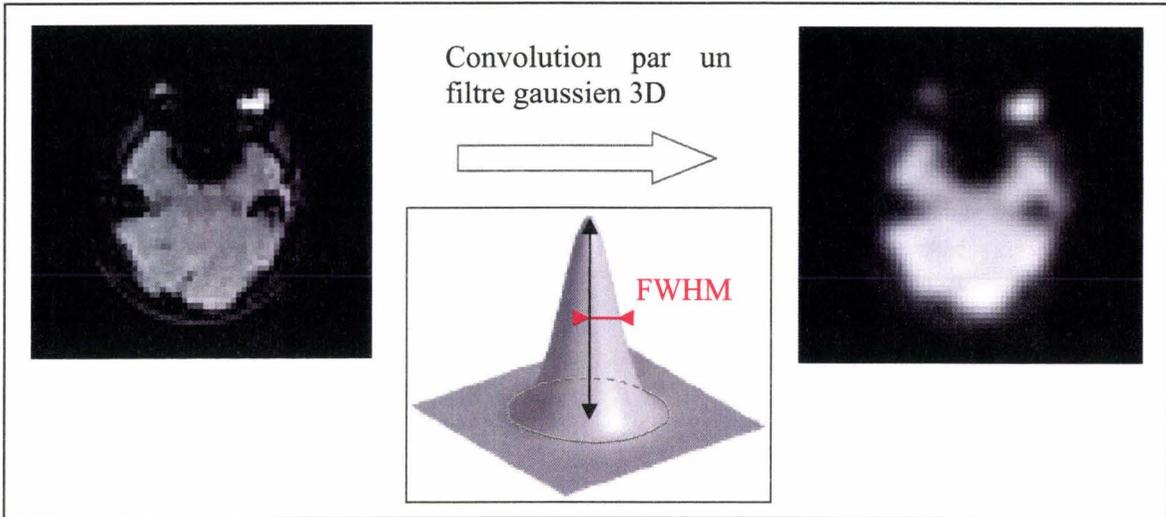


Figure 2. 21 : Application du filtrage

Pour réaliser ce filtrage, il est nécessaire de connaître la taille du filtre. Le choix s'effectue selon les applications. En effet, un faible lissage ( $FWHM=1.5 \times$  taille des voxels) entraîne une détection de zones très focalisées alors qu'un lissage plus important ( $FWHM= 4 \text{ à } 6 \times$  taille des voxels) révèle des zones d'activation plus étendues.

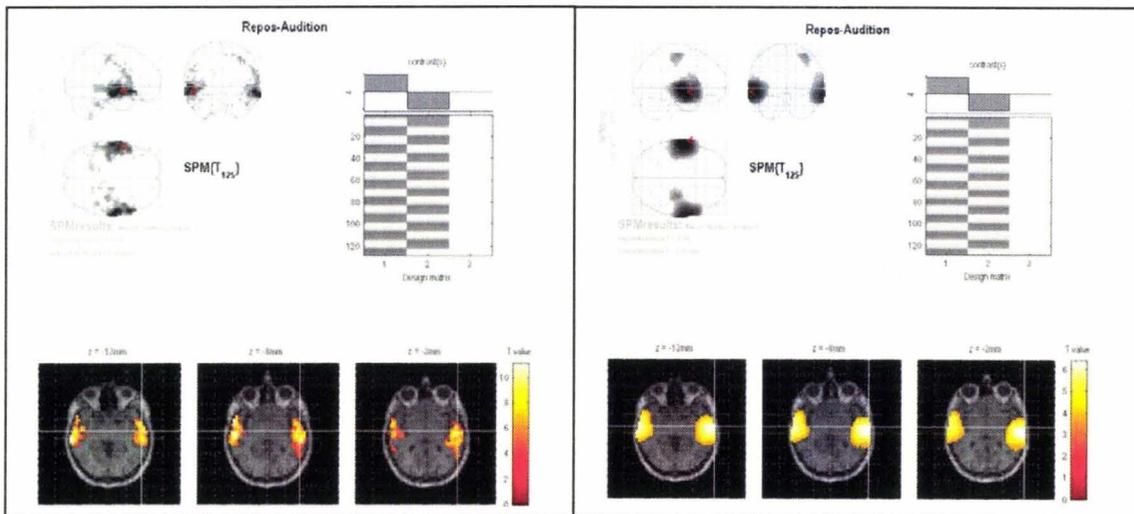


Figure 2. 22 : Différences de cartes d'activation selon l'intensité du lissage. Les graphe (a) et (b) représentent les résultats d'activation obtenus avec le logiciel SPM selon que la valeur de la FWHM soit égale respectivement à 1.5 ou à 6 fois la taille des voxels. Les données d'IRMf considérées ont été obtenues sur un sujet sain soumis à un paradigme par bloc, le but était de contrôler la position des aires liées à l'audition.

Nous avons, pour notre part, choisi d'appliquer ce lissage que pour certaines méthodes, celles-ci seront précisées lors de leur description dans la suite de cette thèse.

## 2.6 Correction des bruits physiologiques

### 2.6.1 Le pourquoi

Le signal mesuré en IRMf est corrompu par des fluctuations liées à l'activité physiologique telles que la respiration, les pulsations du cœur et du LCR, .... Différentes stratégies ont donc été proposées afin de minimiser ces sources de bruit, qui ne peuvent cependant pas être supprimées, et risquent de masquer une activation.

### 2.6.2 Le comment

De nombreuses voies ont été proposées dans la littérature pour réduire l'influence des bruits physiologiques dans les données d'IRMf.

#### 2.6.2.1 Synchronisation de l'acquisition sur le rythme cardiaque

Une première voie consiste à synchroniser l'acquisition des volumes fonctionnels avec le cycle cardiaque, on parle alors de "cardiac triggering". Cette solution permet de réduire les artefacts de mouvement du cerveau induits par le battement cardiaque, pour amoindrir le bruit et améliorer la résolution spatiale. Cependant, la mise en œuvre reste encore peu utilisable puisqu'elle entraîne des fluctuations temporelles importantes dans le signal et nécessite un post-traitement.

#### 2.6.2.2 Filtrage temporel

Une seconde méthode, largement utilisée, est fondée sur l'utilisation du domaine de Fourier [Fadili 1999].

Cette technique consiste à approximer les cycles cardiaque et respiratoire par deux signaux quasi-périodiques de périodes connues *a priori*. La connaissance de ces périodes *a priori* permet alors d'éliminer aisément les contributions des signaux cardiaque et respiratoire dans le domaine spectral. En effet, les périodes étant connues, les fréquences le sont aussi, un filtrage sélectif approprié suffit alors pour supprimer les contributions des bruits physiologiques. Cependant, cette technique n'est valable que si la série fonctionnelle est acquise à une cadence assez rapide, de sorte à respecter le théorème de Shannon présenté ci avant (paragraphe 1.2.2.2.1.). Cependant, comme nous l'avons précisé ci-dessus (paragraphe 1.2.2.3.), la pulsation cardiaque peut avoir une fréquence allant de 60 à 80 battements à la minute ce qui correspond à l'intervalle de 1 à 1.33 Hz. Si le sujet présente une pulsation cardiaque de 1.33 Hz, il est alors nécessaire d'utiliser une fréquence d'échantillonnage au moins égale à 2.66 Hz (Théorème de Shannon). Autrement dit, nous devons être capables d'acquérir un volume d'intérêt toutes les 376 ms. Ceci reste faisable en EPI si le volume d'intérêt est restreint à quelques coupes mais n'est pas réaliste pour des examens tête complète nécessite généralement quelques secondes : la composante fréquentielle liée au rythme cardiaque, subit alors un repliement, ce qui rend impossible un filtrage passe-bande.

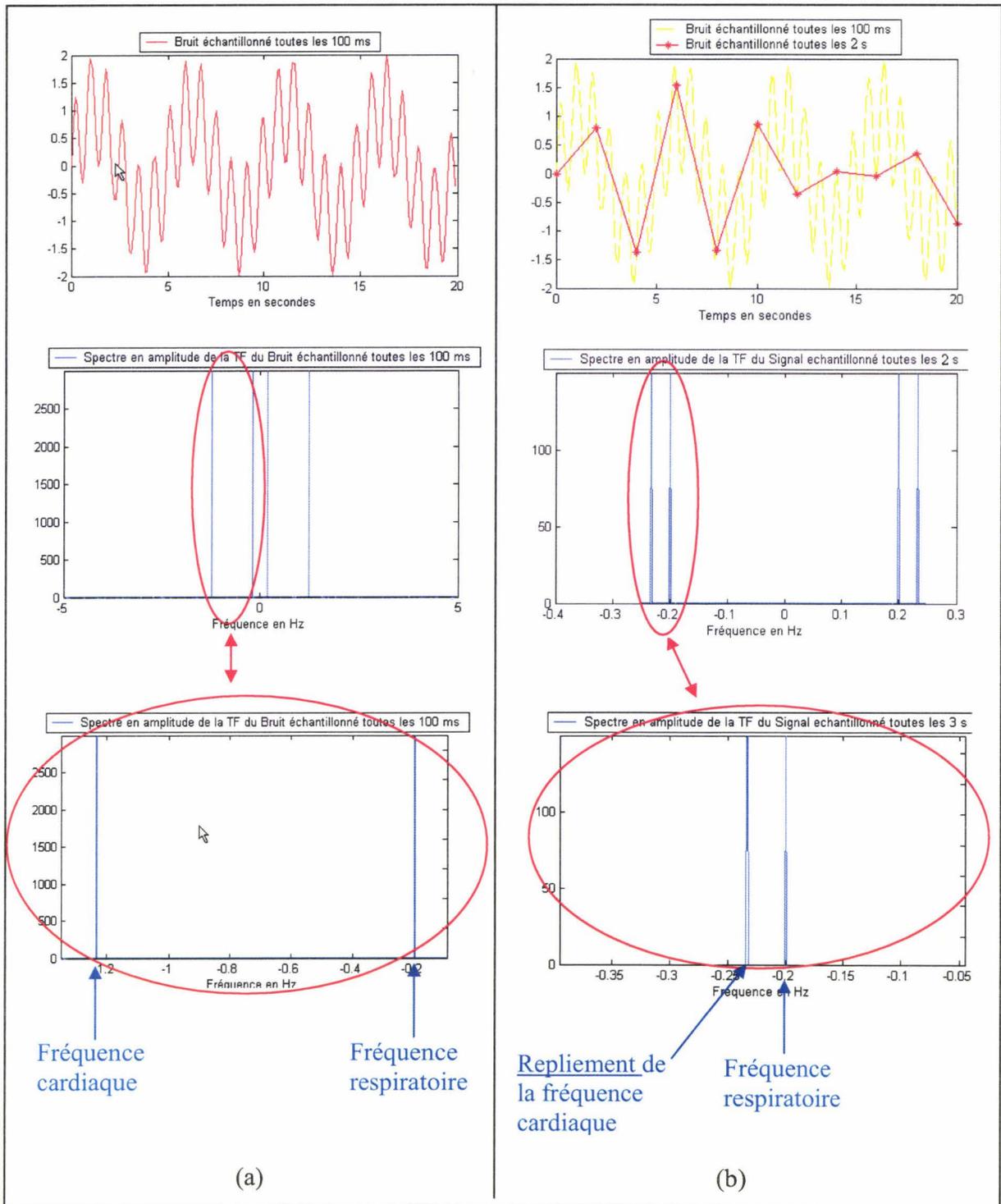


Figure 2. 23 : Simulation avec un bruit physiologique composé d'un mouvement de respiration de fréquence égale à 0.2 Hz et d'un mouvement cardiaque de fréquence égale à 1.2333 Hz. Sur la partie (a) du graphe, la fréquence d'échantillonnage du signal est de 10 Hz. Le théorème de Shannon est donc vérifié que ce soit pour la pulsation cardiaque ou pour la respiration. Sur la partie (b), la fréquence d'échantillonnage du signal est de 0.5 Hz. Le théorème de Shannon est donc vérifié pour la respiration mais pas pour la pulsation cardiaque. On observe d'ailleurs le phénomène de repliement.

Outre ce problème de repliement, un autre inconvénient intervient lors de la modélisation des signaux et plus spécifiquement lors de l'approximation des périodes *a priori* des cycles cardiaque et respiratoire. Cet inconvénient est une conséquence directe de la non stationnarité des signaux physiologiques au cours du temps. En effet, les périodes des cycles respiratoire et cardiaque fluctuent naturellement au cours de l'examen, elles peuvent de plus être accentuées par divers facteurs tels que le stress.

### 2.6.2.3 Utilisation de l'ICA

Une autre possibilité consiste à utiliser l'analyse en composantes indépendantes (Independent Components Analysis ou ICA). L'ICA cherche à expliquer un vecteur  $x \in \mathbb{R}^n$  en termes de composantes qui soient linéairement et statistiquement indépendantes. Autrement dit, on postule la relation suivante :

$$x = \sum_i x^{(i)} \quad (2.22)$$

Chacune des composantes  $x^{(i)}$  appartient à un certain sous-espace linéaire  $E^{(i)}$  linéairement indépendants des autres  $\{E^{(j)}\}_{j \neq i}$ . Pour de plus amples renseignements sur l'ICA, le lecteur pourra se référer aux nombreux cours de Jean-François Cardoso disponibles à l'adresse suivante : <http://www.tsi.enst.fr/~cardoso/jfbib.html> et notamment au document [Cardoso 2002].

McKeown et *al.* [McKeown 1998] ont utilisé cet outil afin de décomposer le signal émis en un voxel en une somme de signaux issus de sources indépendantes : signaux induits par la stimulation, signaux physiologiques indépendants des stimulations, signaux liés aux artefacts de mouvement et d'instrumentation.... Les auteurs ont ainsi effectué la décomposition des données acquises sur quatre sujets soumis à des paradigmes par bloc alternant des périodes de contrôle et d'activation de 40 secondes. La durée d'acquisition TR utilisée dans cet article est de 2.5 secondes. Les résultats obtenus pour un des sujets sont présentés sur la figure (2.29).

Une des composantes récupérées  $x^{(i)}$  (figure 2.29.c), a un comportement quasi-périodique présentant des périodes variant de 10 à 20 secondes. Or d'après le théorème de Shannon, la période d'échantillonnage étant de 2.5 secondes, les signaux ayant une fréquence supérieure à 0.2 Hz (équation 2.6) risquent d'engendrer des phénomènes de repliement dans le domaine fréquentiel. Les auteurs ont alors suggéré que la composante quasi-périodique pouvait être une conséquence du repliement des signaux de respiration ( $\sim 0.3$  Hz) et de pulsation cardiaque ( $\sim 1.0$  Hz). L'élimination de cette composante permet alors de supprimer la contribution des bruits physiologiques.

Il nous semble cependant utile de noter que les composantes peuvent être nombreuses et qu'il n'est pas évident de déterminer quelles sont les composantes relatives aux bruits physiologiques.

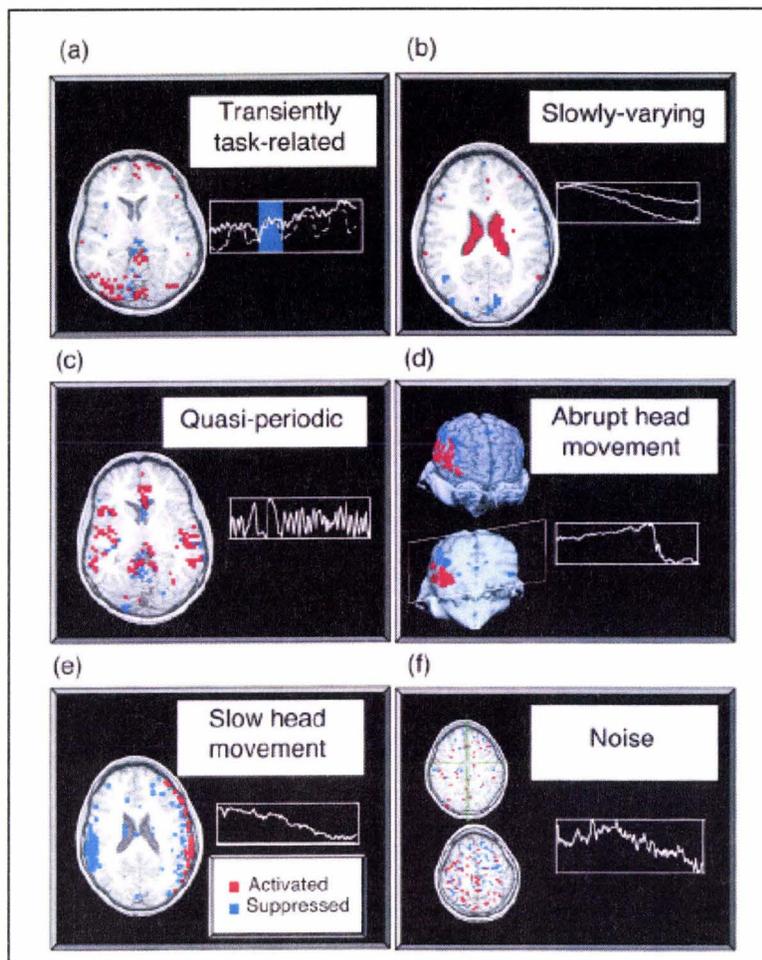


Figure 2. 24 : Exemple des composantes obtenues par l'ICA et fourni par [McKeown 1998].

## 2.7 Conclusion

Nous allons maintenant présenter l'ordre dans lequel nous allons effectuer les prétraitements.

### 2.7.1 L'ordre des prétraitements

La question de l'ordre ne concerne que la synchronisation et le recalage des volumes. Les autres prétraitements sont effectués indépendamment.

Ce problème d'ordre est exclusivement dû à la séquence EPI utilisée pour l'acquisition des volumes fonctionnels. Cette séquence, comme nous l'avons signalé au début de ce chapitre, ne permet que des acquisitions 2D coupe par coupe. Cette caractéristique est à l'origine de la question relative à l'ordre dans lequel la synchronisation et le recalage des volumes fonctionnels seront effectués.

Deux cas se présentent selon que les coupes aient été acquises en mode séquentiel ou en mode entrelacé. Dans les deux cas, l'idéal serait bien évidemment de pouvoir réaliser la synchronisation et le recalage des volumes fonctionnels simultanément, ce qui est sans aucun doute irréalisable.

Nous avons choisi des options identiques à celles proposées dans le didacticiel de SPM.

### 2.7.1.1 Acquisition séquentielle

Dans le cas d'une acquisition en mode séquentiel, nous avons pu voir que le décalage entre deux coupes adjacentes est relativement court:  $T_R / \text{Nombre de coupes}$  où  $T_R$  est le temps d'acquisition d'un volume, ce qui implique que l'interpolation tri linéaire utilisée lors du recalage ne sera que très peu corrompue par ce décalage.

En pratique, le recalage des volumes fonctionnels sera donc effectué avant la synchronisation.

### 2.7.1.2 Acquisition entrelacée

Nous avons vu au début de ce chapitre que dans le cadre d'une acquisition en mode entrelacé le décalage entre deux coupes adjacentes est long:  $T_R / 2$  où  $T_R$  est le temps d'acquisition d'un volume. Par conséquent, si nous appliquons d'abord le recalage, l'interpolation tri linéaire utilisée dans le recalage sera erronée, ce qui implique qu'en pratique la synchronisation sera effectuée avant le recalage.

## 2.7.2 Généralités

Dans ce chapitre, nous avons effectué un récapitulatif des principaux prétraitements à effectuer afin de rendre les données utilisables à la détection des régions activées.

Ces prétraitements ont des buts divers. Il peut tout simplement s'agir de corriger les artefacts qui affectent les images fonctionnelles en IRMf (recalage, correction des bruits physiologiques), ou de restreindre les zones de travail (segmentation du cerveau). D'autres prétraitements et notamment le lissage temporel sont introduits dans le but de rendre les données conformes à certains critères.

Certaines questions restent cependant sans réponse. En effet, plusieurs prétraitements nécessitent le passage dans le domaine fréquentiel. Or le théorème de Shannon n'étant pas respecté pour le rythme cardiaque par exemple, il se peut que le signal résultant de tels prétraitements soit davantage corrompu qu'avant l'application desdits prétraitements. Il serait judicieux d'étudier les conséquences de ce non-respect du théorème de Shannon. Bien que nous ayons conscience de ce problème de non-respect du théorème de Shannon, il n'en demeure pas moins que nous utilisons tout de même les prétraitements nécessitant le passage dans le domaine de Fourier. Le logiciel SPM en fait de même.

# Chapitre 3 Etat de l'art du traitement du signal BOLD

## 3.1 Introduction

L'IRM fonctionnelle consiste à localiser les zones du cerveau qui sont impliquées dans des activités visuelles, auditives, motrices ... Cette localisation est, entre autres, rendue possible grâce à l'effet BOLD introduit dans le chapitre 1. De nombreuses méthodes d'analyse du signal BOLD ont été proposées, notre objectif est avant toute chose de les recenser et de les classer. La classification que nous utilisons est illustrée sur le schéma suivant (figure 3.1).

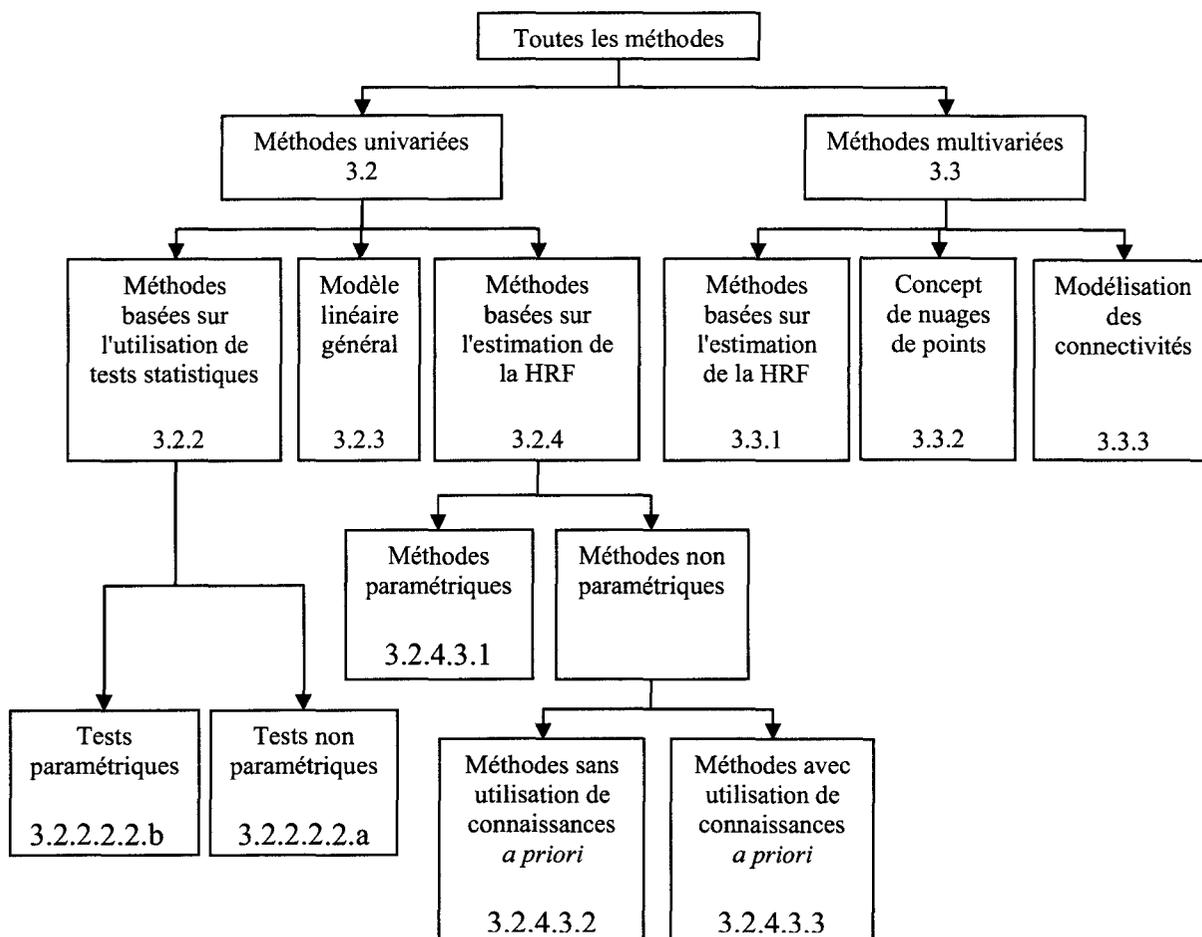


Figure 3. 1 : Illustration de la classification utilisée lors de l'établissement de l'état de l'art

La revue de la littérature que nous avons constituée distingue les méthodes univariées des méthodes multivariées. Les premières consistent, à l'inverse des secondes, à étudier le signal en un voxel indépendamment des signaux issus des voxels voisins.

Parmi les méthodes univariées, nous présentons celles qui s'approchent le plus de nos travaux. Ainsi, la 1<sup>ère</sup> approche étudiée concerne les méthodes basées sur l'utilisation de tests statistiques, cette approche subira quelques modifications au chapitre suivant. La présentation se poursuit avec le modèle linéaire général, sur lequel se base nombre de logiciels. Cette approche est la plus répandue au sein de la communauté fonctionnelle. Nous terminons l'état de l'art des méthodes univariées par les méthodes s'inspirant de la théorie des systèmes. Parmi ces dernières, nous différencions les approches paramétriques des non paramétriques. Pour chacune de ces approches, nous commençons par en expliquer le principe puis nous nous intéressons aux procédés utilisés lors de l'étape de détection de l'activation. Finalement, nous présentons une discussion comportant entre autres, une critique.

En ce qui concerne les méthodes multivariées, nous nous sommes volontairement limités à des descriptions succinctes car elles proviennent généralement de la généralisation des méthodes univariées. Seules les méthodes basées sur la notion du nuage de points ont été détaillées. Parmi celles-ci, la méthode de l'ACP fera l'objet d'une étude dans le chapitre 4.

### Note

Dans ce qui va suivre, nous appellerons « paramètres » les quantités qui déterminent ce que l'on observe et « hyper paramètres » les grandeurs liées au comportement probabiliste de ces paramètres, par exemple la variance.

## 3.2 Les méthodes univariées

Par définition, le terme "univarié" signifie que l'étude ne porte que sur un voxel. Ce type de méthodes suppose donc que le décours temporel observé en un voxel est indépendant des décours temporels des voxels voisins.

De très nombreuses approches ont été proposées. Nous avons, pour notre part, restreint notre étude à trois de ces approches. Nous avons effectivement préféré approfondir les approches dont nous nous inspirons plutôt que faire un catalogue exhaustif de l'ensemble des approches rencontrées.

Avant de présenter ces approches, nous débutons le paragraphe en introduisant l'ensemble des notations auxquelles nous faisons appel.

### 3.2.1 Notations

L'objectif de ce paragraphe est de résumer les notations et de les homogénéiser afin de faciliter la compréhension de ce chapitre.

Nous notons :

- $N$  le nombre total d'observations effectuées (le nombre de volumes acquis).
- $TR$  la période d'échantillonnage des observations.

-  $t_k = k \times TR$  l'instant d'acquisition de la  $k^{\text{ème}}$  observation où  $k \in \{0, \dots, N-1\}$ .

-  $Y_k = Y(t_k)$  le volume cérébral acquis à l'instant  $t_k$ .

-  $m$  le nombre de voxels composant un volume cérébral.

-  $y_k = y(t_k)$  la valeur d'un voxel donné à l'instant  $t_k$ .

-  $y = \begin{pmatrix} y_0 \\ \vdots \\ y_{N-1} \end{pmatrix}$  l'évolution temporelle du niveau de gris du voxel donné représentée sous la

forme d'un vecteur colonne de longueur  $N$  correspondant aux  $N$  instants d'acquisition.

-  $u_k = u(t_k)$  la valeur de l'entrée à l'instant  $t_k$ .

-  $N_{\text{Etat}}$  le nombre d'états (tâches) comportementaux utilisés.

-  $N_{A_i}$  le nombre de volumes acquis pendant la réalisation de la tâche  $A_i$ .

-  $y_{A_i}(k)$  la valeur du voxel dans le  $k^{\text{ème}}$  volume acquis durant la réalisation de la tâche  $A_i$ .

-  $\bar{y}_{A_i} = \frac{1}{N_{A_i}} \sum_{k=1}^{N_{A_i}} y_{A_i}(k)$  la moyenne estimée du voxel durant la réalisation de la tâche  $A_i$ .

-  $u_{A_i}(t_k) = \begin{cases} 0 & \text{si la tâche } A_i \text{ n'est pas présentée au sujet à l'instant } t_k \\ 1 & \text{si la tâche } A_i \text{ est présentée au sujet à l'instant } t_k \end{cases}$  la fonction de

présentation de la tâche  $A_i$ .

-  $\bar{u}_{A_i} = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} u_{A_i}(t_k) = \frac{N_{A_i}}{N}$  la moyenne estimée de la fonction de présentation de la tâche  $A_i$ .

-  $\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} y(t_k)$  la moyenne estimée du voxel pendant l'expérience c'est à dire toutes tâches confondues.

- h la réponse impulsionnelle autrement dit la HRF.

### 3.2.2 Approches par tests statistiques

Ces approches, comme leur nom l'indique, sont issues de l'adaptation de divers tests statistiques au cadre de l'IRMF.

Nous rappelons brièvement le principe des tests statistiques, puis nous présentons diverses statistiques utilisées en IRMF.

#### 3.2.2.1 Rappels sur les tests statistiques

De façon générale, un test statistique permet de décider, au vu d'un ensemble d'observations et avec un certain risque d'erreur, si une hypothèse relative au phénomène observé est vérifiée ou non. Cette hypothèse peut être binaire (vrai ou faux) ou composite.

Soit  $x$  une variable aléatoire. On suppose que l'on dispose de  $N$  observations de cette variable :  $\{x_i\}_{i=0:N-1}$ . On souhaite tester une hypothèse nulle  $H_0$  relative aux  $\{x_i\}_{i=0:N-1}$ . On peut par exemple vouloir tester l'hypothèse  $H_0 : \left\{ \text{la moyenne des } \{x_i\}_{i=0:N-1} \text{ est nulle} \right\}$ . Quelque soit l'hypothèse  $H_0$  que l'on souhaite tester, il nous faut définir puis calculer une statistique  $S$ . Cette statistique  $S$  doit être une fonction des observations  $\{x_i\}_{i=0:N-1}$  et ne peut dépendre d'aucun autre paramètre (équation (3.1)) :

$$S = F\left(\{x_i\}_{i=0:N-1}\right) \quad (3.1)$$

Si l'on connaît la loi suivie par la variable aléatoire  $x$  sous l'hypothèse nulle  $H_0$ , on peut généralement en déduire la loi  $L$  de  $S$  sous  $H_0$  (équation (3.2)) :

$$S \underset{H_0}{\sim} L(p) \quad \text{où } p \text{ représente l'ensemble des paramètres de la loi} \quad (3.2)$$

On calcule alors la valeur  $S_{\text{obs}}$  de  $S$  obtenue avec nos  $N$  observations. Puis connaissant la loi de  $S$  sous l'hypothèse nulle  $H_0$ , nous évaluons par le biais de l'équation (3.3), la probabilité que la statistique  $S$  prenne une valeur supérieure à la valeur observée  $S_{\text{obs}}$  :

$$P_{H_0}\left(S \geq S_{\text{obs}}\right) = P_{H_0}\left(L(p) \geq S_{\text{obs}}\right) \quad (3.3)$$

Nous employons généralement le terme  $p$ -value ou  $p$ -valeur pour parler de la

probabilité  $P_{H_0} (S \geq S_{obs})$ . On définit ensuite un risque  $\alpha$  de sorte que l'hypothèse  $H_0$  soit rejetée si la p-value est inférieure à  $\alpha$ . Par contre, si la p-value est supérieure à  $\alpha$ , l'hypothèse  $H_0$  ne peut pas être rejetée. Il est, cependant, très important de noter que le non rejet de l'hypothèse  $H_0$  ne signifie pas que  $H_0$  soit vérifiée. Nous pouvons seulement en déduire que nous n'avons pas assez d'informations à notre disposition pour pouvoir rejeter  $H_0$  au risque  $\alpha$ .

Dans la pratique, on commence par définir le risque  $\alpha$  (typiquement 0.05), on en déduit alors la valeur du seuil critique  $S_\alpha$  relié à  $\alpha$  par la relation (3.4) :

$$\alpha = P_{H_0} (S \geq S_\alpha) \tag{3.4}$$

Si  $S_{obs}$  est supérieure à  $S_\alpha$ , alors l'hypothèse  $H_0$  est rejetée au seuil  $\alpha$ .

Au travers de ce que nous venons de dire, nous pouvons donner une autre signification au risque  $\alpha$ . En effet,  $\alpha$  représente la probabilité de rejeter l'hypothèse  $H_0$  alors que celle-ci est vraie. Il se peut effectivement que bien que  $H_0$  soit vraie, le test la rejette, on parle alors d'erreur de 1<sup>ère</sup> espèce. Ce type d'erreur se traduit par l'apparition de faux positifs. Une autre hypothèse peut être introduite, il s'agit de l'hypothèse alternative à  $H_0$ . Cette hypothèse appelée généralement  $H_1$  consiste à supposer que  $H_0$  n'est pas vérifiée. On définit alors le risque de seconde espèce comme étant le risque d'accepter  $H_0$  alors que celle-ci est fautive, on parle alors de faux négatifs. La figure 3.2 nous permet de clarifier les notions que nous venons d'introduire.

Ce que l'on a Ce que l'on décide	$H_0$	$H_1$	
$H_0$	OK	Erreur de 2 <sup>ème</sup> espèce (risque $\beta$ ) ⇒ Faux négatifs	Ce type d'erreur est considéré comme le plus grave. L'hypothèse $H_0$ doit toujours être privilégiée <i>a priori</i> .
$H_1$	Erreur de 1 <sup>ère</sup> espèce (risque $\alpha$ ) ⇒ Faux positifs	OK	

Figure 3. 2 : Représentation des risques

### 3.2.2.2 Adaptation à l'IRMF

L'ensemble des tests présentés ci-après postule l'indépendance spatiale entre les voxels, c'est pourquoi ce paragraphe a été intégré dans les méthodes univariées.

Le but de l'IRMF étant de détecter les zones activées autrement dit présentant des variations du signal BOLD en présence d'une certaine stimulation, il apparaît logique de définir l'hypothèse nulle  $H_0$  par: «l'absence de variation du signal BOLD». Cette hypothèse peut, néanmoins, s'exprimer de manières différentes selon le test utilisé.

Une partie des statistiques utilisées dans la suite de ce paragraphe se base sur l'utilisation d'un seul et même modèle. Nous commençons donc par décrire ce modèle.

#### 3.2.2.2.1. Modèle utilisé

Comme nous l'avons précisé ci-dessus, nous ne nous intéressons qu'au signal émis par un voxel donné du volume cérébral. Ce signal est, entre autres, fonction des états comportementaux auxquels est soumis le sujet. Ces états peuvent correspondre au repos ou à des tâches diverses : motrices, visuelles, ...

Nous supposons la modélisation suivante :

$$y_{A_i}(k) = S_{A_i} + \varepsilon(k) \quad \text{pour } i \in \{0, \dots, N_{\text{Etat}} - 1\} \quad (3.5)$$

Avec  $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2 I)$  où  $\sigma$  est l'écart type du bruit.

Le signal acquis pendant la réalisation de la tâche  $A_i$  est donc considéré comme la somme d'une simple composante continue  $S_{A_i}$  et d'un bruit additif (les bruits instrumentaux, les bruits physiologiques, ...).

Le passage d'une tâche  $A_i$  vers une tâche  $A_j$  se traduit alors par un simple saut, fonction de la différence  $\left( S_{A_i} - S_{A_j} \right)$ .

Ce modèle n'est évidemment pas en accord avec les origines physiologiques du signal BOLD, il ne peut être considéré valide qu'en "régime stationnaire", c'est à dire après la disparition des phénomènes hémodynamiques transitoires (figure 1.25). L'utilisation de ce modèle est donc inadaptée dans le cadre de protocoles événementiels.

La réalisation des tests requiert donc l'utilisation de paradigmes par blocs, paradigmes les plus couramment utilisés en routine clinique et présentés dans le premier chapitre.

#### 3.2.2.2.2. Tests statistiques classiques

Soient  $A_0$  et  $A_1$  deux des  $N_{\text{Etat}}$  états comportementaux utilisés. On définit l'hypothèse

nulle  $H_0$  par "il n'y a pas de différence entre les deux états  $A_0$  et  $A_1$ ". Des tests portant sur  $H_0$  sont ensuite réalisés par l'intermédiaire de critères statistiques dont les distributions sous  $H_0$  sont connues. A titre d'exemple, si  $A_0$  est un état de "contrôle" et  $A_1$  un état de "tâche", les tests décident au risque  $\alpha$  si la réalisation de la tâche conduit à une variation significative du signal.

On distingue deux catégories de tests : les tests paramétriques et non paramétriques.

*a. Les tests paramétriques*

Il existe une multitude de tests paramétriques, nous nous sommes restreints à l'étude de ceux les plus répandus. Chacun de ces tests repose sur les hypothèses d'ergodicité, de normalité, de blancheur et de stationnarité des bruits.

**Note**

Dans la suite, les lettres écrites en majuscule représentent des variables aléatoires alors que les lettres écrites en minuscules correspondent à une réalisation de la variable aléatoire adéquate. Ainsi si  $X$  définit une variable aléatoire,  $x$  représentera une de ses possibles réalisations.

- Le Z-Score :

Ce critère se base sur la modélisation introduite à l'équation (3.5). Ainsi dans le cas de l'utilisation de deux états comportementaux, nous obtenons :

$$\begin{aligned}
 y_{A_0}(k) &= S_{A_0} + \varepsilon(k) \\
 y_{A_1}(k) &= S_{A_1} + \varepsilon(k)
 \end{aligned}
 \tag{3.6}$$

Les composantes  $S_{A_0}$  et  $S_{A_1}$  représentent les constantes qui seraient mesurées dans le voxel pendant respectivement la réalisation des tâches  $A_0$  et  $A_1$ , si l'on supprimait toutes les contributions autre que celle liée à l'activation (les bruits instrumentaux, les bruits physiologiques, ...)

Le Z-Score est alors défini par la relation (3.7) :

$$Z = \frac{\bar{y}_{A_1} - \bar{y}_{A_0}}{\sigma \sqrt{\frac{1}{N_{A_1}} + \frac{1}{N_{A_0}}}}
 \tag{3.7}$$

Sous l'hypothèse nulle  $H_0$ : «Il n'y a pas de différence entre les deux états  $A_0$  et  $A_1$ », la

variable aléatoire  $Z$  est distribuée selon la loi normale centrée réduite:  $Z \sim N(0,1)$ .  
 $H_0$

Pour chaque voxel, nous calculons le Z-Score  $z$  puis nous évaluons la probabilité que  $Z$  prenne la valeur  $z$  sachant que :  $Z \sim N(0,1)$ . Selon la valeur prise par cette probabilité, nous  
 $H_0$

pouvons alors rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

L'écart type  $\sigma$  étant inconnu, il est estimé sur un volume de différence entre deux états de repos, ce qui n'est pas sans conséquence. En effet, cette estimation postule que l'état de repos est le même à tout instant et en tout voxel, ce qui ne peut être exact, ne serait-ce qu'en raison de la présence des bruits physiologiques.

Les conséquences peuvent être multiples mais se caractérisent principalement par l'apparition de zones artefactuelles au niveau des veines de drainage et en périphérie du cerveau.

Fadili [Fadili 1999] a davantage exploré les faiblesses du Z-Score en testant notamment la pertinence de l'hypothèse de la gaussianité du bruit faite à l'équation (3.5).

- Le test de Student

De nombreux articles parmi lesquels se trouve [Belliveau 1991] proposent l'application de ce test en IRMf. En effet la plupart des études menées au début de l'utilisation de l'IRMf mettaient en œuvre des tests statistiques issus du test de Student.

Ce test étant inspirée de l'équation (3.5), nous posons :

$$T = \frac{\bar{y}_{A_1} - \bar{y}_{A_0}}{\sigma_d} \quad \text{où} \quad (3.8)$$

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_{A_0}} \left( y_{A_0}(i) - \bar{y}_{A_0} \right)^2 + \sum_{i=1}^{N_{A_1}} \left( y_{A_1}(i) - \bar{y}_{A_1} \right)^2}{N_{A_0} + N_{A_1} - 2} \left( \frac{1}{N_{A_0}} + \frac{1}{N_{A_1}} \right)}$$

Sous l'hypothèse  $H_0$  : «Il n'y a pas de différence entre les deux états  $A_0$  et  $A_1$ », la variable  $T$  suit une loi de Student à  $\left( N_{A_0} + N_{A_1} - 2 \right)$  degrés de liberté.

Comme précédemment, nous calculons  $t$  pour chacun des voxels puis nous en déduisons la probabilité que  $T$  prenne la valeur  $t$  si  $T$  est effectivement distribué selon une loi de Student.

Nous rejetons ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

- Le rapport de corrélation de Pearson

Lorsque nous parlons du rapport de corrélation de Pearson, nous faisons implicitement référence au rapport de corrélation linéaire qui permet de mesurer le degré de dépendance linéaire entre deux variables aléatoires. Dans notre cas, ces deux variables sont le déroulement temporel  $y$  d'un voxel et la fonction de présentation d'une des tâches  $A_i$  autrement dit  $u_{A_i}$ .

Le rapport de corrélation de Pearson du couple  $(y, u_{A_i})$  est donné par la formule (3.9) :

$$R = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} (y(t_k) - \bar{y})(u_{A_i}(t_k) - \bar{u}_{A_i})}{\sqrt{\sum_{k=0}^{N-1} (y(t_k) - \bar{y})^2} \sqrt{\sum_{k=0}^{N-1} (u_{A_i}(t_k) - \bar{u}_{A_i})^2}} \quad (3.9)$$

La variable  $R$  ne peut prendre que les valeurs comprises dans l'intervalle  $[-1;1]$ . Si  $R$  vaut 1 (resp. -1), cela signifie que  $y$  et  $u_{A_i}$  sont reliés par une relation parfaitement linéaire du type  $y(t_k) = a \times u_{A_i}(t_k) + b$  avec  $a$  positif (resp. négatif). Par contre, plus la valeur de  $R$  est proche de 0, plus les variables  $y$  et  $u_{A_i}$  sont non corrélées.

La détermination de la distribution de  $R$  sous une hypothèse nulle  $H_0$  quelconque ne se fait pas sans difficulté du fait de l'absence de prise en compte des distributions individuelles de  $y$  et de  $u_{A_i}$ . Néanmoins, si l'hypothèse nulle  $H_0$  est définie par : "les variables  $y$  et  $u_{A_i}$  sont non corrélées", il existe une approximation correcte de la distribution de  $R$  sous  $H_0$  (Chapitre 14 : Statistical Description of Data, <http://www.nrbook.com/a/bookcpdf.html>). Or notre but étant de détecter les zones réagissant à une certaine activation  $A_i$ , l'hypothèse  $H_0$  que nous voulons tester est justement l'hypothèse émise ci-dessus, à savoir "  $y$  et  $u_{A_i}$  sont non corrélées".

L'approximation de la distribution de  $R$  n'est cependant réalisable que si les données respectent certaines conditions :

- Le nombre d'observations  $N$  est suffisamment important ( $N \geq 500$ )
- Les moments de  $y$  et  $u_{A_i}$  convergent rapidement.

Si toutes ces conditions sont vérifiées, alors le rapport de corrélation  $R$  peut être approximé par une loi normale :

$$R \underset{H_0}{\sim} N\left(0, \frac{1}{\sqrt{N}}\right) \quad (3.10)$$

Nous calculons  $r$  pour un voxel donné, nous déduisons ensuite la probabilité que  $R$  prenne la valeur observée  $r$  en supposant que  $R$  vérifie l'équation (3.10). Nous pouvons alors rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

Malheureusement dans le cadre de l'IRMf,  $N$  ne dépasse que très rarement 200, nous ne pouvons donc pas utiliser l'équation (3.10). Dans ce cas, les auteurs du Numerical Recipes (Chapitre 14 : Statistical Description of Data, <http://www.nrbook.com/a/bookcpdf.html>) nous engagent à employer davantage la variable  $T$  définie par :

$$T = R \sqrt{\frac{N-2}{1-R^2}} \quad (3.11)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$ ,  $T$  suit une loi de Student à  $N-2$  degrés de liberté. Nous calculons  $t$  pour un voxel donné puis nous en déduisons, par le biais de l'équation (3.11), la probabilité que  $T$  prenne la valeur  $t$ . A partir de cette probabilité, nous sommes alors en mesure de rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

D'autres tests peuvent être trouvés dans la littérature, comme le test sur le rapport de vraisemblance [Ruan 1996]. Dans cet article, les auteurs montrent que la détection d'une activation équivaut à détecter une variation dans la moyenne du voxel, variation facilement décelable par le rapport de vraisemblance généralisé (GLR).

b. Les tests non paramétriques

- Le test de Kolmogorov-Smirnov (KS)

Le test de Kolmogorov-Smirnov (KS) consiste à comparer deux fonctions de répartition entre elles. La fonction de répartition  $F_X$  d'une variable aléatoire  $X$  est une application de  $\mathfrak{R}$  dans  $[0;1]$  définie par la relation (3.12) :

$$F_X(x) = P(X \leq x) \quad (3.12)$$

Supposons que nous ayons à notre disposition deux séries échantillonnées :  $\{X_0, X_1, \dots, X_{N_X-1}\}$  et  $\{Y_0, Y_1, \dots, Y_{N_Y-1}\}$  ayant respectivement pour fonction de répartition  $F_X$  et  $F_Y$ . Notons par  $F_{N_X}$  et  $F_{N_Y}$  les fonctions de répartition empiriques associées à ces deux échantillons et posons  $N = N_X + N_Y$ . Le test de KS consiste alors à tester l'hypothèse nulle  $H_0$  : "Nous avons égalité entre les deux fonctions de répartition

empiriques, autrement dit  $F_{N_X} = F_{N_Y}$  " contre l'hypothèse alternative  $H_1 : "F_{N_X} \neq F_{N_Y} "$ .

Afin de pouvoir tester  $H_0$ , Kolmogorov et Smirnov ont construit une statistique  $D$  définie comme le maximum de la différence absolue entre les deux fonctions de répartition empiriques  $F_{N_X}$  et  $F_{N_Y}$  :

$$D_{N_X, N_Y} = \max_{t \in \mathfrak{R}} \left| F_{N_X}(t) - F_{N_Y}(t) \right| \quad (3.13)$$

L'intérêt essentiel de cette statistique réside dans le fait que sa distribution sous l'hypothèse  $H_0$  peut être approximée de manière très précise par la fonction définie par la relation (3.14) :

$$Q_D(\lambda) = 2 \sum_{j=1}^{+\infty} (-1)^{j-1} e^{-2j^2 \lambda^2} \quad (3.14)$$

Pour une expérience donnée, nous calculons la valeur de  $D$  observée. Notons  $d$  cette valeur.

Nous avons alors la relation (3.15) :

$$P_{H_0} (d > D_\alpha) = Q_D \left( \left( \sqrt{M} + 0.12 + \frac{0.11}{\sqrt{M}} \right) \times D_\alpha \right) \quad (3.15)$$

où  $M = \frac{N_{A_1} \times N_{A_2}}{N_{A_1} + N_{A_2}}$  et  $D_\alpha$  est défini par :  $\alpha = P_{H_0} (D > D_\alpha)$

Une fois cette probabilité calculée, nous sommes alors en mesure de rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

Dans le cadre de l'IRMf, les deux séries échantillonnées:  $\{X_0, X_1, \dots, X_{N_X-1}\}$  et  $\{Y_0, Y_1, \dots, Y_{N_Y-1}\}$  peuvent, par exemple, correspondre à la mesure du signal BOLD

selon que ce signal ait été acquis pendant la réalisation d'une tâche  $A_0$  ou d'une tâche  $A_1$  (généralement repos et activation). En reprenant les notations introduites au paragraphe 3.2.1,

nous notons ces deux échantillons :  $\left\{ y_{A_0}(0), y_{A_0}(1), \dots, y_{A_0} \left( N_{A_0} - 1 \right) \right\}$

et  $\left\{ y_{A_1}(0), y_{A_1}(1), \dots, y_{A_1} \left( N_{A_1} - 1 \right) \right\}$ . A partir de ces deux jeux de données de

taille  $N_{A_0}$  et  $N_{A_1}$ , on calcule les estimateurs non biaisés des fonctions de répartition. Si un

saut de moyenne a lieu entre les tâches  $A_0$  et  $A_1$ , alors un décalage entre les deux fonctions de répartition est observé et donc l'hypothèse  $H_0$  est rejetée au risque  $\alpha$ .

Ce test présente cependant quelques faiblesses.

En effet, Aguire et *al.* [Aguire 1998] ont constaté que le test de KS est incapable de contrôler le taux de faux positifs. Ceci se traduit par un nombre de faux positifs observés beaucoup plus important que celui prévu par le test. Cet effet est d'autant plus marqué que le risque  $\alpha$  est faible. Ceci s'explique en partie par la structure corrélée du bruit non prise en compte par le test de KS qui suppose les observations indépendantes [Fadili 1999].

- Le coefficient de corrélation de Spearman

Dans ce paragraphe, nous supposons avoir à notre disposition  $N$  observations du couple  $\left(y, u_{A_i}\right)$ .

La méthode du coefficient de corrélation de Spearman fait partie des méthodes basées sur la statistique de rang au même titre que le taux de Kendall, la corrélation de rang, .... Contrairement au rapport de corrélation de Pearson défini ci avant, celui de Spearman est non paramétrique. Cela fait de lui un outil plus performant car les problèmes rencontrés avec le rapport de corrélation de Pearson et principalement dus à la non prise en compte des distributions individuelles de  $y$  et de  $u_{A_i}$  ne sont plus de mise ici.

En effet, le concept-clé des méthodes basées sur la statistique de rang consiste à ne plus considérer la valeur de la variable à chaque instant  $t_i$  mais plutôt le classement de cette valeur parmi toutes les valeurs prises par la variable au cours de l'observation c'est à dire au cours de tous les instants  $\left\{t_k\right\}_{k=0:N-1}$ .

Utilisons un exemple pour être plus explicite : soit la variable aléatoire  $X$ , et  $E_X = \{4, 2, 12, 1, 5, 7, 10, 8\}$  l'ensemble des valeurs prises par  $X$  au cours du temps. Au lieu de considérer chacune des valeurs de  $X$ , nous allons utiliser leur place parmi les valeurs de  $E_X$  classées par ordre croissant. Ainsi la valeur "4" est la 3<sup>ème</sup> plus grande valeur, "2" la 2<sup>ème</sup>, ... Finalement le classement de  $E_X$  amène à  $F_X = \{3, 2, 8, 1, 4, 5, 7, 6\}$ .

On classe de la même façon les variables  $\left\{y\left(t_k\right)\right\}_{k=0:N-1}$  et  $\left\{u_{A_i}\left(t_k\right)\right\}_{k=0:N-1}$ , nous

obtenons alors deux nouvelles variables  $\left\{y^C\left(t_k\right)\right\}_{k=0:N-1}$  et  $\left\{u_{A_i}^C\left(t_k\right)\right\}_{k=0:N-1}$  qui

prennent donc les valeurs appartenant à  $\{1, 2, \dots, N\}$ . Les distributions de ces nouvelles variables sont facilement reconnaissables puisqu'il s'agit pour les deux de la loi uniforme

sur  $\{1, 2, \dots, N\}$ .

Les distributions de  $y^C$  et  $u_{A_i}^C$  étant connues, il ne nous reste qu'à trouver des statistiques capables de détecter des corrélations entre  $y^C$  et  $u_{A_i}^C$ . Même s'il apparaît évident que nous perdons un peu d'informations à remplacer les valeurs initiales par leur classement, cette perte est très largement compensée par l'avantage que nous en tirons puisque d'après [Huber 1981] les méthodes non paramétriques sont beaucoup plus robustes que les méthodes paramétriques, notamment sur des données expérimentales.

Une des statistiques qui a été proposée par les auteurs du Numerical Recipes (Chapitre 14 : Statistical Description of Data, <http://www.nrbook.com/a/bookcpdf.html>) est le rapport de corrélation de Spearman.

En utilisant le concept de statistique de rang qui vient d'être introduit, le coefficient de corrélation de Spearman peut être défini par l'équation (3.16) :

$$R_S = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} (y^C(t_k) - \bar{y}^C) (u_{A_i}^C(t_k) - \bar{u}_{A_i}^C)}{\sqrt{\sum_{k=0}^{N-1} (y^C(t_k) - \bar{y}^C)^2} \sqrt{\sum_{k=0}^{N-1} (u_{A_i}^C(t_k) - \bar{u}_{A_i}^C)^2}} \quad (3.16)$$

$$\text{Où } \bar{u}_{A_i}^C = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} u_{A_i}^C(t_k) \quad \text{et} \quad \bar{y}^C = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} y^C(t_k)$$

Afin de tester si le coefficient de corrélation est significatif, on définit la variable  $T_S$  par l'équation (3.17) :

$$T_S = R_S \sqrt{\frac{N-2}{1-(R_S)^2}} \quad (3.17)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$  : "les variables  $y$  et  $u_{A_i}$  sont non corrélées",  $T_S$  suit une loi de Student à  $N-2$  degrés de liberté. Nous calculons  $t_S$  pour un voxel donné, on en déduit la probabilité que  $T_S$  prenne cette valeur. A partir de cette probabilité, nous sommes alors en mesure de rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  à un certain risque  $\alpha$ .

