

RAPPORT DE STAGE

Optimisation de l'acquisition pour la mesure de paramètres de microstructure en résonance magnétique nucléaire de diffusion

Raphaël Truffet

Encadré par
Emmanuel CARUYER

ÉQUIPE VISAGES



17 mai - 22 juillet 2016

Table des matières

Introduction	2
1 Utilisation de l'IRM de diffusion pour l'estimation de paramètres de micro-structure	3
1.1 Séquences à écho de spin	3
1.1.1 Généralités	3
1.1.2 Une séquence très répandue : PGSE	4
1.2 Simulation de Monte-Carlo	5
1.3 Résolution du problème inverse	5
2 Mise en place de la simulation de Monte-Carlo	6
2.1 Modèles de microstructure et calcul des trajectoires	6
2.2 Optimisation des paramètres de la simulation	7
3 Étude de formes de gradient généralisées	9
3.1 Optimisation des gradients	9
3.2 Gradients oscillants	10
3.3 Gradients polynomiaux	11
4 Limites et perspectives	12
4.1 Multiplicité des paramètres	12
4.2 Vers des dimensions toujours plus fines	12
Conclusion	14
Références	16

Résumé

L’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est très utilisée pour détecter certaines anomalies dans le cerveau. Certaines d’entre elles se manifestent à l’échelle du micron et l’une des principales techniques pour obtenir des informations à cette échelle est l’imagerie de diffusion. Durant ce stage, on a cherché à optimiser l’acquisition de ce type d’imagerie pour obtenir ces paramètres de microstructure. En particulier, on s’est intéressé à la forme des gradients de champ magnétique que l’on applique. Ce travail a été effectué à l’aide d’un simulateur de Monte-Carlo, pour reproduire les signaux. Cela a permis la recherche des acquisitions permettant la meilleure estimation des paramètres.

Mots-clés : imagerie de diffusion ; microstructure ; simulation de Monte-Carlo

Introduction

Depuis la création de l’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), de nombreuses séquences d’acquisitions ont été développées. Celles-ci sont très variées, ce qui permet l’extraction de données tout aussi variées. La diffusion des molécules fait partie de ces informations. Cela consiste en l’étude du déplacement des molécules à l’aide des champs magnétiques fournis par l’IRM. Comme le mouvement des molécules est contraint par la structure des tissus, ce type d’imagerie est justement utilisé pour obtenir des informations sur ceux-ci. L’utilisation de cette technique dans le domaine médical, et plus précisément, sur les axones du cerveau, permet alors de détecter certaines pathologies.

La difficulté réside dans le fait que ces axones sont à l’échelle microscopique, or la résolution typique de l’IRM est de l’ordre du millimètre. Mais même si l’IRM ne permet pas d’observer directement les tissus à l’échelle du micron, il est possible de remonter à des informations de microstructure de la même façon qu’il est possible de mesurer de très petits objets à partir d’une figure de diffraction. Cette méthode a l’avantage d’être peu invasive, et peut donc être utilisée in vivo.

Plusieurs travaux ont utilisé l’imagerie de diffusion afin d’estimer le diamètre des axones. La technique la plus fréquente utilise une paire d’impulsions de gradient de champ magnétique, mais cela fait souvent appel à des gradients trop intenses ou des temps d’acquisition trop élevés [14, 6, 1], ce qui rend cette technique difficile à utiliser en pratique. Des travaux plus récents [2] montrent des résultats prometteurs pour des tissus fixes. Il semblerait également que l’estimation est meilleure si l’orientation des axones est connue [6]. D’autres formes de gradient ont été étudiées, notamment des gradients oscillants [12], qui permettraient une estimation plus fine de la microstructure. Cela laisse penser qu’il pourrait y avoir des formes de gradients plus optimales. C’est d’ailleurs une étude de formes de gradients généralisées [8] qui a principalement inspiré ce stage.