### 3.2.2.3 Discussion sur les approches par tests statistiques

Ces approches ont plusieurs avantages résidant notamment dans leur facilité de compréhension et de mise en œuvre. De plus, elles ne nécessitent aucune spécification approfondie du modèle.

Néanmoins, diverses critiques peuvent leur être faites :

Le 1<sup>er</sup> reproche concerne la dépendance des tests vis à vis du nombre de données acquises dans chacune des conditions. Cette dépendance s'exprime par l'intermédiaire du nombre de degrés de libertés.

Un autre inconvénient qui est général à l'ensemble des méthodes univariées concerne l'hypothèse d'indépendance spatiale entre les voxels, hypothèse remise en cause du fait de la présence inévitable de corrélations spatiales (paragraphe 2.5).

Par ailleurs, le Z-Score et le test de Student se fondent sur le modèle très simpliste formulé par l'équation (3.5). Ce modèle n'est valable qu'en régime stationnaire puisqu'il néglige la corrélation temporelle, il dépend donc très fortement du TR choix et de la taille des blocs (figure 1.25).

Ces méthodes ne sont donc utilisables que dans le cadre de protocoles par blocs.

A présent, nous nous intéressons à une seconde catégorie de méthodes basées sur l'utilisation du modèle linéaire général.

### 3.2.3 Approches basées sur le modèle linéaire général

Une partie des méthodes présentées dans le paragraphe précédent repose sur le modèle défini par l'équation (3.5). Le modèle (3.5) est un modèle de régression linéaire très simple puisqu'il n'utilise qu'un seul régresseur : l'indicateur de présence du stimulus. Le modèle linéaire général que nous introduisons ici est également un modèle de régression linéaire à la différence que le nombre de régresseurs est plus important.

Ce modèle a été adapté à l'IRM fonctionnelle par Friston et *al.* [Friston 1995] [Frackowiak 1997], il est aujourd'hui un des modèles les plus utilisés notamment dans les études cliniques. Il a été intégré dans de nombreux logiciels de traitements de données d'IRMf tels que SPM (Statistical Parametric Mapping : <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> ), BrainVoyager (<http://www.brainvoyager.com/BrainVoyager.htm> ) ou encore BrainVISA/Anatomist ([http://brainvisa.info/index\\_f.html](http://brainvisa.info/index_f.html) ).

L'un des principaux buts de ce modèle est de chercher les corrélations du signal enregistré avec le paradigme et de détecter ainsi les activations.

#### 3.2.3.1 Principes

##### 3.2.3.1.1. Formulation

Nous nous intéressons à l'évolution temporelle d'un voxel donné. Cette évolution est

représentée par le vecteur  $y = \begin{pmatrix} y_0 \\ \vdots \\ y_{N-1} \end{pmatrix}$  défini au paragraphe 3.2.1.

L'idée générale du modèle linéaire est de s'approcher de l'écriture matricielle suivante :

$$y = X\beta + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_0 \\ \vdots \\ y_s \\ \vdots \\ y_{N-1} \end{pmatrix} = X \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \vdots \\ \beta_{p-1} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_0 \\ \vdots \\ \varepsilon_s \\ \vdots \\ \varepsilon_{N-1} \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

Où :

La matrice  $X$  plus communément appelée matrice de dessin ou Design Matrix, contient l'information connue *a priori* sur le protocole. Cette matrice  $X$  appartient à  $\mathbb{R}^{N \times p}$  où  $p$  est en général très inférieur à  $N$  et à fortiori à  $m$ . La dimension  $p$  est fonction du nombre de facteurs (types de stimuli, de tâches) considérés dans l'étude puisque chaque facteur est représenté par au moins un régresseur. Nous verrons par la suite comment cette matrice est construite.

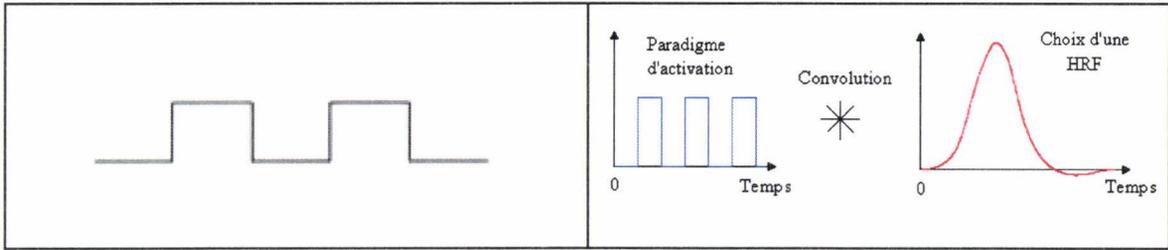
Le vecteur  $\beta = \{\beta_i\}_{i=0 \dots p-1} \in \mathbb{R}^p$  contient les paramètres  $\beta_i$  à estimer. Chacun des paramètres  $\beta_i$  représente la contribution relative d'une colonne de  $X$  à la réponse enregistrée dans le voxel. Chaque colonne de  $X$  correspond à un certain signal et le mélange de ces signaux engendre le signal  $y$ .

Enfin, le vecteur  $\varepsilon = \{\varepsilon_i\}_{i=0 \dots N-1}$  est composé quant à lui des erreurs ou résidus  $\varepsilon_i$ , ceux-ci étant supposés indépendants identiquement distribués selon une loi normale  $N(0, \sigma^2)$

Le modèle exprimé par la relation (3.18) est le même pour l'ensemble des voxels.

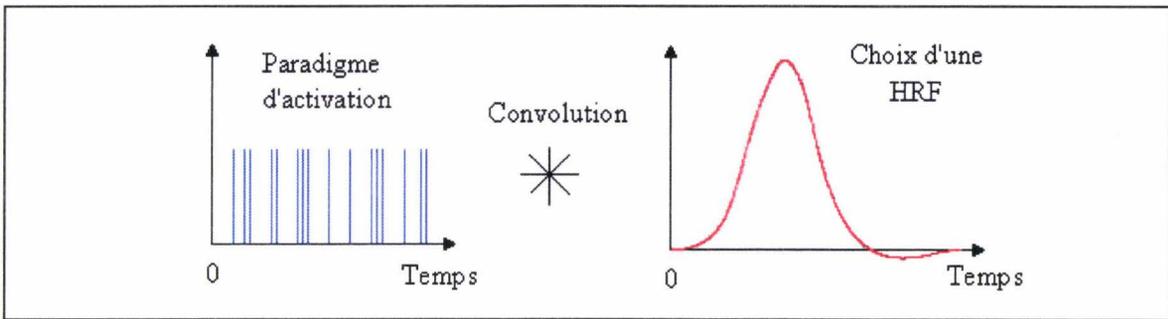
### 3.2.3.1.2. Construction de la matrice de dessin

Comme nous l'avons dit ci avant, la matrice  $X$  englobe toute l'information *a priori* que l'on souhaite introduire dans le modèle linéaire général. Ces informations peuvent provenir des conditions de réalisation du protocole utilisé lors de l'expérience, comme les instants d'acquisition des volumes ou encore les instants de présentation des stimulations. Elles peuvent également provenir d'hypothèses que l'on désire injecter dans le modèle comme le choix d'une fonction permettant de modéliser la réponse hémodynamique estimée. Les premières colonnes sont généralement relatives aux conditions d'activation. Ainsi dans le cas d'un paradigme par blocs, si l'on considère une certaine condition d'activation  $A$ , alors la colonne de  $X$  correspondante est soit une fonction créneau illustrant simplement la présence ou non de cette activation au cours du temps soit la convoluée de la fonction de présence de la condition  $A$  (fonction créneau) avec une fonction de réponse hémodynamique prise en postulat comme le montre la figure 3.3.



**Figure 3.3 : Deux des possibilités de formation des colonnes de X relatives à la condition d'activation dans le cas d'un paradigme par blocs**

Dans le cas d'un paradigme événementiel, les colonnes de X relatives à la condition d'activation correspondent à la convoluée d'une des fonctions de réponse hémodynamique possible avec la fonction de présence de la condition A qui correspond généralement à un peigne de Dirac (figure 3.4).



**Figure 3.4 : Formation des colonnes de X relatives à la condition d'activation dans le cas d'un paradigme événementiel**

Les colonnes suivantes peuvent être constituées par une série de fonctions dont le but est de modéliser les fluctuations basse fréquence que l'on trouve dans le signal et qui sont dues aux artéfacts tels que les biorythmes (respirations, pouls,...). Ces fonctions sont essentiellement des fonctions sinusoïdales. Enfin, une des colonnes de la matrice peut correspondre à la valeur de l'activation au repos du voxel. Divers exemples de construction de matrice de dessin sont fournis dans [Frackowiak 1997] et [Bouveyron 2002].

### 3.2.3.2 Estimation des paramètres

L'estimation des paramètres  $\beta_i$  se fait tout simplement en minimisant l'erreur  $\epsilon$  de l'équation (3.18) par la méthode des moindres carrés. L'estimateur des moindres carrés  $\hat{\beta}$  doit satisfaire la relation suivante :

$$X^T y = (X^T X) \hat{\beta} \tag{3.19}$$

Dans le cas où  $X^T X$  est inversible, l'estimateur des moindres carrés s'exprime au moyen de l'équation (3.20) :

$$\hat{\beta} = \left( X^T X \right)^{-1} X^T y \quad (3.20)$$

Dans le cadre de l'IRM fonctionnelle, il arrive fréquemment que la matrice  $X^T X$  ne soit pas inversible, on a alors recours à la pseudo inverse de Moore-Penrose [Penrose 1955]. L'estimateur des moindres carrés s'exprime donc par la relation (3.21) :

$$\hat{\beta} = \left( X^T X \right)^+ X^T y \quad (3.21)$$

Où le symbole " + " représente la pseudo inverse de Moore-Penrose

De plus, en IRM fonctionnelle, il existe une corrélation temporelle du signal (liée à l'acquisition, aux phénomènes physiologiques ou psychologiques, ...) et par conséquent une corrélation temporelle de l'erreur résiduelle  $\varepsilon$ , ce qui n'est pas sans conséquence.

Pour prendre en compte cette spécificité, on requiert une extension du modèle linéaire général (équation (3.18)) qui consiste simplement à convoluer chaque terme du modèle linéaire par un noyau  $K$  modélisant au mieux la réponse hémodynamique. Nous obtenons l'équation suivante :

$$Ky = KX\beta + K\varepsilon \quad (3.22)$$

Ce lissage temporel n'affecte pas la procédure d'estimation puisque le terme  $\tilde{\varepsilon} = K\varepsilon$  reste un vecteur d'erreurs indépendantes identiquement distribuées selon une loi normale  $N(0, \tilde{\sigma}^2)$

L'estimateur des moindres carrés se calcule alors au moyen de l'équation (3.23) :

$$\hat{\beta} = \left( (KX)^T (KX) \right)^+ (KX)^T y \quad (3.23)$$

### 3.2.3.3 Détection de l'activation

Le but de cette étape est de fournir une carte des zones d'activations cérébrales. Pour ce faire l'estimateur  $\hat{\beta}$  est soumis à des tests statistiques.

Ces tests sont de deux types, d'une part le test de Fisher fournit des cartes d'activation mettant en évidence certaines activations, d'autre part le test de Student permet de s'intéresser à l'effet d'une condition par rapport à une autre.

- Le test de Fisher ou test F

Pour chacun des voxels, on souhaite tester l'hypothèse nulle  $H_0 : \left\{ \beta_i = 0 \right\}$  (pas d'activation

cérébrale due au facteur  $i$ ) contre l'hypothèse alternative  $H_1 : \{\beta_i \neq 0\}$  (activation cérébrale).

Nous commençons par réordonner la matrice de dessin de manière à pouvoir la partitionner en deux parties :  $X = \begin{bmatrix} X_i & X_j \end{bmatrix}$  où  $X_i$  correspond au  $i^{\text{ème}}$  facteur d'intérêt et  $X_j$  aux autres

facteurs. On partitionne le vecteur  $\hat{\beta}$  de la même façon :  $\hat{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_i \\ \beta_j \end{bmatrix}$ .

Le test de Fisher nous permet alors de tester l'hypothèse  $H_0 : \{\beta_i = 0\}$  par le biais de la variable définie par :

$$F_j = \frac{(S(\beta_j) - S(\beta)) / (r - r_j)}{S(\beta) / (N - r)}$$

$$\text{Où : } \begin{cases} S(\beta) = (Xb - X\beta)^T (Xb - X\beta) \\ r \text{ est le rang de la matrice } X \\ r_j \text{ est le rang de la matrice } X_j \end{cases} \quad (3.24)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$ , la variable  $F_j$  suit une loi de Fisher de paramètres  $(r - r_j, N - r)$ :

$$F_j \sim \mathfrak{F}_{r-r_j, N-r} \quad (3.25)$$

Par analogie avec ce qui a été fait au paragraphe 3.2.2.2.2, nous calculons pour chaque voxel la valeur  $f_j$  puis nous évaluons la probabilité que  $F_j$  prenne la valeur  $f_j$  sachant que  $F_j \sim \mathfrak{F}_{r-r_j, N-r}$ . Selon la valeur prise par cette probabilité, nous pouvons alors rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

- Le test de Student ou Test T

Nous nous intéressons maintenant à l'effet d'une condition par rapport à une autre. Nous commençons par estimer, pour chaque voxel, la variance  $\sigma^2$  de l'erreur résiduelle  $\varepsilon$  au moyen de l'équation suivante :

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\varepsilon^T \varepsilon}{N - r} \quad (3.26)$$

Où :  $r$  est le rang de la matrice  $X$

Cet estimateur est sans biais.

Afin de pouvoir tester une condition par rapport à l'autre, nous introduisons la notion de contraste en considérant un vecteur  $c \in \mathbb{R}^p$  de  $p$  poids. Chacun des poids correspond à un des facteurs. Si l'on veut par exemple tester les effets de la condition 1 par rapport à la condition 3, le contraste à utiliser est donné par :  $[1, 0, -1, 0, \dots, 0]$

Sous l'hypothèse  $H_0 : \{c^T \beta = 0\}$ , la variable  $T$  définie par l'équation (3.27) est une distribution de Student :

$$T = \frac{c^T \hat{\beta} - c^T \beta}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^+ c}} \sim St_{N-p} \quad (3.27)$$

Où :  $r$  est le rang de la matrice  $X$

Nous calculons pour chaque voxel la valeur  $t$  puis nous en déduisons la probabilité que  $T$  prenne cette valeur si  $H_0$  est vraie. Selon la valeur prise par cette probabilité, nous pouvons alors rejeter ou non l'hypothèse avec un certain risque  $\alpha$ .

#### 3.2.3.4 Discussion sur le modèle linéaire général

Ce type de modèle, présente de nombreux avantages puisque d'une part son écriture est relativement simple et que d'autre part il offre la possibilité de réaliser des inférences statistiques nous permettant d'obtenir des cartes d'activation.

Il présente également quelques faiblesses notamment du fait de l'utilisation de réponses hémodynamiques prises en postulat, utilisation qui peut biaiser les résultats. De plus, le modèle est supposé être le même pour tous les voxels, or la variabilité inter région est de plus en plus mise en avant [Aguirre 1998].

Un autre défaut de ce type de modèle provient du fait que le traitement se fait voxel par voxel et exclut de ce fait une possible connectivité entre voxels.

Toutes les notions de statistiques nécessaires à la compréhension et à la réalisation des étapes d'estimation et de détection présentées brièvement sont disponibles sur le site de SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

### 3.2.4 Méthodes basées sur la modélisation de la réponse hémodynamique

#### 3.2.4.1 Principe

Le signal d'IRMf BOLD étant relié aux stimulations par des processus qui ne sont pas tout à fait explicités, une manière pratique d'analyser le signal d'IRMf BOLD consiste à considérer le cerveau entier comme un système dynamique caractérisé par sa fonction de transfert plus communément appelée fonction de réponse hémodynamique (HRF : Hemodynamic Response Function). Une telle modélisation permet une meilleure détection et une meilleure localisation

de l'activité du cerveau et par conséquent de meilleures cartes d'activation.

### 3.2.4.2 Linéaire ou non

Une question demeure cependant d'actualité, faut-il considérer le système cerveau comme linéaire ou non. Boynton *et al.* [Boynton 1996] ont démontré que cette hypothèse était défendable dans le cortex visuel et qu'elle apportait une estimation utile. Dale et Buckner [Dale 1997] [Buckner 1998] ont également montré que l'hypothèse de linéarité était une bonne approximation à condition que les intervalles entre les stimuli soient supérieurs à 2 secondes. Friston *et al.* [Friston 1998a] [Friston 2000] soulignent quant à eux la présentation d'un 1er stimulus peut affecter à la fois l'amplitude de la réponse et le temps de réponse à un 2nd stimulus. Laird *et al.* [Laird 2002] ont également débattu du sujet et après avoir réalisé certains tests, sont arrivés à la conclusion que l'utilisation d'un système non linéaire serait mieux adaptée.

### 3.2.4.3 Classification

La recherche d'estimations précises et robustes de la HRF est encore actuelle et de nombreuses méthodes ont été proposées et le sont encore afin d'estimer cette HRF. Il existe trois grandes familles de méthodes :

#### 3.2.4.3.1. Les méthodes paramétriques classiques

##### 3.2.4.3.1.1. Présentation des méthodes rencontrées

Les méthodes paramétriques supposent que la HRF est une fonction généralement non linéaire en certains paramètres. Un nombre important de fonctions a été proposé, tels que des distributions de loi gamma, des fonctions de Poisson, des fonctions gaussiennes ... Dans [Friston 1998a] et [Friston 1998b], les auteurs ont choisi une HRF qui est une somme de deux densités de probabilités de loi Gamma  $\Gamma$  (équation (3.28)):

$$h(t, \alpha) = G\left(t, \frac{\alpha_0}{\alpha_2}, \alpha_2\right) - \frac{1}{\alpha_4} G\left(t, \frac{\alpha_1}{\alpha_3}, \alpha_3\right)$$

Où  $t$  est le temps,  $\alpha$  est un vecteur de paramètres et  $G$  est la densité de probabilité de la loi  $\Gamma$ , définie par : (3.28)

$$G(t, a, b) = \frac{1}{b^a \Gamma(a)} t^{a-1} \exp\left(-\frac{t}{b}\right)$$

Cette modélisation permet de rendre compte à la fois de la réponse et de l'undershoot, l'undershoot correspondant au passage de la HRF dans les valeurs négatives lors de sa phase de décroissance (figure 3.5).

Il est à noter qu'il peut être utile et intéressant de combiner cette fonction avec sa dérivée de temps et de dispersion de sorte à modifier légèrement le délai d'attente entre la stimulation et le maximum de la réponse (dérivée en temps) ou/et la «largeur» de la réponse (dérivée de dispersion).

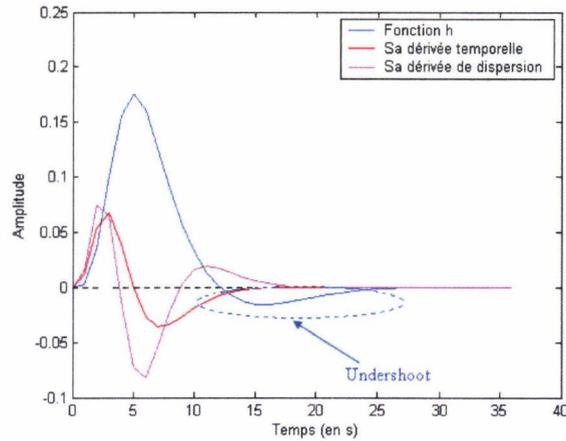


Figure 3.5 : Réponse hémodynamique choisie par [Friston 1998a] représentée pour  $\alpha_0=6$ ,  $\alpha_1=16$ ,  $\alpha_2=1$ ,  $\alpha_3=1$  et  $\alpha_4=6$ .

Kruggel et al. [Kruggel 1999], [Kruggel 2000] se sont davantage orientés vers des fonctions gaussiennes pour leurs bonnes capacités d'ajustement et leurs aptitudes dans l'interprétation des paramètres au sens physiologique. La fonction gaussienne présente d'autres avantages comme l'indépendance entre sa moyenne et sa variance, elle est de plus très flexible et est bien connue mathématiquement parlant. Les auteurs ont initialement modélisé la HRF à l'aide d'une unique gaussienne [Kruggel 1999]. Ils ont ensuite augmenté la complexité de la modélisation en considérant une somme de gaussiennes [Kruggel 2000]. Chacune de ces gaussiennes a une forme identique à celle décrite dans l'équation (3.29) :

$$h(t) = \frac{\beta_0}{\beta_1} \exp\left(-\frac{(t - \beta_2)^2}{2\beta_1^2}\right) + \beta_3 \quad (3.29)$$

Les paramètres  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$  représentent respectivement l'amplitude, la dispersion, le délai d'attente avant d'obtenir le maximum de la réponse et la valeur de base de la réponse. L'estimation des paramètres  $\{\beta_i\}_i$  se ramène à un problème de minimisation non linéaire qui est facilement résoluble grâce à l'algorithme de Powell.

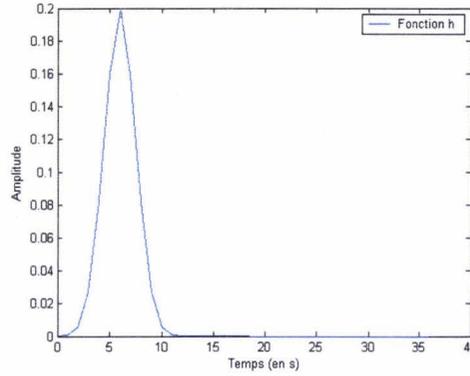


Figure 3. 6 : Fonction h donnée par l'équation (3.27) représentée pour  $\beta_0=0.3$ ,  $\beta_1=1$ ,  $\beta_2=6$  et  $\beta_3=0$ .

Gössl et al. [Gössl 2001] ont également opté pour une approche basée sur l'utilisation de fonctions gaussiennes. Cette utilisation est toutefois différente de celles utilisées par Kruggel et al. , puisque Gössl et al. représentent la HRF comme une fonction définie par morceaux. Chacun de ses morceaux représente une étape de la réponse : l'augmentation du signal, l'atteinte d'un plateau, la diminution du signal, l'undershoot.

$$h(t) = \begin{cases} 0.0 & t < t_1 \\ \exp\left(-\frac{(t-t_2)^2}{\beta_1^2}\right) & t \in [t_1, t_2[ \\ 1.0 & t \in [t_2, t_3[ \\ (1 + \beta_5)\exp\left(-\frac{(t-t_3)^2}{\beta_2^2}\right) - \beta_5 & t \in [t_3, t_4[ \\ -\beta_5 \exp\left(-\frac{(t-t_4)^2}{16.0}\right) & t \geq t_4 \end{cases} \quad (3.30)$$

L'estimation des paramètres  $\{\beta_i\}_i$  se fait via l'utilisation de la théorie bayésienne.

On trouve également l'utilisation de fonctions exponentielles dans [Dale 1997] :

$$h(t) = \left(\frac{t-\delta}{\tau}\right)^2 \exp\left(\frac{t-\sigma}{\tau}\right) \text{ avec } \delta = 2.5 \text{ sec et } \sigma = 1.25 \text{ sec.} \quad (3.31)$$

#### 3.2.4.3.1.2. Détection de l'activation

Les méthodes précitées utilisent divers procédés pour obtenir les cartes d'activation.

Ces procédés peuvent simplement consister à estimer les paramètres de la HRF puis à injecter la HRF obtenue à partir des paramètres estimés dans le modèle linéaire général présenté au paragraphe 3.2.3 permettant ainsi l'obtention de cartes d'activation.

D'autres procédés font appel à la théorie bayésienne et construisent les cartes d'activation au moyen de tests statistiques réalisés sur les probabilités *a posteriori*.

#### 3.2.4.3.1.3. Discussion

Toutes les méthodes que nous venons de voir apportent des estimations robustes mais requièrent d'assez fortes contraintes sur la forme de la HRF. Elles supposent en effet que la forme de la HRF est connue *a priori* et qu'elle est invariante pour tout le cerveau or de nombreux travaux tendent à montrer que cette forme varie fortement au travers du cerveau [Aguirre 1998].

#### 3.2.4.3.1.4. Remarques

Un autre modèle paramétrique dit "modèle hémodynamique" a été proposé par Buxton et *al.* [Buxton 1998] puis repris par Friston et *al.* [Friston 2000]. Ce modèle tente de relier le signal BOLD  $y$  à l'activité neuronale  $u$  en faisant intervenir nombre de processus physiologiques sous-jacents parmi lesquels se trouve le modèle du ballon. La plupart des phénomènes impliqués sont représentés à l'aide des lois de la physique. Le modèle hémodynamique contient donc beaucoup d'informations, de plus, contrairement aux méthodes paramétriques présentées ci-dessus, il ne requière pas de spécifications sur la forme de la HRF. Par contre, l'estimation de ses paramètres est complexe et nécessite de lourds calculs. En conséquence, ce modèle est très peu utilisé.

#### 3.2.4.3.2. **Méthodes non paramétriques sans a priori**

Les méthodes non paramétriques sont des méthodes qui tentent d'estimer la HRF en ne faisant aucune hypothèse sur sa forme. Nous avons rencontré diverses méthodes dans la littérature, toutes ces méthodes considèrent que le signal BOLD correspond à la sortie d'un système linéaire invariant dans le temps dont la réponse impulsionnelle est finie.

##### 3.2.4.3.2.1. Présentation des méthodes rencontrées

Dans [Goutte 2000], les auteurs relient le signal BOLD obtenu en un voxel aux stimulations grâce à la formule de déconvolution (formule (3.32)), formule fréquemment utilisée dans la théorie des systèmes.

$$y_k = \sum_{i=0}^d h_i u_{k-i} + \varepsilon_k \quad (3.32)$$

Le paramètre  $d$  représente l'ordre de la réponse impulsionnelle autrement dit de la HRF. La variable  $\varepsilon$  est un bruit gaussien de moyenne nulle et de variance  $\sigma^2$ , ce bruit est supposé être indépendant de  $h$ .

En écrivant cette formule pour  $t \in \{d, \dots, N-1\}$ , les auteurs parviennent à la relation (3.33) :

$$\begin{pmatrix} y_d \\ y_{d+1} \\ \vdots \\ y_{N-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_d & u_{d-1} & \cdots & u_0 \\ u_{d+1} & u_d & \cdots & u_1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{N-1} & u_{N-2} & \cdots & u_{N-1-d} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} h_0 \\ \vdots \\ h_d \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_d \\ \vdots \\ \varepsilon_{N-1} \end{pmatrix} \quad (3.33)$$

$$y = U h + \varepsilon$$

En reprenant l'hypothèse de gaussianité du bruit et en maximisant la vraisemblance en fonction de  $h$ , Goutte et *al.* obtiennent la solution bien connue du maximum de vraisemblance :

$$h = (U^T U)^{-1} U^T y \quad (3.34)$$

Malheureusement, le rapport entre le nombre de données indépendantes et l'ordre de  $h$  étant petit, la matrice  $U^T U$  est mal conditionnée et la solution réalisant le maximum de vraisemblance devient instable. Les auteurs ont alors été contraints de régulariser la solution en introduisant des connaissances *a priori*, ce que nous verrons dans la partie suivante. D'autres auteurs comme [Burock 2000] ont choisi de ne pas utiliser d'*a priori* sur la HRF mais en ont introduit en contrepartie sur le bruit. Ainsi Burock et Dale [Burock 2000] présentent une méthode permettant d'obtenir des estimateurs non biaisés de la réponse impulsionnelle en présence de bruit temporellement corrélé. Tout comme [Goutte 2000], Burock et Dale relient le signal BOLD d'un voxel aux stimulations par la relation de déconvolution, à la différence près que le bruit  $\varepsilon$  est ici un bruit gaussien de moyenne nulle et de matrice de covariance  $\Lambda_b$ . Ils obtiennent alors la même relation matricielle que celle exprimée par l'équation (3.33). En supposant connue la matrice de covariance  $\Lambda_b$ , l'estimateur du maximum de vraisemblance de  $h$  est alors :

$$\hat{h}_{ML} = (U^T \Lambda_b^{-1} U)^{-1} U^T \Lambda_b^{-1} y \quad (3.35)$$

Les auteurs font alors remarquer que la matrice  $\Lambda_b$  n'est pas connue et qu'elle peut varier d'un voxel à l'autre. Ils introduisent alors un modèle pour le bruit en estimant que celui-ci résulte de la superposition d'un bruit blanc gaussien et d'une composante corrélée. La fonction de covariance de ce bruit s'exprime par l'équation (3.36).

$$K_{bb}[n] = \sigma^2 \left( \lambda \delta[n] + (1-\lambda)\rho^{|n|} \right) \quad \text{où } 1 \geq \rho \text{ et } \lambda \geq 0 \quad (3.36)$$

Cependant, afin de former la matrice des covariances  $\Lambda_b$ , il est nécessaire de définir des estimateurs pour  $\sigma^2$ ,  $\rho$  et  $\lambda$ . Burock et *al.* proposent alors deux façons d'estimer les paramètres du bruit, soit de manière globale (plusieurs voxels sont utilisés), soit de manière locale (un seul voxel est utilisé). L'estimation de ces paramètres se fait en minimisant une

fonctionnelle adaptée. Une fois la matrice  $\Lambda_b$  estimée,  $\hat{h}_{ML}$  se déduit par le biais de l'équation (3.35). Cette méthode a cependant montré quelques faiblesses en raison du faible rapport signal sur bruit.

Contrairement aux articles que nous venons de voir, Marrelec et *al.* [Marrelec 2001] [Marrelec 2003] ne se contentent pas d'utiliser la relation de déconvolution pour relier le signal BOLD d'un voxel aux stimulations. Ils font en effet intervenir des termes supplémentaires dont le but est de modéliser les fluctuations basses fréquences qui sont inévitables en IRMf :

$$y_n = \sum_{k=0}^K h_k u_{n-k} + \sum_{m=0}^M \lambda_m P_m(t_n) + \varepsilon_n \quad (3.37)$$

Les termes  $\{P_m\}_{0 \leq m \leq M}$  correspondent aux polynômes qui modélisent les termes liés aux fluctuations basses fréquences (pulsations cardiaques, respiration,...). Les  $\{\lambda_m\}_{0 \leq m \leq M}$  sont les coefficients de pondération des  $\{P_m\}_{0 \leq m \leq M}$  et  $\varepsilon_n$  représente le bruit. Les  $\varepsilon_n$  sont supposés à la fois être indépendants identiquement distribués suivant une loi normale de variance inconnue  $\sigma$  et être indépendants de la HRF. En écrivant l'équation (3.37) pour différentes valeurs de  $n$ , les auteurs parviennent à la relation matricielle suivante que nous appelons (H) :

$$\begin{pmatrix} y_{k+1} \\ \vdots \\ y_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_{k+1} & \cdots & u_1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_N & \cdots & u_{N-k} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} h_0 \\ \vdots \\ h_k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} P_0(t_{k+1}) & \cdots & P_M(t_{k+1}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ P_0(t_N) & \cdots & P_M(t_N) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_0 \\ \vdots \\ \lambda_M \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{k+1} \\ \vdots \\ \varepsilon_N \end{pmatrix} \quad (3.38)$$

$$(H): \quad y = U h + P \lambda + \varepsilon$$



Le but de Marrelec et *al.* est d'estimer la probabilité conditionnelle de  $h$  connaissant les données  $y$ :

$$p(h|H, y) \quad (3.39)$$

Le calcul de cette probabilité se fait via la théorie bayésienne :

$$p(h, \lambda, \sigma^2 | H, y) = \frac{p(h, \lambda, \sigma^2 | H) p(y | H, h, \lambda, \sigma^2)}{p(y | H)} \quad (3.40)$$

Puisque  $p(y|H)$  est indépendant de  $h$ ,  $\lambda$  et  $\sigma^2$ , le terme  $p(y|H)$  est une constante de normalisation que l'on peut enlever de l'équation. Le terme  $p(h, \lambda, \sigma^2 | H, y)$  représente la

probabilité a posteriori de  $h$ ,  $\lambda$  et  $\sigma^2$ , alors que  $p(y|H, h, \lambda, \sigma^2)$  est la vraisemblance des données.

En reprenant les hypothèses faites sur le bruit, on obtient facilement :

$$p(y|H, h, \lambda, \sigma^2) \propto (\sigma^2)^{-1/2} \exp\left(\frac{-Q_L(h, \lambda)}{2\sigma^2}\right) \quad \text{où } Q_L = \|y - Uh - P\lambda\|^2 \quad (3.41)$$

Quant à la probabilité *a priori*  $p(h, \lambda, \sigma^2|H)$ , elle quantifie la connaissance *a priori* que l'on introduit sur les paramètres, on peut écrire :

$$p(h, \lambda, \sigma^2|H) = p(h|\lambda, \sigma^2, H) \times p(\lambda|H, \sigma^2) \times p(\sigma^2|H) \quad (3.42)$$

Classiquement, la distribution de la variance du bruit  $\sigma^2$  est une distribution de Jeffrey ce qui signifie que l'*a priori* introduit sur  $\sigma^2$  est neutre:

$$p(\sigma^2|H) \propto (\sigma^2)^{-1} \quad (3.43)$$

L'*a priori* pour les paramètres de mouvements physiologiques est également pris le plus neutre possible, ce qui correspond à un *a priori* constant :

$$p(\lambda|H, \sigma^2) = p(\lambda|H) \propto \text{constante} \quad (3.44)$$

Il reste à considérer l'*a priori* sur  $h$ . Dans un 1er temps, Marrelec et *al.* ont choisi de ne pas en utiliser, ce qui nous amène à la relation (3.45).

$$p(h|H, \lambda, \sigma^2) = p(h|H) \propto \text{constante} \quad (3.45)$$

Cette équation exprime le fait qu'aucune hypothèse n'est faite sur la HRF et qu'aucune forme n'est favorisée par rapport à une autre.

Les équations de (3.41) à (3.45) nous permettent de réécrire l'équation (3.40) comme s'ensuit :

$$p(h, \lambda, \sigma^2|H, y) \propto (\sigma^2)^{-1} (\sigma^2)^{-1/2} \exp\left(\frac{-Q_L(h, \lambda)}{2\sigma^2}\right) \quad (3.46)$$

A partir de cette équation, on peut récupérer la probabilité postérieure pour  $h$  et  $\sigma^2$

$p(\mathbf{h}, \sigma^2 | \mathbf{H}, \mathbf{y})$  en intégrant l'équation précédente selon  $\lambda$ .

On pose :

$$\hat{\lambda}_h = \frac{1}{L} \mathbf{P}^T (\mathbf{y} - \mathbf{U}\mathbf{h}), \mathbf{J} = \mathbf{I} - \frac{1}{L} \mathbf{P}\mathbf{P}^T, \mathbf{M}_L = \mathbf{U}^T \mathbf{J} \mathbf{U} \quad \text{et} \quad \hat{\mathbf{h}}_L = (\mathbf{U}^T \mathbf{J} \mathbf{U})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{J} \mathbf{y} \quad (3.47)$$

On a alors :

$$p(\mathbf{h}, \sigma^2 | \mathbf{H}, \mathbf{y}) \propto (\sigma^2)^{-L/2 - 1 + (M+1)/2} \exp \left( \frac{- \left( (\mathbf{h} - \hat{\mathbf{h}}_L)^T \mathbf{M}_L (\mathbf{h} - \hat{\mathbf{h}}_L) + \mathbf{y}^T \mathbf{J} \mathbf{y} - \hat{\mathbf{h}}_L^T \mathbf{M}_L \hat{\mathbf{h}}_L \right)}{2\sigma^2} \right) \quad (3.48)$$

Il reste maintenant à intégrer selon  $\sigma^2$  pour obtenir la distribution de  $\mathbf{h}$ . On obtient finalement :

$$p(\mathbf{h} | \mathbf{H}, \mathbf{y}) \propto \left[ (\mathbf{h} - \hat{\mathbf{h}}_L)^T \mathbf{M}_L (\mathbf{h} - \hat{\mathbf{h}}_L) + \mathbf{y}^T \mathbf{J} \mathbf{y} - \hat{\mathbf{h}}_L^T \mathbf{M}_L \hat{\mathbf{h}}_L \right]^{\frac{L-(M+1)}{2}} \quad (3.49)$$

Cependant comme les auteurs l'indiquent dans leurs résultats, le problème est mal conditionné et la solution n'est pas robuste à un faible rapport signal sur bruit. Ils ont donc envisagé dans un 2<sup>nd</sup> cas de faire intervenir des contraintes *a priori* sur  $\mathbf{h}$ , nous les étudierons dans la partie suivante.

#### 3.2.4.3.2.2. *Discussion*

En conclusion, il est à noter que les méthodes tentant d'estimer la HRF sans faire d'hypothèses sur la forme de celle-ci se retrouvent fréquemment confrontées à des problèmes de conditionnement qu'ils soient originaires d'un faible rapport signal sur bruit ([Burock 2000], [Marrelec 2001]) ou d'un manque d'observations ([Goutte 2000]). Ces méthodes ne peuvent donc pas être considérées comme fiables. La recherche sur des méthodes faisant intervenir des informations *a priori* s'est alors accentuée, c'est ce que nous allons maintenant étudier. Nous verrons d'ailleurs les travaux de Marrelec et *al.* [Marrelec 2001], [Marrelec 2003] qui tendent à prouver la nécessité d'*a priori*.

#### 3.2.4.3.3. *Méthodes non paramétriques avec a priori*

Ces méthodes non paramétriques introduisent des connaissances *a priori* sur la HRF et les processus physiologiques sous-jacents. Cependant, ces processus n'étant pas encore tout à fait compris, les contraintes sont à la fois basiques et faibles.

Les méthodes non paramétriques avec *a priori* ont en commun que le fait d'introduire des connaissances *a priori* sur la HRF, leur permet d'éviter les problèmes de mauvais conditionnement rencontrés au paragraphe précédent. Il est intéressant également de noter que toutes les méthodes rencontrées font appel de près ou de loin à la théorie bayésienne qui facilite de manière évidente l'intégration de connaissances *a priori*.

3.2.4.3.3.1. Présentation des méthodes rencontrées

Comme nous l'avons vu précédemment, Goutte et *al.* sont contraints d'introduire des connaissances *a priori* sur la HRF afin de régulariser la solution obtenue. Leur choix s'est dirigé vers un *a priori* gaussien :

$$p(\mathbf{h}) = p(\mathbf{h} | \mathbf{R}) = (2\pi)^{-d/2} |\mathbf{R}|^{-1/2} \exp\left(\frac{-1}{2} \mathbf{h}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}\right) \quad (3.50)$$

Selon eux, la réponse impulsionnelle  $\mathbf{h}$  est distribuée selon une loi gaussienne de moyenne nulle et de matrice de covariance  $\mathbf{R}$ . La distribution de  $\mathbf{h}$  conditionnellement aux données ( $\mathbf{U}$ ,  $\mathbf{Y}$ ) et aux hyper paramètres  $(\mathbf{R}, \sigma^2)$  devient :

$$p(\mathbf{h} | \mathbf{U}, \mathbf{Y}, \mathbf{R}, \sigma^2) \propto \exp\left(\frac{-1}{2\sigma^2} (\mathbf{h} - \mathbf{h}_{\text{MAP}})^T (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \sigma^2 \mathbf{R})^{-1} (\mathbf{h} - \mathbf{h}_{\text{MAP}})\right) \quad (3.51)$$

Cette probabilité conditionnelle est maximale pour :

$$\mathbf{h}_{\text{MAP}} = (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \sigma^2 \mathbf{R})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{Y} \quad (3.52)$$

Au travers de la matrice  $\mathbf{R}$ , Goutte et *al.* spécifient les contraintes qu'ils vont imposer au modèle.

Les contraintes choisies sont les suivantes :

- La réponse impulsionnelle  $\mathbf{h}$  doit être lissée, c'est-à-dire que  $h_i$  et  $h_{i+1}$  doivent avoir des valeurs similaires. Cette contrainte a été facilement intégrée en considérant :

$$\mathbf{R} = \Sigma^{-1} \quad \text{avec} \quad \Sigma_{i,j} = v \exp\left(\frac{-f}{2}(i-j)^2\right) \text{ pour } (i,j) \in \{0,1,\dots,d,d+1\} \quad (3.53)$$

Où  $f$  est le facteur de lissage et  $v$  la puissance de ce lissage.

- La réponse impulsionnelle débute à 0. Ceci est une simple constatation de la causalité du système. On a donc :

$$h_0 = 0. \quad (3.54)$$

- Les auteurs ont également constaté que l'influence d'une stimulation passée se dissipe et que donc  $h_{d+1} = 0$ .

A partir de ces contraintes, on estime alors la réponse impulsionnelle par :

$$h_{\text{MAP}} = \Sigma \left( \Sigma U^T U + \sigma^2 I \right)^{-1} U^T Y \quad (3.55)$$

Se trouvant également confrontés à un problème de mauvais conditionnement, Marrelec et *al.* [Marrelec 2001] [Marrelec 2003] optent eux aussi pour un apport de contraintes *a priori* sur  $h$  :

- La réponse impulsionnelle  $h$  doit être lissée. Cette condition se traduit par la minimisation de la norme de la dérivée seconde de  $h$ . Marrelec et *al.* écrivent cette condition en utilisant une méthode basée sur le principe de la maximisation de l'entropie et proposée dans [Bretthorst 1992]. Cette méthode impose un *a priori* gaussien à la norme de la dérivée seconde de  $h$ . En supposant que l'on ait un intervalle d'échantillonnage constant :  $\Delta t = t_{k+1} - t_k$  alors cette condition s'écrira :

$$p\left(h \mid H, \sigma^2, \alpha\right) \propto \left( \frac{\alpha^2}{\sigma^2} \right)^{\frac{K-1}{2}} \exp \left[ - \frac{\alpha^2}{2\sigma^2} \sum_{k=1}^K \left( \frac{h_{k+1} - 2h_k + h_{k-1}}{(\Delta t)^2} \right)^2 \right] \quad (3.56)$$

L'hyper paramètre  $\alpha$  reflète l'importance qui est accordée à cette condition.

- La réponse impulsionnelle débute à 0. Ceci est une simple constatation de la causalité du système. On a donc :

$$h_0 = 0. \quad (3.57)$$

- La réponse impulsionnelle se termine à 0 :

$$h_k = 0. \quad (3.58)$$

Ces conditions s'intègrent facilement dans un contexte bayésien en intégrant et en adaptant l'équation (3.40) :

$$p\left(h, \lambda, \sigma^2, \alpha \mid H, y\right) = \frac{p\left(h, \lambda, \sigma^2, \alpha \mid H\right) p\left(y \mid H, h, \lambda, \sigma^2, \alpha\right)}{p\left(y \mid H\right)} \quad (3.59)$$

La probabilité  $p\left(y \mid H, h, \lambda, \sigma^2, \alpha\right)$  s'exprime toujours par le biais de l'équation (3.41) et le terme  $p\left(y \mid H\right)$  demeure une constante de normalisation.

Le terme  $p\left(h, \lambda, \sigma^2, \alpha \mid H, y\right)$  représentant la probabilité a posteriori de  $h, \lambda, \sigma^2$  et  $\alpha$  devient :

$$p(h, \lambda, \sigma^2, \alpha | H) = p(h | \lambda, \sigma^2, \alpha, H) \times p(\lambda | \sigma^2, \alpha, H) \times p(\sigma^2 | \alpha, H) \times p(\alpha | H) \quad (3.60)$$

Marrelec et *al.* considèrent alors l'*a priori* neutre et les *a priori* de Jeffrey suivants:

$$p(\lambda | \sigma^2, \alpha, H) \propto \text{constante}, \quad p(\sigma^2 | \alpha, H) \propto (\sigma^2)^{-1}, \quad p(\alpha | H) = \alpha^{-1} \quad (3.61)$$

En combinant les équations (3.56), (3.59), (3.60) et (3.61), les auteurs parviennent à exprimer la probabilité *a posteriori*  $p(h, \lambda, \sigma^2, \alpha | H, y)$ .

L'intégration de cette probabilité selon  $\lambda$  et  $\sigma^2$  et l'apport de connaissances sur  $\alpha$ , permettent à Marrelec et *al.* d'en déduire que la distribution de  $h$  est une distribution de Student.

Dans [Ciuciu 2003a] et [Ciuciu 2003b], nous trouvons une démarche analogue à celle proposée dans [Marrelec 2001]. Deux différences notables apparaissent tout de même.

- D'une part, Ciuciu et *al.* estiment la HRF sur une échelle temporelle plus fine que celle correspondant aux instants d'acquisition. Cette particularité provient du fait que dans des protocoles événementiels, les stimuli peuvent ne pas être synchronisés sur les temps d'acquisition, l'évolution temporelle du signal BOLD  $\{y_n\}_{1 \leq n \leq N}$  est mesurée pour chaque voxel du cerveau aux instants :  $\{t_n = n \text{TR}\}_{1 \leq n \leq N}$  alors que les stimuli peuvent être présentés à n'importe quels instants. L'échelle temporelle qui sera utilisée est définie de sorte que deux stimuli ne peuvent avoir lieu au même instant et que tous les instants de présentation des stimuli soient présents sur cette grille.

- D'autre part, Ciuciu et *al.* proposent une modification de l'*a priori* sur les paramètres de mouvements physiologiques. En effet, Marrelec et *al.* utilisent un *a priori* constant (équation (3.44)) alors que Ciuciu et *al.* utilisent un *a priori* gaussien qui, d'après les auteurs, permet d'augmenter la robustesse de la méthode.

#### 3.2.4.3.3.2. Détection de l'activation

Nous venons de voir que les méthodes non paramétriques avec *a priori* nous permettent d'estimer la réponse hémodynamique en un voxel donné.

Dans le contexte de la neuro-imagerie fonctionnelle, cette estimation n'est pas suffisante puisque l'objectif premier est la détection des régions activées par la stimulation.

Il est donc nécessaire de définir une hypothèse nulle et de la tester.

Dans [Goutte 2000], les auteurs définissent l'hypothèse nulle par  $H_0 : \{h = 0\}$ . Ils considèrent ensuite la distribution *a posteriori* de  $h$  donnée par l'équation (3.51) :

$$p\left(h \mid U, Y, R, \sigma^2\right) \sim \exp\left(\frac{-1}{2\sigma^2}\left(h-h_{\text{MAP}}\right)^T\left(U^T U+\sigma^2 R\right)^{-1}\left(h-h_{\text{MAP}}\right)\right) \quad (3.62)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$ , cette probabilité se traduit par :

$$p\left(h \mid U, Y, R, \sigma^2\right)_{H_0} \sim \exp\left(\frac{-1}{2\sigma^2}\left(-h_{\text{MAP}}\right)^T\left(U^T U+\sigma^2 R\right)^{-1}\left(-h_{\text{MAP}}\right)\right) \quad (3.63)$$

Connaissant la valeur de  $h_{\text{MAP}}$ , on en déduit la probabilité que  $h$  prenne cette valeur. Si cette probabilité est inférieure à un seuil (typiquement 0.05) alors l'hypothèse  $H_0$  est rejetée.

Marrelec et *al.* utilisent une approche similaire à la différence que la distribution de  $h$  est une distribution de Student.

#### 3.2.4.3.3. *Discussion*

Les connaissances *a priori* rencontrées dans la littérature se recoupent généralement autour des trois points suivants :

- La HRF doit être lissée.
- La HRF commence à 0.
- La HRF finit à 0.

Ces contraintes nous semblent à la fois faibles et naturelles. En effet, la contrainte de lissage reflète simplement l'hypothèse non falsifiée jusqu'à ce jour, que la variation de l'effet BOLD est lente, progressive et sans à-coups. De même, la contrainte sur le support temporel de  $h$  est issue de la simple constatation que l'influence d'une stimulation passée se dissipe avec le temps.

Les auteurs ont constaté que les résultats obtenus en utilisant ces connaissances *a priori* présentaient une robustesse et une fiabilité bien supérieures à celles obtenues en l'absence d'*a priori*.

Cependant, la traduction faite par les différents auteurs de ces connaissances *a priori* est discutable. Cette remarque porte essentiellement sur l'hypothèse de la HRF lissée. En effet, la plupart des articles que nous avons rencontrés, traduisent cette hypothèse par un *a priori* gaussien contraignant de ce fait la forme de la HRF.

### 3.2.5 Conclusion

Nous avons présenté les méthodes univariées s'approchant le plus de notre travail. Pour chacune de ces méthodes, nous avons présenté les grandes lignes, les méthodes de détection et nous avons proposé une discussion.

Une critique redondante et spécifique aux méthodes univariées concerne l'hypothèse d'indépendance spatiale entre les voxels.

Les points forts et faibles de chacune de ces méthodes sont résumés dans le tableau 3.1.

Approche	Type de paradigmes à utiliser	Avantages	Inconvénients
Approches par tests statistiques	- Paradigmes par blocs obligatoirement (Régime stationnaire)	- Facilité dans la mise en œuvre  - Méthodes simples  - Ne nécessitent aucune spécification approfondie du modèle	- Dépendance vis à vis du nombre de données.  - Modèle supposé identique pour tous les voxels.  - Régime stationnaire obligatoire
Modèle linéaire général	- Paradigmes par blocs  - Paradigmes événementiels avec un intervalle entre les stimuli suffisant	- Ecriture relativement simple  - Possibilité de réaliser des inférences statistiques nous permettant d'obtenir des cartes d'activation	- Utilisation de réponses hémodynamiques prises en postulat (Spécification du modèle)  - Modèle supposé identique pour tous les voxels.
HRF paramétrique	- Paradigmes événementiels (Plus grande richesse de données)  - Paradigmes par blocs	- Estimations robustes	- Forme de la HRF connue a priori  - Forme identique sur tout le cerveau
HRF non paramétrique avec a priori	- Paradigmes événementiels (Plus grande richesse de données)  - Paradigmes par blocs	- Robustesse et fiabilité bien supérieures à celles obtenues en l'absence d'a priori	- Traduction discutable de la condition de lissage de la HRF (a priori gaussien)

**Table 3.1 : Avantages et inconvénients des approches présentées**

De nombreuses autres méthodes peuvent être trouvées dans la littérature, comme par exemple les méthodes utilisant les ondelettes, celles utilisant le filtre de Kalman ou encore celles étudiant les approches du type ARMA [Locascio 1997].

Nous présentons maintenant les méthodes multivariées.

### 3.3 Les méthodes multivariées

Contrairement aux méthodes univariées qui ne traitent qu'un voxel à la fois, les méthodes multivariées considèrent tous les voxels simultanément. On utilise généralement ce type d'approche quand on souhaite étudier les relations entre voxels. Ces méthodes ont en effet pour but l'analyse des connectivités fonctionnelles, elles travaillent directement sur les

données.

### 3.3.1 Méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle

Comme nous venons de le voir, certains auteurs [Ciuciu 2003] ont développé récemment des méthodes non paramétriques permettant d'estimer la réponse impulsionnelle en un voxel. En appliquant ces méthodes à plusieurs voxels voisins, les auteurs ont observé que la forme de la réponse impulsionnelle avait tendance à être spatialement homogène. En se basant sur cette remarque, Makni et *al.* [Makni 2004] se proposent d'estimer la forme de la HRF dans une région d'intérêt (ROI : Region Of Interest). Ils supposent dès lors que la forme de la HRF sera la même dans cette ROI mais que le coefficient d'amplitude sera propre à chaque voxel et à chaque type de stimulus. La région d'intérêt est alors définie comme un ensemble de voxels :

$$ROI = \{V_j\}_{j=1\dots J} \quad \text{où } V_j \text{ représente le } j^{\text{ème}} \text{ voxel} \quad (3.64)$$

On pose  $y_j = \begin{bmatrix} y_j^1 \\ \vdots \\ y_j^N \end{bmatrix}$  le signal mesuré dans le  $j^{\text{ème}}$  voxel ; en reprenant l'équation (3.38) et

en l'appliquant à ce voxel, on obtient alors :

$$y_j = U h_j + P \lambda_j + e_j \quad (3.65)$$

En supposant que la forme de la HRF est la même pour tous ces voxels et que seule l'amplitude de la HRF diffère d'un voxel à l'autre, Makni et *al.* ont alors remplacé l'équation précédente par :

$$y_j = a_j U h + P \lambda_j + e_j \quad (3.66)$$

Où  $a_j$  représente l'amplitude de la réponse neuronale dans le voxel  $V_j$ . Le système étant considéré invariant dans le temps,  $a_j$  reste constant au cours du temps. De plus, les artefacts variant beaucoup d'un voxel à l'autre en raison par exemple des effets de volumes partiels, Makni et *al.* ont choisi de prendre un bruit différent pour chacun des voxels:  $e_j \sim N(0, \sigma_j^2 I)$ .