Cette dernière étude tente de trouver la forme des gradients qui permet la meilleure estimation des paramètres de microstructure, sans faire d’hypothèse sur les gradients. Cela conduit à la recherche des gradients optimaux dans un espace de très grande dimension, ce qui a de grandes chances de mener dans un minimum local. Afin de limiter ce risque, nous cherchons dans ce stage une paramétrisation des gradients qui peut simplifier l’espace de recherche. Une autre différence dans la méthode est l’utilisation de simulations de Monte-Carlo plutôt que les calculs théoriques pour calculer les signaux. En effet, les simulations sont très adaptables à la géométrie des tissus, tandis que seuls certains modèles de microstructure bénéficient d’une méthode de calcul analytique du signal pour un gradient généralisé.

Nous verrons d'abord dans ce rapport comment l'IRM sert à l'estimation des paramètres de microstructure. Ensuite, nous détaillerons la mise en place du simulateur de Monte-Carlo pour des structures à une dimension. En effet, la matière blanche, dans laquelle se trouvent les axones, est assez complexe. Les axones ont des directions et des diamètres très variables et peuvent se croiser. La perméabilité des tissus complexifie également la structure. Tout cela explique la nécessité de faire des simplifications. Nous tenterons ensuite d'optimiser des gradients oscillants en comparant les estimations des paramètres de microstructure qu'ils fournissent, et évoquerons des pistes pour l'optimisation de gradients polynomiaux. Enfin, nous verrons qu'il reste des difficultés à surpasser.

1 Utilisation de l'IRM de diffusion pour l'estimation de paramètres de microstructure

Étant donné la résolution de l'IRM, de l'ordre du millimètre, il n'est pas possible d'observer directement les axones, dont le diamètre varie de 0.1 à 10 micromètres.. Or l'imagerie de diffusion se montre particulièrement intéressante pour l'étude de ces fibres en détectant les déplacements des molécules d'eau. Ces acquisitions permettent la reconstitution des liaisons mais peuvent également témoigner de la structure de la structure des axones. Plusieurs types de séquences d'acquisition existent mais on s'intéressera ici aux séquences à écho de spins.

1.1 Séquences à écho de spin

1.1.1 Généralités

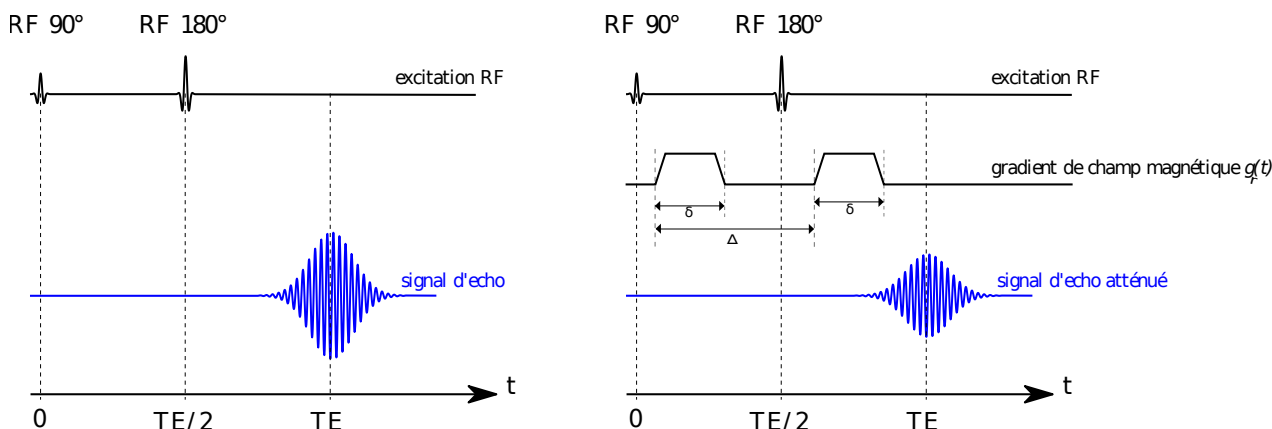


FIGURE 1 – Séquence de résonance magnétique : à gauche, la séquence classique à écho de spin ; à droite, la même séquence en présence de gradient de champ magnétique. Le signal à droite est atténué, il est dit pondéré en diffusion.

La méthode utilisée ici est fondée sur des séquences à écho de spin en présence de gradient de champ magnétique. Celles-ci reposent sur deux pulsations radiofréquences, qui vont provoquer un écho de signal au bout d'un temps TE (Fig. 1, à gauche). Cependant, en présence d'un gradient de champ magnétique (Fig. 1, à droite), le signal subit une atténuation, c'est à dire que l'écho mesuré au temps $t = TE$ est plus faible que si le champ magnétique avait été uniforme. Cette atténuation est due au déplacement des molécules dans les tissus. Ainsi, mesurer cette atténuation permet d'observer indirectement les mouvements des molécules d'eau et par la même

occasion, la microstructure des tissus par laquelle ces mouvements sont contraints.

Pour ces séquences, le sujet est plongé dans un champ magnétique intense \vec{B}_0 , de l'ordre de quelques teslas. En régime permanent, le moment magnétique de spin de chaque molécule est orienté dans la direction du champ magnétique \vec{B}_0 . À l'instant $t = 0$, on émet une pulsation radiofréquence de façon à faire pivoter le spin de 90 degrés et ainsi le placer dans le plan transverse. Les spins sont toujours alignés. Ensuite, pendant une durée $TE/2$, les spins vont tourner dans le plan transverse à une pulsation ω . Les lois de la physique, notamment la précession de Larmor, montrent l'existence d'une constante γ telle que $\omega(t) = \gamma B(t)$. Avec l'application d'un gradient $\vec{g}_r(t)$, le champ magnétique s'exprime $B(t) = B_0 + \vec{g}_r(t) \cdot \vec{r}(t)$ où $\vec{r}(t)$ est la position de la molécule à l'instant t . À l'instant $TE/2$, on applique une pulsation radiofréquence qui fait pivoter le spin de 180 degrés. Cela a pour effet d'inverser le sens de rotation du spin. Ainsi, pour $t > TE/2$, $\omega(t) = -\gamma B(t)$. La phase accumulée par le spin de $t = 0$ à $t = TE$ est donc :

$$\phi = \int_0^{TE} \omega(t) dt = \int_0^{TE/2} \gamma(B_0 + \vec{g}_r(t) \cdot \vec{r}(t)) dt - \int_{TE/2}^{TE} \gamma(B_0 + \vec{g}_r(t) \cdot \vec{r}(t)) dt = \gamma \int_0^{TE} \vec{g}(t) \cdot \vec{r}(t) dt$$

où $\vec{g}(t)$ est le gradient effectif qui vaut $\vec{g}_r(t)$ de 0 à $TE/2$ et $-\vec{g}_r(t)$ de $TE/2$ à TE . Remarquons que ϕ dépend de la trajectoire $\vec{r}(t)$ de la molécule.

Mathématiquement, on peut représenter le spin normalisé dans le plan transverse par un nombre complexe. Ainsi, si juste après la première pulsation radiofréquence, chaque spin est le nombre complexe 1, alors après TE , le moment magnétique d'une molécule m est $e^{i\phi_m}$. Ainsi, l'atténuation du signal est obtenue par addition des spins [16] :

$$E = \frac{S(TE)}{S(0)} = \frac{1}{N} \left| \sum_{m=1}^N e^{i\phi_m} \right| \quad (1)$$

Si le gradient est quelconque, les phases des spins risquent d'être totalement décorréelées, ce qui pourrait conduire à un signal quasiment nul (moyenne de nombres complexes uniformément répartis). On utilise donc des gradients effectifs dont l'intégrale de 0 à TE est nulle. Ainsi, on a par exemple tous les spins immobiles qui se retrouvent avec la même phase. Dans la suite, on utilisera des gradients présentant une symétrie en $TE/2$, c'est-à-dire tels que $g_r(TE/2+t) = g_r(TE/2-t)$, comme cela est fait dans [8]. On pourra également calculer, à partir du gradient uniquement, le coefficient de pondération en diffusion (valeur b) qui est caractéristique de l'atténuation.