Le but est alors d'estimer à la fois la HRF  $h$  et les  $\{a_j\}_{1 \leq j \leq J}$ . Les auteurs ont alors constaté

que l'estimation par maximum de vraisemblance de  $\left( h, \{a_j\}_{1 \leq j \leq J} \right)$  se ramenait à un

problème inverse bilinéaire mal posé puisque la solution obtenue n'est pas unique. Il a donc été une nouvelle fois nécessaire aux auteurs d'introduire des informations *a priori* et donc d'utiliser la théorie de Bayes. Les conditions sur la HRF sont les mêmes que celles utilisées par [Marrelec 2003], [Goutte 2000] à savoir : ses variations sont lissées, elle est causale et retourne à sa valeur de base environ 25s après le stimulus, son amplitude est nulle pour le 1er et le dernier point. Cette condition sera réalisée par le même moyen que [Marrelec 2003] au

travers des équations. Makni et *al.* ont également rajouter des conditions sur  $\{a_j\}_{1 \leq j \leq J}$ .

L'estimation des paramètres  $\left( h, \{a_j\}_{1 \leq j \leq J} \right)$  se fait en utilisant l'échantillonneur de Gibbs, les détails du calcul sont disponibles dans [Makni 2004].

### 3.3.2 Méthodes basées sur le concept de nuages de points

Ces méthodes sont uniquement basées sur l'étude des données enregistrées.

#### 3.3.2.1 Principes

Dans le cadre de ces méthodes, les données que nous allons traiter consistent en un ensemble de  $m$  décours temporels (où  $m$  est le nombre de voxels).

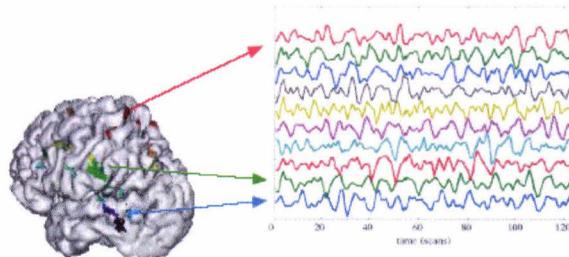


Figure 3. 7 : Décours temporels de n voxels

Ces données peuvent bien évidemment être représentées dans l'espace à quatre dimensions  $\mathbb{R}^4$  permettant ainsi d'associer l'évolution temporelle de la valeur en niveau de gris d'un voxel (dimension temporelle :  $\mathbb{R}$ ) à sa position dans l'espace (dimension spatiale :  $\mathbb{R}^3$ ).

Dans un tel espace, les données nous apparaissent alors comme un nuage de points.

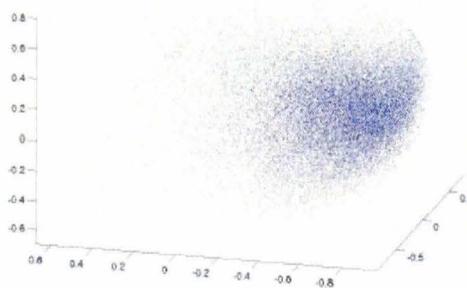


Figure 3. 8 : Nuage des voxels

Le but est alors de comprendre la structure de ce « nuage » de points. On dispose de 4 possibilités pour le modéliser :

- Si le nuage de points présente plusieurs amas, on pourra le modéliser par clustering.
- Si le nuage de points consiste en un seul amas, on pourra le modéliser par une ACP (analyse en composantes principales).
- Si le nuage de points consiste en l'addition de composantes indépendantes, il pourra être modélisé par une ACI (analyse en composantes indépendantes).
- Si le nuage consiste en un graphe, il sera modélisé par des approches appropriées : Laplacien, distances géodésique.

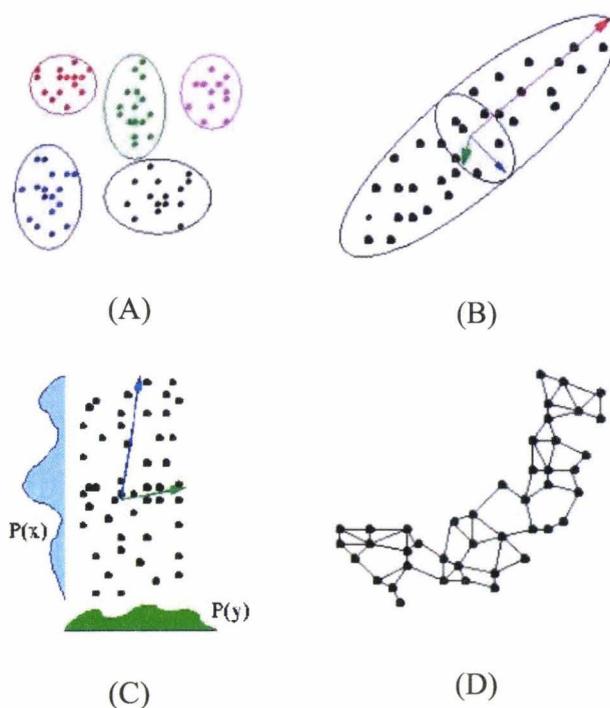


Figure 3. 9 : Modélisation du nuage de point par clustering (A), par ACP (B), par ACI (C) ou par graphes (D).

Afin de pouvoir travailler sur les données, celles-ci seront représentées sous la forme d'une matrice que l'on note  $Y$ . Chaque colonne de cette matrice correspond au décours temporel d'un voxel et chaque ligne recense tous les voxels d'un volume. Ainsi si l'on fait l'acquisition de  $N$  volumes constitués de  $n$  voxels,  $Y$  peut s'écrire au travers de l'équation (3.67) :

$$Y = \begin{pmatrix} y_1(0) & y_2(0) & \cdots & \cdots & y_m(0) \\ y_1(T_R) & y_2(T_R) & \cdots & \cdots & y_m(T_R) \\ \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots \\ y_1(N T_R) & y_2(N T_R) & \cdots & \cdots & y_m(N T_R) \end{pmatrix} \quad (3.67)$$

**3.3.2.1.2. Aperçu sur les modèles linéaires : l'ACP (Analyse en composantes principales) et l'ACI (Analyse en composantes indépendantes)**

Que ce soit avec l'ACP ou l'ACI, les données, qui rappelons-le sont regroupées dans Y, seront décrites à l'aide d'un système linéaire :

$$Y = MS + E \quad (3.68)$$

S est la matrice des sources. Chaque source correspond à un générateur du signal, par exemple le signal issu du cortex visuel. Il est important de noter que ces sources doivent être indépendantes les unes par rapport aux autres. M est appelée matrice de mélange et permet d'écrire Y en fonction des sources du signal S. Quant à la matrice E, elle représente les erreurs d'observations. L'écriture matricielle (3.68) ressemble beaucoup à celle du modèle linéaire général, la seule différence étant que la matrice M est inconnue.

L'équation (3.68) peut être réécrite sous la forme :

$$Y = \sum_{i=1}^k M_i \otimes S_i + E \quad (3.69)$$

Où  $(S_i, M_i)$  sont les différentes distributions spatiales temporelles de Y et le symbole  $\otimes$  représente le produit matriciel de Krönecker ou produit tensoriel. Le but est alors de déterminer les matrices M, S et E connaissant Y. Diverses méthodes ont été proposées.

**3.3.2.1.2.2. L'analyse en composantes principales**

La méthode de l'analyse en composantes principales postule d'une part que les colonnes de M doivent être distribuées selon une loi normale et que d'autre part les erreurs d'observations sont elles aussi gaussiennes. A partir de ces hypothèses, on réalise une décomposition en valeurs singulières de Y.

$$Y = UDV^T = \sum_{i=1}^k M_i \otimes S_i + E \quad (3.70)$$

Par identification, on obtient les composantes spatiales orthogonales qui correspondent tout simplement aux colonnes de V et les distributions temporelles associées représentées par les colonnes de U. Le lecteur pourra retrouver plus d'informations dans le chapitre 6 de [Frackowiak 1997] ou dans les documents disponibles sur le site de SPM.

3.3.2.1.2.3. L'analyse en composantes indépendantes

Afin d'utiliser l'analyse en composantes indépendantes, il est nécessaire de postuler que les sources spatiales sont statistiquement indépendantes (respiration, mouvement,...). Partant de cette hypothèse, la méthode consiste alors à rechercher les composantes indépendantes en maximisant l'indépendance des sources c'est-à-dire en maximisant leur non gaussianité. Cette méthode donne généralement de meilleurs résultats que l'ACP mais entraîne en contrepartie plus de temps de calculs. Un excellent état de l'art de ce type de méthodes peut être trouvé dans [McKeown 2003]. Dans cet article, les auteurs présentent d'abord la méthodologie de l'ACI, puis ils s'intéressent aux validations qui ont déjà été effectuées (reproductibilité, variantes ...) pour enfin présenter les nombreuses applications qu'ils ont pu rencontrer au travers de la littérature.

3.3.2.1.3. **Aperçu sur les modèles non linéaires : la clusterisation et les graphes.**

3.3.2.1.3.1. La clusterisation

Dans cette partie, nous définissons le terme « cluster » comme étant un regroupement de voxels présentant une certaine similitude dans leurs décours temporels. Le but est alors de décomposer les données en zones ou régions présentant une homogénéité dans leurs décours temporels de sorte à obtenir :

$$Y = \bigcup_{i=1}^k Y_i + E \quad \text{avec} \quad Y_i = M_i \otimes S_i \quad (3.71)$$

Divers exemples d'utilisation des clusters peuvent se trouver dans la littérature notamment dans [Müller 2002], [Chen 2004]. Dans le 1er article, Müller et *al.* utilisent la clusterisation pour à la fois augmenter le rapport signal sur bruit et pour trouver les voxels ayant une similitude dans leur décours temporel. Dans [Chen 2004], la recherche de clusters s'effectue en deux étapes, la première permet l'estimation du décours temporel de ce cluster alors que la seconde estime le nombre total de clusters. Il est important de noter que cette méthode n'a été validée que dans le cas d'un paradigme par blocs.

3.3.2.1.3.2. Les modèles graphiques

Cette méthode est basée sur l'hypothèse que la relation définie par : « le décours temporel d'un voxel *v* est similaire au décours temporel d'un voxel *w* » peut être modélisée par une arête sur un graphe :



Figure 3. 10 : Modèle graphique

Le but est donc de balayer tous les volumes afin de trouver les différents sous graphes et par suite d'isoler les zones fonctionnellement connectées. Thirion et *al.* [Thirion 2004] présentent

une approche basée sur l'utilisation du Laplacien permettant de détecter les structures connectées même dans le cas de données bruitées.

### 3.3.2.2 Discussion

Les méthodes orientées « nuages de points » nous permettent de mener une étude sur tous les voxels simultanément mais ne nous permettent généralement pas de réaliser des tests statistiques sur les résultats. Nous avons pu remarquer que ces méthodes servaient généralement à réduire les données du problème ou tout du moins à diminuer la complexité de celui-ci.

### 3.3.3 Modélisation des connectivités

Comme il l'est souvent indiqué dans la littérature et notamment dans [Frackowiak 1997], le cerveau semble adhérer à deux principes fondamentaux dans son organisation fonctionnelle. Il s'agit de l'intégration fonctionnelle et de la spécialisation fonctionnelle. Il est intéressant de noter toutefois que l'intégration dans et entre les régions spécialisées est réalisée par des connexions. Plusieurs études se sont alors penchées sur la modélisation de ces connexions. Deux approches présentent un certain intérêt, il s'agit des modèles aux équations structurelles (SEM) et des modèles dynamiques causaux (DCM).

Une caractéristique commune à ces deux approches est que toutes deux permettent d'une part d'étudier les connexions au sens propre du terme, et d'autre part d'analyser les conséquences que peuvent engendrer des activités cognitives ou perceptives sur ces connexions. Une différence notable nous permet cependant de les distinguer. En effet dans le cadre des modèles dynamiques causaux, on fait intervenir les processus sous jacents ce qui n'est pas le cas dans le cadre des modèles aux équations structurelles.

Il est important de noter que ces méthodes ne sont pas exploratoires, elles sont utilisées pour tester une hypothèse spécifique. Nous allons présenter brièvement les DCM et les SEM, une étude comparative de ces deux approches peut être trouvée dans [Penny 2004].

#### 3.3.3.1 Modèles aux équations structurelles (SEM)

Les modèles aux équations structurelles ont été développés dans le domaine de l'économétrie. Ils ont été appliqués pour la 1ère fois en imagerie par [McLntosh 1994]. Ces modèles sont représentés par un ensemble de régions et par un ensemble de connexions. Chaque SEM est spécifique à l'ensemble des connexions qui le définissent, de sorte que la moindre modification de celles-ci entraîne la création d'un nouveau SEM. De plus, chacune des connexions est pondérée par une force, il en résulte la création de liaisons spontanées entre certaines régions. Le but étant d'ajuster au mieux le modèle aux données, il s'agit donc de rechercher les forces associées à chacune des connexions de manière à minimiser la différence entre les corrélations observées sur les données et les corrélations engendrées par le modèle. Penny *et al.* [Penny 2004] ont proposé une adaptation des SEM à l'IRM fonctionnelle.

##### 3.3.3.1.1. Modélisation

Considérons un réseau comprenant  $N$  régions et posons  $y_t$  le vecteur de taille  $N$  contenant la valeur de ces  $N$  régions à un instant  $t$ . Supposons que nous ayons fait  $T$  acquisitions. On définit alors la matrice  $Y$  de taille  $N \times T$  :  $Y = \begin{pmatrix} y_{t_1} & y_{t_2} & \dots & y_{t_T} \end{pmatrix}$ .

Soit  $\theta$  l'ensemble des paramètres du SEM, Penny et *al.* [Penny 2004] définissent alors la vraisemblance des données par :

$$p(Y|\theta) = \prod_{t=1}^T p(y_t | \theta) \quad (3.72)$$

Il est important de noter qu'au travers de cette équation, les auteurs postulent que les  $y_t$  sont temporellement indépendants, ce qui est invraisemblable en IRMf [Woolrich 2001]. Néanmoins, le lecteur pourra trouver dans [Penny 2004] un moyen de contourner le problème.

Deux autres équations permettent d'une part de spécifier le modèle et d'autre part de décrire la relation entre l'activité dans une région et les activités dans les autres régions au moyen de coefficients de passage.

$$p(y_t | \theta) = N(0, \Sigma(\theta)) \quad (3.73)$$

$$y_t = My_t + e_t \text{ avec } e_t \sim N(0, R) \quad (3.74)$$

Où la matrice  $M$  contient tous les coefficients de passage et le vecteur  $e_t$  représente l'innovation. Les paramètres du SEM représentés par  $\theta$ , regroupent donc les éléments inconnus de  $M$  et  $R$ . En reprenant l'équation précédente, nous obtenons :

$$y_t = (I_N - M)^{-1} e_t \quad \text{et} \quad \Sigma(\theta) = (I_N - M)^{-1} R (I_N - M)^{-T} \quad (3.75)$$

### 3.3.3.1.2. Estimation et validation

En reprenant les hypothèses et équations données ci avant, Penny et *al.* sont parvenus à estimer les coefficients de  $M$  et  $R$  qui maximisent la vraisemblance. Afin de valider le modèle, Penny et *al.* ont proposé deux solutions, la première consiste à comparer deux modèles entre eux au moyen du rapport de vraisemblance et la seconde permet d'évaluer le bien fondé d'un seul modèle. Ces validations demandent de manière intrinsèque l'utilisation de tests que nous ne développerons pas ici.

### 3.3.3.2 Modèles dynamiques causaux (DCM)

Les modèles dynamiques causaux [Friston 2003] ont été créés spécifiquement pour l'analyse des données d'IRMf. Le terme « causal » apparaît en DCM puisque le cerveau est traité comme un système dynamique non linéaire déterministe qui peut être perturbé par des entrées externes modifiant son activité neuronale et par suite le signal BOLD qui correspond à la sortie du système. Dans le cadre des DCM, les stimulations sont supposées pouvoir provoquer non seulement des changements au niveau de l'activité neuronale mais elles peuvent aussi affecter le système cerveau en modifiant les interactions ou/et les connectivités.

#### 3.3.3.2.1. Modélisation

Les modèles dynamiques causaux sont des systèmes à entrées et sorties multiples. Ils

comportent  $J$  entrées correspondant aux stimulations et  $N$  signaux de sortie correspondant aux  $N$  régions étudiées. A chacune de ces régions, est associé un signal qui est la moyenne des réponses BOLD des voxels appartenant à la région considérée.

Friston *et al.* [Friston 2003] ont alors repris le travail qu'ils avaient effectué sur le modèle hémodynamique pour l'adapter au cas de sorties multiples. Cependant dans le cas présent, les auteurs ont inséré un sous-système supplémentaire en amont du modèle hémodynamique. Ce sous-système est relatif à l'activité neuronale et sera considéré comme bilinéaire. Les modèles dynamiques causaux apparaissent compliqués et nécessitent de ce fait un grand nombre de paramètres libres. L'estimation de ces paramètres nécessite l'utilisation d'un nombre accru de contraintes *a priori*. Les auteurs ont notamment choisi de ne faire intervenir dans le modèle que les interactions pouvant être non nulles.

- Le modèle bilinéaire

Soit le vecteur  $z_t = \begin{bmatrix} z_t^1 \\ z_t^2 \\ \vdots \\ z_t^N \end{bmatrix}$  contenant l'activité neuronale des  $N$  régions à un instant  $t$ .

Friston *et al.* [Friston 2003] décrivent alors la dynamique neuronale par l'équation différentielle suivante :

$$\dot{z}_t = \left( A + \sum_{j=1}^J u_t(j) B^j \right) z_t + C u_t \quad (3.76)$$

Où  $u_t(j)$  est la  $j^{\text{ème}}$  composante du vecteur entrée à l'instant  $t$ , les matrices  $A, B^j$  et  $C$  sont quant à elles les matrices de connexions. Cette équation (3.76) explicite bien le caractère bilinéaire du modèle puisque  $z_t$  dépend linéairement du produit de  $u_t$  par  $z_t$ . Les connexions étant représentées par les matrices  $A, B^j$  et  $C$ , nous allons tenter d'explicitier la spécificité de ces matrices. Les éléments de la matrice  $A$  établissent les régions connectées l'une avec l'autre et précisent si ces connexions sont uni ou bidirectionnelles alors que les paramètres de la matrice  $C$  stipulent quelles entrées peuvent influencer sur telle ou telle région. L'ensemble des matrices  $B^j$  permet quant à lui de spécifier les connexions pouvant être modifiées par les entrées. La manière dont ces matrices sont construites dépend essentiellement des hypothèses qui ont été faites sur le modèle. Ces hypothèses seront introduites en spécifiant quels éléments de  $A, B^j$  et  $C$  peuvent prendre des valeurs non nulles.

Le vecteur des paramètres est alors défini par la relation (3.77) :

$$\theta^c = \begin{pmatrix} \text{vec}(A) \\ \text{vec}(B^j) \\ \text{vec}(C) \end{pmatrix} \quad (3.77)$$

Seules les connexions n'étant pas nulles se trouvent dans  $\theta^c$ . Le but sera alors d'identifier ce vecteur.

- Le modèle hémodynamique

Le modèle bilinéaire que nous venons d'étudier permet de décrire l'activité neuronale en chacune des régions. Or comme nous avons pu le voir dans [Friston 2000], l'activité neuronale donne lieu à une activité hémodynamique. Il s'agit donc ici de décrire les processus mis en jeu lors du passage de l'activité neuronale à une activité hémodynamique.

Friston *et al.* [Friston 2003] ont choisi de considérer la réponse hémodynamique de la  $i^{\text{ème}}$  région comme dépendant uniquement de l'activité neuronale de la  $i^{\text{ème}}$  région. Les auteurs ont donc privilégié une indépendance des régions les unes par rapport aux autres.

Les équations définissant ce modèle pour la  $i^{\text{ème}}$  région dépendent de 5 paramètres biophysiques :

$$\theta_i^h = \left\{ \kappa_i, \gamma_i, \tau_i, \alpha_i, \rho_i \right\} \quad (3.78)$$

Pour l'ensemble des  $N$  régions, l'estimation portera donc sur  $5N$  paramètres :

$$\theta^h = \left\{ \kappa_i, \gamma_i, \tau_i, \alpha_i, \rho_i \right\}_{i=1..N} \quad (3.79)$$

### 3.3.3.2.1.2. *A priori*

En concaténant les modèles bilinéaire et hémodynamique, nous obtenons le modèle global. Ce modèle repose sur un ensemble de paramètres  $\theta$  défini bien évidemment par l'ensemble des paramètres  $\theta^c$  et  $\theta^h$  définis ci avant. Le but est alors d'estimer le vecteur  $\theta$ . Cette estimation ne peut se faire qu'au travers d'utilisations de connaissances *a priori*. Friston *et al.* [Friston 2003] introduisent dans un 1er temps des *a priori* sur les paramètres de connexions contenus dans  $A, B^j$  et  $C$ . Le choix des auteurs s'est dirigé vers des distributions gaussiennes :

$$p(a_{i,j}) = N(a_{i,j}; 0, v_a) \quad , \quad p(b_{i,k}^j) = N(b_{i,k}^j; 0, v_b) \quad \text{et} \quad p(c_{i,j}) = N(c_{i,j}; 0, v_c) \quad (3.80)$$

Puis dans un 2ème temps, d'autres *a priori* sont établis sur les paramètres  $\theta^c$ . Là aussi, les auteurs ont adopté une approche gaussienne :

$$p(\theta^c) = N\left(\theta_p^c; m_{\theta_p^c}, \Sigma_{\theta_p^c}\right) \quad (3.81)$$

### 3.3.3.2.1.3. Estimations

Après avoir défini les paramètres et introduit les connaissances *a priori*, l'étape suivante est l'estimation. Friston et al. [Friston 2003] ont réalisé cette estimation dans un contexte bayésien en cherchant les paramètres qui maximiseraient la probabilité à posteriori :

$$p(\theta | y, m) \quad (3.82)$$

Les auteurs postulent que cette distribution doit être gaussienne, le but de l'optimisation est alors d'estimer la moyenne et la variance de cette densité ; cette optimisation est réalisée par l'algorithme EM.

### 3.3.3.2.1.4. Déductions

Nous rappelons que les modèles dynamiques causaux sont définis à partir des connexions que l'on autorise entre les régions. A chaque ensemble de connexions autorisées correspond donc un unique modèle. Les seuls tests possibles dans ce contexte sont donc les tests de comparaison entre deux modèles *i* et *j*. Friston et al. [Friston 2003] ont utilisé le critère de Bayes :

$$B_{i,j} = \frac{p(y | m = i)}{p(y | m = j)} \quad (3.83)$$

Si  $B_{i,j} > 1$  alors les données favorisent le modèle *i* dans le cas contraire le modèle *j* sera préféré. Les auteurs recherchent ainsi le meilleur modèle.

## 3.4 Discussions et Conclusions

Il existe une grande quantité de méthodes, nous n'en avons présenté que quelques unes. La présentation choisie dissocie les méthodes univariées des méthodes multivariées.

Une discussion ainsi qu'une conclusion concernant les méthodes univariées ont été proposées au paragraphe 3.2.5. Il en ressort les critiques suivantes :

- Les approches par tests statistiques ne sont applicables que lors de l'utilisation de paradigmes par blocs (c'est-à-dire en régime stationnaire). Elles dépendent du nombre de données utilisées et postulent un modèle identique pour tous les voxels.
- Les approches basées sur le modèle linéaire généralisé postulent également un modèle identique sur tout le cerveau et utilise un modèle de réponses hémodynamiques *a priori*.
- Les estimations paramétriques définissent la forme de la HRF et supposent que cette forme est la même sur la totalité du cerveau.
- Les estimations non paramétriques utilisent des connaissances *a priori* nous

apparaissant logiques. Il n'en est cependant pas de même pour leur traduction. En effet, la condition de lissage apparaît raisonnable mais la traduction choisie, à savoir la gaussianité de la dérivée seconde, contraint la forme de la HRF.

L'ensemble de ces points faibles a motivé notre intérêt dans la recherche de nouvelles approches univariées n'utilisant aucun *a priori* sur la HRF.

En ce qui concerne les méthodes multivariées, leur grand avantage réside dans leur capacité à étudier plusieurs voxels simultanément et de ce fait les possibles connectivités existantes entre eux. De plus, certaines de ces méthodes nous offrent la possibilité de réduire le nombre de données à étudier. Nous avons également tenté de participer à ce type d'approches.

Le chapitre suivant sera dédié aux méthodes que nous avons souhaité mettre en place.

# Chapitre 4 Méthodes mises en place

## 4.1 Introduction

Notre travail initial a été de recenser et de comprendre les différentes méthodes permettant de détecter les variations du signal d'IRM engendrées par une certaine stimulation. Parmi les méthodes que nous avons rencontrées, nous nous sommes davantage intéressés à la méthodologie SPM (Statistical Parametric Mapping : <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Polina Ivanova, doctorante dans notre laboratoire, a pour objectif l'intégration de la méthodologie SPM dans le logiciel de traitement d'images de l'U703. L'intérêt que nous portons au logiciel SPM vient essentiellement de son utilisation courante voire systématique par les médecins et chercheurs en neurosciences spécialisés dans l'IRMf au CHRU de Lille comme ailleurs.

Nous avons vu, au paragraphe 3.2.3., que ce logiciel est basé sur l'utilisation du modèle linéaire général, lequel impose l'utilisation d'une HRF prise en postulat. Nous nous sommes alors interrogés sur l'existence de méthodes n'utilisant aucun *a priori*. Nous n'en avons trouvées que très peu. Parmi celles-ci, nous avons repéré les méthodes tentant d'estimer la HRF sans ajout d'*a priori* (paragraphe 3.2.4.3.2.). Le système étant mal conditionné, les solutions fournies par la plupart de ces méthodes sont instables. Les auteurs introduisent alors des connaissances *a priori* afin de régulariser la solution. Nous avons, pour notre part, choisi de reconsidérer le problème et de tenter d'estimer la HRF sans ajout de connaissances *a priori*, en nous basant sur une approche système. Nous présentons nos investigations dans le paragraphe 4.3.1.

Par ailleurs, un nouveau scanner IRM (Intera Achieva 1,5T de Philips) équipé d'une console de traitement des données d'IRMf appelée ViewForum (Philips : [www.medical.philips.com/be-fr/](http://www.medical.philips.com/be-fr/)) est arrivé au CHRU de Lille. Les traitements proposés sont exclusivement basés sur des méthodes simples d'utilisation comme le Z-Score (paragraphe 3.2.2.2.a), la variation de l'écart type, la soustraction... Récemment, Esnault et *al.* [Esnault 2006] ont effectué, au sein du CHRU de Lille, une comparaison des logiciels SPM2, BRAINVOYAGER et de la ViewForum de Philips. Les conclusions établies lors de cette comparaison confirment que les résultats obtenus par les méthodes basées sur les tests statistiques (paragraphe 3.2.2) et notamment le Z-Score donnent de moins bons résultats que les autres méthodes basées sur le modèle linéaire général. Nous proposons une modification de ces méthodes dans le paragraphe 4.2.

Nous nous sommes également intéressés à une méthode décrite dans la littérature et qui permet l'identification des systèmes dynamiques. Cette méthode basée sur la minimisation d'un critère de variance, utilise une fenêtre temporelle glissante afin d'améliorer la résistance

de la méthode aux bruits et l'efficacité du suivi. Nous étudions et adaptons cette méthode au cadre de l'IRMf dans le paragraphe 4.3.2.

Dans le paragraphe 4.4, nous présentons une méthode de réduction des données par l'utilisation de l'analyse en composantes principales. Cette réduction est utile voire nécessaire au bon déroulement de l'étape d'identification.

Finalement, le paragraphe 4.4 propose en discussion de ce chapitre une étude sur les points faibles et les points forts, les complémentarités et les divergences de ces méthodes du point de vue méthodologique, le chapitre suivant traitant de leur application pratique.

L'exploration des méthodes introduites ci-dessus se fait en suivant l'organisation proposée dans le diagramme de la figure 4.1.

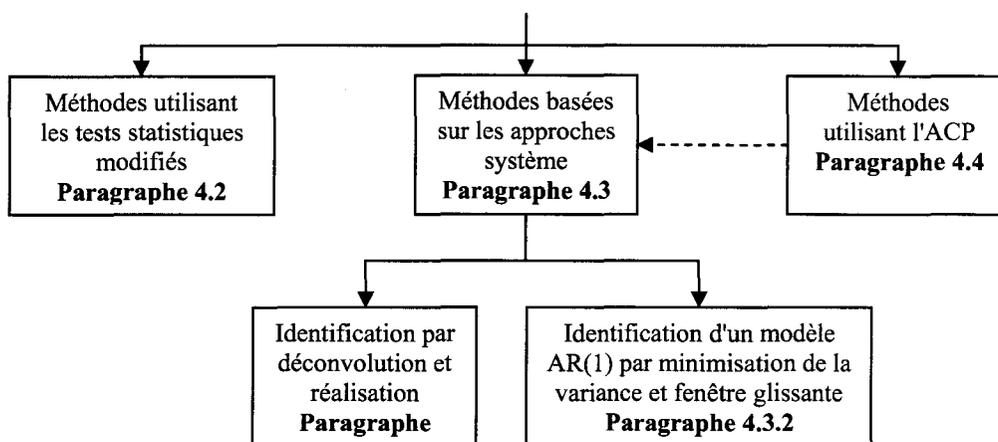


Figure 4.1 : Synoptique des méthodes explorées

Il est important de noter que ces méthodes sont indépendantes et ont été proposées suite à une étude et à un travail très exploratoires sur les méthodes de traitement des données en IRMf d'activation cérébrale.

## 4.2 Méthodes basées sur l'utilisation des tests statistiques

Suite aux conclusions établies par Esnault et *al.* [Esnault 2006], nous nous sommes interrogés sur les raisons pouvant être à l'origine des mauvais résultats fournis par les méthodes basées sur les tests statistiques (paragraphe 3.2.2) comparativement à ceux obtenus par les logiciels SPM et BrainVoyager.

De simples constatations empiriques présentées dans le paragraphe 4.2.1.1, nous amènent à proposer une simple mais logique modification des tests introduits au paragraphe 3.2.2, susceptible d'améliorer les résultats.

Les nouveaux tests obtenus présentent de nombreuses similitudes avec les anciens :

- L'ensemble des tests présentés dans ce paragraphe postule l'indépendance spatiale entre les voxels (paragraphe 3.2.2.2).

- La variable aléatoire  $y$  est définie comme la valeur en niveau de gris d'un voxel donné et l'ensemble des observations  $\{y_i\}_{i=0:N-1}$  comme l'évolution du niveau de gris dudit voxel au cours de la présentation du paradigme d'activation.

- L'hypothèse nulle  $H_0$  repose sur l'absence de variations du signal BOLD et s'exprime différemment selon le test utilisé (paragraphe 3.2.2.2).

- Les notations introduites au paragraphe 3.2.1. sont toujours valables. Nous les rappelons brièvement :

- $N$  le nombre d'observations effectuées.
- $N_{\text{Etat}}$  le nombre d'états comportementaux utilisés.

Pour tout  $i \in \{0, \dots, N_{\text{Etat}} - 1\}$ , nous avons :

- $N_{A_i}$  le nombre de volumes acquis pendant la réalisation de la tâche  $A_i$ .
- $y_{A_i}(k)$  la valeur du voxel dans le  $k^{\text{ème}}$  volume acquis durant la réalisation de la tâche  $A_i$ .

- Le modèle défini par l'équation (3.5) du paragraphe 3.2.2.2.1. demeure également inchangé. Nos données vérifient donc :

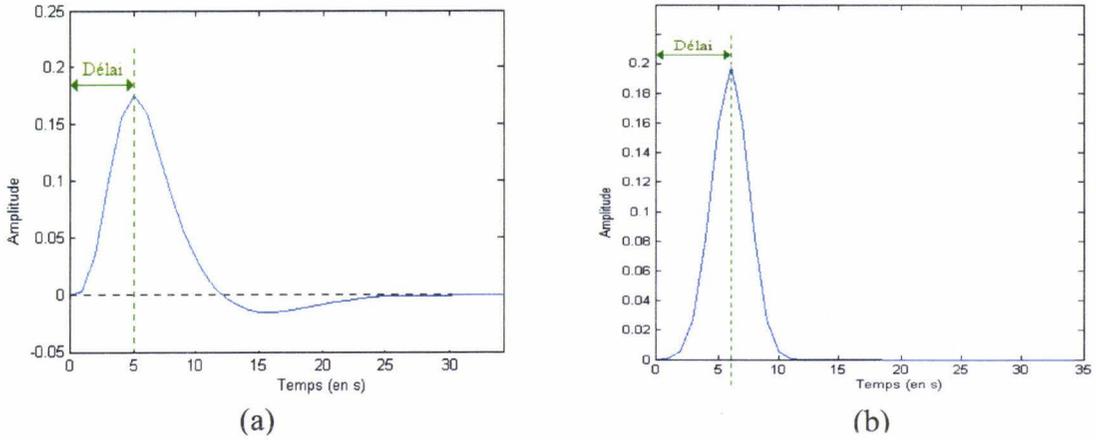
$$\forall i \in \{0, \dots, N_{\text{Etat}} - 1\}, y_{A_i}(k) = S_{A_i} + \varepsilon(k) \quad \text{où} \quad \varepsilon \sim N(0, \sigma^2 I)$$

- La réalisation de ces tests nécessite obligatoirement l'utilisation de paradigmes par bloc (paragraphe 3.2.2.2.1.).

## 4.2.1 Définition de la modification apportée

### 4.2.1.1 Le pourquoi

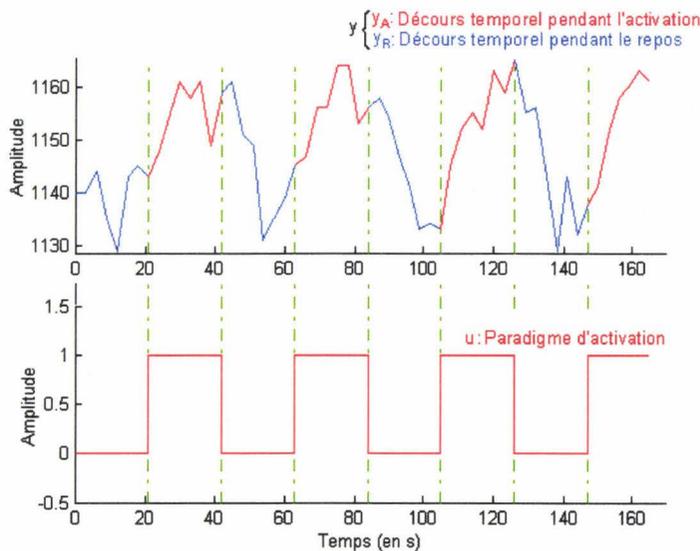
Comme nous avons pu le constater dans le cadre de la modélisation de la réponse impulsionnelle (paragraphe 3.2.4) et plus spécialement par les méthodes paramétriques (paragraphe 3.2.4.3.1.), de nombreux auteurs [Rajapakse 1997], [Friston 1994], [Krugger 1999] et [Krugger 2000] introduisent un délai entre le maximum de la réponse et l'instant d'application de la stimulation.



**Figure 4.2 : Graphe a : Réponse hémodynamique choisie par [Friston 1998] représentée pour  $\alpha_0=6$ ,  $\alpha_1=16$ ,  $\alpha_2=1$ ,  $\alpha_3=1$  et  $\alpha_4=6$ . Graphe b : Réponse hémodynamique choisie par [Kruggel 1999] représentée pour  $\beta_0=0.3$ ,  $\beta_1=1$ ,  $\beta_2=6$  et  $\beta_3=0$ .**

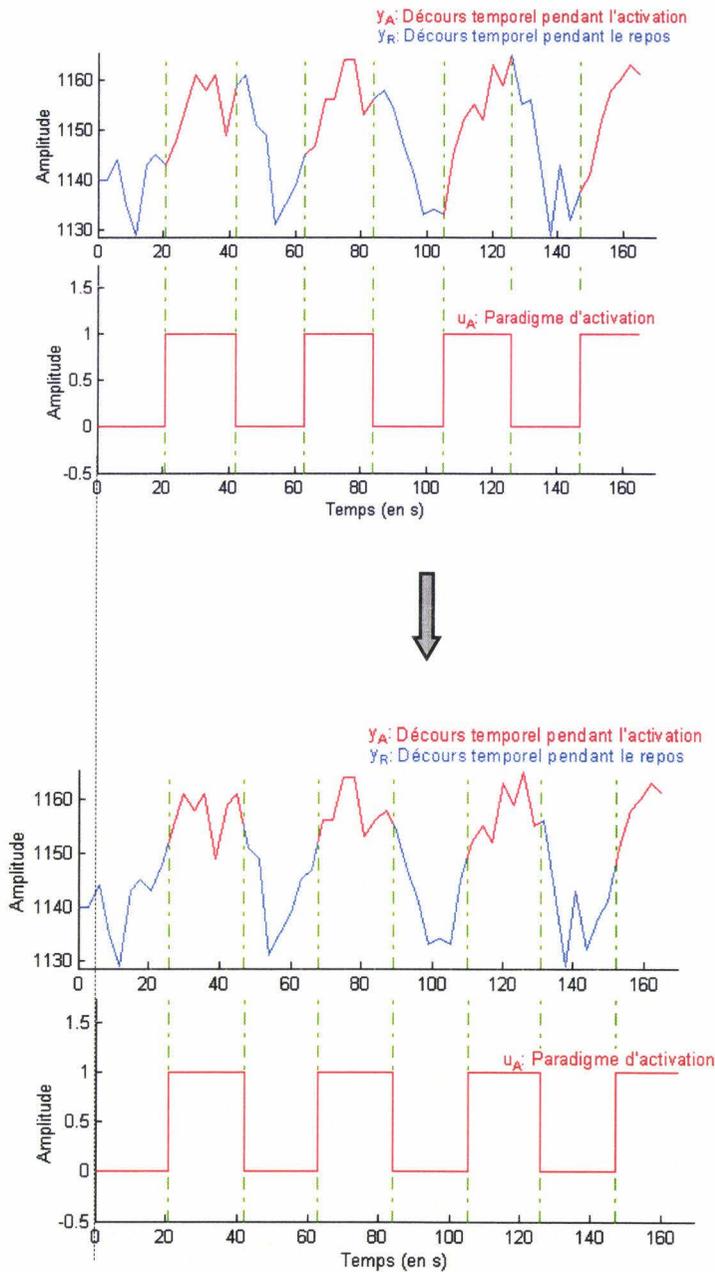
Ainsi, dans le modèle proposé dans [Friston 1994] et très largement utilisé dans la pratique, les auteurs estiment que le maximum de la réponse est atteint 5 secondes après l'application de la stimulation (figure 4.2.a). Kruggel et al. [Kruggel 1999] estiment quant à eux que ce même maximum est atteint 6 secondes après l'application de la stimulation (figure 4.2.b).

Si nous considérons l'évolution temporelle en un des voxels déterminés activés par SPM, nous obtenons par exemple le signal représenté sur la figure 4.3.



**Figure 4.3 : Signal temporel mesuré en un voxel donné activé par SPM et mis en correspondance avec le paradigme**

On remarque alors sur la figure 4.3 un décalage entre la réponse  $y$  et l'entrée  $u$ . Il nous est alors apparu plus opportun de définir de nouveaux tests statistiques ne considérant plus directement la sortie observée mais cette même sortie décalée dans le temps :



**Figure 4. 4 : Signal temporel mesuré en un voxel donné activé par SPM, décalé dans le temps et mis en correspondance avec le paradigme**

Sur la figure 4.4, nous avons décalé la sortie de 6 secondes. Il est clair que, géométriquement (visuellement), ce simple décalage met en exergue la relation entre l'entrée et la sortie.

Il est important de noter que cette approche ne fait intervenir aucune considération sur la théorie des systèmes et sur la causalité.

Compte tenu des contraintes d'échantillonnage et de prise d'informations intrinsèques à l'examen IRMf, le décalage doit être un multiple du TR utilisé.

**4.2.1.2 Définitions**

A partir des notations du paragraphe 4.2.1, nous définissons alors pour tout  $i \in \{0, \dots, N_{\text{Etat}} - 1\}$ :

- $m = \frac{\text{décalage en secondes}}{\text{TR en secondes}}$  le décalage en nombre de volumes.
- $N' = N - m$  le nombre d'observations à prendre en considération.

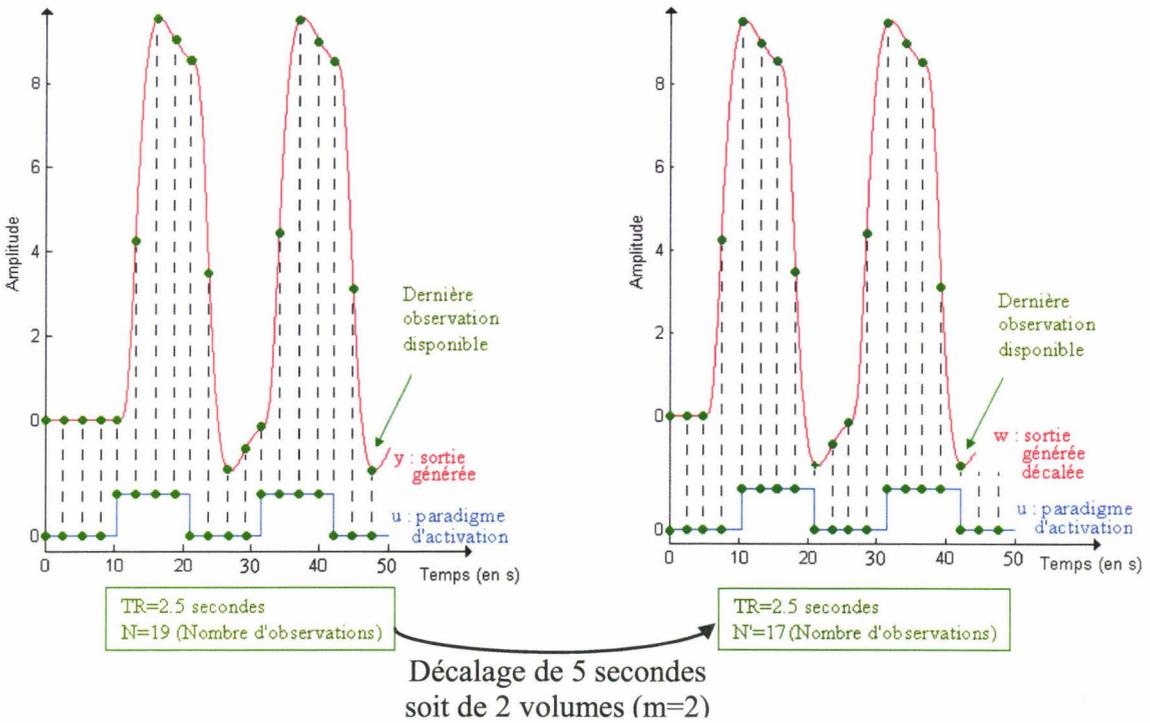


Figure 4.5 : Graphe explicatif des notations

-  $N'_{A_i}$  le nombre de volumes ayant été acquis pendant la réalisation de la tâche  $A_i$  et ce à partir du  $m^{\text{ième}}$  volume.

-  $w_{A_i}(k) = y_{A_i}(k + m)$  pour  $k \in \{1, \dots, N'_{A_i}\}$ . L'ensemble  $\left\{ w_{A_i}(k), k \in \{1, \dots, N'_{A_i}\} \right\}$  correspond tout simplement au déroul temporel  $y_{A_i}(k)$  décalé de m volumes.

-  $\bar{w}_{A_i} = \frac{1}{N'_{A_i}} \sum_{k=1}^{N'_{A_i}} w_{A_i}(k)$  la moyenne estimée du voxel durant les  $N'_{A_i}$  dernières réalisations de la tâche  $A_i$ .

Il est bien entendu que dès lors, l'hypothèse nulle  $H_0$  ne porte plus sur la variable  $y$  mais sur  $w$ .

#### 4.2.1.3 Le comment

On suppose que durant notre expérience, nous utilisons  $N_{\text{Etat}}$  états comportementaux parmi lesquels on trouve  $A_0$  et  $A_1$ . On reprend l'hypothèse nulle  $H_0$ : "il n'y a pas de différence entre les deux états  $A_0$  et  $A_1$ ".

A partir des notations introduites dans le paragraphe 4.2.1.2 et en reprenant certains des tests présentés dans la partie 3.2.2.2., nous définissons les notions suivantes :

##### 4.2.1.3.1. Le Z-Score décalé

Nous définissons le Z-Score décalé de  $y$  comme étant le Z-Score de  $w$ , nous avons donc l'équation (4.1) :

$$Z_d = \frac{\bar{w}_{A_1} - \bar{w}_{A_0}}{\sigma \sqrt{\frac{1}{N'_{A_1}} + \frac{1}{N'_{A_0}}}} \quad (4.1)$$

La variance  $\sigma$  est, comme pour le Z-Score standard, estimée sur un volume de différence entre deux états de repos.

Sous l'hypothèse nulle  $H_0$ , la variable aléatoire  $Z_d$  est distribuée selon la loi normale centrée réduite. On calcule alors le Z-Score décalé  $z_d$  du voxel donné, on évalue la probabilité que  $Z_d$  prenne la valeur observée  $z_d$ . On peut alors rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

Ce critère présente, malgré tout, les mêmes défauts que le Z-Score standard. Ces défauts ont été énumérés au paragraphe 3.2.2.2.a.

##### 4.2.1.3.2. Le test de Student décalé

Le test de Student décalé de  $y$  est défini comme étant le test de Student de  $w$ . Il est, autrement dit, déterminé par les relations (4.2) :

$$T_d = \frac{\bar{w}_{A_1} - \bar{w}_{A_0}}{\sigma'_d} \quad \text{où}$$

$$\sigma'_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N'_{A_0}} \left( w_{A_0}(i) - \bar{w}_{A_0} \right)^2 + \sum_{i=1}^{N'_{A_1}} \left( w_{A_1}(i) - \bar{w}_{A_1} \right)^2}{N'_{A_0} + N'_{A_1} - 2} + \left( \frac{1}{N'_{A_0}} + \frac{1}{N'_{A_1}} \right)} \quad (4.2)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$ , la variable  $T_d$  suit une loi de Student à  $(N'_{A_0} + N'_{A_1} - 2)$  degrés de liberté. On calcule  $t_d$  pour un voxel donné puis on en déduit la probabilité que le critère  $T_d$  prenne la valeur observée  $t_d$ . On peut alors rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

#### 4.2.1.3.3. Le rapport de corrélation décalé

##### 4.2.1.3.3.1. Notations

Les notations introduites au paragraphe 3.2.1. sont également utilisées ici. Nous les rappelons succinctement.

Pour tout  $i \in \{0, \dots, N_{\text{Etat}} - 1\}$ , nous avons :

- $t_k = k \times TR$  l'instant d'acquisition de la  $k^{\text{ème}}$  observation où  $k \in \{0, \dots, N - 1\}$ .
- $u_{A_i}(t_k) = \begin{cases} 0 & \text{si la tâche } A_i \text{ n'est pas présentée au sujet à l'instant } t_k \\ 1 & \text{si la tâche } A_i \text{ est présentée au sujet à l'instant } t_k \end{cases}$ , la fonction de présentation de la tâche  $A_i$ .
- $w(t_k) = y(t_{k+m})$  la valeur du voxel à l'instant  $t_{k+m}$  autrement dit dans le  $(k+m)^{\text{ème}}$  volume.

Nous ajoutons ensuite les notations suivantes pour tout  $i \in \{0, \dots, N_{\text{Etat}} - 1\}$ :

$$\bar{u}'_{A_i} = \frac{1}{N'} \sum_{k=0}^{N' - 1} u_{A_i}(t_k) = \frac{N'_{A_i}}{N'} \quad \text{la moyenne estimée de la fonction de présentation de}$$

la tâche  $A_i$  sur l'intervalle  $\{0, \dots, N' - 1\}$ .

-  $\bar{w} = \frac{1}{N'} \sum_{k=0}^{N'-1} w(t_k) = \frac{1}{N'} \sum_{k=m}^{N-1} y(t_k)$  la moyenne estimée du voxel sur l'intervalle  $\{0, \dots, N' - 1\}$  c'est à dire toutes tâches confondues.

#### 4.2.1.3.3.2. *Définition du rapport de corrélation décalé*

Ce rapport permet de mesurer le degré de dépendance linéaire entre deux variables aléatoires. Dans notre cas, ces deux variables sont le déroulement temporel décalé  $w$  d'un voxel et la fonction de présentation d'une des tâches  $A_i$  autrement dit  $u_{A_i}$ . Le rapport de corrélation de

Pearson du couple  $(w, u_{A_i})$  est donné par la formule (4.3) :

$$R_d = \frac{\sum_{k=0}^{N'-1} (w(t_k) - \bar{w})(u_{A_i}(t_k) - \bar{u}_{A_i})}{\sqrt{\sum_{k=0}^{N'-1} (w(t_k) - \bar{w})^2} \sqrt{\sum_{k=0}^{N'-1} (u_{A_i}(t_k) - \bar{u}_{A_i})^2}} \quad (4.3)$$

Les propriétés de  $R_d$  demeurent inchangées par rapport à celles de  $R$  (paragraphe 3.2.2.2.2.a.). C'est pourquoi nous préférons utiliser la variable  $T_d$  définie par l'équation (4.4) pour tester l'hypothèse  $H_0$ .

$$T_d = R_d \sqrt{\frac{N' - 2}{1 - (R_d)^2}} \quad (4.4)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$ , le critère  $T_d$  suit une loi de Student à  $N' - 2$  degrés de liberté. Nous calculons  $t_d$  pour un voxel donné, nous en déduisons la probabilité que  $T_d$  prenne effectivement cette valeur. A partir de cette probabilité, nous sommes alors en mesure de rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  à un certain risque  $\alpha$ .

#### 4.2.1.3.4. *Le coefficient de corrélation décalé de Spearman*

En utilisant les notations et le concept de statistique de rang introduits dans le paragraphe 3.2.2.2.2.b, nous commençons par définir les ensembles  $\{w^C(t_k)\}_{k=0:N'-1}$  et  $\{u_{A_i}^{C,d}(t_k)\}_{k=0:N'-1}$  comme étant respectivement les classements de  $\{w(t_k)\}_{k=0:N'-1}$  et

de  $\left\{ u_{A_i} \left( t_k \right) \right\}_{k=0:\underline{N'}-1}$ .

Dès lors, le coefficient de corrélation de Spearman du couple  $\left( w, u_{A_i} \right)$  peut être obtenu par la relation (4.5) :

$$R_{S,d} = \frac{\sum_{k=0}^{N'-1} \left( w^C(t_k) - \bar{w}^C \right) \left( u_{A_i}^{C,d}(t_k) - \bar{u}_{A_i}^{C,d} \right)}{\sqrt{\sum_{k=0}^{N'-1} \left( w^C(t_k) - \bar{w}^C \right)^2} \sqrt{\sum_{k=0}^{N'-1} \left( u_{A_i}^{C,d}(t_k) - \bar{u}_{A_i}^{C,d} \right)^2}} \quad (4.5)$$

$$\text{Où } \bar{u}_{A_i}^{C,d} = \frac{1}{N'} \sum_{k=0}^{N'-1} u_{A_i}^{C,d}(t_k) \quad \text{et} \quad \bar{w}^C = \frac{1}{N'} \sum_{k=0}^{N'-1} w^C(t_k)$$

Afin de tester si le coefficient de corrélation est significatif, nous définissons le critère suivant :

$$T_{S,d} = R_{S,d} \sqrt{\frac{N' - 2}{1 - (R_{S,d})^2}} \quad (4.6)$$

Sous l'hypothèse  $H_0$  : "les variables  $w$  et  $u_{A_i}$  sont non corrélées", le critère  $T_{S,d}$  suit une loi de Student à  $N' - 2$  degrés de liberté. Nous sommes alors en mesure de rejeter ou non l'hypothèse  $H_0$  avec un certain risque  $\alpha$ .

### 4.2.2 Remarques

Une remarque importante à faire concerne le choix du décalage. Il faut bien évidemment que ce décalage soit un multiple du TR afin de pouvoir décaler les volumes. Nous avons pour notre part choisi de prendre le décalage le plus proche de 5 secondes tout en étant multiple de TR. Cependant, le fait que le décalage réalisé soit imposé par le TR, entraîne que ce décalage ne constitue qu'une approximation (par valeur entière de TR) du retard réel optimal. Il serait peut-être intéressant de raisonner dans l'autre sens en assignant la valeur optimale au retard (correspondant au Z-Score maximal par exemple) pour définir la valeur TR à utiliser.

Nous venons de présenter les méthodes basées sur les tests statistiques, dans la section suivante nous nous intéressons à une méthodologie conceptuellement différente.

### 4.3 Méthodes basées sur les approches système

Nous allons maintenant étudier les approches système qui se décomposent en deux parties avec d'une part les méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle puis une

méthode d'identification d'un processus AR(1) par minimisation de variance et fenêtre glissante.