1.1.2 Une séquence très répandue : PGSE

L'une des séquences les plus utilisées est la séquence *Pulsed Gradient Spin Echo* (PGSE) [15]. Cette séquence à écho de spin utilise un gradient avec une forme particulière. Celui-ci, de direction constante, est nul presque tout le temps sauf en deux impulsions de même amplitude de durée δ et séparées d'une durée Δ , (Fig. 1), à droite. Cette séquence présente plusieurs avantages. D'une part, celle-ci permet d'obtenir une valeur b maximale pour une amplitude de gradient donnée, ce qui permet une meilleure détection de certaines anomalies [4]. D'autre part, la simplicité de cette séquence fait qu'il est possible d'avoir une expression analytique de l'atténuation du signal dans le cas où $\delta \ll \Delta$ [7, 15] :

$$E(\vec{q}) = \int \rho(\vec{r}_0) \int P(\vec{r}|\vec{r}_0, \Delta) e^{i2\pi\vec{q} \cdot \vec{r}} d\vec{r} d\vec{r}_0 \quad (2)$$

où $\vec{q} = (2\pi)^{-1}\gamma\delta\vec{g}_{\max}$, $\rho(\vec{r}_0)$ est la densité de probabilité de présence initiale d'une molécule en \vec{r}_0 , et $P(\vec{r}|\vec{r}_0, \Delta)$ est le propagateur de diffusion, c'est à dire la densité de probabilité qu'une molécule se déplace de \vec{r}_0 en \vec{r} pendant une durée Δ . Cette forme est très utile car en mesurant l'atténuation pour diverses valeurs de \vec{q} , on peut reconstituer le propagateur de diffusion à l'aide d'une transformée de Fourier inverse. Cependant, il serait difficile de généraliser cette formule pour des gradients plus complexes. En effet, en perdant l'approximation $\delta \ll \Delta$, on ne pourrait plus utiliser le propagateur de diffusion qu'il faudrait remplacer par la probabilité d'une trajectoire, ce qui complexifie grandement la formule.

1.2 Simulation de Monte-Carlo

L'avantage de faire appel à une simulation de Monte-Carlo est que nous pourrions utiliser plusieurs géométries. En effet, le calcul de l'atténuation par simulation rend le modèle de microstructure facilement modifiable, contrairement aux calculs théoriques pour lesquels seuls quelques géométries ont été étudiées. En effet, il suffit de modifier les contraintes sur les trajectoires pour faire apparaître des caractéristiques telles que le nombre de cavités, différents coefficients de diffusion, de la perméabilité...

Afin de simuler le signal obtenu, on ne peut pas considérer le temps continu. Il faut donc discrétiser le problème. Ainsi, la durée TE sera découpée en n intervalles de durée δt . δt doit être suffisamment petit de façon à pouvoir considérer la position d'une molécule constante sur cet intervalle. Ainsi, la trajectoire $\vec{r}_m(t)$ d'une molécule m devient une suite de positions $(\vec{r}_m(i))_{i \in \{0,1,\dots,n\}}$. Le gradient appliqué est lui aussi discrétisé et considéré constant pendant chaque intervalle, on peut donc remplacer $\vec{g}(t)$ par une suite $(\vec{g}(i))_{i \in \{0,1,\dots,n\}}$. La phase accumulée par une molécule m est donc $\phi_m = \gamma \sum_{i=0}^n \vec{g}(i) \cdot \vec{r}_m(i) \delta t$. Dès lors, la formule (1) nous donne l'atténuation du signal.