### 4.3.1 Méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle

Nous commençons par introduire certaines notations.

#### 4.3.1.1 Notations

Nous posons :

- $N$  le nombre d'observations réalisées.
- $N_{act}$  le nombre de stimuli utilisés.
- $TR$  la période d'échantillonnage des observations.
- $\Delta t$  la période d'échantillonnage des stimuli.

A partir de ces notations, nous sommes alors en mesure de définir les variables suivantes :

- $t_k = k \times TR$  les instants d'acquisition du volume cérébral pour  $k \in \{0, 1, \dots, N-1\}$ .
- $t'_j = j \times \Delta t$  les instants de présentation des stimuli pour  $j \in \{0, 1, \dots, N' - 1\}$  où  $N'$  est défini ci-après.

-  $u(t'_j) = \begin{pmatrix} u_0(t'_j) \\ \vdots \\ u_{N_{act}-1}(t'_j) \end{pmatrix}$  le vecteur des stimuli à l'instant  $t'_j$ . Chaque composante  $u_n(t'_j)$  de

$u(t'_j)$  indique si l'on a absence ou présence du  $n^{\text{ème}}$  stimulus à l'instant  $t'_j$ .

-  $Y(t_k)$  le volume cérébral complet acquis à l'instant  $t_k$ . Si l'on a  $p$  voxels dans le volume

alors  $Y(t_k) = \begin{pmatrix} y^0(t_k) \\ \vdots \\ y^{p-1}(t_k) \end{pmatrix}$  est un vecteur de taille  $p$ .

-  $y(t_k)$  la valeur en niveau de gris d'un voxel quelconque du volume cérébral acquis à l'instant  $t_k$ .

Dans le cas de protocoles synchrones, les stimuli sont présentés aux instants d'acquisition  $t_k$ , on a alors  $\Delta t = TR$ . Par opposition, pour les protocoles asynchrones, le sujet est soumis à des

stimuli intervenant aux instants  $t'_j = j \times \Delta t$  avec  $\Delta t = \frac{1}{m} TR$  où  $m$  est un entier supérieur strictement à 1. Le paradigme d'activation  $u$  est alors défini sur une échelle temporelle plus fine que celle des observations.

Nous revenons sur la variable  $N'$  introduite ci-dessus. Sachant que nous effectuons  $N$  observations de  $y$  espacées de  $TR$  secondes, nous avons une durée d'observation égale à  $(N-1) \times TR$  secondes. De la même façon, nous appliquons  $N'$  stimuli espacés de  $\Delta t$  secondes, nous avons donc une durée de stimulation égale à  $(N' - 1) \times \Delta t$  secondes. Or pour garantir la cohérence des données, il faut que la durée de stimulation soit supérieure ou égale à la durée d'observation. Ce qui implique que le nombre  $N'$  doit au moins être égal à  $(N-1) \times m + 1$  où  $m$  est, rappelons-le, défini par  $m = \frac{TR}{\Delta t}$ . Dans la suite de ce chapitre, nous estimons que cette inégalité est vérifiée. La figure 4.6 a pour but d'expliciter certaines de ces notions :

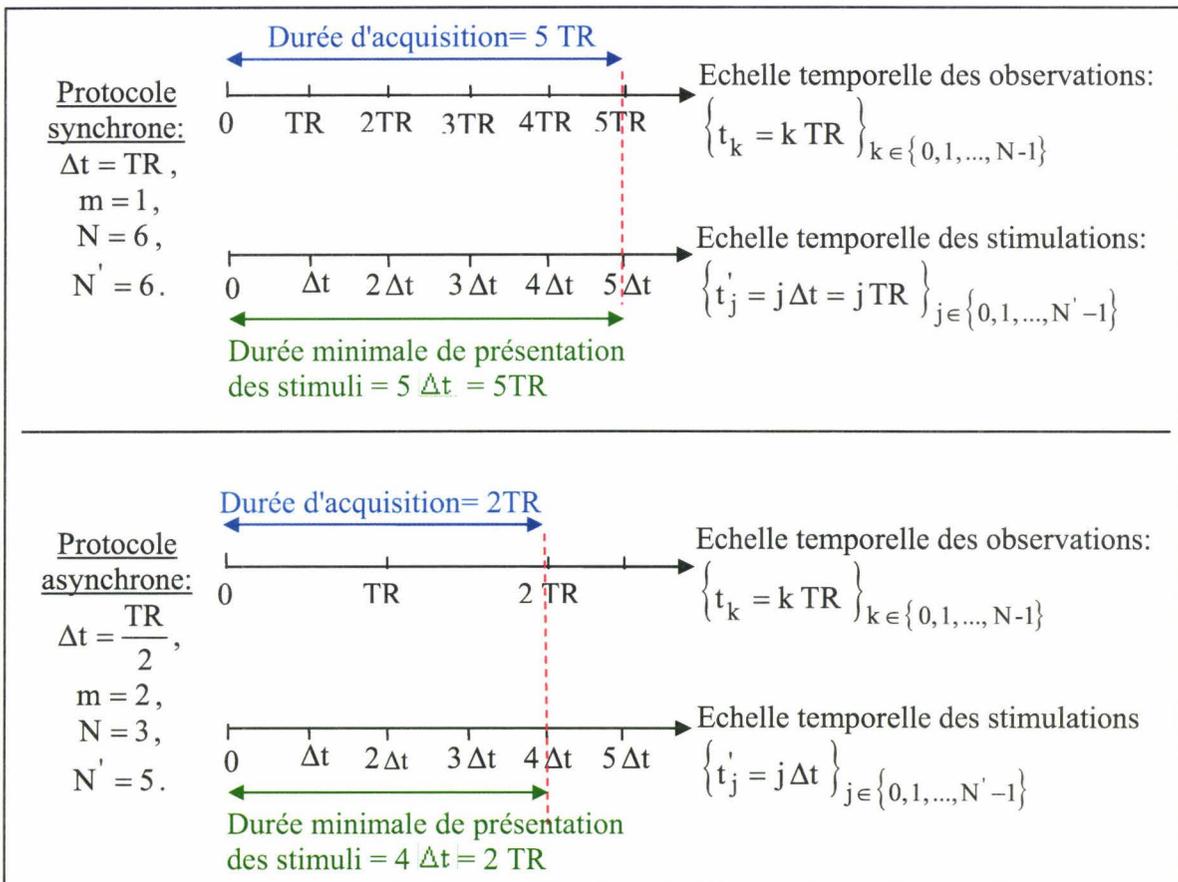


Figure 4. 6 : Protocole synchrone ou asynchrone

#### 4.3.1.2 Choix d'un modèle pour le cerveau

#### 4.3.1.2.1. Définition du système cerveau

Le système que nous allons étudier est le cerveau. Ce système comporte des entrées, des sorties et des variables internes accessibles ou non.

Dans le cadre de l'IRMf, les entrées sont essentiellement de deux types. D'une part, on a les commandes ou variables manipulées qui correspondent aux paradigmes d'activation auxquels on soumet le sujet. Les différents types de paradigmes ont été définis précédemment (paragraphe 1.5.2). D'autre part le système cerveau, comme la plupart des systèmes, est exposé à des perturbations ou variables non manipulables. Ces perturbations correspondent aux bruits physiologiques qui sont, en autres, dus à la respiration et à la pulsation cardiaque. A noter, qu'il existe également des variables qui définissent les états du cerveau (par exemple, la mémoire) ainsi que des stimuli non contrôlés comme par exemple les perturbations sonores émises par l'IRM.

Pour leur part, les sorties correspondent aux valeurs en niveau de gris des voxels du volume. Ces sorties sont également entachées de bruit en raison, notamment, de l'utilisation du scanner IRM (bruits radio fréquence, bruits électroniques, bruits d'échantillonnage).

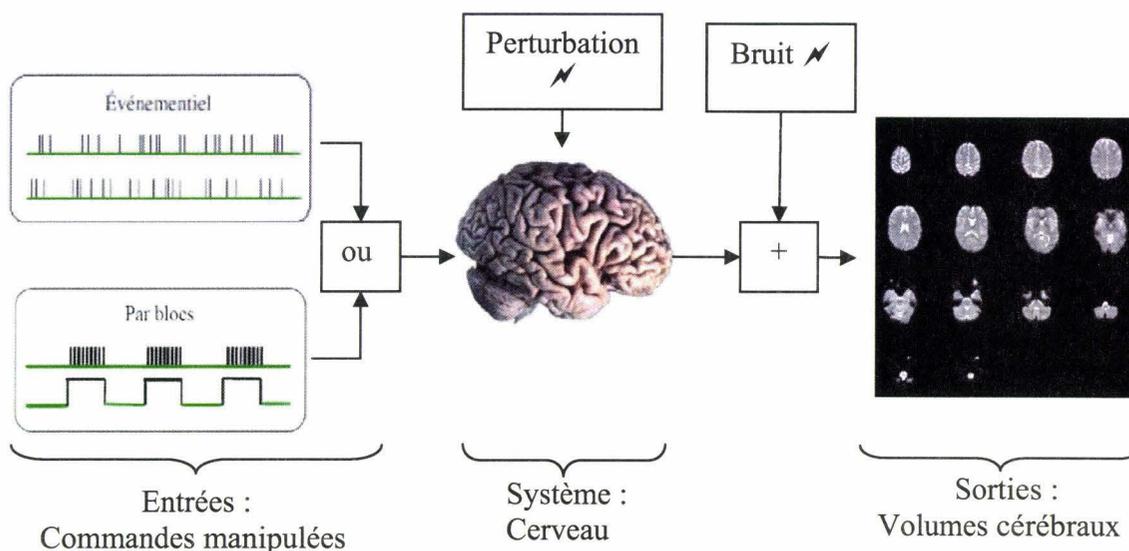


Figure 4. 7 : Représentation du système

#### 4.3.1.2.2. Les diverses modélisations du système cerveau

D'après [Richalet 1998], il existe deux types de modélisation :

##### 4.3.1.2.2.1. Modélisation par modèle de connaissance

Ce type de modélisation correspond à une représentation des phénomènes à l'aide des modèles très généraux que sont les lois de la physique. Le problème va d'abord être segmenté en parties accessibles où les lois de la physique s'appliquent clairement, on construit ainsi un ensemble de sous-systèmes compréhensibles. Le modèle de connaissance est donc potentiellement riche puisqu'il contient toute l'information nécessaire sur les régimes statiques et dynamiques du processus. Il serait paré de toutes les vertus s'il n'était pas lourd, cher, difficile à établir et presque impossible à identifier. On peut retrouver ce type de modélisation notamment au travers du « Balloon Model » et du modèle hémodynamique évoqués entre

autres par [Buxton 1998], [Friston 2002] et [McClure 2005].

#### ***4.3.1.2.2.2. Modélisation par modèle de représentation***

On pourrait presque échanger les avantages et inconvénients entre ce modèle et le modèle de connaissance. Le modèle de représentation est décrit par une représentation mathématique, « boîte noire », plaquée sur des données expérimentales (la régression des statisticiens par exemple). Facile à établir, efficace dans un domaine de fonctionnement, le modèle de représentation peut être suffisant. Comme nous avons pu le voir dans le chapitre 3, de nombreux auteurs [Goutte 2000], [Burock 2000], [Marrelec 2003] se sont arrêtés sur ce type de modélisation.

#### ***4.3.1.2.2.3. Notre choix***

Pour notre part, nous nous avons choisi une modélisation par modèle de représentation, estimant que les processus sous-jacents étaient à la fois trop nombreux et mal définis pour une modélisation par modèle de connaissance.

### **4.3.1.3 Caractéristiques du modèle de représentation**

Après avoir choisi de modéliser notre système par un modèle du type « boîte noire », il nous reste à déterminer les caractéristiques de ce modèle. Il y a différentes façons de caractériser ou de classer des modèles. Nous allons donner tous les critères de classification, les choix que nous avons effectués et la motivation de ces choix, et ce, pour chacun des critères.

#### ***4.3.1.3.1. Statique (=régime permanent) ou dynamique***

Notre choix s'est porté tout naturellement vers un modèle dynamique. Cela est motivé par le fait que notre objectif est d'étudier la réponse temporelle du système « cerveau » à un stimulus.

#### ***4.3.1.3.2. Continu ou discret***

Ce choix s'effectue indépendamment de notre volonté. Effectivement, le scanner IRM utilisé pour faire l'acquisition des données ne nous permet pas de faire des acquisitions 3D continues. Ainsi, les données recensées sont acquises à des instants donnés  $t_k$ . Le système que nous utiliserons sera donc de type discret.

#### ***4.3.1.3.3. Linéaire ou non linéaire.***

Suite à la discussion proposée au paragraphe 3.2.4.2, nous aurions dû modéliser le système de façon non linéaire. Malgré tout, comme la plupart des auteurs utilisant un modèle de représentation, nous avons opté pour une modélisation linéaire pour des raisons de simplicité de mise en œuvre.

#### ***4.3.1.3.4. Mono variable ou multi variable.***

Comme nous l'avons déjà précisé ci-dessus, notre système se compose des voxels du volume cérébral. Cependant, selon les méthodes envisagées, ce système peut être restreint à un seul ou à plusieurs de ces voxels. De ce fait, le modèle peut être multivarié ou monovarié.

#### ***4.3.1.3.5. Paramétrique ou non paramétrique.***

Nous nous sommes intéressés aux deux types de modèles et nous avons finalement opté pour les modèles non paramétriques. En effet, comme d'autres auteurs [Aguirre 1998], nous avons

estimé que les méthodes paramétriques suggéraient une forme plus ou moins identique de la réponse quelque soient l'activation utilisée et la zone activée.

**4.3.1.3.6. Invariant (les paramètres ne varient pas dans le temps) ou non invariant.**

Pour raison de simplicité, nous nous sommes intéressés à un système invariant dans le temps.

**4.3.1.3.7. Stochastique ou Déterministe**

Au sens de la théorie des systèmes, le système que nous observons est stochastique puisqu'il fait apparaître des signaux aléatoires (bruits physiologiques, bruits radio fréquence, bruits électroniques, ...)

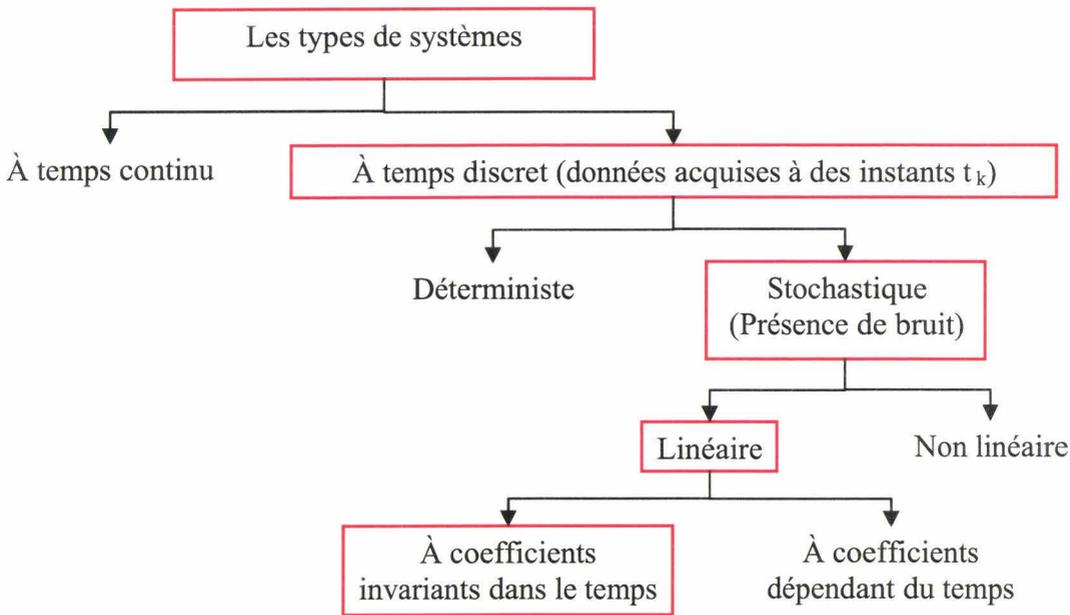


Figure 4. 8 : Représentation des différents types de systèmes (Notre sélection apparaît en encadré rouge)

**4.3.1.4 Représentation mathématique de notre modèle**

Un système dynamique, à temps discret, stochastique, linéaire et à coefficients invariants peut être décrit de diverses manières : par sa fonction de transfert, par ses équations d'état, par son équation de convolution...

Nous avons, pour notre part, choisi d'utiliser l'équation de convolution (4.7). Cette équation prend implicitement en compte la possibilité d'un protocole asynchrone.

$$y(t_k) = \sum_{j=0}^{k \times m} h(t'_j) u(t_k - t'_j) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N - 1\} \tag{4.7}$$

La suite  $\{h(t'_j)\}_{j \in \{0, 1, \dots, N' - 1\}}$  appelée "réponse impulsionnelle" caractérise le système cerveau. Par définition, l'élément  $h(t'_i)$  correspond à la réponse du système mesurée  $t'_i$  secondes après qu'une impulsion de Dirac ait été appliquée (figure 4.9). La période

d'échantillonnage de  $h$  est obligatoirement la même que celle de  $u$  c'est à dire  $\Delta t$ .

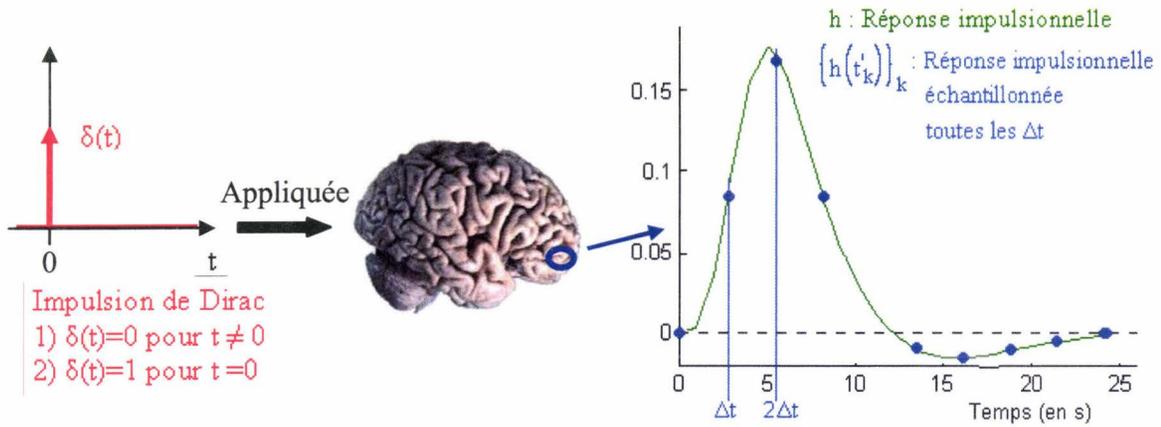


Figure 4.9 : Exemple de réponse impulsionnelle

Deux remarques peuvent être faites sur la somme introduite dans l'équation (4.7) :

- D'une part, cette somme débute pour  $j = 0$  autrement dit pour  $t'_j = 0$ . Ceci est dû au fait que l'on considère que le système cerveau est causal. Nous rappelons que la causalité signifie qu'il ne peut pas y avoir d'effet avant la cause et donc que  $h(t'_j) = 0, \forall k \in \{-\infty, \dots, -1\}$ .

- D'autre part, cette même somme se termine pour  $j = k \times m$ . En effet, les stimulations  $u(t'_n)$  n'étant définies que pour  $n \in \{0, 1, \dots, N' - 1\}$ , le terme  $u(t_k - t'_j) = u(t'_{k \cdot m - j})$  de l'équation (4.7) n'existe que si  $0 \leq k \cdot m - j \leq N' - 1$  c'est à dire si  $k \cdot m - N' + 1 \leq j \leq k \cdot m$ .

En combinant ces deux remarques, la somme de l'équation (4.7) s'effectue donc bien pour  $0 \leq j \leq k \cdot m$ .

L'équation (4.7) peut alors subir de nombreuses modifications comme nous le montre la figure 4.10. Nous pouvons, par exemple, choisir d'y ajouter un terme symbolisant l'activité cérébrale de repos. Une autre modification possible repose sur la prise en compte des bruits inévitables en IRMf et sur les caractéristiques que nous leur donnons. De nombreuses combinaisons sont alors imaginables, nous avons choisi celle qui nous apparaît la plus logique, à savoir la prise en compte d'une valeur au repos et la considération des bruits physiologiques.

Dans les deux paragraphes suivants, nous discutons des choix que nous avons effectués.

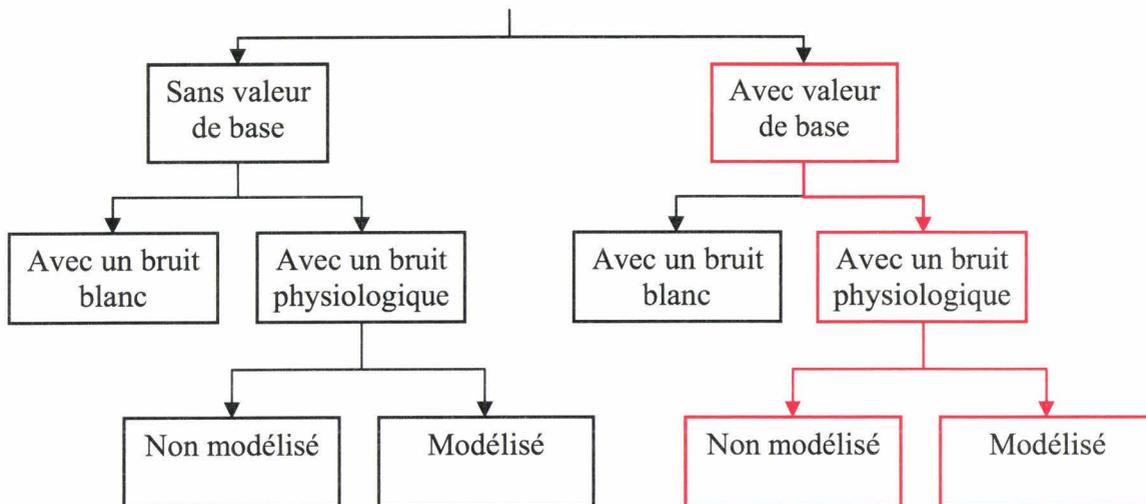


Figure 4. 10 : Ensemble des combinaisons possibles pour le modèle (en encadré rouge: représentations conservées)

**4.3.1.4.2. Ajout d'un terme représentant la valeur du voxel au repos**

Il est évident que même lorsque le patient est au repos, la valeur en niveau de gris d'un voxel n'est pas nulle. Cela provient essentiellement des proportions du voxel en matière blanche, matière grise, liquide céphalo-rachidien,... Nous ajoutons par conséquent un terme noté  $y^r$  à l'équation de convolution (4.7). Ce terme symbolise l'activité cérébrale de repos.

$$y(t_k) = \sum_{j=0}^{k \times m} h(t'_j) u(t_k - t'_j) + y^r \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N - 1\} \tag{4.8}$$

**4.3.1.4.3. Ajout d'un terme représentant les bruits physiologiques**

Comme nous l'avons déjà souligné, les images d'IRMf par effet BOLD sont polluées par de nombreux bruits. Initialement, nous avons groupé l'ensemble de ces bruits dans une variable aléatoire notée  $\varepsilon$  et supposée être un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et de variance inconnue  $\sigma^2 > 0$ . Nous obtenons alors l'équation (4.9)

$$y(t_k) = \sum_{j=0}^{k \times m} h(t'_j) u(t_k - t'_j) + y^r + \varepsilon(t_k) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N - 1\} \tag{4.9}$$

Cette hypothèse apparaît cependant peu probable. En effet, deux types de bruit altèrent les données. D'une part, nous avons les bruits instrumentaux constitués des bruits radiofréquences, des bruits électroniques, des bruits d'échantillonnage, ... Ces bruits peuvent raisonnablement être modélisés par un bruit blanc. Nous les regroupons donc dans la variable aléatoire  $\varepsilon_1$  représentant un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et de variance

inconnue  $\sigma_1^2 > 0$ . D'autre part, nous avons les bruits physiologiques (la pulsation cardiaque, la respiration, la pulsation du liquide céphalo-rachidien, ...) qui ne peuvent, pour leur part, pas être modélisés par un bruit blanc. Dans le paragraphe 2.6 du chapitre 2, nous avons recensé différentes stratégies mises en place pour tenter de minimiser les sources de ces bruits. Cependant aucune de ces stratégies n'apporte de résultats concluants. Les bruits physiologiques étant alors susceptibles de masquer une activation, nous avons préféré les prendre en compte en les regroupant dans la variable aléatoire  $v$ . Nous obtenons alors la relation suivante :

$$\varepsilon = v + \varepsilon_1 \quad \text{avec} \quad \varepsilon_1 \sim N(0, \sigma_1^2) \quad (4.10)$$

En combinant les équations (4.9) et (4.10), nous parvenons à :

$$y(t_k) = \sum_{j=0}^{k \times m} h(t_j) u(t_k - t_j) + y^r + v(t_k) + \varepsilon_1(t_k) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (4.11)$$

La formule (4.10) subit ensuite quelques modifications puisque nous nous proposons de modéliser la variable aléatoire  $v$ . Nous avons rencontré différents types de modélisation dans la littérature mais toutes ont le même objectif à savoir modéliser les fluctuations basses fréquences résultant du repliement spectral des bruits physiologiques (paragraphe 2.6.2.2).

Le logiciel SPM propose de modéliser ces fluctuations de manière déterministe en ajoutant plusieurs colonnes à la Design Matrix. Ces colonnes correspondent à des fonctions spécifiques de la base des cosinus discrète. Marrelec et *al.* [Marrelec 2001] [Marrelec 2003] ainsi que Ciuciu et *al.* [Ciuciu 2003a], [Ciuciu 2003b] modélisent les fluctuations basses fréquences par le biais d'une combinaison linéaire de  $Q$  fonctions orthonormées, la valeur du paramètre  $Q$  étant définie selon les fréquences attribuables aux mouvements physiologiques. Nous avons trouvé très peu d'articles précisant la base retenue. Ciuciu et *al.* [Ciuciu 2003a] propose, en exemple, l'utilisation de la base des cosinus discrète. Enfin, d'autres auteurs ont proposé de modéliser les bruits physiologiques par un processus AR d'ordre 2 dont ils essaient d'identifier les paramètres. Il est intéressant de noter que le choix de l'ordre n'est pas anodin, en effet un processus AR d'ordre 2 est capable de représenter des systèmes oscillants.

Nous avons, pour notre part, repris l'idée évoquée dans [Ciuciu 2003a] et modélisé le terme  $v$  représentant les bruits physiologiques par une combinaison linéaire d'un ensemble de  $Q$  fonctions appartenant à la base des cosinus discrète. Le paramètre  $Q$  permet de déterminer la plus petite fréquence attribuable aux termes physiologiques.

Notre choix a été motivé par deux facteurs. D'une part, une telle modélisation offre la possibilité d'estimer conjointement la variable  $a$  et la réponse impulsionnelle  $h$  alors que la modélisation par un processus AR(2) nécessite de calculer préalablement les paramètres dudit processus. D'autre part, cette modélisation est celle le plus fréquemment rencontrée dans la littérature mais sous différentes formes ainsi, bien qu'exprimée différemment, la modélisation proposée par SPM est assez similaire à celle-ci.

L'ensemble des fonctions retenues est défini par l'équation (4.12) :

$$\left\{ f_q(t_k) = \sqrt{\frac{2}{N}} \times \cos\left(\frac{\pi}{N}\left(q + \frac{1}{2}\right)\left(k + \frac{1}{2}\right)\right), k \in \{0, 1, \dots, N-1\} \right\}_{q \in \{0, 1, \dots, Q-1\}} \quad (4.12)$$

Ces fonctions sont bien orthonormées puisque l'on vérifie aisément que  $\langle f_{q_1}, f_{q_2} \rangle = \delta_{\{q_1=q_2\}}$

où  $\delta_{\{q_1=q_2\}} = \begin{cases} 1 & \text{si } q_1 = q_2 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$  est le symbole de Krönecker.

La figure 4.11 représente certaines de ces fonctions de base :

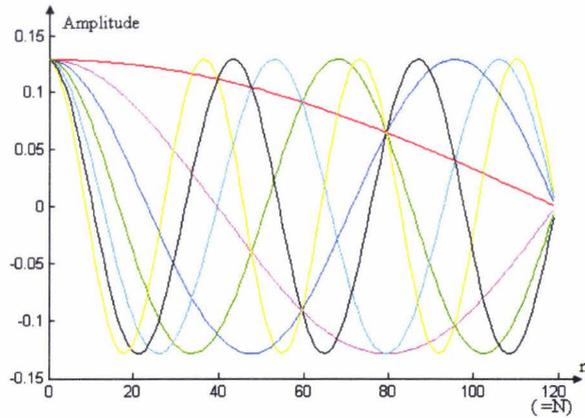


Figure 4. 11 : Représentation des fonctions de base pour N=120 et Q=7.

On pose :

$$- a = (a_0 \quad \dots \quad a_{Q-1}) \in \mathbb{R}^Q.$$

$$- Z(t_k) = \begin{pmatrix} f_0(t_0) \\ f_1(t_0) \\ \vdots \\ f_{Q-1}(t_0) \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{Q \times 1}.$$

Nous pouvons alors réécrire le terme v par le biais de l'équation (4.13) :

$$v(t_k) = a Z(t_k) \quad (4.13)$$

De la même façon que dans le cas précédent (bruit non modélisé), nous considérons que dans l'expression (4.13), le paramètre a est aléatoire. Dans la littérature et notamment dans [Marrelec 2003], [Ciuciu 2003a] et [Ciuciu 2003b], les auteurs postulent que la distribution du paramètre a est gaussienne. Nous nous sommes, pour notre part, affranchis de cette hypothèse et n'avons donné aucune précision sur la distribution du paramètre a.

En intégrant la relation (4.13) dans l'équation (4.11), nous obtenons :

$$y(t_k) = \sum_{j=0}^{k \times m} h(t'_j) u(t_k - t'_j) + y^r + a Z(t_k) + \varepsilon_1(t_k) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (4.14)$$

Il nous reste alors à débattre de la valeur que nous donnons au paramètre Q. Nous nous sommes basés une nouvelle fois sur l'étude réalisée par Ciuciu et al. [Ciuciu 2003a]. Le paramètre Q doit alors vérifier la relation suivante :

$$Q \leq 0.02 \times N \quad (4.15)$$

Nous choisissons donc Q de sorte que sa valeur soit l'entier le plus proche supérieurement à  $(0.02 \times N)$ .

#### 4.3.1.4.4. Généralisation à l'ensemble des instants d'acquisition

Considérons un certain voxel du volume cérébral. L'évolution temporelle de ce voxel peut être décrite à l'aide de l'une des deux équations de convolution (4.11) ou (4.14) selon que l'on modélise ou non les bruits physiologiques.

Nous posons :

$$- h = \left[ h(t'_0) \quad h(t'_1) \quad \dots \quad h(t'_{k \times m}) \quad h(t'_{k \times m + 1}) \quad \dots \quad h(t'_{N'-1}) \right] \in \mathfrak{R}^{1 \times N'}$$

$$- U(t_k) = \left[ u(t_k - t'_0) \quad u(t_k - t'_1) \quad \dots \quad u(t_k - t'_{k \times m}) \quad 0 \quad \dots \quad 0 \right]^T \in \mathfrak{R}^{N' \times 1} \text{ où seuls les}$$

$(k \times m + 1)$  premiers éléments sont non nuls.

L'insertion de ces notations dans (4.11) et (4.14) nous amène aux équations suivantes :

$$y(t_k) = h U(t_k) + y^r + v(t_k) + \varepsilon_1(t_k) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (4.16)$$

$$y(t_k) = h U(t_k) + y^r + a Z(t_k) + \varepsilon_1(t_k) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (4.17)$$

En réécrivant ces équations pour l'ensemble des instants d'acquisition  $t_k$ , nous obtenons les relations linéaires suivantes :

$$y = h U + y^r W + v + \varepsilon_1 \quad (4.18)$$

$$y = h U + y^r W + a Z + \varepsilon_1 \quad (4.19)$$

Où :

$$- y = (y(t_0), \dots, y(t_{N-1})) \in \mathfrak{R}^{1 \times N}$$

$$- U = [U(t_0), \dots, U(t_{N-1})] \in \mathfrak{R}^{N' \times N}$$

$$- W = (1 \ \dots \ 1) \in \mathfrak{R}^{1 \times N}$$

$$- v = (v(t_0), \dots, v(t_{N-1})) \in \mathfrak{R}^{1 \times N}$$

$$- \varepsilon_1 = (\varepsilon_1(t_0), \dots, \varepsilon_1(t_{N-1})) \in \mathfrak{R}^{1 \times N}$$

$$- Z = [Z(t_0), \dots, Z(t_{N-1})] \in \mathfrak{R}^{Q \times N}$$

Nous présentons maintenant les méthodes permettant d'estimer la réponse impulsionnelle  $h$ .

#### 4.3.1.5 Estimation de la réponse impulsionnelle

Après un examen d'IRMf, nous disposons de la séquence des entrées  $\{u(t'_j)\}_{j \in \{0, 1, \dots, N'-1\}}$  et de la séquence des sorties  $\{y(t'_k)\}_{k \in \{0, \dots, N-1\}}$ . Notre but est alors d'identifier le système cerveau c'est-à-dire de déterminer la réponse impulsionnelle  $\{h(t'_k)\}_{k \in \{0, 1, \dots, N'-1\}}$ .

Nous avons utilisé différentes méthodes que nous allons présenter. A noter toutefois que nous supposons connue la méthode du maximum de vraisemblance.

Il est également important de noter que, par souci de clarté, nous avons supposé être en présence d'un seul stimulus. Le vecteur  $u(t'_j)$  n'a par conséquent qu'une seule composante et donc  $N_{\text{act}} = 1$ . L'adaptation au cas multitâches se traduit tout simplement par la modification des tailles des diverses matrices mises en jeu.

##### 4.3.1.5.1. Notations

Par souci de compréhension et afin d'éviter de nombreuses redondances, nous avons choisi d'assigner à certaines hypothèses et théorème, un symbole permettant de les appeler sans avoir à répéter leur signification.

##### 4.3.1.5.1.1. Hypothèse sur la consommation minimale en énergie

Il semble acquis que tout processus naturel ou organique évolue en choisissant la voie entraînant un minimum de dépense en énergie. Bien que semblant tout à fait logique et naturelle, ceci n'en demeure pas moins une hypothèse.

Nous avons adapté ce concept ici et supposé que le cerveau réagit aux stimulations de manière à entraîner une consommation énergétique minimale. Cette supposition sera désormais

dénommée par le symbole  $H_{E_{\min}}$ .

4.3.1.5.1.2. Hypothèse sur le bruit

Comme nous l'avons vu ci-dessus (paragraphe 4.3.1.4.3), nous avons choisi de prendre en considération les bruits physiologiques. Deux cas ont été introduits selon que l'on modélise ou non ces bruits :

L'hypothèse  $H_{\text{bruit } \varphi}$  postule que l'évolution temporelle de l'ensemble des bruits peut être décrite par la formule (4.10). Cette hypothèse traduit la non modélisation des bruits physiologiques.

Au contraire, l'hypothèse  $H_{\text{bruit } \varphi}^{\text{mod}}$  postule la modélisation des bruits physiologiques à l'aide de l'équation (4.13).

4.3.1.5.1.3. Hypothèse sur la définition de l'énergie consommée

En reprenant les équations de convolution (4.11) et (4.14), nous constatons que le décours temporel  $y$  est fonction de la réponse impulsionnelle  $h$ , de l'entrée  $u$ , des bruits instrumentaux  $\varepsilon_1$  et des bruits physiologiques. Cependant, l'entrée  $u$  et les bruits instrumentaux  $\varepsilon_1$  ne sont pas intrinsèques au système cerveau. L'énergie consommée lors de la réalisation d'une tâche donnée ne peut donc dépendre que de la réponse impulsionnelle et des bruits physiologiques.

Sous l'hypothèse  $H_{\text{bruit } \varphi}$ , nous définissons l'énergie consommée par le système "cerveau" par l'équation (4.20) :

$$E_{\text{cons}} = \|h\|^2 + \|v\|^2 = \|(h, v)\|^2 \tag{4.20}$$

Sous l'hypothèse  $H_{\text{bruit } \varphi}^{\text{mod}}$ , nous définissons cette même énergie par :

$$E_{\text{cons}} = \|h\|^2 + \|a\|^2 = \|(h, a)\|^2 \tag{4.21}$$

Les définitions (4.20) et (4.21) ne sont que des hypothèses que nous faisons. Dans la suite, ces hypothèses sont appelées par le symbole  $H_{E_{\text{cons}}}$ .

4.3.1.5.1.4. Théorème sur la pseudo inverse de Moore-Penrose et la solution de norme minimale

Par  $T_{\text{pinv}}$ , nous affirmons que lorsque nous utilisons la pseudo inverse de Moore-Penrose  $A^+$  de  $A$  pour résoudre un système linéaire du type  $b = x A$ , nous obtenons le vecteur  $x$  de

plus petite norme  $\ell^2(\mathbb{R})$  parmi toutes les solutions minimisant l'erreur  $\varepsilon = b - x A$ .

Le diagramme présenté sur la figure 4.12 permet de résumer les différentes méthodes que nous allons étudier.

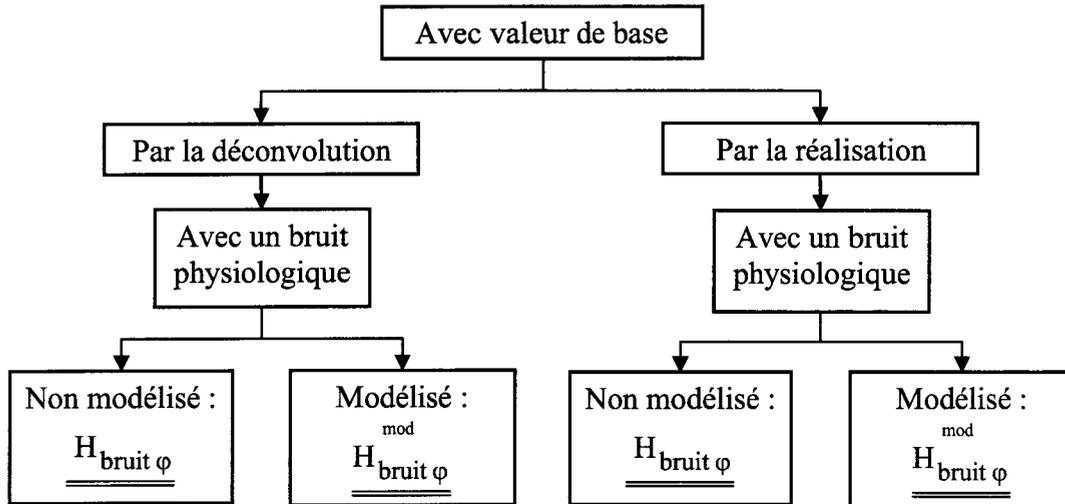


Figure 4. 12 : Schéma récapitulatif des méthodes mises en place

4.3.1.5.2. La déconvolution

4.3.1.5.2.1. Bruit physiologique non modélisé : Hypothèse H<sub>bruit φ</sub> vérifiée

Dans ce cas, le système est modélisé par l'équation (4.18). La vraisemblance des données régies par ce modèle s'écrit alors :

$$p(y|h, y^r, v, \sigma_1^2) = (2\pi \sigma_1^2)^{-N/2} \exp \left( - \frac{(y - hU - y^r W - v)(y - hU - y^r W - v)^T}{2\sigma_1^2} \right) \quad (4.22)$$

Le triplet  $(h, y^r, v)$  réalisant le maximum de vraisemblance doit alors vérifier le système (4.23) :

$$\begin{pmatrix} h & y^r & v \end{pmatrix} \begin{pmatrix} UU^T & UW^T & U \\ WU^T & WW^T & W \\ U^T & W^T & I \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} yU^T, & yW^T, & y \end{pmatrix} \quad (4.23)$$

Selon l'hypothèse  $H_{E_{cons}}$  et conformément à  $H_{E_{min}}$ , nous cherchons parmi les vecteurs

$(h, y^r, v)$  satisfaisant au mieux l'équation (4.23), celui pour lequel la norme de  $(h, v)$  est minimale.

L'utilisation de la pseudo inverse s'avère inefficace, puisqu'elle ne nous fournit pas la solution  $(h, y^r, v)$  telle que la norme de  $(h, v)$  soit minimale mais telle que la norme de  $(h, y^r, v)$  soit minimale. Nous avons alors trouvé une astuce nous permettant de nous affranchir de ce problème. Cette astuce consiste à calculer la moyenne du vecteur  $y$  au moyen de l'équation (4.11) :

$$\bar{y} = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} y(t_k)}{N} = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} (h U(t_k) + \varepsilon_1(t_k) + v(t_k) + y^r)}{N} = h \frac{\sum_{k=0}^{N-1} U(t_k)}{N} + \frac{\sum_{k=0}^{N-1} \varepsilon_1(t_k)}{N} + \frac{\sum_{k=0}^{N-1} v(t_k)}{N} + y^r$$

En remarquant que les termes  $\sum_{k=0}^{N-1} U(t_k)$  et  $\sum_{k=0}^{N-1} v(t_k)$  correspondent respectivement à  $U W^T$  et  $v W^T$ , nous parvenons à la relation :

$$\bar{y} = h \frac{U W^T}{N} + v \frac{W^T}{N} + y^r \quad \Rightarrow \quad y^r = \bar{y} - h \frac{U W^T}{N} - v \frac{W^T}{N} \quad (4.24)$$

La combinaison des équations (4.18) et (4.24) nous amène à la relation suivante :

$$y = h U \tilde{W} + v \tilde{W} + \bar{y} W + \varepsilon_1 \quad \text{avec} \quad \tilde{W} = \left( I - \frac{W^T W}{N} \right) \quad (4.25)$$

La vraisemblance des données régies par le modèle (4.25) s'écrit alors :

$$p(y|h, v, \sigma_1^2) = (2\pi \sigma_1^2)^{-N/2} \exp \left( - \frac{(y - h U \tilde{W} - v \tilde{W} - \bar{y} W)(y - h U \tilde{W} - v \tilde{W} - \bar{y} W)^T}{2\sigma_1^2} \right) \quad (4.26)$$

Le couple de solution  $(h, v)$  réalisant le maximum de vraisemblance est donné par la relation (4.27) :

$$(h \ v) \begin{pmatrix} U \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & U \tilde{W} \tilde{W}^T \\ \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & \tilde{W} \tilde{W}^T \end{pmatrix} = (y \tilde{W}^T U^T - \bar{y} W \tilde{W}^T U^T, y \tilde{W}^T - \bar{y} W \tilde{W}^T) \quad (4.27)$$

Selon l'hypothèse  $H_{E_{\text{cons}}}$  et conformément à  $H_{E_{\text{min}}}$ , nous cherchons le vecteur  $(h, v)$  de norme minimale satisfaisant au mieux l'équation (4.27). Ce vecteur est obtenu par la pseudo inverse  $(T_{\text{pinv}})$ :

$$(h \ v) = \left( y \tilde{W}^T U^T - \bar{y} W \tilde{W}^T U^T, y \tilde{W}^T - \bar{y} W \tilde{W}^T \right) \begin{pmatrix} U \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & U \tilde{W} \tilde{W}^T \\ \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & \tilde{W} \tilde{W}^T \end{pmatrix}^+ \quad (4.28)$$

4.3.1.5.2.2. Bruit physiologique modélisé : Hypothèse  $H_{\text{bruit } \varphi}^{\text{mod}}$  vérifiée

Dans ce cas, le système est modélisé par l'équation (4.19). La vraisemblance des données régies par ce modèle s'écrit alors :

$$p(y|h, y^r, a, \sigma_1^2) = (2\pi \sigma_1^2)^{-N/2} \exp \left( - \frac{(y - h U - y^r W - a Z)(y - h U - y^r W - a Z)^T}{2\sigma_1^2} \right) \quad (4.29)$$

Le triplet  $(h, y^r, a)$  réalisant le maximum de vraisemblance doit alors être solution du système (4.30) :

$$\begin{pmatrix} h & y^r & a \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U U^T & U W^T & U Z^T \\ W U^T & W W^T & W Z^T \\ Z U^T & Z W^T & Z Z^T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y U^T, & y W^T, & y Z^T \end{pmatrix} \quad (4.30)$$

Selon l'hypothèse  $H_{E_{\text{cons}}}$  et conformément à  $H_{E_{\text{min}}}$ , nous cherchons parmi les vecteurs  $(h, y^r, a)$  satisfaisant au mieux l'équation (4.30), celui pour lequel la norme de  $(h, a)$  est minimale.

L'utilisation de la pseudo inverse s'avérant inefficace pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment, nous sommes directement passé à l'étape suivante et avons calculé la moyenne du vecteur  $y$  à partir de l'équation (4.14) :

$$\bar{y} = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} y(t_k)}{N} = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} (h U(t_k) + \varepsilon_1(t_k) + a Z(t_k) + y^r)}{N} = h \frac{\sum_{k=0}^{N-1} U(t_k)}{N} + \frac{\sum_{k=0}^{N-1} \varepsilon_1(t_k)}{N} + a \frac{\sum_{k=0}^{N-1} Z(t_k)}{N} + y^r$$

Cette succession d'égalités nous amène à la relation (4.31) :

$$\bar{y} = h \frac{U W^T}{N} + a \frac{Z W^T}{N} + y^r \quad \Rightarrow \quad y^r = \bar{y} - h \frac{U W^T}{N} - a \frac{Z W^T}{N} \quad (4.31)$$

En combinant les équations (4.19) et (4.31), nous obtenons :

$$y = h U \tilde{W} + a Z \tilde{W} + \bar{y} W + \varepsilon_1 \quad \text{avec} \quad \tilde{W} = \left( I - \frac{W^T W}{N} \right) \quad (4.32)$$

La vraisemblance des données régies par le modèle (4.32) s'écrit alors :

$$p(y|h, a, \sigma_1^2) = (2\pi \sigma_1^2)^{-N/2} \exp \left( - \frac{(y - h U \tilde{W} - a Z \tilde{W} - \bar{y} W)(y - h U \tilde{W} - a Z \tilde{W} - \bar{y} W)^T}{2\sigma_1^2} \right) \quad (4.33)$$

Le couple de solution  $(h, a)$  réalisant le maximum de vraisemblance est donné par la relation (4.34) :

$$(h \ a) \begin{pmatrix} U \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & U \tilde{W} \tilde{W}^T Z^T \\ Z \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & Z \tilde{W} \tilde{W}^T Z^T \end{pmatrix} = (y \tilde{W}^T U^T - \bar{y} W \tilde{W}^T U^T, y \tilde{W}^T Z^T - \bar{y} W \tilde{W}^T Z^T) \quad (4.34)$$

Selon l'hypothèse  $H_{E_{\text{cons}}}$  et conformément à  $H_{E_{\text{min}}}$ , nous cherchons le vecteur  $(h, a)$  de norme minimale satisfaisant au mieux l'équation (4.34). Ce vecteur est obtenu par la pseudo inverse  $(T_{\text{pinv}})$ :

$$(h \ v) = (y \tilde{W}^T U^T - \bar{y} W \tilde{W}^T U^T, y \tilde{W}^T Z^T - \bar{y} W \tilde{W}^T Z^T) \begin{pmatrix} U \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & U \tilde{W} \tilde{W}^T \\ \tilde{W} \tilde{W}^T U^T & \tilde{W} \tilde{W}^T \end{pmatrix}^+ \quad (4.35)$$

#### 4.3.1.5.3. La réalisation

Nous commençons par définir le principe de la méthode de la réalisation puis nous reprenons le même plan que celui utilisé dans le cadre de la résolution par la méthode de déconvolution.

##### 4.3.1.5.3.1. Principe de la méthode de la réalisation

Le principe de base de la méthode de la réalisation repose sur le calcul des corrélations croisées définies la fonction  $R_{yu}(\tau)$  au moyen de l'équation (4.36) :

$$R_{yu}(\tau) = \sum_{k=0}^{N-1} y(t_k) u(t_k - t'_\tau)^T \quad (4.36)$$

La fonction  $R_{yu}(\tau)$  permet de quantifier les corrélations existantes entre  $y$  et  $u$  selon l'ensemble des décalages temporels  $\tau$  possibles, à savoir pour tous les entiers appartenant à  $\{- (N' - 1), \dots, -1; 0, 1; \dots, (N' - 1)\}$ .

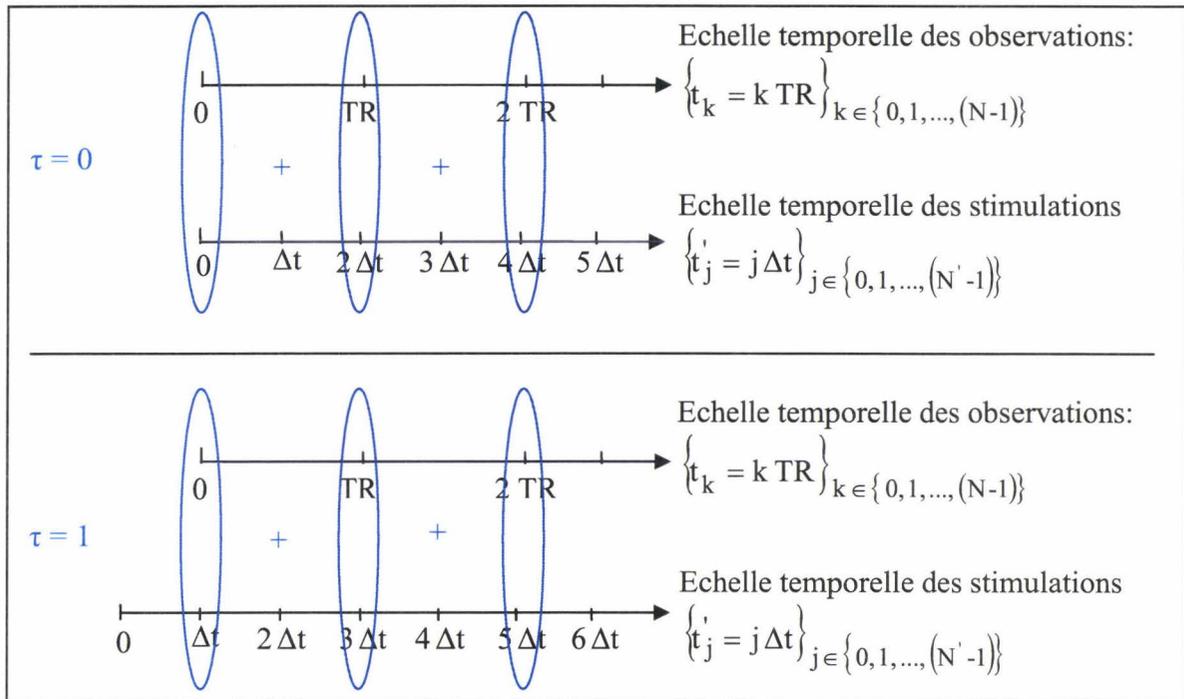


Figure 4.13 : Exemples de  $R_{yu}(\tau)$  dans le cas d'un paradigme asynchrone avec  $m=2$ .

#### 4.3.1.5.3.2. Bruit physiologique non modélisé : Hypothèse $H_{\text{bruit } \varphi}$ vérifiée

Dans ce cas, l'évolution temporelle du système est décrite au moyen de l'équation (4.11).

En combinant les équations (4.11) et (4.36), nous obtenons :

$$R_{yu}(\tau) = \sum_{j=0}^{N'-1} h(t'_j) \left\{ \sum_{k=\text{deb}_k}^{\text{fin}_k} u(t_k - t'_j) u(t_k - t'_\tau)^T \right\} + \sum_{k=0}^{N-1} v(t_k) u(t_k - t'_\tau)^T + \sum_{k=0}^{N-1} \varepsilon_1(t_k) u(t_k - t'_\tau)^T + y^r \sum_{k=0}^{N-1} u(t_k - t'_\tau)^T$$

Les termes  $\text{deb}_k$  et  $\text{fin}_k$  sont des fonctions de  $j, N, N'$  et  $\tau$  que nous n'explicitons pas ici en raison des très nombreux cas à envisager.

En regard de ce que nous venons d'écrire, nous posons :

$$R_{uu}(\tau, j) = \sum_{k=\text{deb}_k}^{\text{fin}_k} u(t_k - t_j) u(t_k - t_\tau)^T \quad (4.37)$$

Les termes  $R_{yu}(\tau)$  peuvent alors se réécrire comme s'ensuit :

$$\begin{aligned} R_{yu}(\tau) = & \sum_{j=0}^{N'-1} h(t_j) R_{uu}(\tau, j) + \sum_{k=0}^{N-1} v(t_k) u(t_k - t_\tau)^T + \sum_{k=0}^{N-1} \varepsilon_1(t_k) u(t_k - t_\tau)^T \\ & + y^r \sum_{k=0}^{N-1} u(t_k - t_\tau)^T \end{aligned} \quad (4.38)$$

Or, les bruits instrumentaux dépendent exclusivement de l'imageur, nous les supposons donc non corrélés avec l'entrée. Il s'ensuit que :

$$\sum_{k=0}^{N-1} \varepsilon_1(t_k) u(t_k - t_\tau)^T = 0 \quad (4.39)$$

L'équation (4.38) peut alors être simplifiée et mener à la relation (4.40) :

$$R_{yu}(\tau) = \sum_{j=0}^{N'-1} h(t_j) R_{uu}(\tau, j) + \sum_{k=0}^{N-1} v(t_k) u(t_k - t_\tau)^T + y^r \sum_{k=0}^{N-1} u(t_k - t_\tau)^T \quad (4.40)$$

En réécrivant cette équation pour  $\tau$  appartenant à  $\{-(N'-1), \dots, -1; 0, 1, \dots, (N'-1)\}$ , nous obtenons le système suivant :

$$R_{yu} = h R_{uu} + v X + y^r T \quad (4.41)$$

Où :

$$- h = [h(t'_0) \quad \dots \quad h(t'_{N'-1})] \in \mathfrak{R}^{N'}$$

$$- v = [v(t_0) \quad \dots \quad v(t_{N-1})] \in \mathfrak{R}^N$$

$$- R_{yu} = [R_{yu}(1-N') \quad \dots \quad R_{yu}(-1) \quad R_{yu}(0) \quad R_{yu}(1) \quad \dots \quad R_{yu}(N'-1)] \in \mathfrak{R}^{2N'+1}$$

$$- R_{uu} = \begin{bmatrix} R_{uu}(1-N', 0) & \dots & R_{uu}(-1, 0) & R_{uu}(0, 0) & R_{uu}(1, 0) & \dots & R_{uu}(N'-1, 0) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ R_{uu}(1-N', N'-1) & \dots & R_{uu}(-1, N'-1) & R_{uu}(0, N'-1) & R_{uu}(1, N'-1) & \dots & R_{uu}(N'-1, N'-1) \end{bmatrix}$$

$$\in \mathfrak{R}^{N' \times (2N'+1)}$$

$$\begin{aligned}
 - X &= \begin{pmatrix} u(t_1')^T & \cdots & u(t_{N'-1}')^T & u(t_0')^T & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & 0 & u(t_m')^T & u(t_0')^T & \ddots & \vdots \\ u(t_{N'-m+1}')^T & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & u(t_0')^T & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & u(t_{m \times (N-1)}')^T & \cdots & \cdots & u(t_0')^T \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{N \times (2N'+1)} \\
 - T &= \begin{pmatrix} \sum_{k=0}^{N-1} u(t_k - t_{1-N}')^T & \cdots & \sum_{k=0}^{N-1} u(t_k - t_0')^T & \cdots & \sum_{k=0}^{N-1} u(t_k - t_{N'-1}')^T \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{2N'-1}
 \end{aligned}$$

Il est cependant intéressant de noter qu'un des bruits instrumentaux peut présenter une corrélation avec le paradigme  $u$ , il s'agit du bruit sonore résultant de la commutation des gradients. Nous avons donc choisi d'incorporer ce bruit dans le terme  $v$  représentant les bruits physiologiques. Ceci ne paraît d'ailleurs pas illogique, puisque le bruit sonore peut entraîner des activations parasites.

Si nous laissons l'équation (4.41) écrite comme ci-dessus, nous nous retrouverons face au même problème que celui rencontré par les méthodes de déconvolution à savoir la minimisation de  $y^T$  qui n'a aucune signification physiologique. Nous avons alors choisi de reprendre la relation (4.24). La relation (4.41) se transforme donc pour devenir :

$$R_{yu} = h R_{uu} + v X + \left( \bar{y} - h \frac{U W^T}{N} - v \frac{W^T}{N} \right)^T \quad (4.42)$$

Nous posons alors  $A = \left( R_{uu} - \frac{U W^T T}{N} \right)$  et  $B = \left( X - \frac{W^T T}{N} \right)$ , ce qui nous permet de réécrire l'équation (4.42) comme suit :

$$R_{yu} = h A + v B + \bar{y} T \quad \Rightarrow \quad (h, v) \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix} = R_{yu} - \bar{y} T \quad (4.43)$$

Selon l'hypothèse  $H_{E_{\text{cons}}}$  et conformément à  $H_{E_{\text{min}}}$ , on cherche le vecteur  $(h, v)$  de norme minimale satisfaisant au mieux l'équation (4.43). Ce vecteur est obtenu par la pseudo inverse  $(T_{\text{pinv}})$ :

$$(h, v) = (R_{yu} - \bar{y} T) \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix}^+ \quad (4.44)$$

4.3.1.5.3.3. Bruit physiologique modélisé : Hypothèse  $H_{\text{bruit } \varphi}^{\text{mod}}$  vérifiée

Nous réécrivons l'équation (4.13) pour l'ensemble des instants d'acquisition  $t_k$ , nous obtenons alors :

$$v = a Z \quad (4.45)$$

En intégrant cette relation dans l'équation (4.43), nous parvenons à l'équation (4.46) :

$$R_{yu} = h A + a Z B + \bar{y} T \quad \Rightarrow \quad (h, a) \begin{pmatrix} A \\ Z B \end{pmatrix} = R_{yu} - \bar{y} T \quad (4.46)$$

Selon l'hypothèse  $H_{E_{\text{cons}}}$  et conformément à  $H_{E_{\text{min}}}$ , on cherche le vecteur  $(h, a)$  de norme minimale satisfaisant au mieux l'équation (4.46). Ce vecteur est obtenu par la pseudo inverse  $(T_{\text{pinv}})$ :

$$(h, a) = (R_{yu} - \bar{y} T) \begin{pmatrix} A \\ Z B \end{pmatrix}^+ \quad (4.47)$$

**4.3.1.5.4. Contraintes sur la réponse impulsionnelle**

De nombreuses contraintes ou connaissances *a priori* ont été proposées dans la littérature (paragraphe 3.2.4.3.3.). Certaines de ces contraintes sont récurrentes (paragraphe 3.2.5), celles que nous avons retenues sont les suivantes :

- L'ordre de la réponse impulsionnelle  $h$  du système "cerveau" est inférieur à  $N'$ . Cette contrainte se traduit par l'existence d'un entier positif  $d < N'$  tel que  $h(t'_j) = 0$  pour  $j > d$ .
- La réponse impulsionnelle est nulle à l'instant  $t = 0$  s, autrement dit  $h(t'_0) = h(0) = 0$ .

Ces contraintes ne concernent que le support temporel de la réponse impulsionnelle et apparaissent naturelles. Elles sont, de plus, directement intégrables et ne nécessitent pas de traduction.

D'autres contraintes ont été proposées. Nous avons, par exemple, vu au chapitre 3 que Goutte et *al.* [Goutte 2000] ainsi que Marrelec et *al.* [Marrelec 2001] [Marrelec 2003] introduisent une condition de lissage sur la réponse impulsionnelle. Nous avons, pour notre part, choisi de nous affranchir de ces hypothèses estimant discutables, non pas cette condition, mais les diverses traductions qui en ont été faites (paragraphe 3.2.4.3.3.3.). En effet, la plupart des auteurs rencontrés traduisent cette équation de lissage par un *a priori* gaussien sur la dérivée

seconde de la réponse impulsionnelle. Nous estimons pour notre part, qu'un tel *a priori* a tendance à contraindre la forme de la HRF.

Une fois les contraintes définies, nous adaptons la taille des matrices introduites ci-dessus puis nous actualisons les différentes équations afin d'obtenir les réponses impulsionnelles h adéquates.

Il est cependant important de noter que le choix de d demeure arbitraire. Nous avons pour notre part choisi de prendre d de manière à ce que la réponse impulsionnelle soit nulle au delà de 30 secondes autrement dit que  $d \times \Delta t \leq 30$  secondes. Notre choix a été notamment motivé par les méthodes paramétriques avec *a priori* qui postulent que la réponse impulsionnelle est nulle au-delà de 25 secondes. Nous avons souhaité étaler le support de la réponse impulsionnelle.

Borner la réponse impulsionnelle présente plusieurs avantages :

- Diminution de l'espace de recherche

Initialement nous cherchions un vecteur h de taille  $N'$  alors que désormais nous avons pour but de trouver un vecteur h de taille  $d < N'$ . L'espace de recherche passe donc de  $\mathcal{R}^{N'}$  à  $\mathcal{R}^d$ .

- Diminution des temps de calculs

Les matrices mises en jeu voient également leur taille modifier puisque les " $N'$ " sont remplacés par des "d". Il s'ensuit que les calculs de pseudo inverse, d'inverse, de multiplications, ..., s'effectuent beaucoup plus rapidement.

- Augmentation du nombre de méthodes applicables

Supposons que l'expérience menée se déroule sur une durée égale à 600s avec des périodes d'échantillonnage égales à 0.3s et à 3s pour respectivement l'entrée et la sortie. Nous avons donc  $N=200$  et  $N'=1991$ . Les matrices mises en jeu et notamment  $R_{uu}$  ont alors des tailles conséquentes ce qui rend impossible l'implémentation sur calculateur des méthodes citées ci avant. Si l'on pose maintenant  $d=100$ , il devient alors possible de programmer ces méthodes et de récupérer la réponse impulsionnelle estimée.

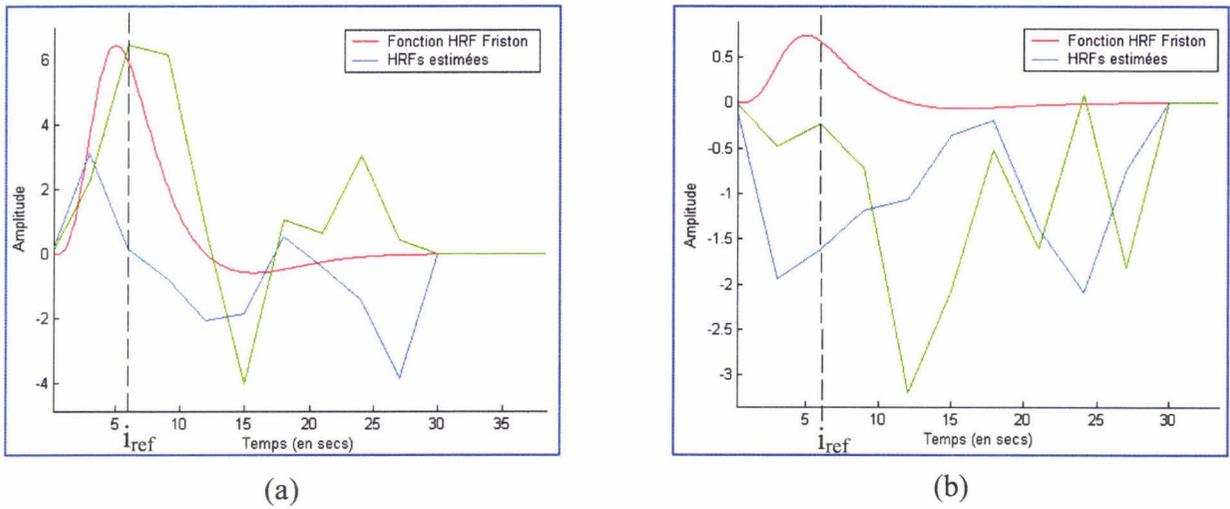
#### 4.3.1.6 Détection de l'activation

Les différentes méthodes énoncées ci-dessus, nous permettent de déterminer la réponse impulsionnelle  $\left\{ h(t'_k) \right\}_{k \in \{0, 1, \dots, N' - 1\}}$  d'un voxel quelconque y, soumis à une stimulation donnée. Une fois cette étape réalisée, nous sommes alors aptes à décrire l'évolution temporelle dudit voxel par le biais de l'équation de convolution (4.11) que nous rappelons ici :

$$y(t_k) = \sum_{j=0}^{k \times m} h(t'_j) u(t_k - t'_j) + y^r + v(t_k) + \varepsilon_1(t_k) \quad \text{où} \quad k \in \{0, 1, \dots, N - 1\} \quad (4.48)$$

Nous effectuons cette démarche pour chacun des voxels du volume cérébral de sorte à obtenir la réponse impulsionnelle propre à chacun d'entre eux. Il nous faut maintenant trouver un moyen de transformer ces données dans le but de réaliser des cartes d'activation.

La visualisation des réponses impulsionnelles obtenues par le biais de nos méthodes (figure 4.14) fait apparaître que, dans les zones données activées par SPM et par les tests statistiques «décalsés», ces réponses présentent un maximum au voisinage de 6 secondes (multiple de TR le plus proche de 5 secondes).



**Figure 4. 14 : Similitudes entre les réponses impulsionnelles estimées par nos méthodes dans une zone activée**

Ainsi, en conjecturant que, dans les zones activées, la HRF passe par un maximum au voisinage du multiple de TR le plus proche de 5 secondes (Même idée que celle introduite dans le paragraphe 4.2.1), on peut proposer la procédure suivante, pour le repérage des voxels activés :

Pour chacun des voxels, faire :

- Définir  $i_{ref}$  tel que  $i_{ref} \times TR$  soit le multiple de TR le plus proche de 5 secondes.
- Chercher  $i_{max}$  et  $h_{max}$  tels que  $h_{max} = h_{i_{max}} = \max_i (h_i)$ .
- Calculer la fonctionnelle  $f$  définie par :  $f = \frac{h_{max}}{\|i_{max} - i_{ref}\|^2}$ .

Ainsi, plus l'atteinte du maximum de la HRF est éloignée de  $i_{ref}$ , moins nous tenons compte de ce maximum.

Une fois que nous avons calculé  $f$  pour l'ensemble des voxels, nous représentons ces valeurs sur le volume fonctionnel de référence à l'aide d'une table de couleurs (Look Up Table, lut) appropriée puis nous avons mis le résultat obtenu en correspondance avec le volume anatomique afin de permettre une meilleure visualisation et localisation des zones activées.

Deux remarques peuvent être faites :

D'une part, la procédure décrite précédemment ne constitue qu'une première approche. Nous pouvons envisager une approche plus fine, par analyse du nuage des couples  $(i_{max}, h_{max})$ , ce qui nous permettrait d'être moins discriminants sur la valeur « 5 secondes ». De plus, l'approche précitée ne nous permet pas de faire d'inférences statistiques. Les cartes d'activation s'obtiennent donc par le biais de seuillages.

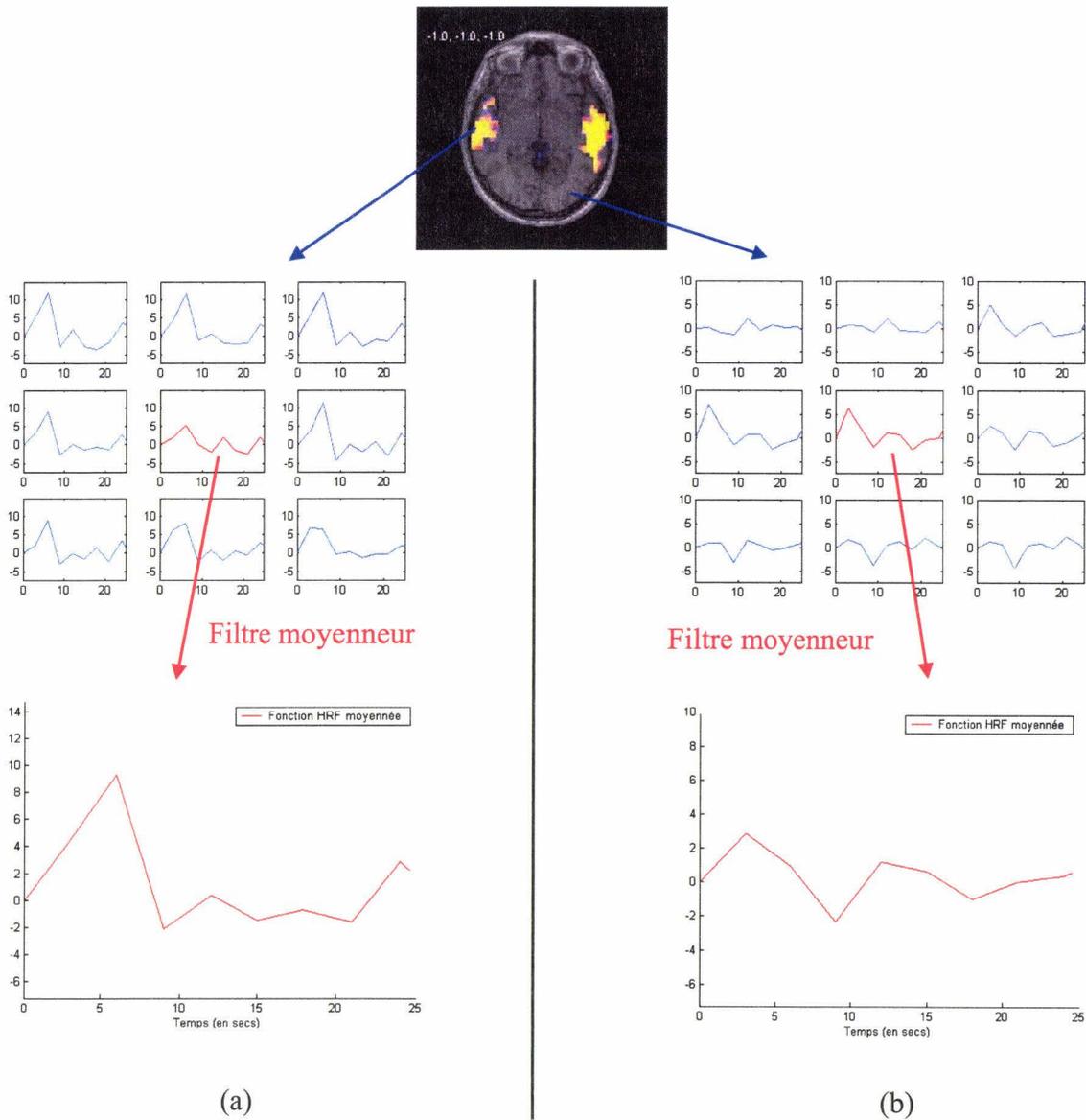


Figure 4. 15 : Similitudes entre les réponses impulsionnelles estimées par nos méthodes dans une zone activée

D'autre part, un filtrage préalable des réponses impulsionnelles par un filtre moyenneur de taille  $3 \times 3 \times 3$  peut être envisagé afin d'éliminer les bruits restants et améliorer ainsi la procédure. En effet, dans les zones données activées par SPM, les réponses impulsionnelles obtenues par le biais de nos méthodes (figure 4.15) semblent posséder une forme répétitive entre 0 et 15 secondes. Cette constatation étaye la remarque faite par Makni et *al.* [Makni 2004] sur le fait que la forme de la réponse impulsionnelle a tendance à être spatialement homogène. L'application d'un filtre moyenneur permet l'atténuation des valeurs aberrantes (figure 4.15.b) tout en préservant les signaux mesurés dans les régions activées (figure 4.15.a).

#### 4.3.1.7 Conclusions

Après avoir caractérisé le système cerveau et choisi son modèle de représentation, nous avons présenté les différentes méthodes de déconvolution et de réalisation que nous avons mises en place dans le but d'identifier ce système. Un problème récurrent de non stabilité des solutions est apparu, principalement en raison de la singularité de certaines matrices utilisées. Afin de nous affranchir de ce problème, nous avons choisi de toujours conserver la solution entraînant la plus petite dépense en énergie. Nous nous sommes pour cela basés sur l'hypothèse que tout phénomène physiologique et/ou naturel s'effectue avec une dépense en énergie minimale. Nous avons ensuite introduit certaines modifications permettant d'améliorer les résultats obtenus et/ou d'accélérer les calculs. Pour terminer, nous avons présenté la méthode que nous utilisons afin de représenter les résultats obtenus sous la forme de cartes d'activation.

En ce qui concerne les différentes méthodes de résolution, la réalisation doit théoriquement donner de meilleurs résultats que la déconvolution. En effet, la méthode de la réalisation nous permet (équation (4.39)) de ne pas considérer les bruits non corrélés avec l'entrée (notamment les bruits instrumentaux).

### 4.3.2 Méthode de minimisation de la variance

Un travail antérieur du laboratoire LAGIS (Laboratoire d'Automatique, Génie Informatique et Signal de l'Université des Sciences et Technologies de Lille) traite d'une méthode récursive permettant l'identification des systèmes dynamiques. Cette méthode tente d'ajuster un processus AR(1) aux données par minimisation d'un critère de variance et fenêtre temporelle glissante. L'utilisation de la fenêtre glissante a pour objectif d'améliorer à la fois la résistance de la méthode aux bruits et l'efficacité du suivi.

#### 4.3.2.1 Notations

Nous reprenons les notations introduites au paragraphe 4.3.1.1, à la différence près que nous nous limitons ici au cas de paradigmes synchrones et que par conséquent nous avons les égalités suivantes:  $\Delta t = TR$  et  $t_k' = t_k$ .

Il est important de noter que la méthode décrite ici stipule que le système que nous cherchons à identifier correspond directement aux observés. Or les observations peuvent être effectuées sur l'ensemble du cerveau mais également sur un voxel, sur un groupe de voxels, sur des composantes principales du "cerveau" (Cette notion sera abordée dans la suite de ce chapitre)... C'est pourquoi, nous ajoutons les notations suivantes :

-  $\Sigma$  est le système que nous considérons. Ce système peut correspondre à un voxel, à un groupe de voxels, aux composantes principales du "cerveau", ou encore au volume cérébral

complet.

-  $E(t_k) \in \mathbb{R}^{d \times 1}$  est la valeur du système  $\Sigma$  à l'instant  $t_k$ . Si le système correspond à un voxel alors  $d = 1$ , au contraire s'il s'agit du volume cérébral complet alors  $d = p$ .

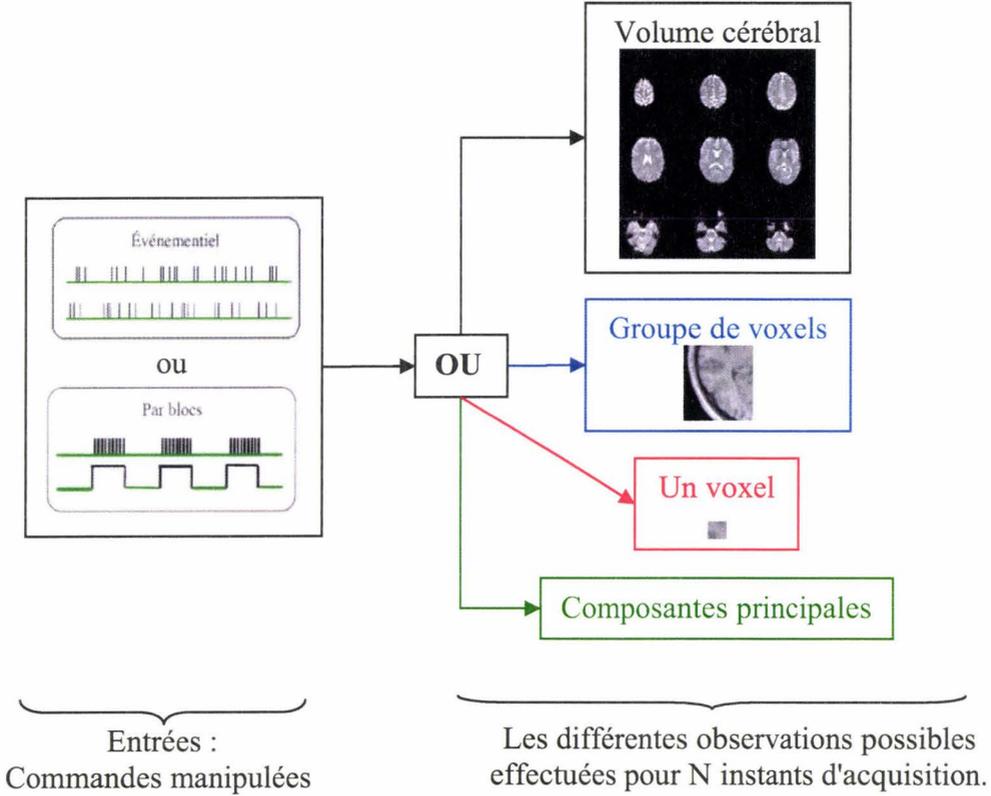


Figure 4. 16 : Les différents systèmes/observés possibles

### 4.3.2.2 Principe

Notre but est d'approximer le système  $\Sigma$  choisi par un système linéaire par morceaux. Nous commençons par définir une fenêtre temporelle  $F(k)$  constituée de  $m$  instants d'acquisition successifs :

$$F(k) = [k \text{ TR}, (k - 1) \text{ TR}, \dots, (k - m + 1) \text{ TR}] \tag{4.49}$$

Nous devons trouver un système  $\Sigma'$  qui soit linéaire sur chacune des fenêtres  $F(k)$  et qui s'approche au mieux du système  $\Sigma$ . Pour décrire le système  $\Sigma'$ , nous utilisons l'équation d'état exprimée par la relation (4.50) :

$$\hat{E}(t_{i+1}) = A_k \hat{E}(t_i) + B_k u(t_i) + F_k \tag{4.50}$$

Le vecteur  $\hat{E}(t_i)$  est la valeur de l'observation effectuée à l'instant  $t_i$  sur le système  $\Sigma'$  alors que  $E(t_i)$  est la valeur de l'observation effectuée au même instant sur le système  $\Sigma$ .

Les matrices  $A_k \in \mathbb{R}^{d \times d}$ ,  $B_k \in \mathbb{R}^{d \times N_{act}}$  et  $F_k \in \mathbb{R}^{d \times 1}$  contiennent les paramètres du système  $\Sigma'$ . L'indice  $k$  signifie que l'on travaille sur la fenêtre  $F(k)$ .

L'identification des matrices  $A_k$ ,  $B_k$  et  $F_k$  s'effectue alors par la minimisation d'un certain critère  $J_k$  faisant intervenir les termes  $\left[ E(t_i) - \hat{E}(t_i) \right]$  or nous ne disposons pas des valeurs de  $\hat{E}(t_i)$ . Nous avons alors approximé  $\hat{E}(t_{i+1})$  en modifiant l'équation (4.50) :

$$\hat{E}(t_{i+1}) \approx A_k E(t_i) + B_k u(t_i) + F_k \quad (4.51)$$

Le critère  $J_k$  dont nous avons parlé ci avant et que nous devons minimiser est défini par l'équation (4.52) :

$$J_k = \text{Trace} \left[ \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ E(t_i) - \hat{E}(t_i) \right] \left[ E(t_i) - \hat{E}(t_i) \right]^T \right] \quad (4.52)$$

Cette équation peut se réécrire :

$$J_k = \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ E(t_i) - \hat{E}(t_i) \right]^T \left[ E(t_i) - \hat{E}(t_i) \right] \quad (4.53)$$

Notre but étant de minimiser ce critère, nous commençons par dériver  $J_k$  par rapport à  $F_k$ .

Nous obtenons :

$$\frac{\partial J_k}{\partial F_k} = \frac{-2}{m-1} \bar{E}_k + \frac{2}{m-1} A_k \bar{E}_k^b + \frac{2}{m-1} B_k \bar{u}_k^b + \frac{2}{m-1} F_k \quad (4.54)$$

$$\text{Où } \bar{E}_k = \frac{\sum_{i=k-m+1}^k E(t_i)}{m}, \quad \bar{E}_k^b = \frac{\sum_{i=k-m+1}^k E(t_{i-1})}{m} \quad \text{et} \quad \bar{u}_k^b = \frac{\sum_{i=k-m+1}^k u(t_{i-1})}{m}.$$

Nous en déduisons alors la valeur de  $F_k$  :

$$\frac{\partial J_k}{\partial F_k} = 0 \Rightarrow F_k = \bar{E}_k - A_k \bar{E}_k^b - B_k \bar{u}_k^b \quad (4.55)$$

Nous intégrons la relation (4.55) dans l'équation (4.53) puis nous dérivons  $J_k$  par rapport à  $B_k$  et  $A_k$ .

Nous posons :

$$- S_{E^b, u^b}^k = \left( S_{u^b, E^b}^k \right)^T = \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ E(t_{i-1}) - \bar{E}_k^b \right] \left[ u(t_{i-1}) - \bar{u}_k^b \right]^T$$

$$- S_{E^b, E^b}^k = \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ E(t_{i-1}) - \bar{E}_k^b \right] \left[ E(t_{i-1}) - \bar{E}_k^b \right]^T$$

$$- S_{u^b, u^b}^k = \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ u(t_{i-1}) - \bar{u}_k^b \right] \left[ u(t_{i-1}) - \bar{u}_k^b \right]^T$$

$$- S_{E, u^b}^k = \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ E(t_i) - \bar{E}_k^b \right] \left[ u(t_{i-1}) - \bar{u}_k^b \right]^T$$

$$- S_{E, E^b}^k = \frac{1}{m-1} \sum_{i=k-m+1}^k \left[ E(t_i) - \bar{E}_k^b \right] \left[ E(t_{i-1}) - \bar{E}_k^b \right]^T$$

Nous parvenons alors à la relation matricielle suivante :

$$\left. \begin{array}{l} \frac{\partial J_k}{\partial A_k} = 0 \\ \frac{\partial J_k}{\partial B_k} = 0 \end{array} \right\} \Rightarrow \begin{pmatrix} A_k & B_k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_{E^b, E^b}^k & S_{E^b, u^b}^k \\ S_{u^b, E^b}^k & S_{u^b, u^b}^k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{E, E^b}^k & S_{E, u^b}^k \end{pmatrix} \quad (4.56)$$

Le couple  $\begin{pmatrix} A_k & B_k \end{pmatrix}$  contenant les paramètres du système  $\Sigma'$  sensé s'approcher au mieux du système physiologique  $\Sigma$  que nous tentons d'identifier est obtenu par l'équation (4.57) :

$$\begin{pmatrix} A_k & B_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{E,E^b}^k & S_{E,u^b}^k \\ S_{u^b,E^b}^k & S_{u^b,u^b}^k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_{E^b,E^b}^k & S_{E^b,u^b}^k \\ S_{u^b,E^b}^k & S_{u^b,u^b}^k \end{pmatrix}^+ \quad (4.57)$$

$$F_k = \bar{E}_k - A_k \bar{E}_k^b - B_k \bar{u}_k^b$$

Afin de suivre la dynamique du système sur une fenêtre de largeur constante, nous introduisons à l'instant  $t_{k+1}$ , une nouvelle paire de mesure  $\left[ u(t_{k+1}), E(t_{k+1}) \right]$  et nous retirons la paire  $\left[ u(t_{k-m+1}), E(t_{k-m+1}) \right]$ . Nous constituons ainsi une nouvelle fenêtre  $F(k+1)$  pour laquelle nous disposons des informations suivantes :

$$- \bar{E}_{k+1} = \frac{\sum_{i=k-m+2}^{k+1} E(t_i)}{m} = \bar{E}_k + \frac{E(t_{k+1}) - E(t_{k-m+1})}{m}$$

$$- \bar{E}_{k+1}^b = \frac{\sum_{i=k-m+2}^{k+1} E(t_{i-1})}{m} = \bar{E}_k^b + \frac{E(t_k) - E(t_{k-m})}{m}$$

$$- \bar{u}_k^b = \frac{\sum_{i=k-m+1}^k u(t_{i-1})}{m} = \bar{u}_k^b + \frac{u(t_k) - u(t_{k-m})}{m}$$

On se propose alors de définir une procédure récursive permettant de calculer le triplet  $(A_{k+1}, B_{k+1}, F_{k+1})$  à partir de  $(A_k, B_k, F_k)$  et d'autres variables telles que  $u(t_{k+1}), u(t_{k-m+1}), E(t_{k+1})$  et  $E(t_{k-m+1}) \dots$

Par souci de clarté, nous ne donnons pas les équations récursives permettant d'obtenir  $(A_{k+1}, B_{k+1}, F_{k+1})$ . Cela nécessiterait en effet l'utilisation de plusieurs pages puisque lesdites équations s'expriment par le biais de très nombreuses variables intermédiaires. L'important est de savoir qu'il existe réellement une relation récursive liant  $(A_{k+1}, B_{k+1}, F_{k+1})$  et  $(A_k, B_k, F_k)$ . Pour déterminer cette relation, il faut commencer par adapter l'équation (4.57) au cas  $(k+1)$  puis il faut exprimer toutes les variables intervenant en fonction de  $A_k, B_k, F_k, u(t_{k+1}), u(t_{k-m+1})$  ou encore de  $E(t_{k+1}), S_{E^b,E^b}^k, S_{E^b,u^b}^k, S_{u^b,E^b}^k, \dots$

En résumé, l'utilisation de cette relation de récursivité, nous permet d'obtenir l'ensemble des matrices  $\{A_k, B_k, F_k\}_k$  permettant de définir le système linéaire  $\Sigma'$  sur chaque fenêtre  $F(k)$ .

### 4.3.2.3 Remarques

#### 4.3.2.3.1. Inconvénients

Comme nous l'avons noté, la matrice  $A_k$  est une matrice de taille  $d \times d$  où  $d$  est le nombre d'observés. Ainsi, si nous cherchons à identifier l'ensemble des  $p$  voxels composant le volume fonctionnel cérébral, le paramètre  $d$  prend la valeur  $p$ . Or cette valeur est généralement très élevée même après avoir réalisé la segmentation du cerveau. En effet, comme nous l'avons spécifié dans le paragraphe 2.4.1 du chapitre 2, le nombre de voxels restant après la segmentation est approximativement de quelques dizaines de milliers de voxels. Il s'ensuit que la taille de la matrice  $A_k$  est tellement importante qu'elle rend tout simplement impossibles et inconcevables les différents calculs introduits ci avant. L'identification du système constitué des  $p$  voxels du volume fonctionnel cérébral est donc, tout simplement, impossible.

Cette méthode n'est applicable que si le système  $\Sigma$  que nous souhaitons identifier ne dispose que d'un nombre restreint d'observations, d'où l'utilité d'effectuer une analyse en composantes principales (paragraphe 4.4).

#### 4.3.2.3.2. Avantages

Contrairement aux méthodes introduites dans les paragraphes 4.2 et 4.3.1, la méthode proposée ici permet de rendre compte des connexions existant entre certains voxels à des instants donnés ou plutôt sur des fenêtres temporelles données. Il apparaît évident que la recherche de connexions ne peut se faire que si le système considéré  $\Sigma$  a une taille supérieure ou égale à deux c'est à dire s'il comporte au moins deux voxels. Nous précisons que, dans le cadre de notre étude, le terme "connexion" se traduit par une dépendance spatiale et / ou temporelle entre voxels non obligatoirement adjacents au sens géométrique du terme.

En appliquant la méthode dont nous venons de donner le principe au système  $\Sigma$ , nous parvenons à déterminer les matrices  $A_k$ ,  $B_k$  et  $F_k$  de sorte que le système linéaire engendré par l'équation d'état (4.50) s'approche au mieux, tout du moins sur la fenêtre temporelle  $F(k)$ , du système  $\Sigma$  que nous tentons d'identifier.

Or l'équation (4.50) fait intervenir une matrice  $A_k$  joignant  $\hat{E}(t_{i+1})$  à  $\hat{E}(t_i)$ . Cette matrice contient donc toutes les informations sur d'éventuelles connexions temporelles existant entre différents voxels sur la fenêtre temporelle  $F(k)$ .

#### 4.3.2.4 Choix de la taille des fenêtres

Il nous reste à préciser le choix que nous avons effectué concernant la taille des fenêtres. Nous avons préféré, pour commencer, ne pas introduire de relation de récursivité, il en résulte que la fenêtre  $F(k)$  doit couvrir la totalité des instants d'observation autrement dit :  $[0, TR, \dots, (N-1)TR]$ . Nous avons donc posé  $m = N - 1$  et  $k = N$ .

L'équation (4.50) devient alors :

$$\hat{E}(t_{i+1}) = A \hat{E}(t_i) + B u(t_i) + F \quad (4.58)$$

#### 4.3.2.5 Détection de l'activation

En reprenant de manière récursive l'équation (4.58), nous obtenons la relation suivante :

$$\hat{E}(t_{i+1}) = A^{i+1} \hat{E}(t_0) + \sum_{j=0}^i A^j B u(t_j) + \sum_{j=0}^i A^j F \quad (4.59)$$

Nous supposons que nous sommes en présence d'une seule stimulation et que donc la taille de  $u$  vaut 1.

Nous considérons d'abord le cas où le système  $\Sigma$  est continuellement stimulé pendant l'expérience en posant  $\{u(t_j) = 1\}$ ,  $\forall j \in \{0, 1, \dots, N' - 1\}$ . A partir de l'équation (4.59), nous obtenons alors la relation suivante :

$$\hat{E}^{\text{stimu}}(t_{i+1}) = A^{i+1} \hat{E}^{\text{stimu}}(t_0) + \sum_{j=0}^i A^j B + \sum_{j=0}^i A^j F \quad (4.60)$$

Nous considérons ensuite que le système  $\Sigma$  n'a subi aucun stimulus pendant l'expérience autrement dit que nous avons  $\{u(t_j) = 0\}$ ,  $\forall j \in \{0, 1, \dots, N' - 1\}$ . Nous obtenons alors :

$$\hat{E}^{\text{non stimu}}(t_{i+1}) = A^{i+1} \hat{E}^{\text{non stimu}}(t_0) + \sum_{j=0}^i A^j F \quad (4.61)$$

En effectuant la soustraction entre les relations (4.60) et (4.61) et en supposant que logiquement  $\hat{E}^{\text{stimu}}(t_0) = \hat{E}^{\text{non stimu}}(t_0)$ , nous obtenons l'équation (4.62) :

$$d(t_{i+1}) = \hat{E}^{\text{stimu}}(t_{i+1}) - \hat{E}^{\text{non stimu}}(t_{i+1}) = \sum_{j=0}^i A^j B \quad \text{où } i \in \{0, 1, \dots, N - 2\} \quad (4.62)$$

Le calcul de cette différence pour  $i \in \{0, 1, \dots, N - 2\}$  nous fournit l'évolution temporelle des modifications du système  $\Sigma$  engendrées par la stimulation utilisée.

Nous avons ensuite choisi de tester l'activation par l'intermédiaire de la fonctionnelle définie par l'équation (4.63) :

$$f = \max_{0 \leq i \leq N-2} |d(t_{i+1})| = \max_{0 \leq i \leq N-2} \left| \hat{E}^{\text{stimu}}(t_{i+1}) - \hat{E}^{\text{non stimu}}(t_{i+1}) \right| = \max_{0 \leq k \leq N-2} \left| \sum_{j=0}^k A^j B \right| \quad (4.63)$$

L'équation (4.63) nous permet de récupérer un vecteur  $f \in \mathfrak{R}^d$ . On effectue alors un seuillage

sur les composantes  $\left\{ f_j \right\}_{0 \leq j \leq d-1}$  de ce vecteur, ce qui nous permet de connaître les composantes de  $f$  les plus susceptibles d'être activées par la stimulation employée.

#### 4.3.2.6 Conclusions

Cette méthode présente un avantage important puisqu'en plus de l'identification du système  $\Sigma$  choisi, elle nous permet d'avoir un aperçu sur les possibles connexions entre les voxels appartenant au dit système. Néanmoins, cette méthode n'est applicable que lorsque le nombre d'observations est raisonnable et ne peut, par conséquent, pas permettre l'identification de l'ensemble des voxels.

Constatant le nombre important de données, nous nous sommes intéressés aux méthodes permettant d'en réduire la quantité.

### 4.4 Réduction de données

#### 4.4.1 But

Comme nous le savons, le nombre de variables observées en IRMf correspond au nombre de voxels constituant le volume cérébral. Ce nombre étant très élevé (généralement supérieur à 15000), on constate dès lors l'apparition de nombreux problèmes. Ces problèmes résultent essentiellement de la taille des matrices mises en jeu : allocation mémoire impossible, temps de calculs importants, ... Nous nous sommes d'ailleurs retrouvés confrontés à ces différents problèmes et ce, à de multiples reprises au long de ce chapitre. Il nous est par conséquent apparu raisonnable de tenter de diminuer le nombre de variables observées. L'intérêt de cette diminution est double puisqu'elle permet d'une part de simplifier le système à identifier et d'autre part de diminuer la complexité calculatoire.

#### 4.4.2 Principes

Afin de diminuer le nombre de variables autrement dit de réduire la quantité des données, nous utilisons l'analyse en composantes principales. Cette analyse, plus communément dénommée par ses initiales ACP, a pour but de fabriquer un petit nombre de variables, appelées composantes principales, qui résument au mieux l'information fournie par l'ensemble des variables de départ.

##### 4.4.2.1 Notations

Nous reprenons, de nouveau, les notations introduites au paragraphe 4.3.1 en y ajoutant les suivantes :

- $p$  le nombre de voxels.
- $y_n$  le  $(n+1)^{\text{ème}}$  voxel constituant le volume cérébral.
- $y_n(t_k)$  la valeur en niveau de gris du  $(n+1)^{\text{ème}}$  voxel à l'instant  $t_k$  et ce pour tout  $n$  appartenant à  $\{0, \dots, p-1\}$ .

##### 4.4.2.2 Adaptation de l'ACP à l'IRMf

Nous commençons par définir ce à quoi correspondent les individus et variables dans le cadre

de l'IRMf. Il s'avère que les individus correspondent tout simplement aux volumes cérébraux alors que les variables quantitatives représentent les voxels. La variable  $y_n(t_k)$  représente donc la valeur prise par le  $(n+1)^{\text{ème}}$  voxel du volume acquis à l'instant  $t_k$ . La matrice  $X$  est alors définie par le biais de l'équation (4.64) :

$$X = \begin{pmatrix} y_0(t_0) & \cdots & y_{p-1}(t_0) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ y_0(t_{N-1}) & \cdots & y_{p-1}(t_{N-1}) \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{N \times p} \quad (4.64)$$

Nous centrons et nous réduisons les données contenues dans  $X$  de sorte à obtenir la matrice  $Z$  :

$$Z = \begin{pmatrix} \frac{y_0(t_0) - \bar{y}_0}{\sigma_0} & \cdots & \frac{y_{p-1}(t_0) - \bar{y}_{p-1}}{\sigma_{p-1}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{y_0(t_{N-1}) - \bar{y}_0}{\sigma_0} & \cdots & \frac{y_{p-1}(t_{N-1}) - \bar{y}_{p-1}}{\sigma_{p-1}} \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{N \times p} \quad (4.65)$$

$$\text{où } \bar{y}_n = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} y_n(t_j) \quad \text{et} \quad \sigma_n^2 = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} (y_n(t_j) - \bar{y}_n)^2$$

En raison de la valeur importante de  $p$  (généralement supérieur à 15000), la recherche des composantes principales se révèle être laborieuse. Nous avons donc choisi d'utiliser la décomposition en valeurs singulières de  $Z$ . Nous obtenons l'égalité décrite par la relation (4.66) :

$$Z = U_b D V^T \in \mathfrak{R}^{N \times p}$$

avec

$$U_b = \begin{pmatrix} | & | & & | \\ U_0 & U_1 & \dots & U_{N-1} \\ | & | & & | \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{N \times N} \text{ orthonormée,}$$

$$D = \begin{pmatrix} d_0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & d_{N-1} & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{N \times p} \text{ diagonale et}$$

$$V = \begin{pmatrix} | & | & & | & | \\ V_0 & V_1 & \dots & V_{p-2} & V_{p-1} \\ | & | & & | & | \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{p \times p} \text{ orthonormée}$$

L'ensemble des composantes principales  $C$  est alors obtenu par la relation suivante :

$$\underline{C} = U_b D_t \in \mathfrak{R}^{N \times N} \quad \text{où} \quad D_t = \begin{pmatrix} d_0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & d_{N-1} \end{pmatrix} \quad (4.67)$$

Une fois que nous avons calculé la matrice  $C$ , nous avons à notre disposition  $N$  composantes principales. En effet, chaque colonne de  $C$  renferme le décours temporel d'une des composantes.

#### 4.4.2.3 Rôle des matrices $U_b$ , $D$ et $V$ :

Les composantes principales sont obtenues à partir de la décomposition en valeurs singulières de  $Z$ , mais quel est le rôle de chacune de ces matrices ?

- La matrice  $V$  :

Chaque colonne de  $V$ , autrement dit chaque  $V_j \in \mathfrak{R}^p$  où  $0 \leq j \leq p-1$ , correspond à une possible distribution spatiale des données, distribution plus couramment appelée "Eigen

Volume". Ainsi si la distribution  $V_j$  est égale à  $\begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \\ \vdots \\ a_{p-1} \end{pmatrix}$ , cela signifie que la ladite distribution

peut être représentée par le volume fonctionnel défini par  $\begin{pmatrix} y^0 \\ \vdots \\ y^{p-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \\ \vdots \\ a_{p-1} \end{pmatrix}$ . On peut

logiquement ajouter que la  $j^{\text{ème}}$  colonne de  $V$  correspond à la distribution spatiale de la  $j^{\text{ème}}$  composante principale.

- La matrice  $D$  :

La valeur  $d_i$  où  $i \in \{0, \dots, \underline{N-1}\}$  représente la participation de la distribution  $V_i \in \mathfrak{R}^P$  à la

formation des données. Pour être plus précis, la valeur  $\frac{d_i}{\sum_{k=0}^{N-1} d_k}$  correspond au pourcentage de

la variance des données qui est expliquée par la distribution  $V_i$ .

- La matrice  $U_b$  :

Chacune des colonnes  $U_j \in \mathfrak{R}^N$  de  $U_b$  où  $0 \leq j \leq N-1$  reflète l'évolution temporelle de la contribution du volume propre  $V_j$  aux données observées.

#### 4.4.2.4 Détection de l'activation à partir des composantes principales en IRMf

Une fois que nous disposons des composantes principales, différentes possibilités s'offrent à nous pour nous permettre de visualiser les régions activées :

##### 4.4.2.4.1. Identification du système formé par les composantes principales

Avant toute chose, nous introduisons deux nouvelles notations :

-  $c_i(t_k) \in \mathfrak{R}$  représente la valeur de la  $i^{\text{ème}}$  composante principale à l'instant  $t_k$ .

-  $c(t_k) = \begin{pmatrix} c_0(t_k) \\ \vdots \\ c_{N-1}(t_k) \end{pmatrix} \in \mathfrak{R}^{N \times 1}$  représente les valeurs prises par l'ensemble des composantes

principales à l'instant  $t_k$ .

Ceci étant fait, nous reprenons les différentes méthodes d'identification présentées dans les paragraphes 4.3.1 et 4.3.2 en remplaçant respectivement le terme  $y(t_k)$  par  $c_i(t_k)$  et le terme  $\hat{E}(t_k)$  par  $c(t_k)$ .

Nous supposons que nous sommes parvenus à identifier le système formé par les composantes principales au moyen d'une des méthodes décrites dans les paragraphes 4.3.1 et 4.3.2. Nos données vérifient donc au moins une des deux équations (4.18) ou (4.50) rappelées ci-dessous :

$$\begin{aligned}
 \text{(a): } c_i &= U^T h_i^T + W^T y_i^r + v_i^T + \varepsilon_{1,i}^T \\
 \text{(b): } c(t_{k+1}) &= A c(t_k) + B u(t_k) + F \quad \text{où } k \in \{0, 1, \dots, N-2\}
 \end{aligned}
 \tag{4.68}$$

A l'aide de ces équations, nous estimons la matrice  $C$  définie à l'équation (4.67) comme s'ensuit :

$$C = \begin{pmatrix} c_0(t_0) & \dots & c_{N-1}(t_0) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_0(t_{N-1}) & \dots & c_{N-1}(t_{N-1}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \text{---} & (c(t_0))^T & \text{---} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \text{---} & (c(t_{N-1}))^T & \text{---} \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(a): } C &= U^T \begin{bmatrix} h_0^T & \dots & h_{N-1}^T \end{bmatrix} + W^T \begin{bmatrix} y_0^r & \dots & y_{N-1}^r \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} v_0^T & \dots & v_{N-1}^T \end{bmatrix} + \\
 &\quad \begin{bmatrix} \varepsilon_{1,0}^T & \dots & \varepsilon_{1,N-1}^T \end{bmatrix}
 \end{aligned}
 \tag{4.69}$$

$$\text{(b): } C = \begin{pmatrix} (c(t_0))^T \\ (c(t_0))^T A^T + (u(t_0))^T B^T + F^T \\ \vdots \\ (c(t_{N-2}))^T A^T + (u(t_{N-2}))^T B^T + F^T \end{pmatrix}$$

Dans les relations (4.69), le vecteur  $h_i \in \mathbb{R}^{1 \times N}$  représente la réponse impulsionnelle de la  $i^{\text{ème}}$  composante principale et ce quelque soit  $i \in \{0, \dots, N-1\}$ .

Si nous mettons maintenant en parallèle les équations (4.66) et (4.67), nous obtenons la

relation suivante :

$$Z = U_b D_t V_t^T = C V_t^T \quad \text{où} \quad V_t = \begin{pmatrix} | & | & \dots & | \\ V_0 & V_1 & \dots & V_{N+1} \\ | & | & \dots & | \end{pmatrix} \quad (4.70)$$

Ainsi, en combinant les relations (4.69) et (4.70), nous parvenons à récupérer nos données Z :

$$\begin{aligned} \text{(a): } Z &= U^T \begin{bmatrix} h_0^T & \dots & h_{N-1}^T \end{bmatrix} V_t^T + W^T \begin{bmatrix} y_0^r & \dots & y_{N-1}^r \end{bmatrix} V_t^T \\ &\quad + \begin{bmatrix} v_0^T & \dots & v_{N-1}^T \end{bmatrix} V_t^T + \begin{bmatrix} \varepsilon_{1,0}^T & \dots & \varepsilon_{1,N-1}^T \end{bmatrix} V_t^T \\ \text{(b): } Z &= \begin{pmatrix} (c(t_0))^T \\ (c(t_0))^T A^T + (u(t_0))^T B^T + F^T \\ \vdots \\ (c(t_{N-2}))^T A^T + (u(t_{N-2}))^T B^T + F^T \end{pmatrix} V_t^T \end{aligned} \quad (4.71)$$

Or, par construction, chaque colonne de la matrice Z contient le décours temporel centré et réduit d'un des voxels du volume cérébral.

Nous introduisons donc :

$$z_i = (z_i(t_0), \dots, z_i(t_{N-1})) = \left( \frac{y_i(t_0) - \bar{y}_i}{\sigma_i} \quad \dots \quad \frac{y_0(t_{N-1}) - \bar{y}_0}{\sigma_0} \right) \quad \text{où } i \in \{0, \dots, p-1\} \quad (4.72)$$

Le vecteur  $z_i \in \mathcal{R}^{N \times 1}$  est le vecteur transposé de la  $i^{\text{ème}}$  colonne de Z. Il s'agit par conséquent du décours temporel centré réduit du  $i^{\text{ème}}$  voxel.

Nous définissons également le vecteur  $z(t_k) \in \mathcal{R}^{p \times 1}$  par :

$$z(t_k) = (z_0(t_k) \quad \dots \quad z_p(t_k)) = \left( \frac{y_0(t_k) - \bar{y}_0}{\sigma_0} \quad \dots \quad \frac{y_p(t_k) - \bar{y}_p}{\sigma_p} \right) \quad \text{où } k \in \{0, \dots, N-1\} \quad (4.73)$$

Ce vecteur est le vecteur transposé de la  $k^{\text{ème}}$  ligne de Z. Il contient, de ce fait, l'ensemble des valeurs prises par les p voxels constituant le volume cérébral à l'instant  $t_k$ .

Soient les vecteurs  $\tilde{h}_i$ ,  $\tilde{v}_i$ ,  $\tilde{\varepsilon}_{1,i}$  et  $\tilde{y}_i^r$  représentant respectivement les  $i^{\text{èmes}}$  lignes des

$$\text{matrices } M_1 = V_t \begin{pmatrix} h_0 \\ \vdots \\ h_{N-1} \end{pmatrix}, M_2 = V_t \begin{pmatrix} v_0 \\ \vdots \\ v_{N-1} \end{pmatrix}, M_3 = V_t \begin{pmatrix} \varepsilon_{1,0} \\ \vdots \\ \varepsilon_{1,N-1} \end{pmatrix} \text{ et } M_4 = V_t \begin{pmatrix} y_0^r \\ \vdots \\ y_{N-1}^r \end{pmatrix} \text{ et}$$

soient les matrices  $\tilde{A}$ ,  $\tilde{B}$  et  $\tilde{F}$  définies par les relations suivantes :  
 $\tilde{A} = V_t A V_t^T$ ,  $\tilde{B} = V_t B$ ,  $\tilde{F} = V_t F$ .

Grâce à ces notations, les relations (4.71) peuvent être réécrites comme s'ensuit :

$$(a): z_i = \tilde{h}_i U + \tilde{y}_i^r W + \tilde{v}_i + \tilde{\varepsilon}_{1,i}$$

$$(b): z(t_{k+1}) = \tilde{A} z(t_k) + \tilde{B} u(t_k) + F \quad \text{avec } z(t_0) = C(t_0) V^T \quad (4.74)$$

Ces équations correspondent tout simplement aux équations régissant  $z_i$ , le décours temporel centré et réduit du  $i^{\text{ème}}$  voxel. Il nous est donc possible à partir de l'identification des composantes principales de parvenir à l'identification de l'ensemble des décours temporels centrés et réduits de chacun des voxels. Il faut néanmoins faire attention à ne pas oublier que les  $\{z_i\}_{0 \leq i \leq p-1}$  ont été obtenus en centrant et en réduisant les données  $\{y_i\}_{0 \leq i \leq p-1}$ . Pour récupérer les  $\{y_i\}_{0 \leq i \leq p-1}$ , il faut donc appliquer la transformation inverse.