La simulation est implémentée à l'aide du langage python. On tentera de limiter au maximum la redondance des calculs. Ainsi, les signaux obtenus pour plusieurs gradients, s'ils concernent la même géométrie, pourront être calculés pour une même trajectoire des molécules. Toujours afin d'optimiser le temps de calcul, on utilisera, lorsque cela est possible, les calculs directs sur les tableaux du module numpy, plutôt que des boucles `for`.

1.3 Résolution du problème inverse

Ici, on aimerait pouvoir estimer les paramètres de microstructure en ayant mesuré un ou plusieurs signaux. Ces différents signaux peuvent être obtenus en modifiant les paramètres d'acquisition, comme la forme du gradient utilisé (Eq. 1). Ce problème n'a une solution que si la fonction qui associe les différents signaux aux paramètres de microstructure est injective. Par conséquent, le nombre k de mesures à effectuer doit être plus grand ou égal au nombre M de paramètres à estimer.

Étant donné la complexité du modèle direct, il est difficile d'imaginer un calcul direct des paramètres de microstructure à partir de signaux mesurés. Nous allons donc résoudre le problème inverse en simulant les signaux pour diverses valeurs de paramètres de microstructure. On se sert ensuite d'une interpolation. Cela permet de limiter les simulations, coûteuses en temps de calcul, à une grille de paramètres. L'interpolation se fait alors grâce au module scipy et est bien plus rapide. On dispose donc d'une fonction qui prend en argument les valeurs de paramètres de microstructure et renvoie les signaux correspondants (Fig. 2). On dispose également d'une fonction de distance entre les signaux de l'expérience et ceux du modèle. Pour résoudre le pro-

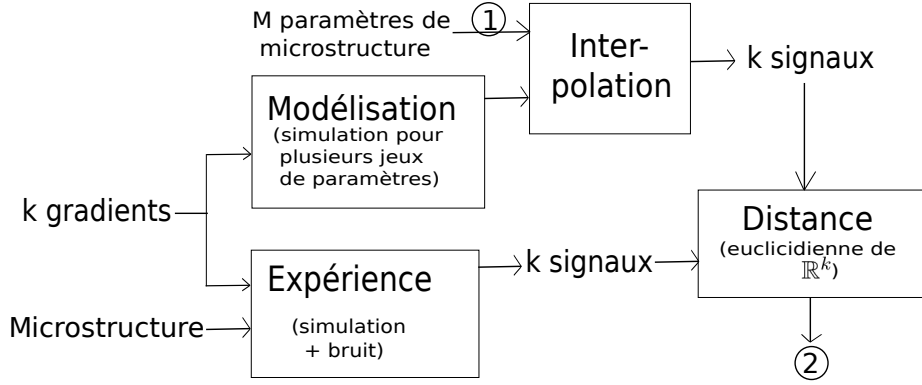


FIGURE 2 – Résolution du problème inverse

blème inverse, il suffit alors de trouver l’entrée ① qui minimise la sortie ②. On pourra utiliser pour cette minimisation le module `scipy` de python [11].

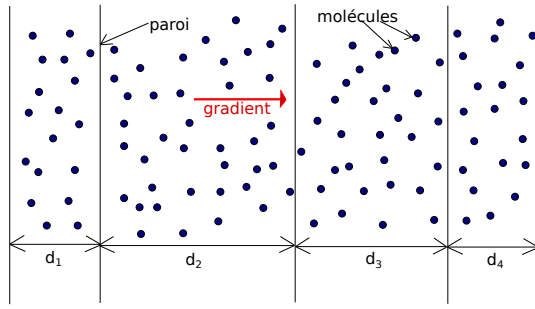
2 Mise en place de la simulation de Monte-Carlo

Les simulations de Monte-Carlo constituent un outil très pratique pour l’obtention des signaux. Cependant, cet outil peut s’avérer assez lourd et long à exécuter. On va donc chercher quelles sont les meilleures caractéristiques à configurer pour l’utilisation du simulateur.