Ceci fait, il s'agit de détecter les zones activées. Dans le cas (a), nous reprenons ce qui a été effectué au paragraphe 4.3.1.6, alors que dans le cas (b), nous utilisons la méthode décrite au paragraphe 4.3.3.

#### 4.4.2.4.2. Méthode basée sur le calcul du critère $R_{j,i}$

En l'absence de critère formel, nous définissons un critère sur lequel nous allons nous baser afin de détecter les zones activées.

- Définition de ce critère

Une autre manière de procéder consiste à calculer le rapport de corrélation existant entre les colonnes de la matrice  $U_b$  définie à l'équation (4.66) et le paradigme d'activation.

En effet, chacune des colonnes  $\{U_j \in \mathbb{R}^N\}_{0 \leq j \leq N-1}$  de la matrice  $U_b$  reflète l'évolution temporelle de la contribution du volume propre  $V_j$  aux données observées.

Le rapport de corrélation entre la fonction de présentation de la tâche  $A_i$  et  $U_j$  est donné

par l'équation (4.75) :

$$R_{j,i} = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} (U_j(t_k) - \bar{U}_j) (u_{A_i}(t_k) - \bar{u}_{A_i})}{\sqrt{\sum_{k=0}^{N-1} (U_j(t_k) - \bar{U}_j)^2} \sqrt{\sum_{k=0}^{N-1} (u_{A_i}(t_k) - \bar{u}_{A_i})^2}} \quad (4.75)$$

$$\text{Où } \bar{U}_j = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} U_j(t_k), \quad j \in \{0, \dots, N-1\}, \quad i \in \{0, \dots, N-1\}$$

- Détection de l'activation

La recherche des zones et régions réagissant à la stimulation  $A_i$  débute par le calcul de l'ensemble:  $\left\{ R_{j,i} \right\}_{j \in \{0, \dots, N-1\}}$ . Une fois que nous disposons de ces N valeurs, nous

cherchons la composante  $j_{\max}$  telle que l'on ait:  $R_{j_{\max}, i} = \max_j \left( R_{j,i} \right)$ .

Une fois que nous avons déterminé  $j_{\max}$ , la représentation du volume fonctionnel représentant la distribution contenue dans la  $(j_{\max})^{\text{ème}}$  colonne de V devrait nous révéler les zones activées par la stimulation  $A_i$ . En bref, seul le volume propre présentant la plus forte corrélation entre l'évolution temporelle de sa contribution et le paradigme est conservé puis présenté.

Il est également important de noter que nous avons adapté ce calcul dans l'éventualité de l'introduction d'un décalage temporel, ce que nous n'avons pas manqué de faire. Nous choisissons de prendre le décalage le plus proche de 6 secondes tout en étant multiple de TR.

### 4.4.3 Conclusion

La réduction des données est un outil très attrayant puisqu'il permet à la fois de diminuer la complexité du système et d'accélérer les calculs. De plus, l'identification de l'ensemble des composantes nous permet d'accéder, par un simple calcul, à l'identification de l'ensemble des voxels rendant ainsi possible la réalisation de cartes d'activation.

## 4.5 Discussions générales

Nous discutons maintenant des caractéristiques, des divergences et des complémentarités des méthodes que nous venons de présenter.

Approches	Type de paradigmes à utiliser	Avantages	Inconvénients
Méthodes basées sur les tests statistiques décalées	- Paradigmes par blocs obligatoirement (Régime stationnaire)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intégration d'un décalage de la sortie par rapport à l'entrée susceptible d'amener à une meilleure détection des activations</li> <li>- Facilité dans la mise en œuvre</li> <li>- Méthodes simples</li> <li>- Ne nécessitent aucune spécification approfondie du modèle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèse d'indépendance spatiale entre les voxels.</li> <li>- Approximation du décalage par valeur entière de TR</li> <li>- Dépendance vis à vis du nombre de données.</li> <li>- Modèle supposé identique pour tous les voxels.</li> <li>- Régime stationnaire obligatoire</li> </ul>
Estimations non paramétriques de la HRF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paradigmes événementiels (Plus grande richesse de données)</li> <li>- Paradigmes par blocs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne nécessitent aucune spécification approfondie du modèle</li> <li>- Pour la méthode de la réalisation : Elimination du bruit non corrélé (Equation (4.38))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèse d'indépendance spatiale entre les voxels.</li> <li>- Pour l'instant : Impossibilité de réaliser des inférences statistiques nous permettant d'obtenir des cartes d'activation</li> <li>- Non stabilité des solutions due à la singularité de certaines matrices.</li> <li>- Hypothèse sur le choix de la solution entraînant la plus petite dépense en énergie</li> </ul>
Modèle AR(1) par minimisation de la variance et fenêtre glissante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paradigmes événementiels (Plus grande richesse de données)</li> <li>- Paradigmes par blocs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aperçu sur les possibles connexions entre les voxels</li> <li>- Possibilité d'études multivariées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Applicable avec un nombre d'observations raisonnable.</li> </ul>
Méthodes utilisant l'ACP	- Paradigmes par blocs privilégiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la complexité du système</li> <li>- Accélération les calculs.</li> <li>- L'identification de l'ensemble des composantes nous permet d'accéder à l'identification de l'ensemble des voxels rendant ainsi possible la réalisation de cartes d'activation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne permet pas la réalisation directe de tests statistiques</li> </ul>

**Table 4.1 : Caractéristiques des méthodes mises en place**

Bien que ces méthodes reposent sur des principes différents, il peut exister une certaine complémentarité entre elles. En effet, préalablement à l'application des méthodes décrites au paragraphe (4.3) et basées sur la théorie des systèmes, nous pouvons appliquer une ACP (paragraphe 4.4) afin de diminuer la complexité du système.

Dans le cadre de ce travail, les méthodes présentées interagissent peu, une perspective intéressante serait de les faire collaborer afin de pallier les inconvénients relatifs à chacune. Mais avant de se consacrer à cet objectif fortement ambitieux, des améliorations individuelles peuvent être apportées :

- Méthodes basées sur les tests statistiques

Comme nous l'avons signalé plusieurs fois, le décalage considéré se doit d'être un multiple du TR afin de pouvoir décaler les volumes, il ne constitue donc qu'une approximation par valeur entière de TR du retard réel optimal. Deux possibilités sont à envisager :

- Il peut être intéressant de raisonner dans l'autre sens en assignant la valeur optimale au retard pour définir la valeur TR à utiliser.
- Nous pourrions également suréchantillonner l'entrée et la sortie par le biais d'une interpolation temporelle (par exemple, celle proposée dans le paragraphe 2.2) afin de pouvoir réaliser des décalages qui ne soient plus des multiples du TR.

- Méthodes basées sur la théorie des systèmes

- Dans le cadre de ces méthodes, plusieurs points faibles ont été relevés et notamment le fait qu'à ce jour, les cartes d'activation sont issues de seuillages et non de tests paramétriques. Nous pourrions donc envisager de trouver des tests statistiques applicables à nos résultats.

- En ce qui concerne l'hypothèse de consommation d'énergie minimale, nous pourrions envisager de l'intégrer d'une autre manière par exemple en utilisant des critères de régularisation (Tikhonov, ...)

- Pour la méthode AR(1), nous n'avons envisagé que l'utilisation d'une seule fenêtre temporelle. Nous pourrions généraliser nos méthodes à l'utilisation de  $x$  fenêtres. De plus, une étude pourrait être menée sur la recherche du nombre  $x$  de fenêtres optimal.

- En reprenant la dernière remarque, nous pourrions tenter d'appliquer la notion de fenêtres temporelles aux méthodes estimant la HRF.

- Méthodes basées sur l'ACP

Nous avons introduit, au paragraphe 4.4.2.4.2., un critère permettant de rechercher le volume propre le plus corrélé avec le paradigme. De nombreux autres critères sont envisageables, et une comparaison ou combinaison entre ceux-ci pourrait s'avérer instructive.

## 4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les diverses méthodes que nous avons mises en place afin de détecter les zones du cerveau activées par une certaine stimulation. Ces méthodes font appel à des principes fondamentalement différents. Ainsi la première famille de méthodes présentée au paragraphe 4.2 repose essentiellement sur le calcul de critères statistiques dont les distributions sont supposées connues sous une certaine hypothèse  $H_0$ . La seconde famille s'oriente, quant à elle, vers la théorie des systèmes en considérant le cerveau comme une "boîte noire" dont le contenu change en fonction des stimulations auxquelles cette boîte est soumise (paragraphe 4.3.1). Les méthodes appartenant à cette famille se résument à résoudre des systèmes linéaires présentant la plupart du temps un nombre infini de solutions. Afin de s'affranchir de ce problème, nous avons utilisé l'hypothèse selon laquelle l'organisme choisit toujours la solution entraînant une dépense énergétique minimale. Nous avons, par conséquent, conservé parmi toutes les solutions possibles, celle entraînant la plus faible consommation d'énergie. La troisième méthode présentée au paragraphe 3.2.1, également orientée sur la théorie des systèmes, tente d'approximer le système considéré par un système AR(1) par morceaux. Chacun de ces "morceaux" correspond à une fenêtre temporelle de taille fixe et que nous faisons glisser sur l'ensemble de la durée d'observations. Enfin, la dernière famille de méthodes que nous avons étudiée repose sur l'utilisation de l'ACP et a pour principal avantage de diminuer le nombre de variables à identifier.

Nous avons par conséquent exploré un certain nombre de pistes. Bien qu'ayant des principes fondamentalement différents, ces différentes familles de méthodes ne nécessitent que très peu voire pas du tout de connaissance *a priori*, ce qui s'avère être un intérêt majeur. En effet, certains logiciels nécessitent, de la part de l'utilisateur, des spécifications approfondies du modèle. Ces spécifications peuvent correspondre au choix de régresseurs ou au choix d'un modèle pour la réponse hémodynamique, ... Ces choix ne sont pas toujours évidents à réaliser. Les méthodes que nous avons présentées ci avant ne nécessitent rien de tel, ce qui rend aisée leur adaptation et leur utilisation en routine clinique.

Il est important de noter que dans chacun des paragraphes 4.3, 4.4 et 4.5, nous avons dédié une sous partie à la détection des zones d'activation. Pour être brefs, nous calculons pour chacun des voxels une fonctionnelle que nous représentons ensuite sur le volume fonctionnel de référence. La détection des zones d'activation se fait alors par seuillage et par clusterisation. Ceci représente une des faiblesses des méthodes introduites dans les paragraphes 4.3.1, 4.3.2 et 4.4, la détection ne se fait aucunement par la réalisation de tests statistiques contrairement aux logiciels communément utilisés.

Les méthodes mises en place ayant été présentées, nous allons pouvoir, dans le chapitre suivant, analyser et commenter les résultats qu'elles nous fournissent.

# Chapitre 5 Résultats, discussions et perspectives

## 5.1 Introduction

Dans le chapitre 4, nous avons présenté les méthodes que nous avons mises en place dans le cadre de cette thèse. Le chapitre 5 est dédié à l'étude des résultats fournis par ces méthodes. Ce chapitre débute par la présentation des sujets et des conditions d'acquisition des données. Nous poursuivons en introduisant et en analysant les résultats fournis par chacune des méthodes présentées au chapitre 4. Nous présentons également les résultats obtenus par le logiciel SPM, ceci dans un but purement comparatif. Des discussions sont ensuite menées et d'éventuelles perspectives d'améliorations proposées.

## 5.2 Présentation des données

Comme nous avons pu le voir au cours du chapitre 1, de nombreuses étapes préliminaires sont essentielles à l'acquisition des données en IRM fonctionnelle. Ce paragraphe est, par conséquent, exclusivement consacré à ces étapes.

### 5.2.1 Les sujets

Notre étude a porté sur 11 sujets comprenant 5 volontaires sains et 6 patients épileptiques. Parmi les volontaires sains, se trouvent 1 femme et 4 hommes dont l'âge moyen est de 35 ans (de 29 à 50 ans). Ce groupe comporte 3 droitiers et 2 gauchers. Le groupe des 6 patients compte 2 femmes et 4 hommes parmi lesquels nous avons 2 gauchers et 4 droitiers. Ces patients bénéficiaient de cet examen dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical d'une épilepsie.

### 5.2.2 Les séquences d'acquisition utilisées

Les données ont été acquises sur un scanner IRM Intera Achieva 1,5 T de Philips. Cet appareil dispose d'un système RF avec optimisation SENSE («SENsitivity Encoding for fast MRI»), permettant d'augmenter la vitesse d'acquisition des données.

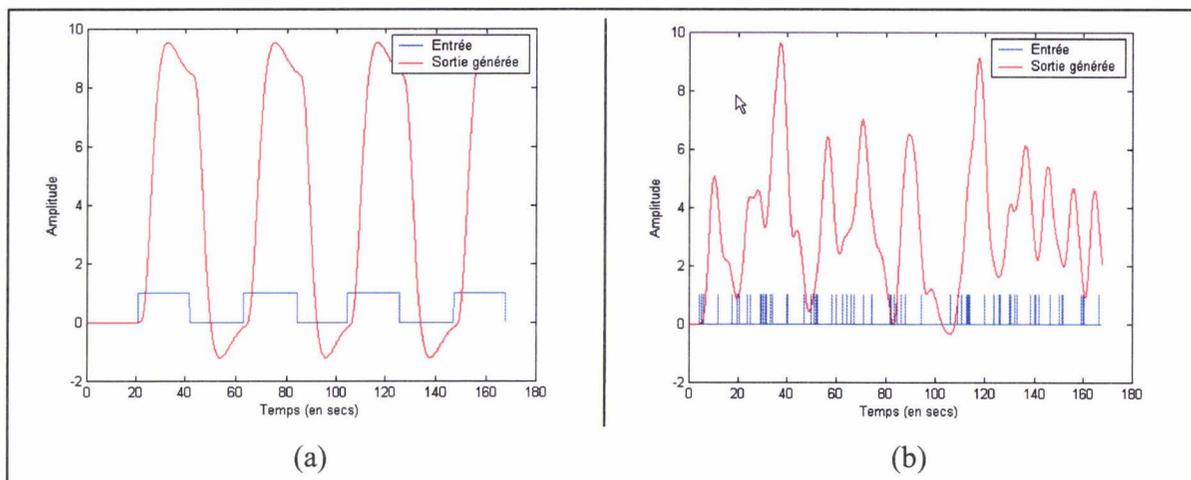
Les séquences utilisées pour les acquisitions anatomiques sont des séquences d'écho de gradient ultrarapide de type «3D TFE» («Turbo Field Imaging»). Ce type de séquences permet de réaliser des acquisitions 3D pondérées  $T_1$ . Les volumes ainsi acquis sont généralement de taille  $256 \times 256 \times 65$  avec une définition de  $0.977 \times 0.977 \times 2.0 \text{ mm}^3$  permettant une bonne localisation des activations.

Les volumes fonctionnels ont quant à eux été acquis par le biais de la séquence «Single Shot EPI». Cette séquence étant «single shot», il en résulte que la durée d'acquisition d'un volume correspond au TR de la séquence. Dans les diverses études que nous avons menées, le

paramètre TR est toujours fixé à 3 secondes. Les volumes fonctionnels sont de taille  $64 \times 64 \times 26$  avec une définition de  $3.9 \times 3.9 \times 5 \text{ mm}^3$ .

### 5.2.3 Les paradigmes

Les méthodes basées sur l'utilisation des tests statistiques décrites au paragraphe 4.2 requièrent absolument l'utilisation de paradigmes par blocs. Les autres méthodes notamment celles des paragraphes 4.3.1 et 4.3.2 nécessitent davantage l'utilisation de paradigmes événementiels du fait de la plus grande richesse des données obtenues. En effet, les paradigmes événementiels permettent d'avoir accès à un plus grand nombre de valeurs pouvant être prises par le système (figure 5.1).



**Figure 5. 1 : Valeurs prises par le système lors de l'utilisation d'un paradigme par blocs (a) ou d'un paradigme événementiel (b)**

Cependant, la réalisation de paradigmes événementiels requiert la capacité de synchroniser les stimulations sur une échelle temporelle très fine (environ 300 millisecondes). Cette synchronisation nécessite donc l'utilisation de matériels appropriés dont nous ne disposons pas à ce jour. De plus, les données mises à notre disposition par les cliniciens résultent d'examen réalisés avec des paradigmes par blocs. Nous avons donc testé l'ensemble de nos méthodes sur ce type de paradigmes.

Les différents paradigmes par blocs que nous avons utilisés, consistaient à stimuler le cortex moteur, le cortex auditif ou encore les aires du langage, l'intérêt commun étant de permettre la localisation des aires et/ou régions concernées.

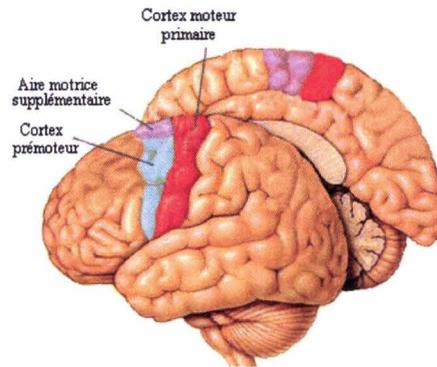
#### 5.2.3.2 Stimulations des aires motrices

Les paradigmes utilisés pour stimuler les aires motrices sont constitués d'une alternance de 4 phases de repos et de 4 phases d'activation. Chaque phase couvre l'acquisition de 7 volumes et a par conséquent une durée égale à 21 secondes (figure 5.5.a). Ces paradigmes étant constitués de 8 phases, nous effectuons donc l'acquisition de 56 volumes fonctionnels.

Les stimulations des aires motrices sont produites par différents exercices : ouverture-fermeture de la « main dominante » à la fréquence de 1 Hz, tâche d'opposition entre le pouce

et le 2-4-3-5ème doigt de la main dominante, ouverture fermeture des orteils du « pied dominant » à la fréquence de 1 Hz, mouvements de la langue de haut en bas.

La figure suivante (figure 5.2) montre les régions corticales pouvant être impliquées dans la réalisation de tâches motrices. Nous avons souhaité présenter ce schéma afin de pouvoir mettre en correspondance les résultats présentés dans la suite de ce chapitre avec la vérité terrain.



**Figure 5. 2 : Régions corticales impliquées dans les tâches motrices (d'après [http://www.lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d\\_06/d\\_06\\_cr/d\\_06\\_cr\\_mou/d\\_06\\_cr\\_mou.html](http://www.lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_cr/d_06_cr_mou/d_06_cr_mou.html))**

### 5.2.3.3 Stimulations des aires du langage

Les paradigmes utilisés pour stimuler les aires du langage sont constitués d'une alternance de 10 phases de repos et de 10 phases d'activation. Chaque phase couvre également l'acquisition de 7 volumes et a donc une durée égale à 21 secondes (figure 5.5.b). Ces paradigmes étant constitués de 20 phases, nous réalisons par conséquent l'acquisition de 140 volumes fonctionnels.

Les stimulations des aires du langage sont également produites par divers exercices : génération de mots (pays, gens célèbres, animaux), association de mots, lecture d'un texte.

Pour les mêmes raisons que précédemment, nous avons tenu à présenter les régions corticales susceptibles d'être activées lors de la stimulation des aires du langage (figure 5.3).

L'un des objectifs recherchés par les cliniciens, au travers de ce paradigme, concernait l'étude de la latérisation du langage.

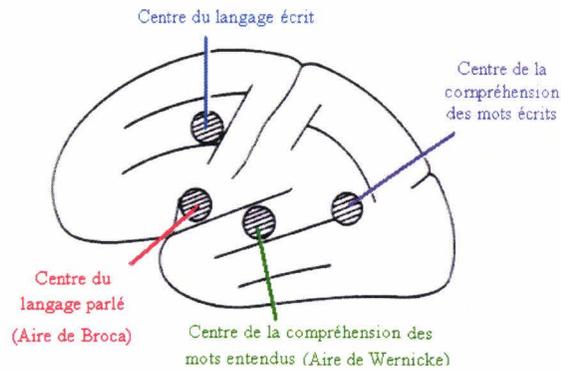


Figure 5.3 : Régions corticales impliquées dans le langage (D'après [http://abcavc.ifrance.com/anat\\_encephale.htm](http://abcavc.ifrance.com/anat_encephale.htm))

#### 5.2.3.4 Stimulations des aires auditives

Les paradigmes utilisés pour stimuler les aires auditives sont, pour leur part, constitués d'une alternance de 8 phases de repos et de 8 phases d'activation. Chaque phase couvre l'acquisition de 8 volumes et dure par conséquent 24 secondes (figure 5.5.c). Ces paradigmes étant constitués de 16 phases, nous réalisons donc l'acquisition de 140 volumes fonctionnels.

Les stimulations des aires auditives sont produites par deux exercices. Le premier exercice consiste à faire entendre au sujet un texte préalablement enregistré, alors que le second exercice consiste à lui faire entendre le même texte mais dans le sens inverse.

Nous présentons sur la figure (5.4) les régions corticales pouvant être impliquées dans la réalisation de tâches auditives.

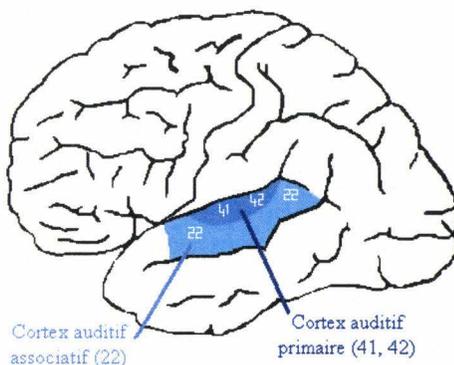
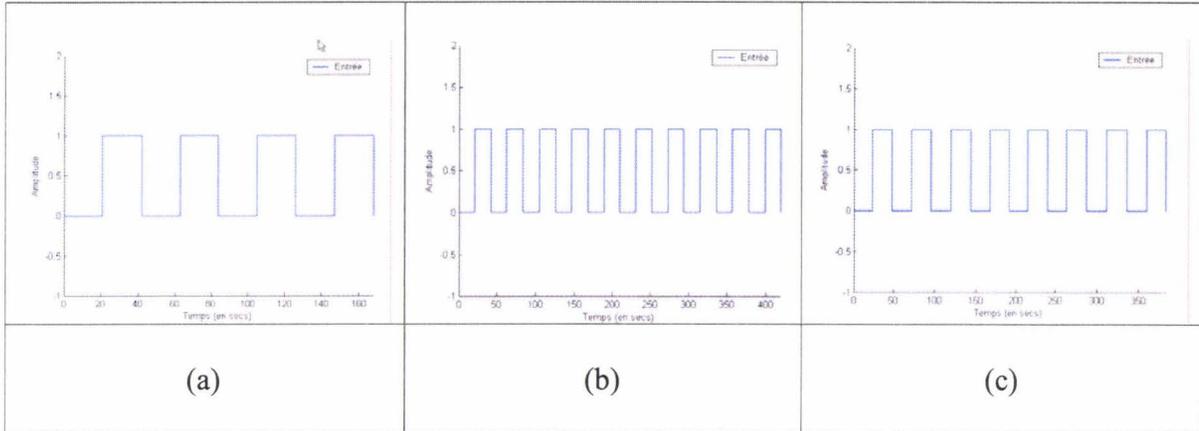


Figure 5.4 : Régions corticales impliquées dans les tâches auditives

Ce type de paradigme n'a actuellement été testé que sur des volontaires sains. Les médecins envisagent de l'utiliser, dans un avenir proche, sur des patients schizophrènes en y apportant quelques modifications concernant notamment les conditions d'enregistrement du texte que l'on fait entendre au patient. En effet, ce texte serait enregistré lors de sa lecture par le patient lui-même.

### 5.2.3.5 Matériel utilisé

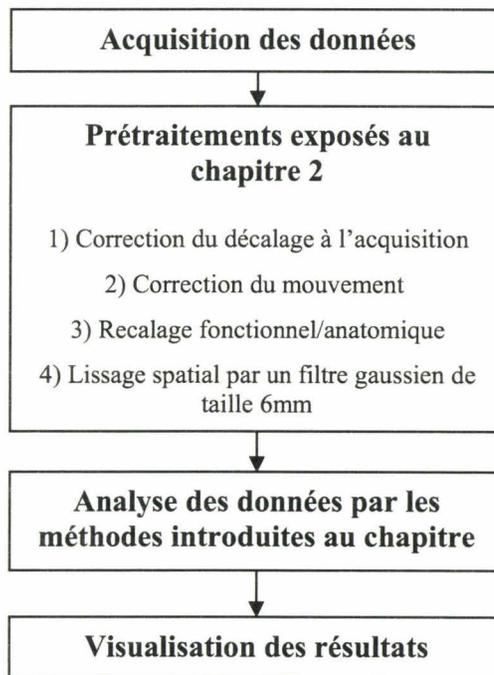
Afin de synchroniser au mieux les stimulations et les acquisitions, ces paradigmes ont été programmés sur la console E-Prime<sup>TM</sup> (MRI Devices, In vivo Corporation, Orlando, Florida U.S.A, [www.mridevices.com](http://www.mridevices.com)) et présentés au sujet à l'aide de l'équipement IFIS<sup>TM</sup>.



**Figure 5.5 : Paradigmes par blocs alternant des phases d'activation et de repos : (a) Stimulations motrices, (b) Stimulations des aires du langage et (c) Stimulations auditives**

### 5.2.4 Traitement des données

Les données acquises sont alors soumises aux diverses étapes indiquées sur le diagramme suivant (figure 5.9) :



**Figure 5.6 : Etapes d'analyse des données**

### 5.3 Méthodes de validation des résultats

Dans le cadre de cette thèse, nous avons validé nos résultats par simple comparaison visuelle avec ceux obtenus par le logiciel SPM, référence en la matière. Il est néanmoins essentiel de signaler que la présentation des résultats ne s'effectue ni avec la même disposition des images ni avec la même orientation. C'est pourquoi, nous avons choisi de présenter ces diverses orientations sur la figure 5.7.

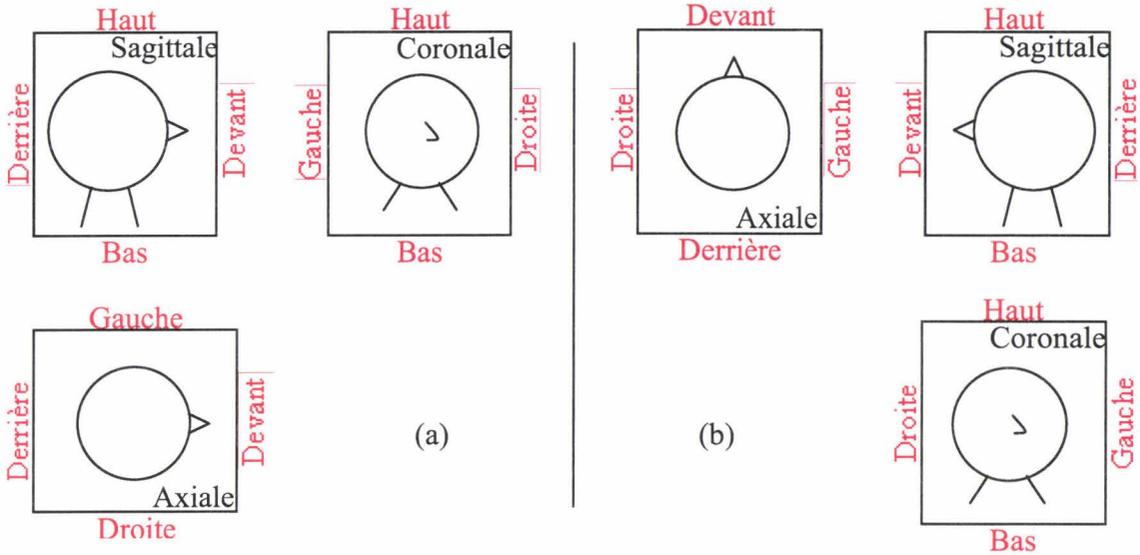


Figure 5. 7 : Orientation des cartes d'activation. En (a) : orientation radiologique utilisée par SPM et en (b) : orientation neurologique que nous utilisons

Nos résultats ainsi que ceux fournis par SPM sont également comparés aux régions corticales théoriquement impliquées dans la tâche effectuée (figures 5.2, 5.3 et 5.4).

Conscients de la faiblesse de la validation visuelle choisie par défaut, nous envisageons de mettre au point une méthode permettant de superposer nos résultats aux cartes détaillées de l'atlas de Talairach [Talairach 1988] (figure 5.8).

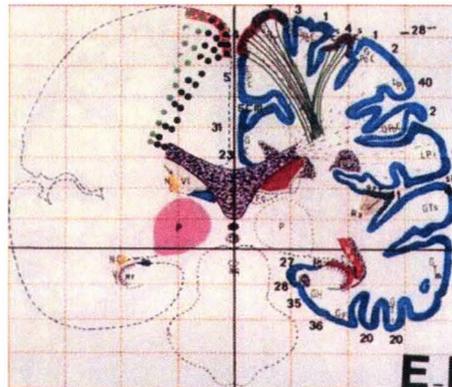


Figure 5. 8 : Carte détaillée de l'atlas de Talairach

Il est intéressant et important de noter que, bien que, servant généralement de référence, la méthodologie SPM fait partie des nombreuses techniques s'appuyant sur le modèle linéaire général (paragraphe 3.2.2 chapitre 3). Or comme nous l'avons vu, ce modèle fait intervenir une réponse hémodynamique prise en postulat. Par conséquent bien qu'étant la méthode de référence, le logiciel SPM n'en demeure pas moins basé sur des hypothèses fortes et non totalement validées.

## 5.4 Méthodes et résultats

Nous avons choisi de présenter visuellement les résultats obtenus pour 5 des 10 sujets. La répartition de ces sujets est la suivante :

- 1 volontaire sain  $V_1$  et 1 patient  $P_1$  pour les stimulations motrices.
- 1 volontaire sain  $V_2$  et 1 patient  $P_2$  pour les stimulations des aires du langage.
- 1 volontaire sain  $V_3$  pour les stimulations auditives.

Nous avons effectué cette restriction afin de conserver une certaine cohérence. En effet, nous pourrions ainsi comparer les résultats obtenus selon la méthode utilisée.

### 5.4.1 Résultats SPM

Nous commençons par présenter les résultats fournis par le logiciel SPM puisqu'ils servent ensuite de référence lors de l'analyse des résultats obtenus par chacune de nos méthodes.

#### 5.4.1.1 Méthode suivie pour le traitement SPM

En ce qui concerne les traitements effectués à l'aide du logiciel SPM, nous avons procédé de la même manière que nos partenaires cliniques, à savoir :

##### a. Prétraitements

- Correction du décalage à l'acquisition (« Slice timing »)
- Correction du mouvement (« Realign »)
- Recalage fonctionnel/anatomique (« Coregister »)
- Lissage spatial par un filtre gaussien de taille 6mm (« Smooth »)

Les prétraitements sont les mêmes que ceux que nous effectuons dans le cadre de nos méthodes. De plus, ils sont effectués dans le même ordre (figure 5.9).

##### b. Traitements

- Modélisation du paradigme
- Nous ne différencions pas les tâches demandées au patient, le but étant de déterminer la ou les zones impliquées par l'ensemble des tâches et non par l'une d'entre elles. Nous avons donc deux états :

- Activation : moteur ou langage ou audition

- Tâche de contrôle : repos

- Définition d'un t-contraste (Student) : « Activation – Repos »
- Affichage des cartes d'activation avec une p-value non corrigée fixée à 0.001 et avec une taille des clusters de 10 voxels.

#### 5.4.1.2 Présentation des résultats

Ayant suivi le procédé précité pour l'ensemble de nos données, nous obtenons les résultats suivants :

##### 5.4.1.2.1. Stimulations des aires motrices

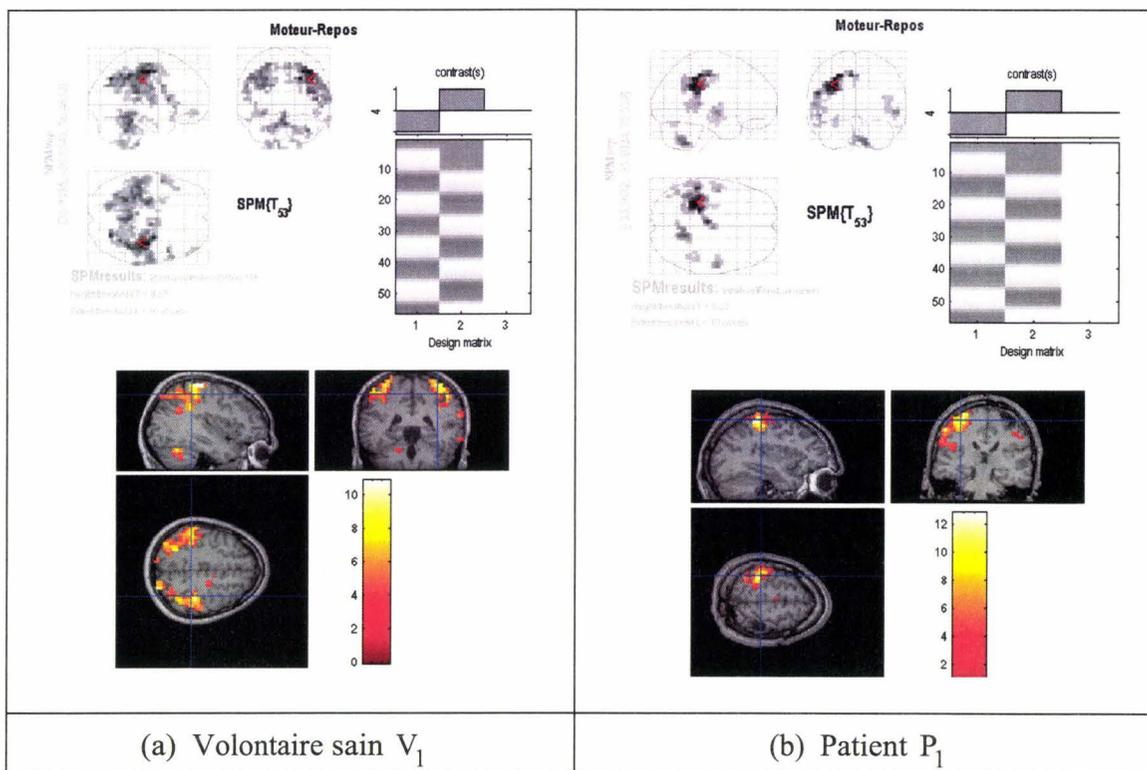


Figure 5.9 : Résultats fournis par SPM pour des stimulations motrices

##### 5.4.1.2.2. Stimulations des aires du langage

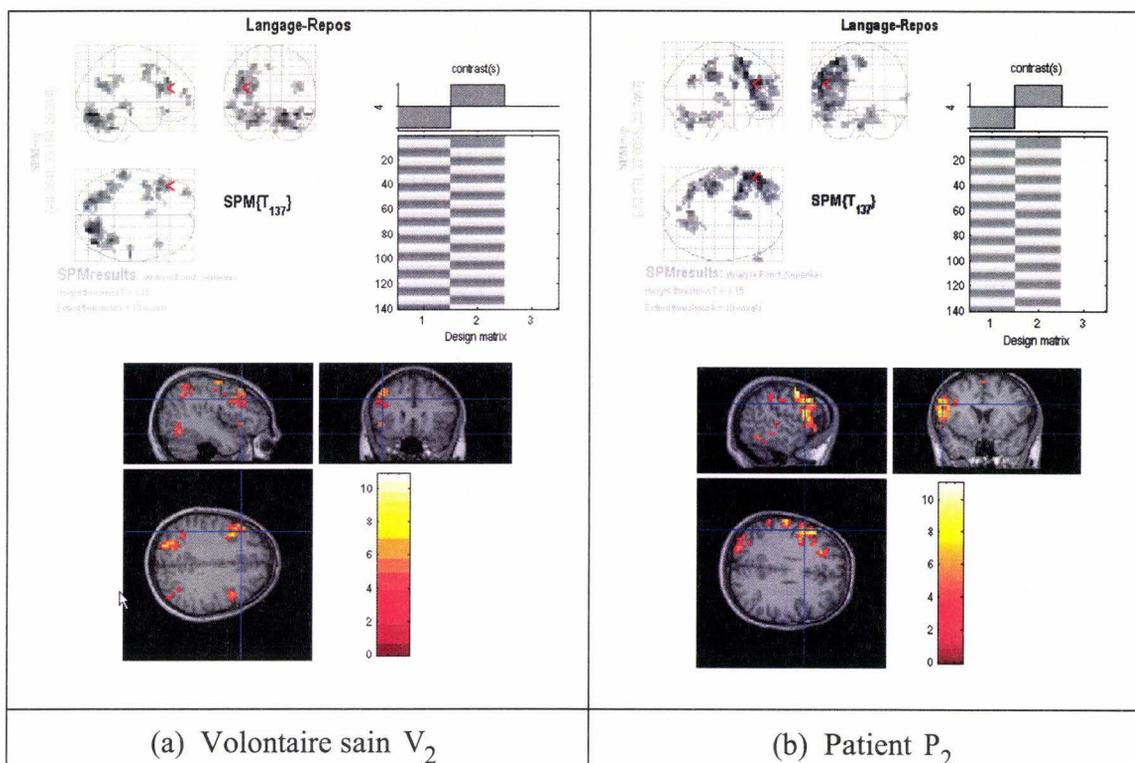


Figure 5.10 : Résultats fournis par SPM pour des stimulations du langage

#### 5.4.1.2.3. Stimulations des aires auditives

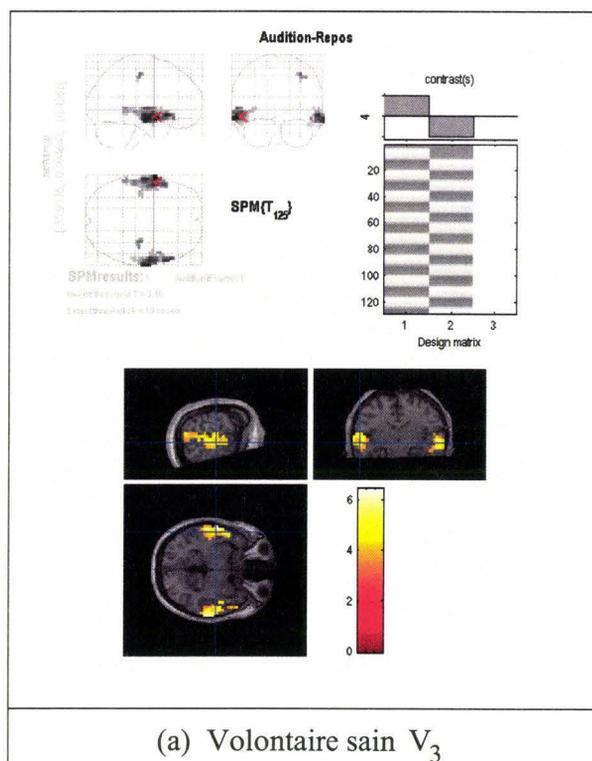


Figure 5.11 : Résultats fournis par SPM pour des stimulations auditives

### **5.4.1.3 Discussion**

A première vue, la localisation des aires activées nous semble correcte en considération des figures 5.2, 5.3 et 5.4. De plus, comme nous l'avons signalé ci avant, les données étudiées étaient mises à notre disposition par des cliniciens qui avaient prescrit ces examens dans le cadre de bilans pré chirurgicaux. Ces données ont donc été traitées par le logiciel SPM et les résultats obtenus étudiés par les cliniciens. Ces résultats se sont avérés plausibles et l'étude concluante. Dans la suite, nous pouvons donc valider nos résultats par simple comparaison visuelle avec ceux obtenus par le logiciel SPM.

### **5.4.2 Méthodes basées sur l'utilisation des tests statistiques**

Nous avons traité les mêmes données par le biais des méthodes basées sur les tests statistiques. Nous avons tout d'abord considéré le cas standard (paragraphe 3.2.1 du chapitre 4) puis nous avons introduit un décalage temporel, égal au multiple de TR le plus proche de 6 secondes, dans les divers calculs (paragraphe 4.2 du chapitre 4).

#### **5.4.2.1 Présentation des résultats**

Le coefficient de corrélation, le coefficient de Spearman et le test de Student nous fournissent tous trois des résultats très semblables alors que les résultats fournis par le Z-Score diffèrent quelque peu. C'est pourquoi, nous avons choisi de présenter séparément les résultats obtenus avec le Z-Score. Comme, pour les traitements SPM, nous avons fixé la taille minimale des clusters à 10 voxels. En ce qui concerne la p-value, nous la considérons égale à 0.025.

5.4.2.1.1. *Stimulations des aires motrices*

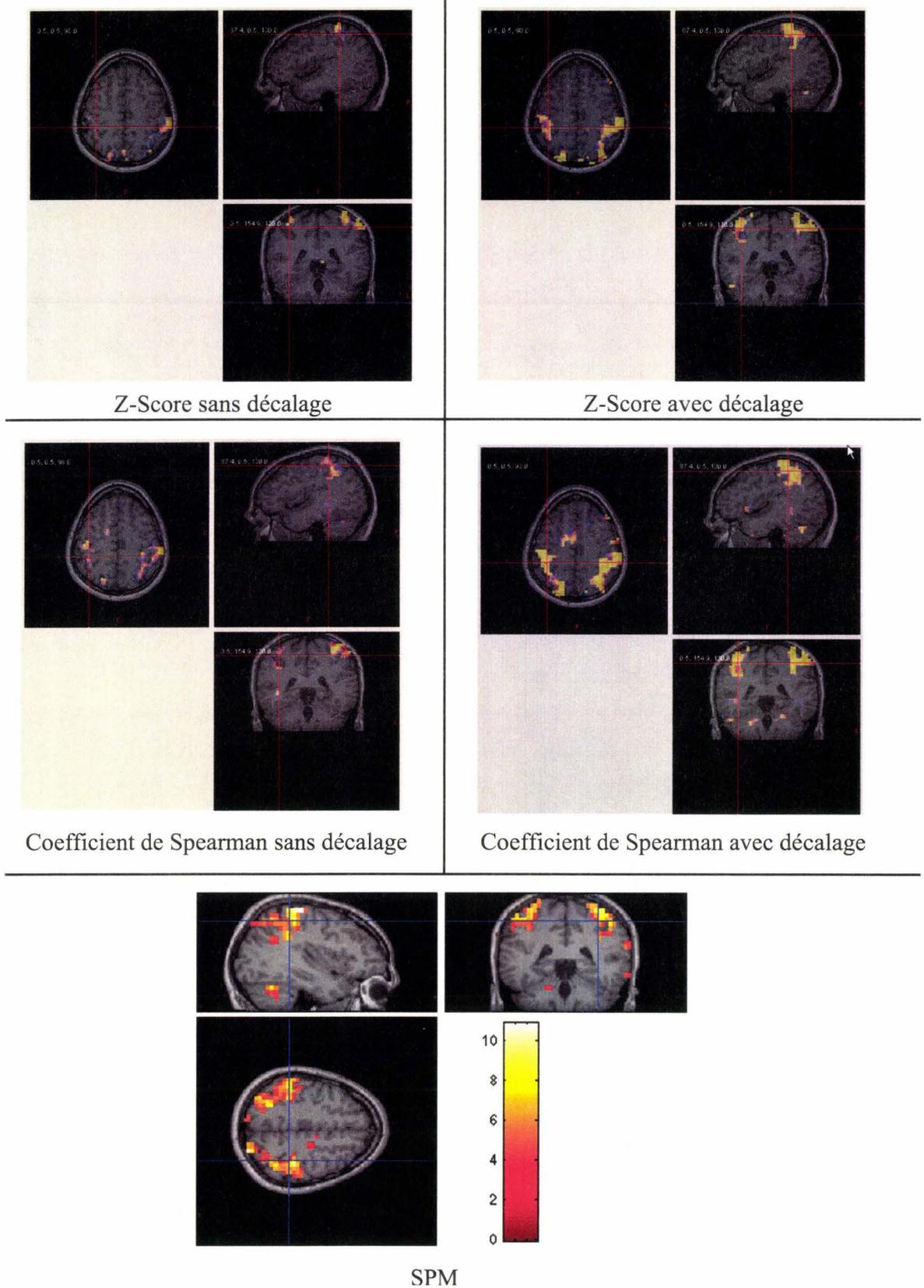


Figure 5.12 : Résultats obtenus pour des stimulations motrices sur le volontaire sain  $V_1$

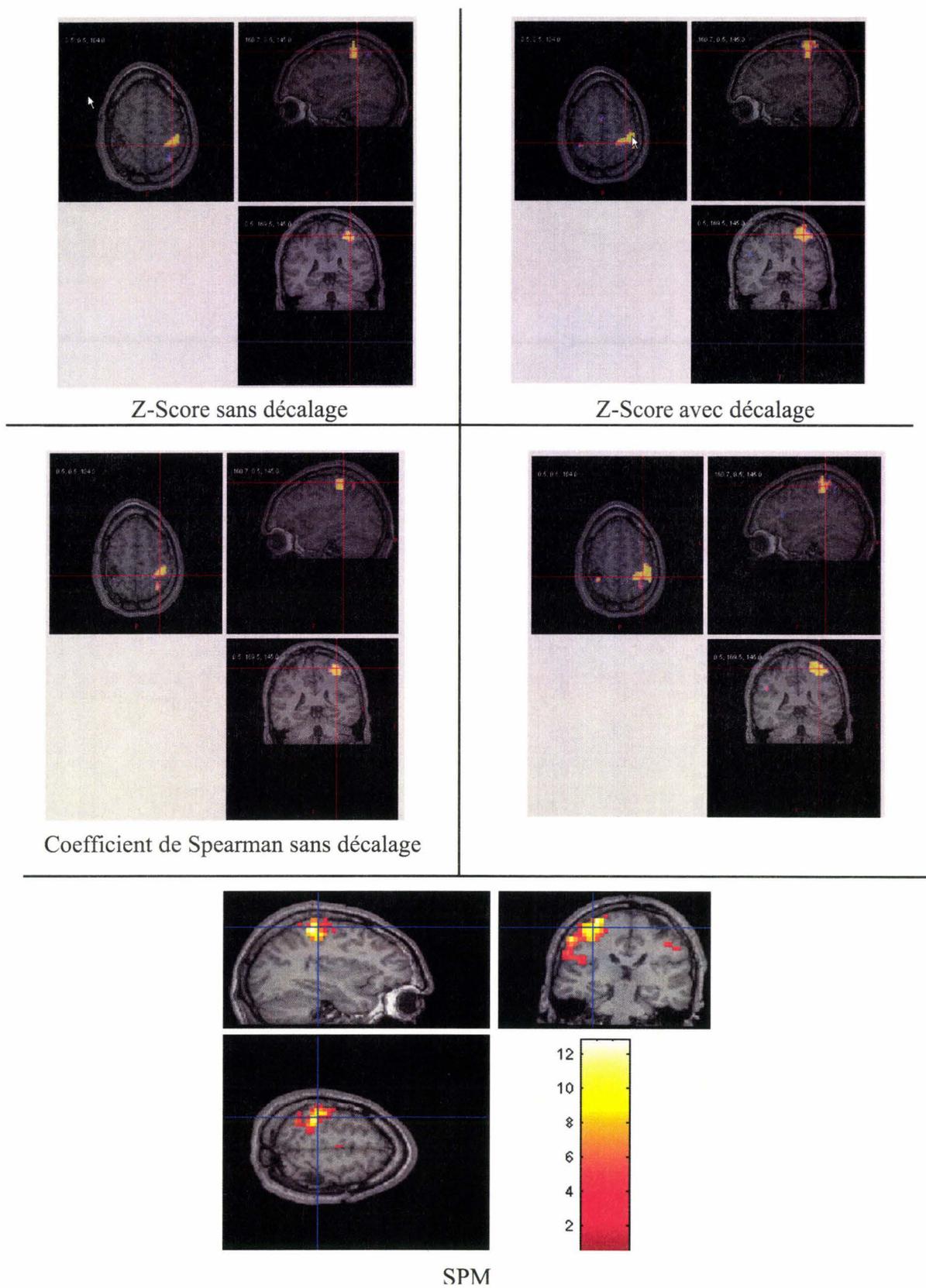


Figure 5. 13 : Résultats obtenus pour des stimulations motrices sur le patient  $P_1$

5.4.2.1.2. *Stimulations des aires du langage*

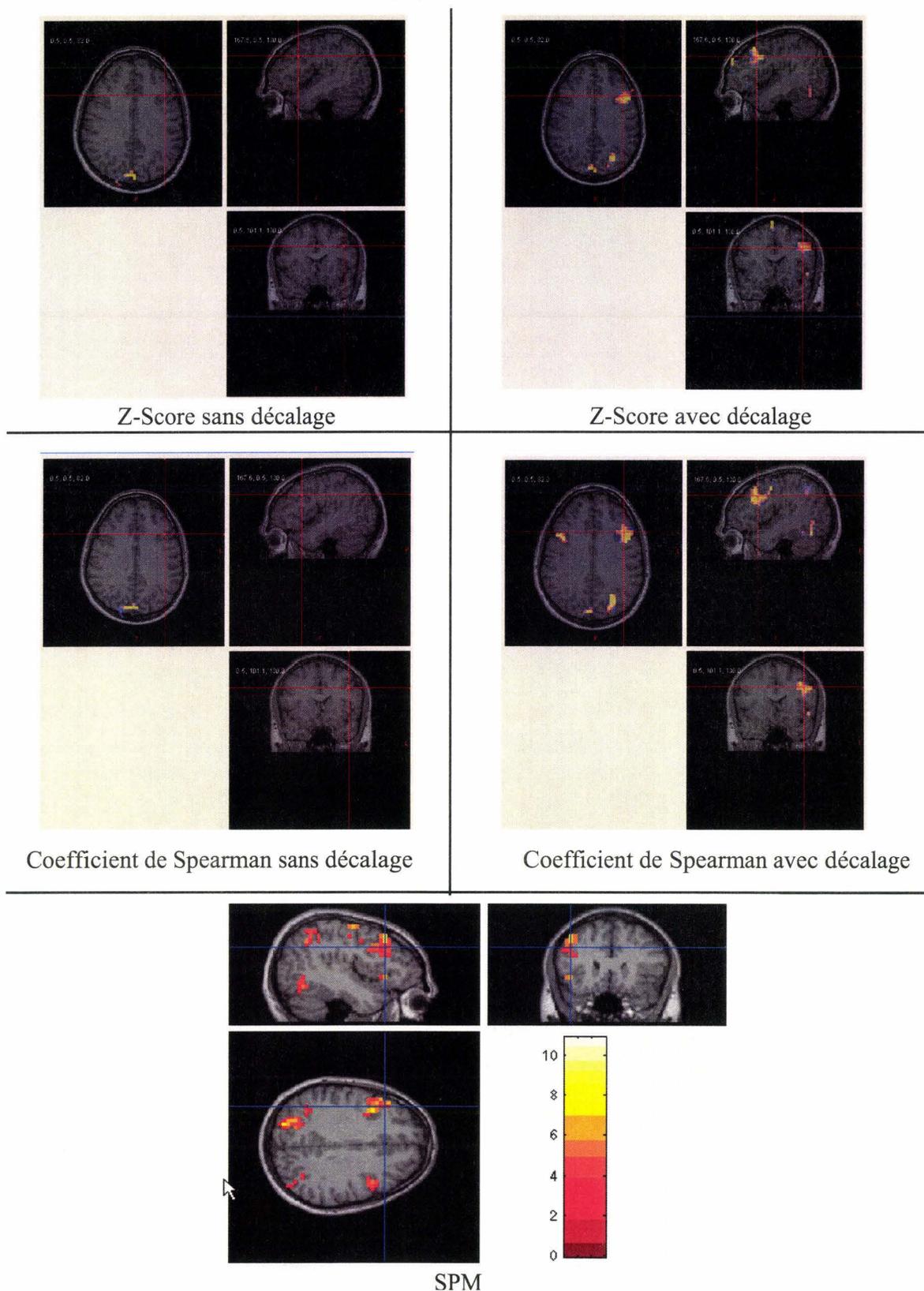


Figure 5. 14 : Résultats obtenus pour des stimulations du langage pour le volontaire sain  $V_2$

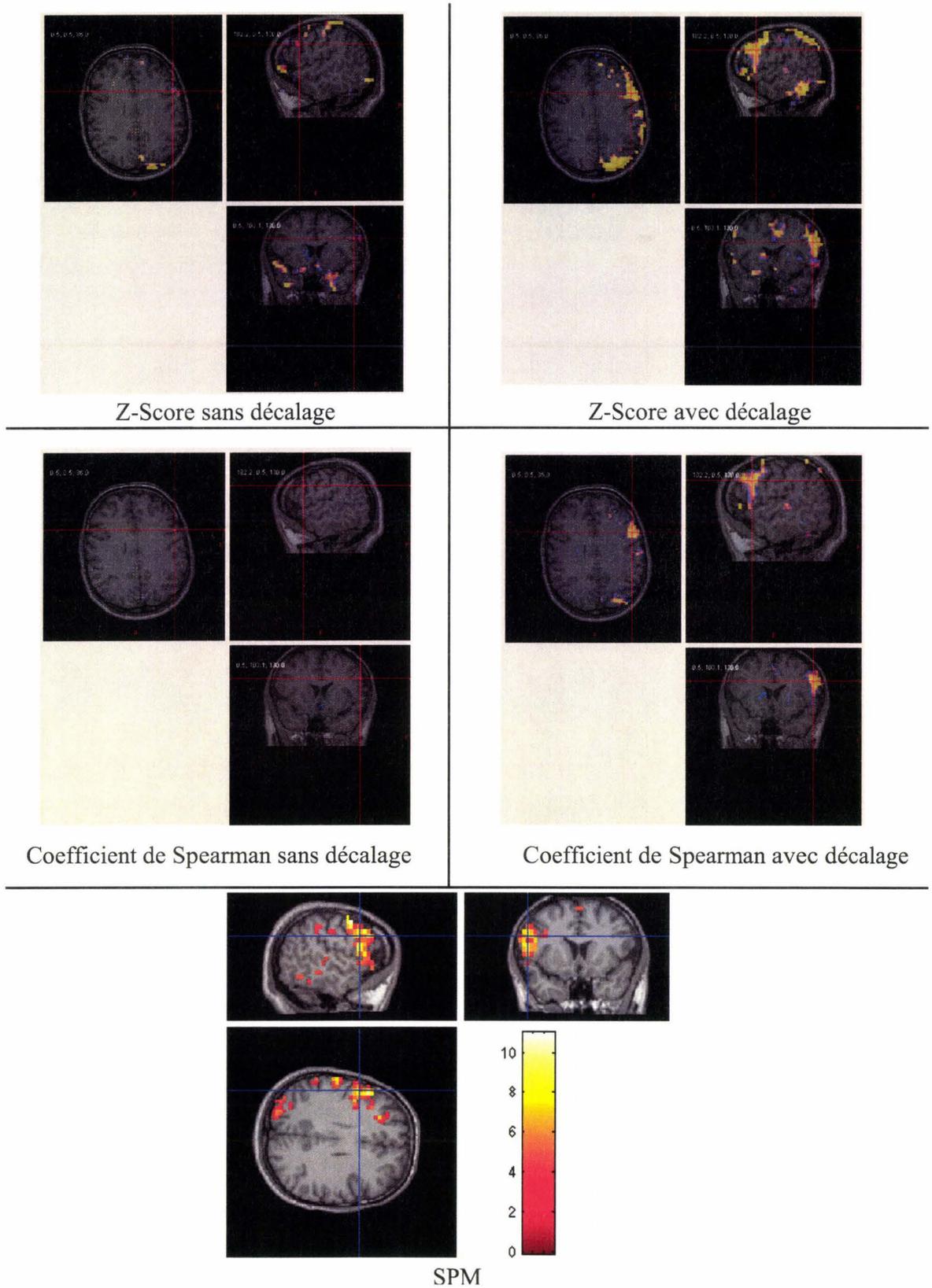


Figure 5.15 : Résultats obtenus pour des stimulations du langage pour le patient P<sub>2</sub>

5.4.2.1.3. *Stimulations des aires auditives*

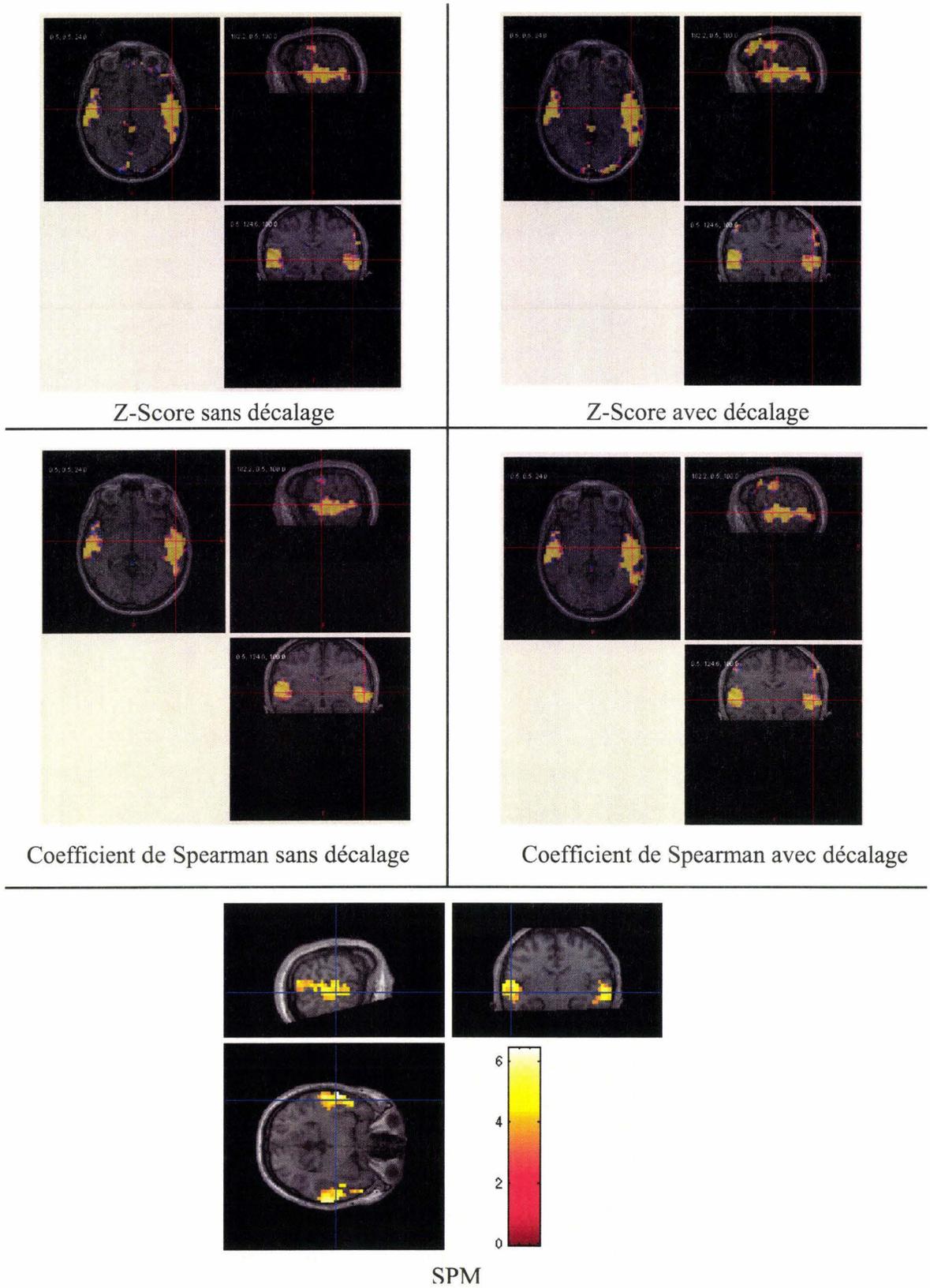


Figure 5. 16 : Résultats obtenus pour des stimulations auditives

**5.4.2.1.4. Tableau de résultats**

Le tableau 5.1 illustre les résultats obtenus pour nos 10 sujets. Un expert a codé la qualité de la détection à l'aide d'une échelle symbolique ordinale { ---, --, -, +, ++, +++ } :

n° sujet	sain/ épileptique	tâche	SPM	Tests statistiques décalés (Rapport de corrélation de Spearman)
1	Sain	Moteur	+	+
2	Sain	Moteur	+	++
3	Patient	Moteur	+++	++
4	Sain	Langage	++	++
5	Patient	Langage	++	++
6	Patient	Langage	+++	+++
7	Patient	Langage	++	+
8	Patient	Langage	++	++
9	Sain	Audition	++	++
10	Sain	Audition	++	+

**Table 5.1 : Résultats obtenus sur nos 10 sujets**

**5.4.2.2 Analyse des résultats**

La comparaison visuelle (figure 5.12 à figure 5.16) des résultats fournis par SPM avec ceux obtenus par les méthodes basées sur les tests statistiques utilisant un décalage semble plutôt convaincante. Les zones et régions apparaissant activées sont, en effet, très proches sinon identiques entre elles quelque soit le paradigme utilisé et le sujet traité. Au contraire, les méthodes dites standard (sans décalage) fournissent des résultats assez éloignés de ceux fournis par SPM sauf dans certains cas, comme nous pouvons le constater avec le volontaire sain V<sub>3</sub> sur la figure 5.16.

Nous pouvons également remarquer que les résultats du Z-Score semblent moins bons que ceux obtenus avec les autres critères. Plusieurs raisons peuvent être évoquées, on peut notamment mettre en avant certains inconvénients du Z-Score [Fadili 1999] notamment le fait que la variance du bruit est estimée sur un volume de différence entre deux volumes de repos ce qui suppose que la condition de repos est la même à tout instant et en tout voxel ce qui n'est pas vrai.

De même, le tableau 5.1, issu de l'analyse des images par un expert, laisse transparaître que les méthodes dites décalées fournissent de bons résultats. Nous avons testé ces méthodes sur

les données mises à notre disposition et issues de 11 sujets différents. Pour 10 de ces sujets, les résultats obtenus confirment l'intérêt de l'introduction du décalage temporel. Cet intérêt réside d'une part dans la meilleure localisation des zones activées et d'autre part dans la grande similitude entre les résultats fournis par SPM et ceux obtenus par les méthodes "décalées". Notons que le tableau 5.1 ne concerne que 10 sujets. En effet, pour le 11<sup>ème</sup> sujet, les résultats obtenus ne se sont pas révélés concluants quelque que soit la méthode utilisée. Ceci est en grande partie expliqué par le fait que le patient avait été sujet à une crise d'épilepsie juste avant l'examen. Le cas n'a donc pas été retenu pour l'analyse.

#### **5.4.2.3 Conclusion et perspectives**

Le décalage temporel introduit dans la réponse et par conséquent dans les différents calculs augmente considérablement la qualité des résultats. Les méthodes dites décalées apparaissent comme une alternative à SPM. Un de leurs plus grands atouts réside dans le fait de leur utilisation aisée en routine clinique. De plus, contrairement à SPM, ces méthodes ne nécessitent aucune spécification avancée telle que le choix d'un modèle de réponse impulsionnelle.

Nous tenons également à rappeler que le choix de la valeur du décalage est imposé par la valeur du TR. Ce décalage ne constitue donc qu'une approximation du décalage réel optimal par valeur entière de TR. Nous pourrions peut-être raisonner dans l'autre sens, autrement dit choisir un décalage puis faire l'acquisition des données en utilisant un TR adapté (sous-multiple du décalage). Des propositions ont d'ailleurs été faites dans ce sens dans le paragraphe 4.5 du chapitre 4.

### **5.4.3 Méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle**

Nous allons maintenant analyser et présenter les divers résultats obtenus par les méthodes cherchant à estimer la réponse impulsionnelle du système cerveau. Ces méthodes ont été décrites dans le paragraphe 4.3.1 du chapitre 4.

#### **5.4.3.1 Présentation des résultats**

Nous avons analysé les mêmes données que précédemment. Nous présentons maintenant les résultats.

#### **Remarque**

Comme nous l'avons mentionné dans le tableau 4.1 du chapitre 4, nos méthodes ne nous permettent pas, actuellement, de réaliser des inférences statistiques. Il en résulte que les tables de couleur (lut) utilisées pour afficher les activations ne sont pas liées à des probabilités, ce qui explique des affichages moins explicites que pour les méthodes précédentes.

Il est également important de noter que le calcul des différentes pseudo inverses introduites au chapitre 4, se fait par le biais de la décomposition en valeurs singulières (SVD) utilisant elle-même un algorithme récursif (Numerical Recipes, <http://www.nrbook.com/a/bookcpdf.html>). Il s'ensuit de possibles problèmes de convergence et par conséquent une éventuelle absence de résultat. Cette absence est alors stipulée par le terme "Divergence".

5.4.3.1.1. *Stimulations des aires motrices*

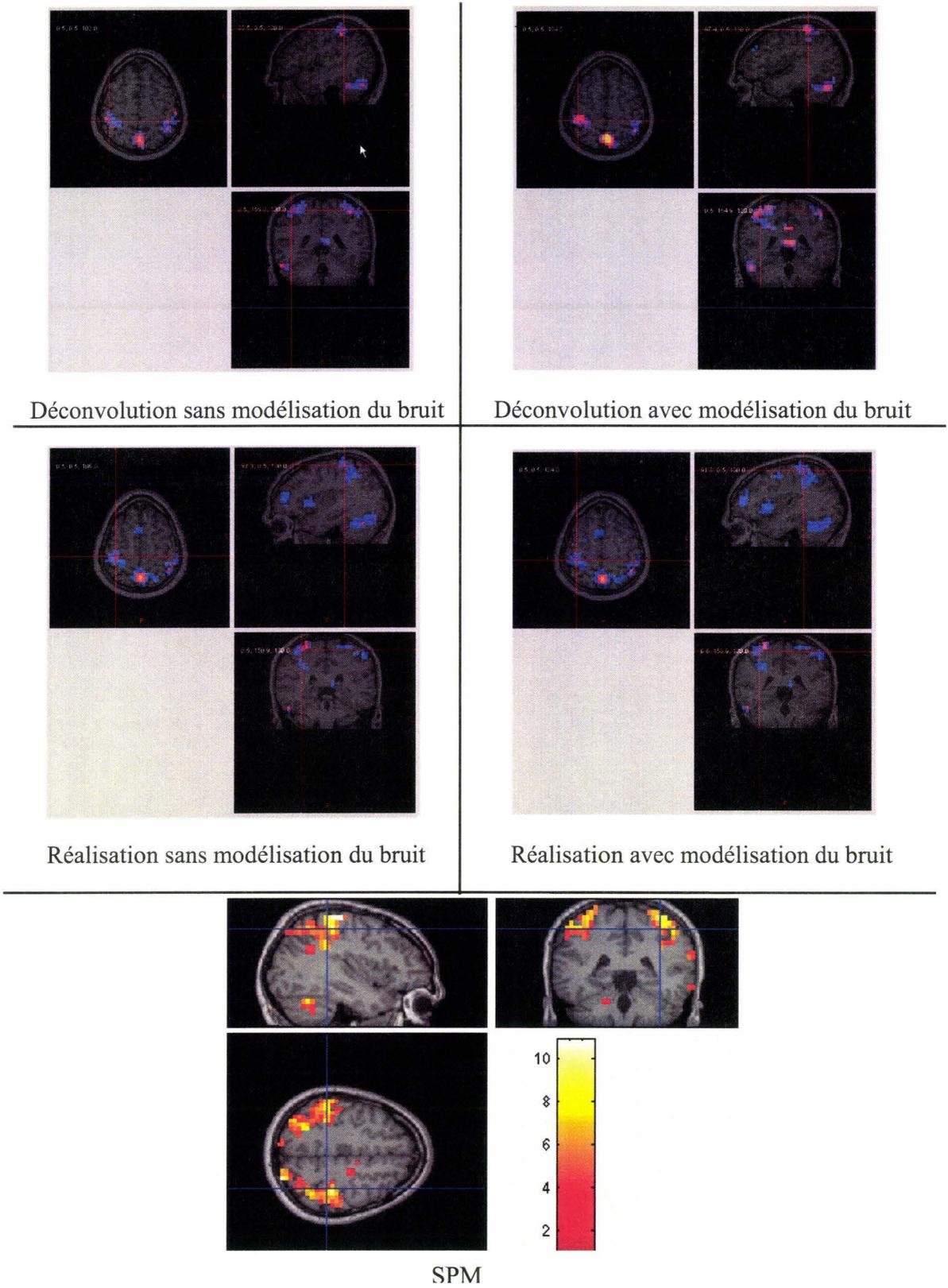


Figure 5. 17 : Résultats obtenus pour des stimulations motrices pour le volontaire sain  $V_1$

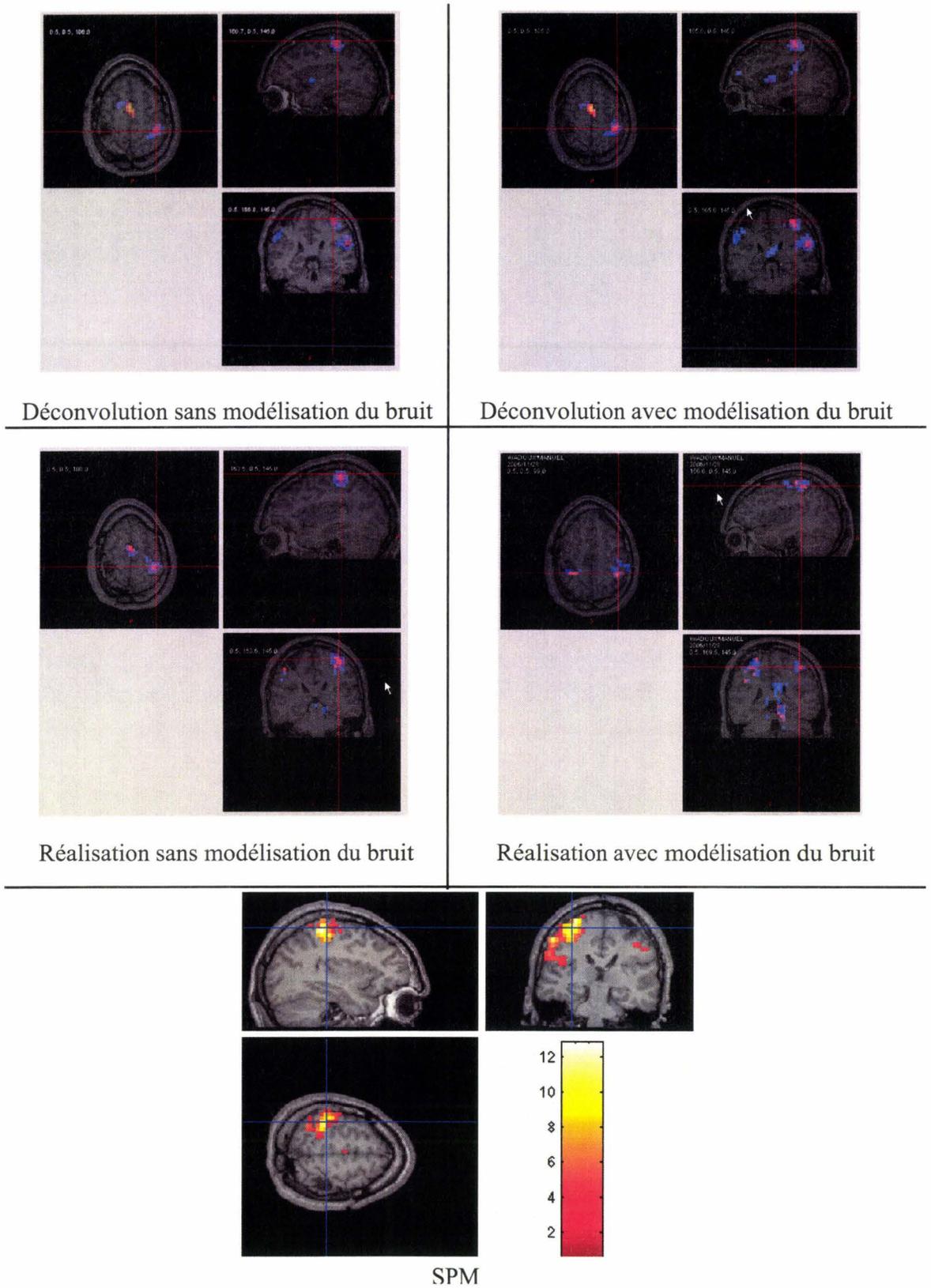


Figure 5.18 : Résultats obtenus pour des stimulations motrices pour le patient  $P_1$

5.4.3.1.2. *Stimulations des aires du langage*

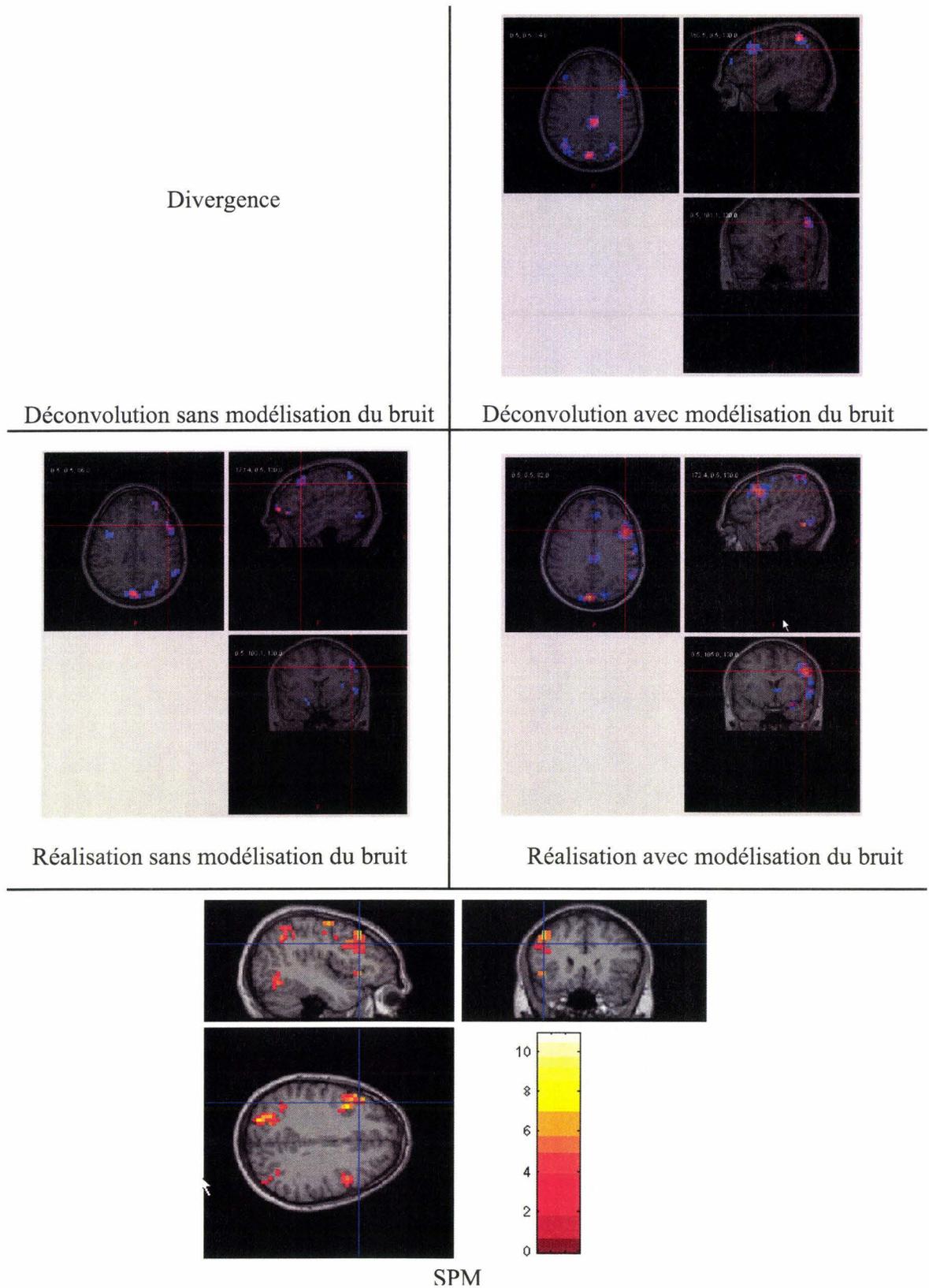


Figure 5. 19 : Résultats obtenus pour des stimulations du langage pour le volontaire sain  $V_2$

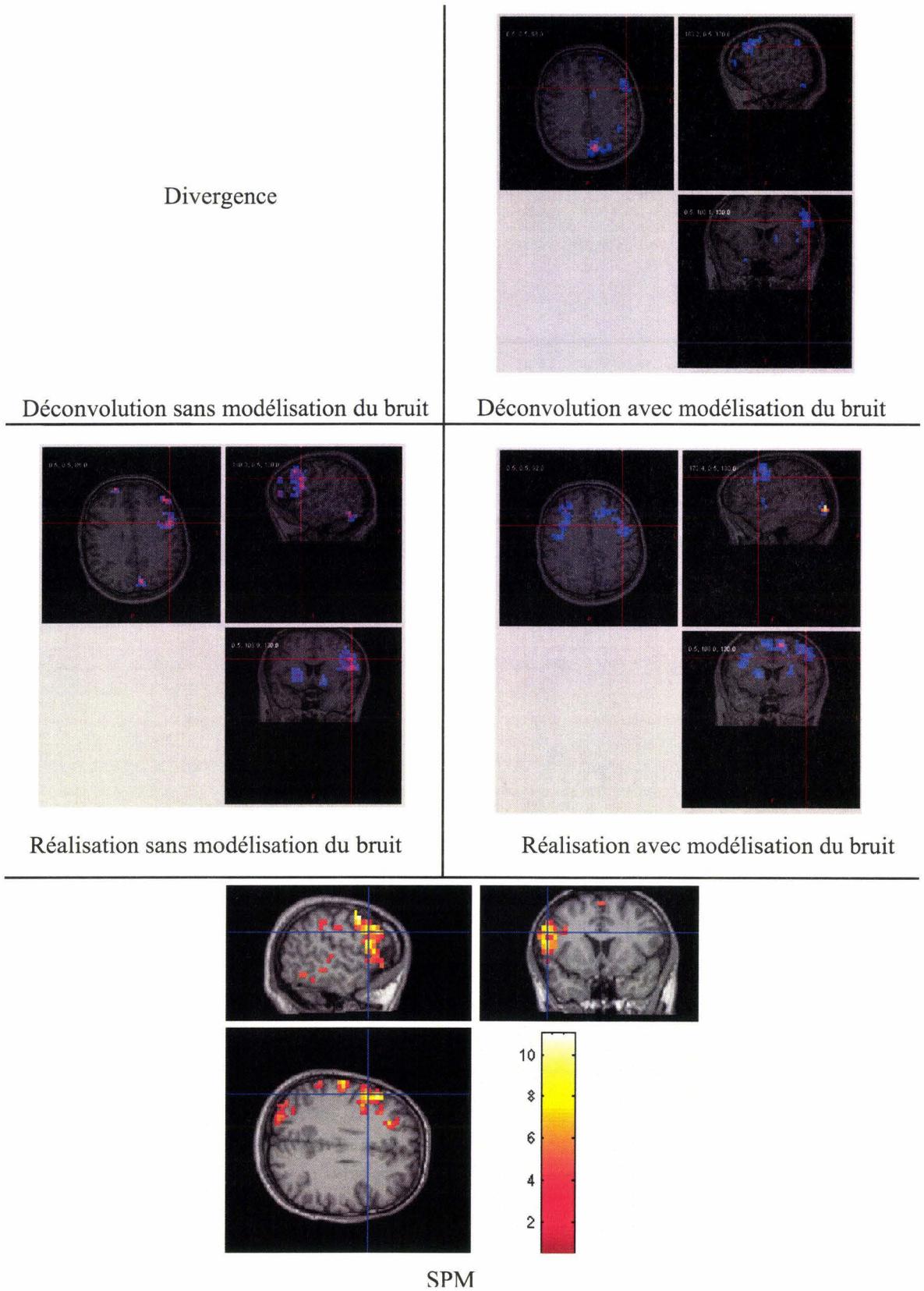


Figure 5. 20 : Résultats obtenus pour des stimulations du langage pour le patient  $P_2$

5.4.3.1.3. *Stimulations des aires auditives*

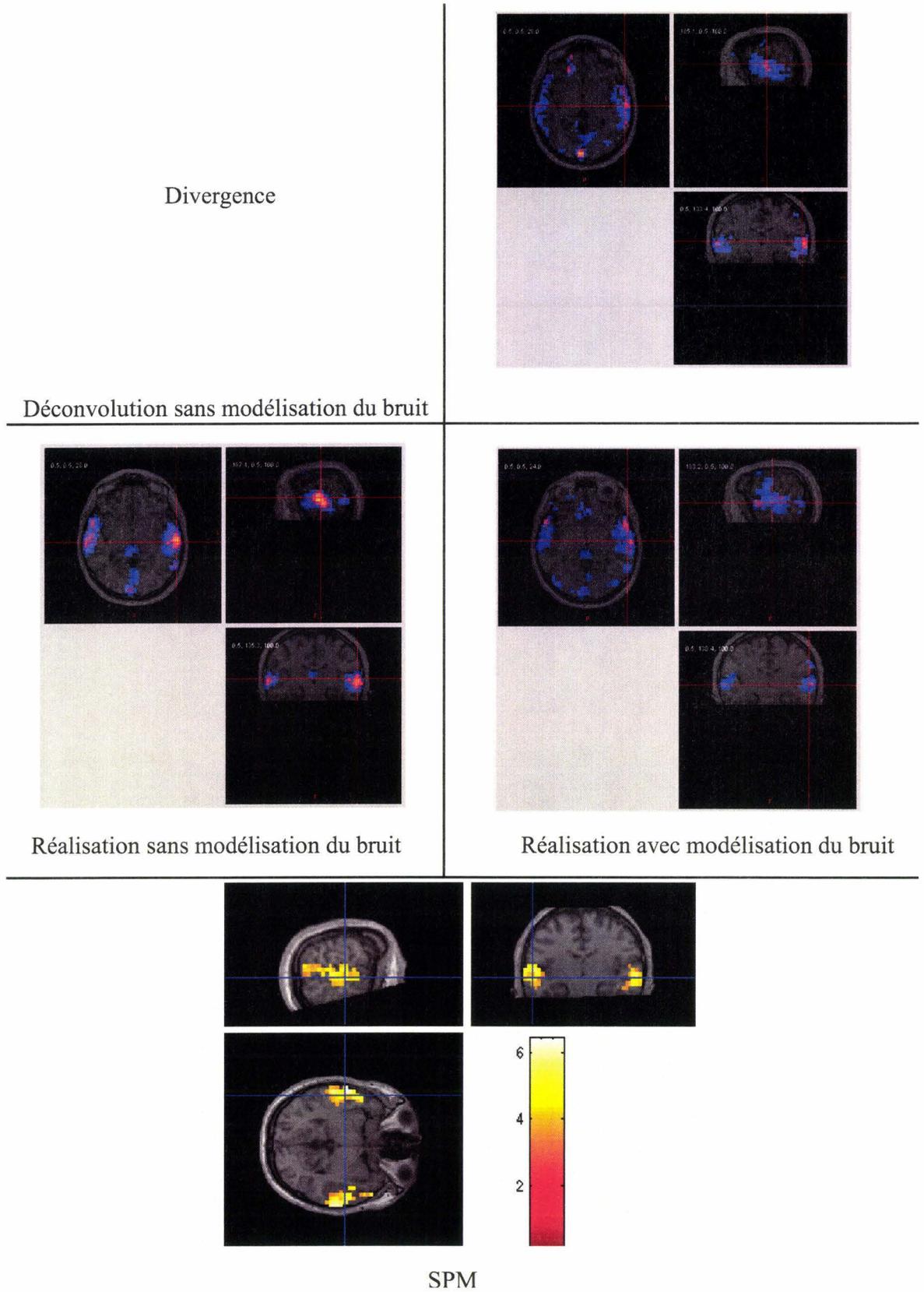


Figure 5. 21 : Résultats obtenus pour des stimulations auditives pour le volontaire sain V<sub>3</sub>

**5.4.3.1.4. Tableau de résultats**

Le tableau 5.2 illustre les résultats obtenus pour nos 10 sujets. Un expert a codé la qualité de la détection à l'aide d'une échelle symbolique ordinale {---, --, -, +, ++, +++} :

n° sujet	sain/ épileptique	tâche	SPM	Estimation HRF Déconvolution Bruit non modélisé	Estimation HRF Déconvolution Bruit modélisé	Estimation HRF Réalisation Bruit non modélisé	Estimation HRF Réalisation Bruit modélisé
1	Sain	Moteur	+	+	++	++	++
2	Sain	Moteur	+	+	+	++	++
3	Patient	Moteur	+++	++	++	+++	+
4	Sain	Langage	++	(1)	++	+	++
5	Patient	Langage	++	(1)	-	+	+
6	Patient	Langage	++	(1)	+	++	-
7	Patient	Langage	++	(1)	+	++	-
8	Patient	Langage	+	(1)	-	+	-
9	Sain	Audition	++	(1)	+	+	-
10	Sain	Audition	++	(1)	+	+++	+

(1) Problème de convergence lors du calcul d'une décomposition en valeurs singulières (SVD) intermédiaire

**Table 5.2 : Résultats obtenus sur nos 10 sujets**

**5.4.3.2 Discussion**

Pour le volontaire V<sub>1</sub>, les résultats fournis par l'ensemble de nos méthodes (figure 5.17) semblent concordés avec ceux obtenus par SPM. Cependant, nous remarquons que les méthodes utilisant la réalisation fournissent des résultats s'approchant davantage de ceux de SPM notamment sur les coupes sagittales. De plus, ces méthodes font apparaître l'aire motrice secondaire que SPM ne détecte pas. Nous pouvons également remarquer que les clusters fournis par nos méthodes sont davantage focalisés sur le sillon central.

En ce qui concerne le patient P<sub>1</sub> (figure 5.18), nous voyons également apparaître cette aire motrice secondaire pour 3 des 4 méthodes envisagées. Seule la méthode de la réalisation avec modélisation du bruit ne détecte pas cette aire, cette méthode ne fournit d'ailleurs pas de résultats très satisfaisants puisque l'on voit apparaître de l'activation au niveau d'une résection. Les résultats apportés par les 3 autres méthodes semblent globalement concluants avec une légère préférence pour la méthode de la réalisation sans modélisation du bruit. Cette méthode propose en effet une localisation assez fine de l'activation.

Nous étudions maintenant les résultats obtenus sur le volontaire V<sub>2</sub> (figure 5.19). La méthode la plus probante pour ce patient est la méthode de la réalisation avec modélisation des bruits physiologiques. En effet, les résultats obtenus par le biais de cette méthode rendent compte de la latéralisation du langage. Nous voyons également apparaître un problème qui va vite

devenir récurrent à la méthode de déconvolution sans modélisation des bruits physiologiques, à savoir la non convergence d'un calcul matriciel (plus précisément un calcul d'une décomposition en valeurs singulières : SVD). Les deux méthodes restantes fournissent des résultats acceptables mais moins "nets".

Les résultats obtenus pour le 4<sup>ème</sup> sujet autrement dit pour le patient P<sub>2</sub>, sont de nouveau les plus probants pour la méthode de la réalisation sans modélisation des bruits physiologiques (figure 5.20). La méthode de la déconvolution avec modélisation des bruits physiologiques nous fournit également des résultats corrects. A l'inverse, la méthode de la réalisation avec modélisation des bruits physiologiques ne nous apporte que des résultats très mitigés puisque d'une part la localisation de l'activation est très approximative et que d'autre part elle ne rend pas compte de la latéralisation du langage. En ce qui concerne la dernière méthode, nous sommes encore une fois confrontés au problème de non convergence de l'algorithme de la SVD (ce qui est logique du fait que le paradigme utilisé est le même que celui de V<sub>2</sub>).

Au risque de nous répéter, les résultats du volontaire V<sub>3</sub> sont les plus convaincants pour la méthode de la réalisation sans modélisation des bruits physiologiques (figure 5.21). Les autres méthodes, à l'exception de la déconvolution sans modélisation des bruits physiologiques, fournissent également des résultats corrects quoique moins nets.

Les principales lignes qui ressortent de ces commentaires et de l'étude du tableau (5.2) sont les suivantes :

- La méthode de la déconvolution sans modélisation des bruits physiologiques n'est pas fiable puisque trop souvent sujette à des problèmes algorithmiques.
- Une méthode peut être concluante pour un patient et un paradigme donnés et ne plus l'être si l'une de ces caractéristiques est modifiée.
- La méthode de la réalisation sans modélisation des bruits physiologiques est généralement la méthode fournissant les résultats les plus concluants.

Ces remarques amènent essentiellement à trois questions :

- Pourquoi la méthode de la réalisation serait meilleure que la déconvolution ?
- En quoi la modélisation des bruits physiologiques porterait-elle préjudice aux méthodes ?
- Quelles peuvent être les origines des variabilités du comportement des méthodes face à un changement de paradigme ou à un changement de sujet ?

#### **5.4.3.2.1. Réalisation ou déconvolution**

Comme nous en avons parlé dans le chapitre 4, la méthode de la réalisation permet de s'affranchir des bruits non corrélés avec l'entrée et en particulier des bruits instrumentaux (paragraphe 4.3.1.7 et équation (4.39)). Cette caractéristique est loin d'être négligeable en regard du nombre de ces bruits présents en IRMf : bruits radio fréquence, bruits électroniques, bruits d'échantillonnage, ...

Ceci pourrait justifié les meilleurs résultats obtenus par la réalisation.

#### 5.4.3.2.2. Modélisation du bruit

Dans ce paragraphe, nous nous sommes attachés à comprendre en quoi la modélisation des bruits pouvait porter préjudice aux méthodes.

Comme nous l'avons précisé au chapitre 4, nous considérons le système comme étant corrompu à la fois par des bruits instrumentaux  $\varepsilon_1$  et par des bruits physiologiques  $v$ . Les bruits  $\varepsilon_1$  ont la particularité d'être des bruits blancs gaussiens de moyenne nulle et de variance inconnue  $\sigma_1^2 > 0$  ce qui n'est évidemment pas le cas pour les bruits  $v$ .

Nous distinguons alors les deux cas introduits au chapitre 4, à savoir modéliser ou non les bruits  $v$ . Dans le cas de la non-modélisation, le terme  $v$  représentant les bruits physiologiques n'est pas davantage explicité et aucune spécification supplémentaire n'est requise.

A l'inverse, dans le cas de la modélisation (paragraphe 4.3.1.4.3.), le terme  $v$  représentant les bruits physiologiques est alors remplacé par une combinaison linéaire d'un ensemble de  $Q$  fonctions sinusoïdales orthonormées. Le but principal étant de modéliser, par le biais de cet ensemble de  $Q$  fonctions, les fluctuations basses fréquences résultant du repliement spectral des bruits physiologiques (paragraphe 2.6.2.2).

Plusieurs raisons peuvent alors être invoquées pour expliquer le préjudice engendré par la modélisation :

- Non respect du théorème de Shannon

Comme nous l'avons déjà signalé, le théorème de Shannon n'est pas vérifié notamment en ce qui concerne la pulsation cardiaque ou la respiration. Nous observons donc des phénomènes de repliement de spectre. Nous avons estimé dans le cadre de cette thèse tout comme l'ont fait d'autres auteurs avant nous ([Ciuciu 2003], [Ciuciu 2003b]), que ce repliement engendrait des fluctuations basses fréquences que nous modélisons par nos  $Q$  fonctions de base.

Une question se pose alors : comment être sûrs que ce repliement provoque véritablement des fluctuations basses fréquences ?

En effet, les fréquences couramment observées pour la pulsation cardiaque se trouvent entre 1 et 1.33 Hz alors que pour la respiration, les fréquences se situent davantage dans l'intervalle 0.2 à 0.25 Hz. Ces intervalles de fréquences étant assez larges en regard de celui des fréquences observables (de 0 à 0.16 Hz pour  $TR=3$  secondes), il en résulte que les fréquences appartenant à ces intervalles ne peuvent pas toutes se replier au niveau des basses fréquences. Selon nous, cette modélisation ne serait donc correcte que chez certains sujets uniquement. Pour illustrer cette remarque, nous avons sur la figure 5.22.a, représenté le signal enregistré en un voxel puis ce même signal augmenté d'une composante sinusoïdale. Cette composante est issue de la somme de deux signaux sinusoïdaux  $S_1$  et  $S_2$  représentant respectivement la pulsation cardiaque et la respiration. Nous avons choisi de prendre une fréquence cardiaque de 1 Hz (soit 60 pulsations/minute) et une fréquence respiratoire de 0.25 Hz (soit 15 respirations/minute). Ces deux signaux ne respectent évidemment pas le théorème de Shannon, il s'ensuit l'observation du phénomène de repliement à 0 Hz pour la fréquence cardiaque et à 0.083333 Hz pour la respiration cardiaque (figure 5.22.b). La fréquence

cardiaque appartient assurément aux basses fréquences, malheureusement il n'en est pas de même pour la fréquence respiratoire.

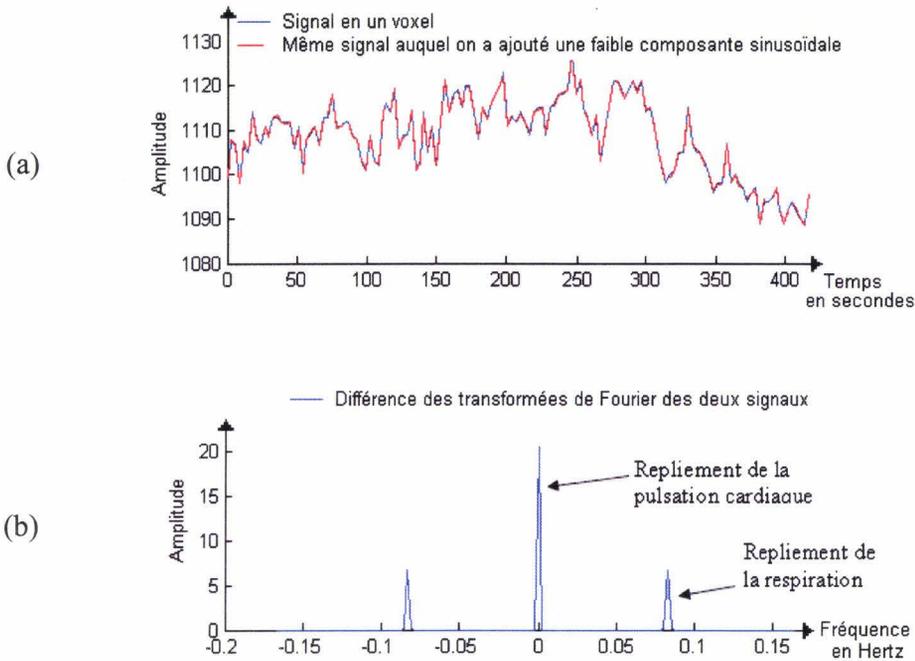


Figure 5.22 : Représentations temporelle et fréquentielle du signal enregistré en un voxel puis de ce même signal augmenté d'une composante sinusoïdale

De plus, nous pouvons discuter sur le choix du nombre  $Q$  qui est, somme toute, assez subjectif. Le paramètre  $Q$  ne doit pas être trop élevé au risque d'englober l'ensemble des fréquences du signal mais ne doit pas être non plus trop faible afin de démontrer son utilité.

- Considération du bruit sonore

Nous avons noté à la fin du paragraphe 4.3.3.3.1, la présence parmi les bruits instrumentaux du bruit sonore résultant de la commutation des gradients. Nous avons alors discuté d'une possible corrélation entre ce bruit et le paradigme et nous avons finalement choisi d'incorporer ce bruit dans le terme  $v$  représentant les bruits physiologiques. La question qui se présente concerne la possibilité de la prise en compte de ce bruit sonore par nos  $Q$  fonctions de base.

Deux raisons viennent d'être avancées pour expliquer le fait que la modélisation peut engendrer les problèmes sus mentionnés.

#### 5.4.3.2.3. Origines des variabilités du comportement des méthodes face à un changement de paradigme ou à un changement de sujet

- Utilisation de paradigmes par blocs

Une des raisons peut être liée à l'utilisation de paradigmes par blocs. En effet, comme nous l'avons indiqué plus haut, le nombre d'états du système accessibles par les paradigmes par blocs est beaucoup moins important que celui fourni par les paradigmes événementiels. En ce sens, les données issues de paradigmes par blocs sont pauvres. Cette pauvreté est peut-être trop marquée pour permettre une bonne identification du système. Afin de vérifier cette thèse, il faudrait des données cliniques acquises pendant la réalisation d'un paradigme événementiel, données non disponibles dans notre environnement médical.

- Remise en cause de l'hypothèse sur la consommation minimale en énergie

Un autre élément pouvant expliquer les variabilités est, tout simplement, la remise en cause de l'hypothèse portant sur la consommation minimale en énergie. En effet, nos méthodes partent toutes du principe que cette hypothèse est vérifiée, il s'ensuit que si cela n'est pas le cas, le fondement de nos méthodes risque donc d'être remis en cause.

- Remise en cause de la fonctionnelle utilisée pour détecter les voxels activés

La fonctionnelle que nous utilisons pour déterminer les voxels activés (paragraphe 4.3.1.6) n'est peut-être pas adaptée. En effet, il ne s'agit comme nous l'avons précisé au chapitre 4 que d'une première approche. Nous pouvons donc envisager de définir d'autres fonctionnelles qui nous permettraient, en plus, de réaliser des inférences statistiques.

#### 5.4.3.2.4. Perspectives

- Introduction d'un décalage temporel

Une des possibilités qui s'offre à nous, est l'introduction d'un décalage temporel comme celui présenté dans les méthodes décrites au paragraphe 3.2.1. Nous avons d'ailleurs programmé ces méthodes "décalées" et nous débutons la phase de tests. Cependant, il est important de signaler que l'introduction de ce décalage n'est pas sans conséquence dans le cadre des méthodes présentées ici contrairement au cas des méthodes basées sur les tests statistiques.

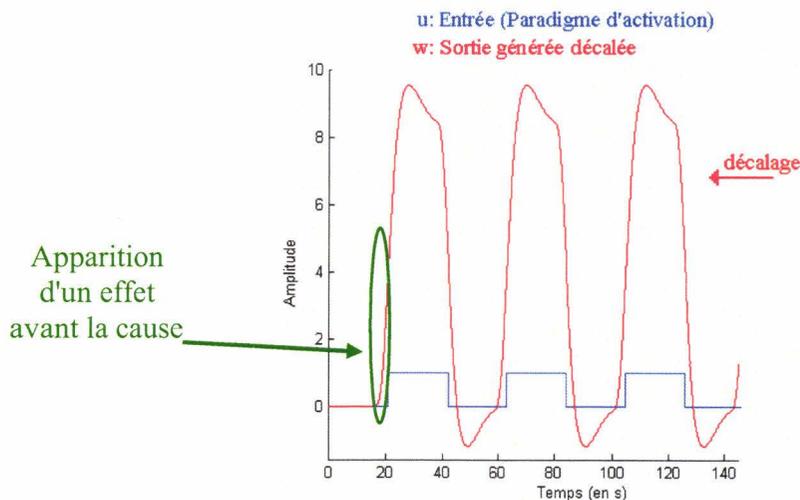
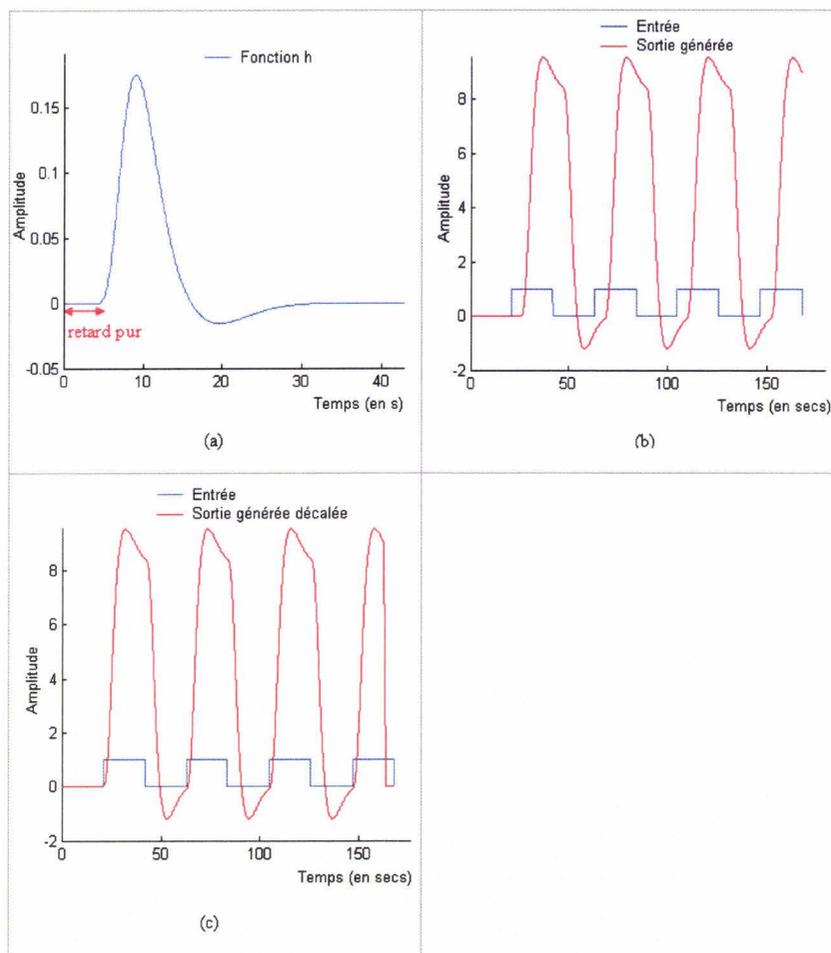


Figure 5. 23 : Effet du décalage sur le principe de causalité (figure 4.3 du chapitre 4)

En effet, les méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle décrivent le système cerveau à l'aide de l'équation de convolution (4.7) du chapitre 4. Or cette équation est basée sur le principe de causalité qui, nous le rappelons, consiste à affirmer qu'il ne peut pas y avoir d'effet avant la cause. Or le décalage temporel que nous insérons, peut remettre en cause ce principe (figure 5.23). Sur la figure 5.23, nous avons représenté l'impact du décalage lorsque la réponse impulsionnelle est celle proposée par Friston [Friston 1998]. Avec une telle réponse impulsionnelle, la causalité n'est évidemment plus vérifiée. Si nous supposons maintenant que le système cerveau admet un retard pur de la réponse et non plus un retard du maximum de cette réponse alors le décalage ne remet pas en cause la causalité (figure 5.24).



**Figure 5.24 : Effet du décalage lorsque la réponse impulsionnelle présente un retard pur.**

**(a) : Représentation de la réponse impulsionnelle présentant un retard pur. (b) Sortie générée à partir de cette réponse et d'un paradigme par blocs. (c) Même sortie décalée dans le temps.**

- Tester les méthodes sur des examens cliniques réalisés avec des paradigmes événementiels

Comme nous l'avons signalé ci-dessus, nos méthodes peuvent se montrer peu efficaces lorsque le paradigme utilisé est un paradigme en blocs et ce à cause de la pauvreté des données acquises. Un des objectifs à atteindre est de pouvoir tester les méthodes sur des

données issues d'examens réalisées avec des paradigmes événementiels.

- Discuter et étudier les perspectives proposées dans le paragraphe (4.5) du chapitre 4.

## 5.4.4 Méthode de minimisation de la variance

### 5.4.4.1 Problèmes rencontrés

Nous avons implémenté cette méthode en ne considérant, comme nous l'avons signalé dans le paragraphe 4.3.2.4 du chapitre 4, qu'une seule fenêtre temporelle couvrant la totalité des observations.

Notre but étant essentiellement de déterminer les zones activées, le système que l'on souhaite identifier est bien évidemment le cerveau. Malheureusement, comme nous l'avons souligné dans le paragraphe 4.3.2.3.1 du chapitre 4, l'identification du système constitué des  $p$  voxels du volume fonctionnel cérébral est impossible. Nous avons alors opté pour la solution proposée dans ledit paragraphe, à savoir l'utilisation de l'analyse en composantes principales.

Nous avons donc commencé par réaliser une analyse en composantes principales de l'ensemble formé par les  $p$  voxels du volume cérébral. Le système que nous tentons d'identifier devient alors le système composé par l'ensemble de ces composantes. Nous utilisons ensuite la méthode de minimisation de la variance afin d'identifier ledit système.

Nous obtenons alors les matrices  $A, B$  et  $F$ . A partir de ces matrices, nous générons alors le décours temporel du système linéaire  $\Sigma'$ .

Malheureusement, quelque soit le patient et le sujet, les résultats obtenus sont instables (figure 5.25).

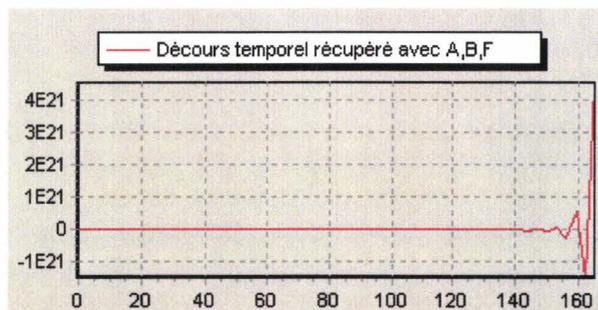


Figure 5.25 : Divergence de la méthode

Nous sommes donc dans l'incapacité de réaliser des cartes d'activation. Ceci est, selon nous, dû à la restriction du nombre de fenêtres utilisées, limité à 1 dans notre cas.

### 5.4.4.2 Perspectives

Une démarche intéressante et que nous envisageons de mettre en place consiste à utiliser plusieurs fenêtres et à effectuer une analyse des résultats afin de vérifier s'il n'existe pas de paramètres  $m$  et  $k$  optimaux. L'utilisation de plusieurs fenêtres devrait notamment permettre

d'améliorer à la fois la résistance de la méthode aux bruits et l'efficacité du suivi.

### 5.4.5 Réduction de données

Nous supposons que l'ACP a été effectuée et que nous avons les composantes principales à notre disposition.

#### 5.4.5.1 Les différentes méthodes de détection de l'activation

Nous reprenons les méthodes de détection qui ont été présentées au paragraphe 4.4 du chapitre 4 et dont les résultats ont été présentés ci avant (paragraphe 5.4.3).

##### 5.4.5.1.1. Par identification

Nous identifions d'abord le système composé par les composantes principales en utilisant les méthodes basées sur l'estimation de la réponse impulsionnelle. Une fois cette étape réalisée, nous appliquons ce qui a été énoncé au paragraphe 4.4.2.4.1 du chapitre 4, nous récupérons alors les réponses impulsionnelles de chacun des voxels. Enfin, la détection des zones activées s'effectue par la méthode présentée au paragraphe 4.3.1.6.

Nous n'utilisons pas la méthode de minimisation de la variance car celle-ci a montré de nombreux problème de convergence (paragraphe 5.4.4.1).

##### 5.4.5.1.1.1. Présentation des résultats

Nous n'avons retenu que la méthode de la réalisation sans modélisation des bruits, cette méthode s'étant avérée être la plus efficace (paragraphe 5.4.3.2).

##### a. Stimulations motrices

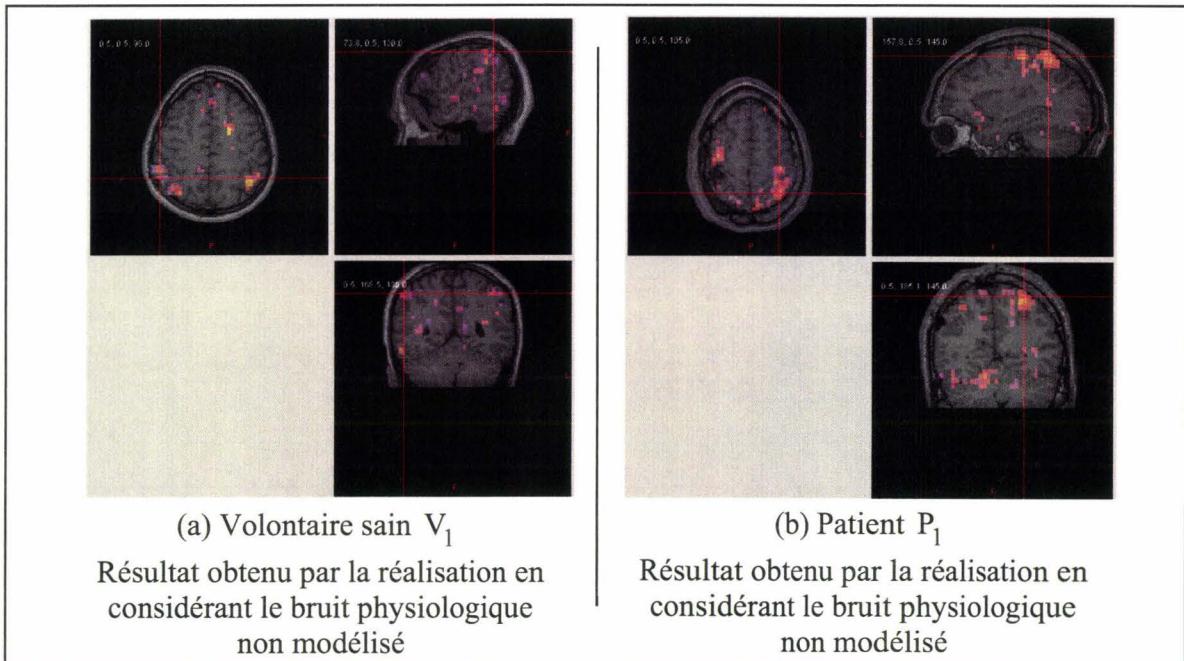


Figure 5. 26 : Résultats obtenus pour des stimulations motrices

*b. Stimulations des aires du langage*

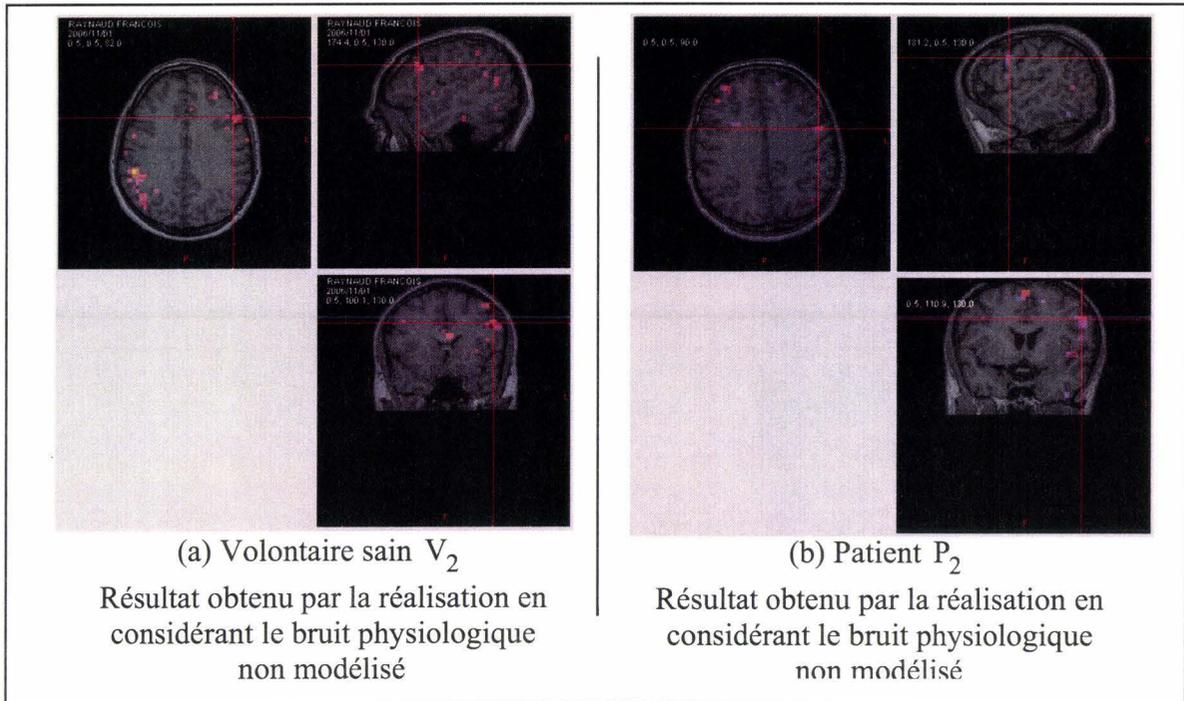


Figure 5. 27 : Résultats obtenus pour des stimulations du langage



*c. Stimulations des aires auditives*

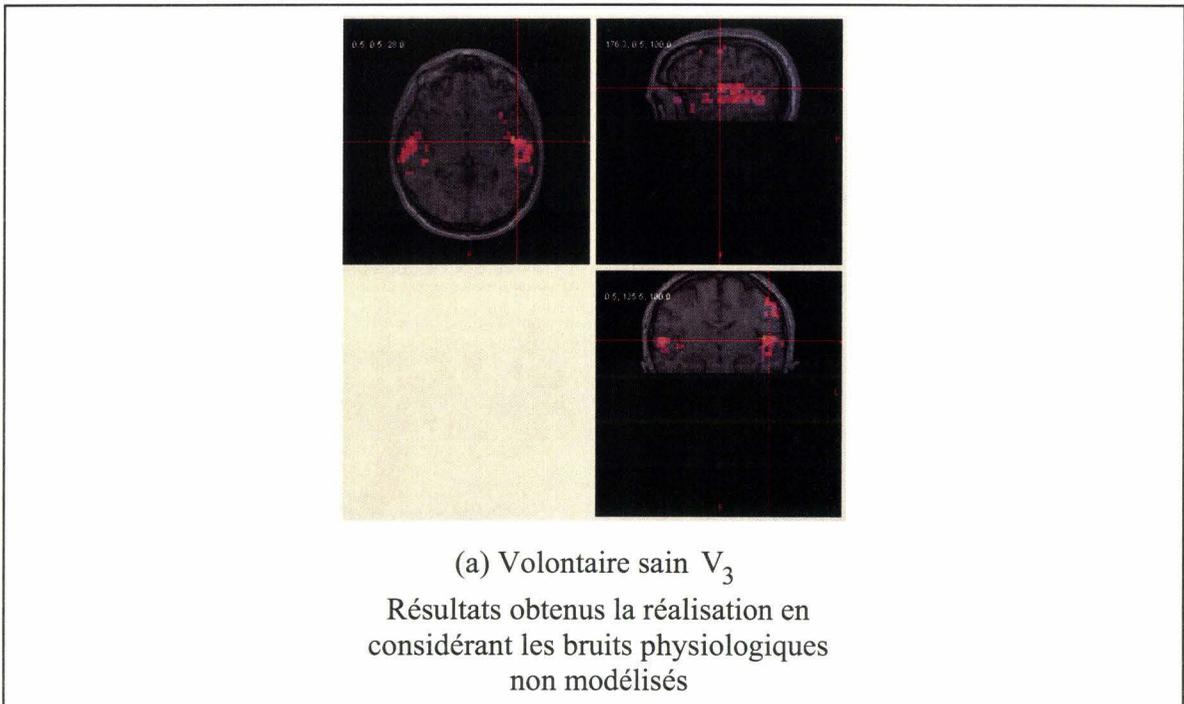


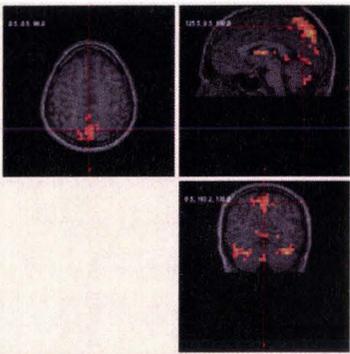
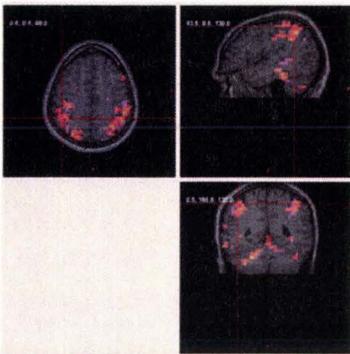
Figure 5. 28 : Résultats obtenus pour des stimulations auditives

**5.4.5.1.2. Par la méthode basée sur le calcul du critère  $R_{j,i}$**

**5.4.5.1.2.1. Présentation des résultats**

Nous rappelons que les résultats présentés correspondent au volume propre présentant la plus forte corrélation entre son évolution temporelle et le paradigme (paragraphe 4.4.2.4.2).

**a. Stimulations motrices**

	Sans décalage	Avec décalage
Carte obtenue (On se place sur la principale région activée qui a été détectée par SPM)		
N° de la composante	2	3
% de la variance expliquée	9,2	8,4
Rapport de corrélation entre la composante et le paradigme	0,4452	0,6497

**Figure 5. 29 : Résultats obtenus pour le volontaire sain  $V_1$**

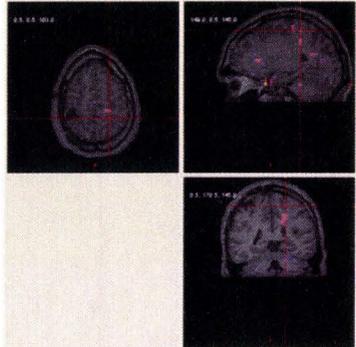
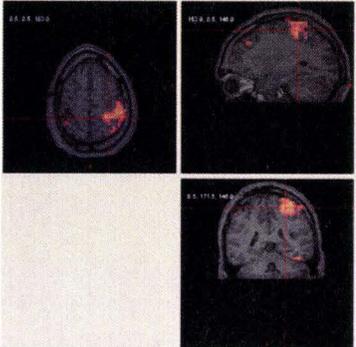
	Sans décalage	Avec décalage
Carte obtenue (On se place sur la principale région activée qui a été détectée par SPM)		
N° de la composante	21	4
% de la variance expliquée	1,1	5,65
Rapport de corrélation entre la composante et le paradigme	0,3860	0,5184

Figure 5. 30 : Résultats obtenus pour le patient P<sub>1</sub>

*b. Stimulations des aires du langage*

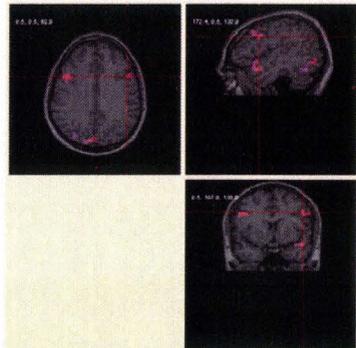
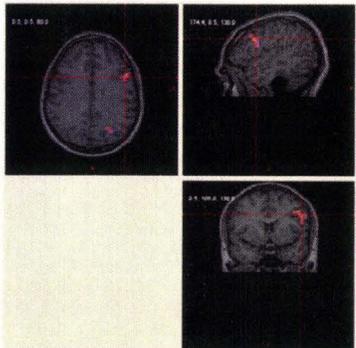
	Sans décalage	Avec décalage
Carte obtenue (On se place sur la principale région activée qui a été détectée par SPM)		
N° de la composante	6	7
% de la variance expliquée	3,1	2,35
Rapport de corrélation entre la composante et le paradigme	0,3173	0,6321

Figure 5. 31 : Résultats obtenus pour le patient V<sub>2</sub>

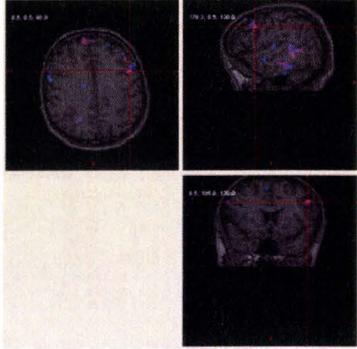
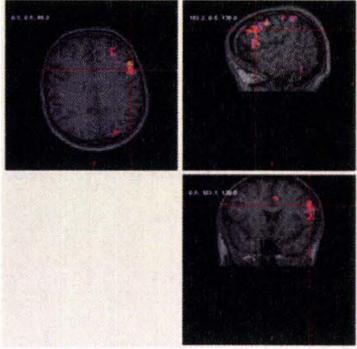
	Sans décalage	Avec décalage
Carte obtenue (On se place sur la principale région activée qui a été détectée par SPM)		
N° de la composante	36	7
% de la variance expliquée	0,34	2,92
Rapport de corrélation entre la composante et le paradigme	0,3383	0,6262

Figure 5. 32 : Résultats obtenus pour le patient P2

*c. Stimulations des aires auditives*

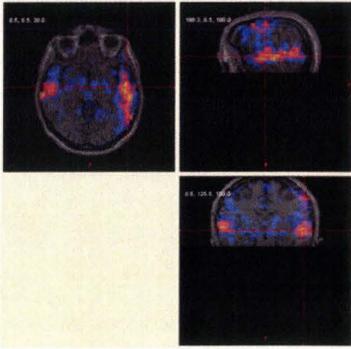
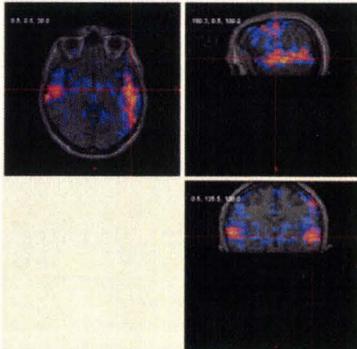
	Sans décalage	Avec décalage
Carte obtenue (On se place sur la principale région activée qui a été détectée par SPM)		
N° de la composante	8	8
% de la variance expliquée	1,9	1,9
Rapport de corrélation entre la composante et le paradigme	0,3430	0,6171

Figure 5. 33 : Résultats obtenus pour le patient V<sub>3</sub>

#### 5.4.5.1.2.2. *Analyse des résultats*

La comparaison visuelle entre les résultats fournis par SPM et ceux obtenus par le calcul du critère  $R_{j,i}$  utilisant un décalage semble plutôt probante. En effet, les zones et régions activées sont très proches entre elles quelque soit le paradigme utilisé et le sujet traité.

Quant aux résultats obtenus par le calcul du critère  $R_{j,i}$  n'utilisant pas de décalage, ils semblent également proches de ceux fournis par SPM.

Néanmoins, la détection et la localisation des zones activées paraissent meilleures lors de l'utilisation d'un décalage.

#### 5.4.5.2 Conclusion et perspectives

Le décalage temporel introduit augmente la qualité des résultats. Tout comme pour les méthodes basées sur les tests statistiques, nous rappelons que le choix de la valeur du décalage est imposé par la valeur du TR. Il pourrait être intéressant de choisir la valeur du décalage puis faire l'acquisition des données en utilisant un TR adapté (multiple du décalage). Ceci pourrait nous permettre, entre autres, de trouver le décalage optimal.

## 5.5 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté les résultats obtenus par le biais de nos méthodes. Il en ressort que :

- Les méthodes basées sur les tests statistiques et utilisant un décalage sont d'une manière générale concluantes. Le décalage temporel introduit dans le calcul des critères statistiques améliore les résultats obtenus. Ces méthodes dites décalées apportent donc une alternative à SPM. Leur principale avantage est qu'elles sont très facilement utilisables en routine clinique comme l'est déjà le Z-Score.
- Les méthodes tentant d'estimer la réponse impulsionnelle fournissent quelques résultats assez probants. Nous avons proposé diverses perspectives de recherche qui mériteraient d'être explorées.
- Les méthodes tentant d'approximer le système cerveau par un processus AR(1) par morceaux ne fournissent actuellement pas de résultats. Nous supposons que ceci résulte de l'utilisation d'une seule et unique fenêtre temporelle. Nous envisageons de généraliser la méthode à un nombre  $k$  de fenêtres.
- Les méthodes basées sur l'ACP et réalisant la cartographie du critère  $R_{j,i}$  décalé, paraissent correctes.

# Conclusion Générale

L'objectif principal du travail présenté dans ce mémoire était la recherche de méthodes basées sur la théorie des systèmes et permettant de modéliser le système cerveau sans avoir à injecter d'informations *a priori*. Il s'agissait d'un travail très prospectif d'analyse et de caractérisation des séries spatio-temporelles acquises lors d'un examen d'IRM fonctionnelle.

- Dans le chapitre 1, nous avons présenté diverses modalités d'imagerie fonctionnelle cérébrale permettant l'observation directe ou indirecte des modifications du signal neurophysiologique engendrées par une certaine stimulation. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'IRM fonctionnelle par effet BOLD, qui est de nos jours à la base de la plupart des travaux en IRMf. Les phénomènes biophysiques à l'origine de l'effet BOLD ont été présentés, afin de prouver l'absolue nécessité d'utiliser une séquence en écho de gradient ou en écho de spin. Nous avons alors introduit la séquence EPI prédominante en IRMf tout en spécifiant ses diverses caractéristiques. La fin de ce chapitre réalise une synthèse des différentes étapes nécessaires à la réalisation d'un examen d'IRMf.
- Dans le chapitre 2, nous avons présenté les différents prétraitements nécessaires pour l'exploitation des données par les diverses méthodes. Nous avons en effet montré que les informations collectées pendant la réalisation d'un examen d'IRMf présentent de nombreux défauts les rendant impropres à de futures analyses. Nous avons proposé des solutions afin de corriger ces défauts. Parmi celles-ci, nous avons exposé la nécessité d'une correction du retard à l'acquisition ainsi que l'utilité de l'application du recalage. Afin de restreindre l'espace de travail et par conséquent la durée des calculs, nous avons choisi de réaliser la segmentation du cerveau. La méthode de segmentation que nous avons développée et mise en place, combine des opérations morphologiques, des seuillages, des classifications. Elle présente l'intérêt majeur d'être totalement automatique. Nous avons également souligné dans ce chapitre l'importance de l'ordre dans lequel sont effectués ces prétraitements.
- Dans le chapitre 3, nous avons synthétisé de manière non exhaustive les diverses stratégies d'analyse des signaux d'IRMf décrites dans la littérature. Nous avons présenté quelques méthodes basées sur des tests statistiques. Nous avons également étudié le modèle linéaire généralisé ainsi que les méthodes tentant d'estimer la réponse hémodynamique (ou réponse impulsionnelle). Nous avons exposé comment ces méthodes requièrent de nombreuses informations *a priori*, notamment en ce qui concerne la forme la forme de la réponse hémodynamique.
- Le chapitre 4 est le noyau de ce mémoire puisqu'il regroupe l'essentiel de notre

contribution. Celle-ci s'oriente dans deux directions. La première consiste simplement en l'amélioration de méthodes existantes (méthodes basées sur les tests statistiques et Analyse en Composantes Principales). La seconde vise à définir de nouvelles approches de traitement des données d'IRM fonctionnelle sans avoir recours à des informations *a priori*.

- Dans le dernier chapitre, nous avons confronté nos méthodes à des données réelles, issues d'examens réalisés à la fois sur des volontaires sains et des patients qui bénéficiaient de cet examen dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical d'une épilepsie. Les méthodes préexistantes que nous avons modifiées et améliorées s'avèrent très intéressantes puisqu'elles détectent des régions activées similaires à celles obtenues par SPM. En ce qui concerne les nouvelles méthodes que nous avons mises en place, les résultats obtenus sont plus mitigés. Mais l'obtention de certains résultats encourageants nous a amené à proposer différentes pistes d'amélioration. Nous pensons que l'objectif très (trop ?) ambitieux de notre recherche, même s'il n'a pas été totalement atteint, reste un sujet d'étude intéressant pour les années à venir.

# Bibliographie

**[Aguirre 1998a]**

Aguirre G.K., Zarahn E., and D'Esposito M. The variability of human BOLD hemodynamics responses. *NeuroImage* 8, 360-369. 1998.

**[Aguirre 1998b]**

Aguirre G.K., Zarahn E., and D'Esposito M. A critique of the use of the Kolmogorov-Smirnov (KS) statistic for the analysis of BOLD fMRI data. *Magnetic Resonance in Medicine* 39, 500-505. 1998.

**[Ahlfors 2004]**

Ahlfors S.P. and Simpson G.V. Geometrical interpretation of fMRI-guided MEG-EEG inverse estimates. *NeuroImage* 22[1], 323-332. 2004.

**[Applebaum 1996]**

Applebaum D. Probability and information. An integrated approach. Cambridge University Press . 1996. Cambridge.

**[Ashburner 1999]**

Ashburner J. and Friston K.J. Nonlinear Spatial Normalization Using Basis Functions. *Human Brain Mapping* 7, 254-266. 1999.

**[Babiloni 2001]**

Babiloni F., Babiloni C., Carducci F., Angelone L., Del Gratta C., Romani G.L., Rossini P.M., and Cincotti F. Linear inverse estimation of cortical sources by using high-resolution EEG and fMRI priors. *International Journal of Bioelectromagnetism* 3[1], 62-74. 2001.

**[Bajcsy 1982]**

Bajcsy R. and Broit C. Matching of deformed images. *IEEE Proc.Sixth Int.Conf.on Pattern Recognition* 1, 351-353. 1982.

**[Bajcsy 1983]**

Bajcsy R., Lieberman R., and Reivich M. A computerized system for the elastic matching of deformed radiographic images to idealized atlas images. *Journal of Computer Assisted Tomography* 7[4], 618-625. 1983.

**[Bandettini 1994]**

Bandettini P.A. Magnetic resonance imaging of human brain activation using endogenous susceptibility contrast. 1994.

**[Bandettini 1995]**

Bandettini P.A. and Wong E.C. Effect of biophysical and physiological parameters on brain activation-induced R2\* and R2 changes: Simulations using a deterministic diffusion model. *International Journal of Imaging System Technology* 6, 133-152. 1995.

**[Baumgartner 1998]**

Baumgartner R., Windischberger C., and Moser E. Quantification in functional Magnetic Resonance Imaging: Fuzzy clustering vs. Correlation analysis. *Magnetic Resonance in Medicine* 16[2], 115-125. 1998.

**[Belle 1995]**

Belle V., Delon-Martin C., Massarelli R., Decety J., Le Bas J.F., Benadid A.L., and Segebarth C. Intracranial gradient-echo and spin-echo functional MR angiography in humans. *Radiology* 195[3], 739-746. 1995.

**[Belliveau 1990]**

Belliveau J.W., Rosen B.R., Kantor H.L., Rzedzian R.R., Kennedy D.N., Mckinstry R.C., Vevea J.M., Cohen

M.S., Pykett I.L., and Brady T.J. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magnetic Resonance in Medicine* 14[3], 538-546. 1990.

**[Belliveau 1991]**

Belliveau J.W., Kennedy D.N. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254, 716-719. 1991.

**[Bendel 1987]**

Bendel P. T2 weighted contrasts in rapid low flip-angle imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 5[4], 366-370. 1987.

**[Besl 1992]**

Besl P.J. and McKay N.D. A Method for Registration of 3-D Shapes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Matching Intelligence* 14[2], 239-256. 1992.

**[Beucher 1979]**

Beucher S. and Lantuéjoul C. Use of watersheds in contour detection. *International workshop on image processing* . 1979.

**[Beucher 1982]**

Beucher S. Watersheds of functions and picture segmentation. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing* , 1928-1931. 1982.

**[Bloch 1946]**

Bloch F., Hansen W.W., and Packard M. Nuclear Induction. *Physical Review* 69[3-4], 127. 1946.

**[Borgefors 1988]**

Borgefors G. Hierarchical chamfer matching: a parametric edge matching algorithm. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Matching Intelligence* 10, 849-864. 1988.

**[Bouveyron 2002]**

Bouveyron C. Analyse des Images d'IRMf: Modélisation de la réponse hémodynamique et utilisation des séries de Volterra pour le traitement des corrélations temporelles. 2002.

**[Boxerman 1995]**

Boxerman J.L., Bandettini P.A., Kwong K.K., Baker J.R., Davis T.L., Rosen B.R., and Weisskoff R.M. The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 34, 4-10. 1995.

**[Boynton 1996]**

Boynton G.M., Engel S.A., Glover G.H., and Heeger D.J. Linear systems analysis of functional resonance imaging in human V1. *The Journal of Neuroscience* 16[13], 4207-4221. 1996.

**[Bretthorst 1992]**

Bretthorst G.L. Bayesian Interpolation and Deconvolution. Tech Rep, CR-RD-AS-92-4 . 1992.

**[Bricault 1998]**

Bricault I., Ferretti G., and Cinquin P. Registration of real and CT derived virtual bronchoscopic images to assist transbronchial biopsy. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 17[5], 703-714. 1998.

**[Broit 1981]**

Broit C. Optimal Registration of Deformed Images. 1981.

**[Brown 1992a]**

Brown L.G. A survey of image registration techniques. *Surveys* 24[4], 325-376. 1992a.

**[Brown 1992b]**

Brown L.G. A survey of image registration techniques. *Surveys* 24[4], 325-376. 1992b.

**[Brummer 1993]**

Brummer M.E., Mersereau R.M., Eisner R.L., and Lewine R.J. Automatic detection of Brain Contours in MRI Data Sets. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 12[2], 153-166. 1993.

**[Buckner 1998]**

Buckner R.L. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Human Brain Mapping* 6[5-6], 373-377. 1998.

**[Burock 2000]**

Burock M.A. and Dale A.M. Estimation and Detection of Event-Related fMRI Signals with Temporally Correlated Noise: A Statistically Efficient and Unbiased Approach. *Human Brain Mapping* 11, 249-260. 2000.

**[Buxton 1998]**

Buxton R.B., Wong E.C., and Frank L.R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine* 39, 855-864. 1998.

**[Buxton 2004]**

Buxton R.B., Uludag K., Dubowitz D.J., and Liu T.T. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 23, 220-233. 2004.

**[Cachier 2000]**

Cachier P. and Pennec X. 3D Non-rigid registration by gradient descent on a Gaussian weighted similarity measure using convolutions. *IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, 182-189. 2000.

**[Capelle 2003]**

Capelle A.S. Segmentation d'images IRM multi-échocs tridimensionnelles pour la détection des tumeurs cérébrales par la théorie de l'évidence. 2003.

**[Cardoso 2002]**

Cardoso J.F. Analyse en composantes indépendantes. Conférence invitée. Actes des XXXIVèmes Journées de Statistique, JSBL 2002. 2002.

**[Chen 2004]**

Chen S., Bouman C., and Lowe M.J. Clustered Components Analysis for Functional MRI. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 23[1], 85-98. 2004.

**[Christensen 1996]**

Christensen G.E., Rabbitt R.D., and Miller M.I. Deformable Templates Using Large Deformation Kinematics. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 5[10], 1435-1447. 1996.

**[Christensen 1998]**

Christensen G.E. MIMD vs. SIMD parallel processing: A case study in 3D medical image registration. *Parallel Computing* 24, 1369-1383. 1998.

**[Christensen 1999]**

Christensen G.E. Consistent linear elastic transformations for image matching. *Information Processing in Medical Imaging* 1613, 224-237. 1999.

**[Ciuciu 2003a]**

Ciuciu P., Idier J., Marrelec G., and Poline J.B. Estimation régularisée et non supervisée de la réponse hémodynamique en imagerie cérébrale fonctionnelle (IRMf). in Actes 19e coll. GRETSI 3, 312-315. 2003.

**[Ciuciu 2003b]**

Ciuciu P., Poline J.B., Marrelec G., Idier J., Pallier C., and Benali H. Unsupervised Robust Nonparametric Estimation of the Hemodynamic Response Function for any fMRI Experiment. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 22[10], 1235-1251. 2003.

**[Clarke 1995]**

Clarke L.P., Velthuisen R.P., Camacho M.A., Heine J.J., Vaidyanathan M., Hall L.O., Thatcher R.W., and

Silbiger M.L. MRI Segmentation: methods and Applications. *Magnetic Resonance Imaging* 13[3], 343-368. 1995.

**[Cocquerez 1995]**

Cocquerez J.P. and Philipp S. *Analyse d'images: filtrage et segmentation*. 1995. Masson.

**[Collins1975]**

Collins S.H. Terrain parameters directly from a digital terrain model. *The Canadian surveyor* 29[5], 507-518. 1975.

**[Cope 1965]**

Cope F.W. Elastic reservoir theories of the human circulation with applications to medical medicine and to computer analysis of the circulation. *Adv Biol Med Phys* 10, 277-356. 1965.

**[Dale 1997]**

Dale A.M. and Buckner R.L. Selective Averaging of Rapidly Presented Individual Trials Using fMRI. *Human Brain Mapping* 5, 329-340. 1997.

**[Dale 2000]**

Dale A.M., Liu A.K., Fischl B.R., Buckner R.L., Belliveau J.W., Lewine J.D., and Halgren E. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 26[1], 55-67. 2000.

**[Darquie 2001]**

Darquie A, Poline J.B., Poupon C., Saint-Jalmes H., and Le Bihan D. Transient decrease in water diffusion observed in human occipital cortex during visual stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 98[16], 9391-9395. 2001.

**[Declerck 1997]**

Declerck J., Feldmar J., Goris M.L., and Betting F. Automatic registration and alignment on a template of cardiac stress and rest reoriented SPECT images. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 16[6], 727-737. 1997.

**[Deneux 2005]**

Deneux T. and Faugeras O. EEG-fMRI fusion of non-triggered data using Kalman filtering, *Thème BIO-Systèmes biologiques-Projets Odyssee*. 5760. 2005.

**[Deriche 1987]**

Deriche R. Using Canny's Criteria to Derive a Recursively Implemented Optimal Edge Detector. *International Journal of Computer Vision* 1[2], 167-187. 1987.

**[Detre 1999]**

Detre J.A. and Alsop D.C. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system. *European Journal of Radiology* 30[115], 124. 1999.

**[Donahue 1997]**

Donahue K.M., Weisskoff R.M., and Burstein D. Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 7[1], 102-110. 1997.

**[Edelman 1994]**

Edelman R.R., Siewert B., Darby D.G., Thangaraj V., Nobre A.C., Mesulam M.M., and Warach S. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 192[2], 513-520. 1994.

**[Esnault 2006]**

Esnault J.M., Betrouni N., Szurhaj W., and Steinling M. Analyse d'un logiciel commercial intégré de traitement des données d'IRM d'activation fonctionnelle. Etude comparée avec les logiciels SPM2 et BRAINVoyager. *Médecine nucléaire* 30[5], 251-260. 2006.

**[Fadili 1999]**

Fadili M.J. Analyse spatio-temporelle des signaux d'activation cérébrale en IRM fonctionnelle. 1999.

**[Fox 1988]**

Fox P.T., Raichle M.E., Mintun M.A., and Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241[4864], 462-464. 1988.

**[Frackowiak 1997]**

Frackowiak R.S.J., Friston K.J., Frith C.D., Dolan R.J., and Mazziotta J.C. *Human Brain Function*. 1997. Academic Press.

**[Frank 1899]**

Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z Biol* 85, 91-130. 1899.

**[Friston 1994]**

Friston K.J., Jezzard P., and Turner R. Analysis of functional MRI time series. *Human Brain Mapping* 1, 153-171. 1994.

**[Friston 1995]**

Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frith C.D., Frank L.R., and Frackowiak R.S.J. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2[4], 189-210. 1995.

**[Friston 1998a]**

Friston K.J., Fletcher P., Josephs O., Holmes A.P., Rugg M.D., and Turner R. Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage* 7, 30-40. 1998.

**[Friston 1998b]**

Friston K.J., Josephs O., Rees G., and Turner R. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 39, 41-52. 1998.

**[Friston 2000]**

Friston K.J., Mechelli A., Turner R., and Price C.J. Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamic. *NeuroImage* 12, 466-477. 2000.

**[Friston 2003]**

Friston K.J., Harrison L., and Penny W.D. Dynamical causal modelling. *NeuroImage* 19[4], 1273-1302. 2003.

**[Frostig 1990]**

Frostig R.D., Lieke E.E., Ts'o D.Y., and Grinvald A. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87, 6082-6086. 1990.

**[Goodman 1998]**

Goodman CS. *Introduction to Health Care Technology Assessment*. National Library of Medicine/NICHSR. 1998.

**[Goutte 2000]**

Goutte C., Nielsen F.A., and Hansen L.K. Modeling the Haemodynamic Response in fMRI Using Smooth FIR Filters. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 19[12], 1188-1201. 2000.

**[Gössl 2001]**

Gössl C., Fahrmeir L., and Auer D.P. Bayesian modeling of the hemodynamic response function in BOLD fMRI. *NeuroImage* 14, 140-148. 2001.

**[Grau 2004]**

Grau V., Mewes A.U.J., Alcaniz M., Kikinis R., and Warfield S.K. Improved Watershed Transform for Medical Image Segmentation Using Prior Information. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 23[4], 447. 2004.

**[Grubb 1974]**

Grubb R.L., Raichle M.E, Eichling J.O., and Ter-Pogossian M.M. The effects of changes in PCO<sub>2</sub> on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time. *Stroke* 5, 630-639. 1974.

**[Guimond 1999]**

Guimond A., Roche A., Ayache N., and Meunier J. Multimodal brain warping using the demons algorithm and adaptive intensity correction. 1999.

**[Haacke 1990]**

Haacke E.M. and Tkach J.A. Fast MR imaging: Techniques and clinical applications. *AJR: American Journal of Roentgenology* 155[5], 951-964. 1990.

**[Haacke 1994]**

Haacke E.M., Hopkins A., Lai S., Buckley P., Friedman L., Meltzer H., Hedera P., Friedland R., Thompson L., Detterman D., Tkach J., and Lewin J.S. 2D and 3D high resolution gradient-echo functional imaging of the brain: Venous contributions to signal in motor cortex studies. *NMR in Biomedicine* 7, 54-62. 1994.

**[Hahn 2000]**

Hahn H.K. and Peitgen H.O. The skull Stripping Problem in MRI Solved by a single 3D Watershed Transform. *Proc MICCAI, LNCS 1935* , 134-143. 2000.

**[Hellier 2000]**

Hellier P., Barillot C., Mémin E., and Pérez P. Estimation robuste 3D d'un champ de déformation pour le recalage non-linéaire inter-sujet d'images cérébrales. *Traitement du Signal* 17[2], 99-112. 2000.

**[Herlin 1992]**

Herlin I. and Ayache N. Features extraction and analysis methods for sequences of ultrasound images. *Second European Conference on Computer Vision (ECCV)*, 43-57. 1992.

**[Horn 1981]**

Horn B.K.P. and Schunck B.G. Determining optical flow. *Artificial Intelligence* 17, 185-203. 1981.

**[Huber 1981]**

Huber P.J. *Statistics*, New York, Wiley. 1981.

**[Ingvar 1974]**

Ingvar D.H. and Schwartz M.S. Blood flow patterns induced in the dominant hemisphere by speech and reading. *Brain* 97[2], 273-288. 1974.

**[Itti 1997]**

Itti E. Activation cérébrale par le langage automatique : comparaison de deux méthodes d'imagerie fonctionnelle, la TEMP au <sup>133</sup>Xénon et l'IRMf. 1997.

**[Jaggi 1998]**

Jaggi C. Segmentation par méthode markovienne de l'encéphale humain par résonance magnétique: théorie, mise en oeuvre et évaluation. 1998.

**[Janin 2001]**

Janin P. Grova C. Gibaud B. Fusion de données en imagerie médicale: Revue méthodologique basée sur le contexte clinique. *ITBM-RBM* 22[4], 196-215. 2001.

**[Janin 2003]**

Janin P. Terminology and Methodology for Validation in Medical Image Processing. *MICCAI'03* . 2003.

**[Janin 2005]**

Janin P., Fitzpatrick J.M., Fitzpatrick J.M., Fitzpatrick J.M., Shahidi R., and Shahidi R. Validation of Medical Image Processing in Image-Guided Therapy. *White Paper in CARS 2002*. 2005.

**[Joliot 1998]**

Joliot M. and Mazoyer B. Neuro-imagerie cognitive. *Annales de l'Institut Pasteur* 9, 271-278. 1998.

**[Kruggel 1999]**

Kruggel F. and Von Cramon D.Y. Modeling the hemodynamic response in single-trial functional MRI experiments. *Magnetic Resonance in Medicine* 42, 787-797. 1999.

**[Kruggel 2000]**

Kruggel F., Zysset S., and Von Cramon D.Y. Nonlinear regression of functional MRI data: an item recognition task study. *NeuroImage* 12, 173-183. 2000.

**[Kwong 1995]**

Kwong K.K., Chesler D.A., Weisskoff R.M., Donahue M., Davis T.L., Ostergaard L., Campbell T.A., and Rosen B.R. MR perfusion studies with T1 weighted echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 34, 878-887. 1995.

**[Laird 2002]**

Laird A.R., Rogers B.P., and Meyerand M.E. Investigating the Nonlinearity of fMRI Activation Data. *Proceedings of the Second Joint AMBS/BMES Conference*, 11-12. 2002.

**[Lauterbur 1973]**

Lauterbur P.C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242, 190-191. 1973.

**[Le Thuc 1999]**

Le Thuc V., Taleb-Ahmed A., Saint-Michel T., Ayachi M., and Pruvo J.P. A survey of hierarchocal non-linear medical image registration. *Vision Interface '99 (19-21 Mai)*. 1999.

**[Lee 1995]**

Lee A.T., Glover G.H., and Meyer C.H. Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 33[6], 745-754. 1995.

**[Leese 1971]**

Leese J.A., Novak C.S., and Clark B.B. An automated technique for obtaining cloud motion from geosynchronous satellite data cross correlation. *Journal of applied meteorology* 10, 118-132. 1971.

**[Lester 1999]**

Lester H. and Arridge S.R. A survey of hierarchocal non-linear medical image registration. *Pattern Recognition* 32[1], 129-149. 1999.

**[Liu 1993]**

Liu G., Sobering G., Duyn J., and Moonen C.T. A functional MRI technique combining principles of echo-shifting with a train of observations (PRESTO). *Magnetic Resonance in Medicine* 30[6], 764-768. 1993.

**[Maes 1996]**

Maes F., Collignon A., Vandermeulen D., Marchal G., and Suetens P. Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information. *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, 14-22. 1996.

**[Maes 1997]**

Maes F., Vendermeulen D. and Suetens P. Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis* 3[4], 373-386. 1997.

**[Magistretti 1999]**

Magistretti P.J. and Pellerin L. Mécanismes cellulaires du métabolisme énergétique cérébral: implications pour l'imagerie fonctionnelle. *Médecine & Sciences* 15, 451-456. 1999.

**[Mailloux 1989]**

Mailloux G.E., Langlois F., Simard P.L., and Bertrand M. Restoration of the velocity field of the heart from two-dimensional echocardiograms. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 11[2], 146-153. 1989.

**[Maintz 1998]**

Maintz J.B.A. and Viergever M.A. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis* 2[1], 1-37. 1998.

**[Makni 2004]**

Makni S., Ciuciu P., Idier J., and Poline J.B. Semi-blind deconvolution of neural impulse response in event-related fMRI using Gibbs sampler. *Biomedical Imaging: Macro to Nano, Proc.IEEE ISBI* , 860-863. 2004.

**[Mandeville 1998]**

Mandeville J.B., Marota J.J., Kosofsky B.E., Keltner J.R., Weissleder R., Rosen B.R., and Weisskoff R.M. Dynamic functional imaging of relative cerebral blood volume during rat forepaw stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine* 39, 615-624. 1998.

**[Mandeville 1999]**

Mandeville J.B., Marota J.J., Ayata C., Zararchuk G., Moskowitz M.A., Rosen B.R., and Weisskoff R.M. Evidence of a Cerebrovascular Postarteriole Windkessel With Delayed Compliance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 19, 679-689. 1999.

**[Mansfield 1977]**

Mansfield P. Multi-planar image formation using NRM spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics* 10, 55-58. 1977.

**[Marr 1980]**

Marr D. and Hildreth E. Theory of Edge Detection. *Proceedings of Royal Society of London* 207, 187-217. 1980.

**[Marrelec 2001]**

Marrelec G., Benali H., Ciuciu P., and Poline J.B. Bayesian Estimation of the Hemodynamic Response Function in Functional MRI. *Bayesian Inference and maximum entropy Methods in Science and Engineering* , 229-247. 2001.

**[Marrelec 2003]**

Marrelec G., Benali H., Ciuciu P., Péligrini-Issac M., and Poline J.B. Robust Bayesian Estimation of the Hemodynamic Response Function in Event-Related BOLD fMRI Using Basic Physiological Information. *Human Brain Mapping* 19, 1-17. 2003.

**[McClure 2005]**

McClure K.D., McClure S.M., Richter M.C., and Richter W. The kinetics of the BOLD response depend on inter-stimulus time. *NeuroImage* 27, 817-823. 2005.

**[McKeown 1998]**

McKeown M.J., Makeig S., Brown G.G., Jung T.P., Kindermann S.S., Bell A.J., and Sejnowski T.J. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping* 6[3], 160-188. 1998.

**[McKeown 2003]**

McKeown M.J., Hansen L.K., and Sejnowski T.J. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current Opinion in Neurobiology* 13, 620-629. 2003.

**[McLntosh 1994]**

McLntosh A.R., Gonzalez-Lima, and F. Structural equation modeling and its first application to network analysis in functional brain imaging, *Human Brain Mapping*. *Human Brain Mapping* 2, 2-22. 1994.

**[Meyer 1992]**

Meyer C.H., Hu B.S., Nishimura D.G., and Macovski A. Fast spiral coronary artery imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 28[2], 202-213. 1992.

**[Miller 2000]**

Miller K.L., Luh W.M., Liu T.T., Martinez A., Obata T., Wong E.C., Frank L.R., and Buxton R.B. Characterizing the dynamic perfusion response to stimuli of short duration. *Proc ISRM* 8, 580. 2000.

**[Mintun 1984]**

Mintun M.A., Raichle M.E., Martin W.R.W., and Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *Journal of nuclear medicine* 25[2], 177-187. 1984.

**[Musse 1998]**

Musse O., Armspach J.P., Namer I.J., Heitz F., Hennel F., and Grucker D. Data-driven curvilinear reconstruction of 3D MR images: an application to cryptogenic extratemporal epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging* 16, 1227-1235. 1998.

**[Müller 2002]**

Müller H.P., Kraft E., Ludolph A., and Erné S.N. New Methods in fMRI Analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 134-142. 2002.

**[Nikou 1999]**

Nikou C., Heitz F., and Armspach J.P. Robust voxel similarity metrics for the registration of dissimilar single and multimodal images. *Pattern Recognition* 32[8], 1351-1368. 1999.

**[Obata 2004]**

Obata T., Liu T.T., Miller K.L., Luh W.M., Wong E.C., Frank L.R., and Buxton R.B. Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and supplementary motor areas: application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients. *NeuroImage* 21, 144-153. 2004.

**[Ogawa 1990a]**

Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., and Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87[24], 9868-9872. 1990.

**[Ogawa 1990b]**

Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S., and Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine* 14[1], 68-78. 1990.

**[Ogawa 1993]**

Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W., Kim S.G., Merkle H., Ellerman J.M., and Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. *Biophysical Journal* 64, 803-812. 1993.

**[Patz 1986]**

Patz S. and Hawkes R.C. The application of steady-state free precession to the study of the very slow fluid flow. *Magnetic Resonance in Medicine* 3[1], 140-145. 1986.

**[Pauling 1936]**

Pauling L. and Coryell C.D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 22[4], 210-216. 1936.

**[Pennec 2003]**

Pennec X., Cachier P., and Ayache N. Tracking brain deformations in time sequence of 3D US images. *Pattern Recognition Letters* 25, 801-813. 2003.

**[Penny 2004]**

Penny W.D., Stephan K.E., Mechelli A., and Friston K.J. Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *NeuroImage* 23, 264-274. 2004.

**[Penrose 1955]**

Penrose R. A generalized inverse for matrices. *Proc Cambridge Phil.Soc.* 51, 406-413. 1955.

**[Prewitt 1970]**

Prewitt J.M.S. Object enhancement and extraction. 75-149. 1970.

**[Purcell 2006]**

Purcell E.M., Torrey R.V., and Pound R.V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review* 69[1-2], 37-38. 2006.

**[Rajapakse 1997]**

Rajapakse J.C., Giedd J.N., and Rapoport J.L. Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 16[2], 176-186. 1997.

**[Richalet 1998]**

Richalet J. *Pratique de l'identification, 2ème édition revue et corrigée. Collection automatique.* 1998.

**[Roche 1998]**

Roche A., Malandin G., Pennec X., and Ayache N. The Correlation Ratio as New Similarity Metric of Multimodal Image Registration. (MICCAI98) Number 1496 in *Lectures Notes in Computer Science* . 1998. Kluwer Academic Publishers.

**[Roche 2000]**

Roche A., Guimond A., Ayache N., and Meunier J. Multimodal Elastic Matching of Brain Images. Second European Conference on Computer Vision (ECCV) 1843, 511-527. 2000.

**[Rosen 1989]**

Rosen B.R., Belliveau J.W., and Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magnetic Resonance Quarterly* 5[4], 263-281. 1989.

**[Ruan 1996]**

Ruan S., Jaggi C., Constans J.M., and Bloyet D. Detection of Brain Activation Signal from Functional Magnetic Resonance Imaging Data. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 6[4], 207-212. 1996.

**[Rueckert 1998]**

Rueckert D., Hayes C., Studholme C., Summers P., Leach M., and Hawkes D.J. Non-rigid Registration of Breast MR Images Using Mutual Information. 1496[1144]. 1998. Springer-Verlag GmbH.

**[Sarrut 2000]**

Sarrut G. *Recalage multimodal et plate-forme d'imagerie médicale à accès distant.* 2000.

**[Segebarth 1994]**

Segebarth C., Belle V., Delon C., Massarelli R., Decety J., Le Bas J.F., Decorps M., and Benadid A.L. Functional MRI of the human brain: Predominance of signals from extracerebral veins. *Neuroreport* 5[7], 813-816. 1994.

**[Serra 1982]**

Serra J. *Image Analysis and Mathematical Morphology.* [1]. 1982. Ac. Press.

**[Shattuck 2001]**

Shattuck D.W., Sandor-Leahy S.R., Schaper K.A., Rottenberg D.A., and Leahy R.M. Magnetic Resonance Image Tissue Classification using a Partial Volume model. *NeuroImage* 13, 856-876. 2001.

**[Smith 2002]**

Smith S.M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 17, 143-155. 2002.

**[Sobel I. 1978]**

Sobel I. Neighbourhood coding of binary images for fast contour following and general array binary processing. *Computer Graphics and Image Processing* 8, 127-135. 1978.

**[Sokoloff 1960]**

Sokoloff L. and Kety S.S. Regulation of cerebral circulation. *Physiological Reviews.Supplement.* 4, 38-44. 1960.

**[Song 2002]**

Song A.W., Woldorff M.G., Gangstead S., Mangun G.R., and McCarthy G. Enhanced spatial localization of

neuronal activation using simultaneous apparent-diffusion-coefficient and blood-oxygenation functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 17[2], 742-750. 2002.

**[Studholme 1998]**

Studholme C., Hill D., and Hawkes D.J. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* 1[32], 71-86. 1998.

**[Talairach 1988]**

Talairach J. and Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Oropotional System: An Approach to cerebral Imaging. 1988. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

**[Tang 2000]**

Tang H., Wu E.X., Ma Q.Y., Gallagher D., Perera G.M., and Zhuang T. MRI brain image segmentation by multi-resolution edge detection and region selection. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 24, 349-357. 2000.

**[Thiran. 1997]**

Thiran J.P., Warscott V., and Macq B. A queue-based region growing algorithm for accurate segmentation of multidimensional digital images. *Signal Processing* 60[1], 1-10. 1997.

**[Thirion 1996]**

Thirion J.P. Non rigid matching using demons. *Computer Vision and pattern recognition, IEEE Computer Societe Press* , 245-251. 1996.

**[Thirion 1998]**

Thirion J.P. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. *Medical Image Analysis* 2[3], 243-260. 1998.

**[Thirion 2004]**

Thirion B. and Faugeras O. Nonlinear Dimension Reduction of fMRI Data: The Laplacian Embedding Approach. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging* , 372-376. 2004.

**[Thompson 1994]**

Thompson R.M., Jack C.R., Butts K., Hanson D.P., Riederer S.J., Ehman R.L., Hynes R.W., and Hangiandreou N.J. Imaging of cerebral activation at 1.5T: optimizing a technique for conventional hardware. *Radiology* 190[3], 873-877. 1994.

**[Ts'o 1990]**

Ts'o D.Y., Frostig R.D., Lieke E.E., and Grinvald A. Functional organization of primate visual cortex revealed by high resolution optical imaging. *Science* 249[4967], 417-420. 1990.

**[Ugurbil 1993]**

Ugurbil K., Garwood M., Ellermann J., Hendrich K., Hinke R., Hu X., Kim S.G., Menon R.S., Merkle H., Ogawa S., and Salmi R. Imaging at high magnetic fields: initial experiences at 4 T. *Magnetic Resonance Quarterly* 9, 259-277. 1993.

**[Valabrègue 2003]**

Valabrègue R. Modélisation des relations entre l'activité neuronale et le signal BOLD en IRM. 2003.

**[Van Den Elsen 1993]**

Van Den Elsen P.A. Pol E. J. D. Viergever M. A. Medical Image Matching: A review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 17[3], 26-39. 1993.

**[Viola 1995]**

Viola P. Alignement by Maximization of Mutual Information. 1995.

**[Wehrli 1992]**

Wehrli F.W. Principles of magnetic resonance. In Stark DD and Bradley WG (eds)[1]. 1992. *Magnetic Resonance Imaging*.

**[Wong 1997]**

Wong E.C., Buxton R.B., and Frank L.R. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labelling. *NMR in Biomedicine* 10[4-5], 237-249. 1997.

**[Wong 1998]**

Wong E.C., Buxton R.B., and Frank L.R. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPPS and QUIPPS II). *Magnetic Resonance in Medicine* 39[5], 702-708. 1998.

**[Woolrich 2001]**

Woolrich M.W., Ripley B.D., Brady M., and Smith S.M. Temporal autocorrelation in univariate linear modelling of fMRI data. *NeuroImage* 14[6], 1370-1386. 2001.

**[Zhang 2001]**

Zhang Y., Brady M., and Smith S. Segmentation of Brain MR Images Through a Hidden Markov Random Field Model and the Expectation-Maximization Algorithm. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 20[1], 45-57. 2001.

**[Zijdenbos 1994]**

Zijdenbos A. and Dawant B.M. Brain Segmentation and White Matter Lesion Detection in MR Images. *Critical reviews in Biomedical Engineering* 22[6], 401-465. 1994.