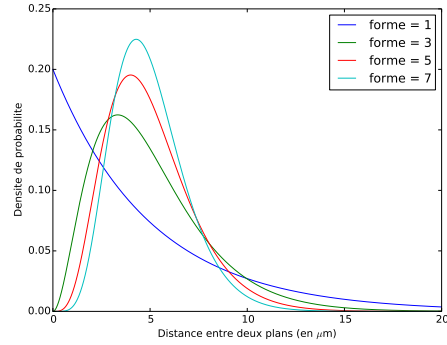
2.1 Modèles de microstructure et calcul des trajectoires

En pratique, cette technique d’imagerie est par exemple utilisée pour mesurer le diamètre des axones dans le cerveau. Cependant, les fibres sont orientées dans de multiples directions et peuvent se croiser. Cela en fait un système très complexe. Pour l’établissement du protocole, nous nous limiterons donc à une simplification du problème à une dimension. Nous regarderons en particulier une géométrie simple ne contenant qu’une seule cavité, cela modélise la structure en 3 dimensions de molécules confinées entre deux plans parallèles infinis. Nous étudierons également une géométrie plus complexe (Fig. 3) avec plusieurs cavités dont la largeur suit une loi de probabilité Gamma. Ces deux géométries permettent de se rendre compte de l’évolution de la complexité lorsqu’il y a un ou plusieurs paramètres de microstructure à estimer. Dans ces simplifications à une dimension, on considérera dans un premier temps le gradient perpendiculaire aux plans.

Pour calculer une trajectoire $(r(i))_{i \in \{0,1,\dots,n\}}$, plusieurs approches ont été abordées. Elles sont la simplification en une dimension de trajectoires plus réalistes [10]. Toutes ces approches sont markoviennes, c’est à dire que la position $r(i+1)$ ne dépend que de la position $r(i)$. Le déplacement $\delta r = r(i+1) - r(i)$ est généré aléatoirement. L’une des différences entre les différents calculs de trajectoires est la loi de probabilité suivi par δr . Dans la première approche δr suit une loi gaussienne de moyenne nulle et d’écart-type $\sigma = \sqrt{2D\delta t}$ où D est le coefficient de diffusion. Dans la seconde approche, δr vaut $+\sigma$ ou $-\sigma$ avec probabilité 1/2 (modèle de Rademacher). Une autre question à se poser est de savoir comment gérer les collisions aux bords de la cavité. Là encore, deux solutions sont possibles. En cas de collision, on peut soit annuler le déplacement, soit faire faire demi-tour à la molécule.



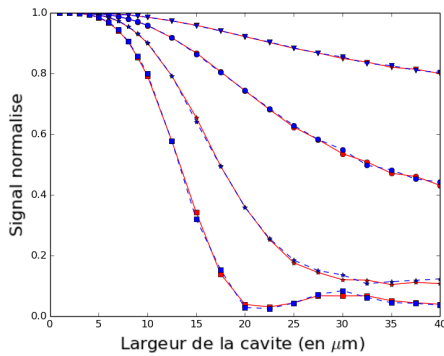
(a) Cavités



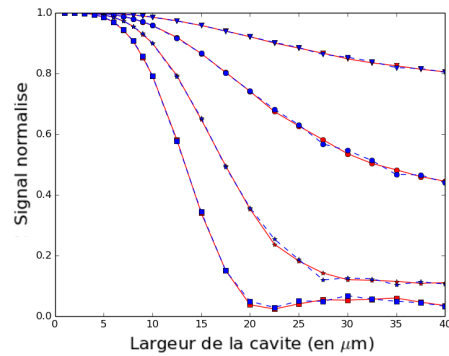
(b) Distribution des distances entre les plans pour une distance moyenne de $5 \mu\text{m}$ et un paramètre de forme variable

FIGURE 3 – Modèle à multiples cavités

Nous allons donc comparer ces approches. Pour cela, on utilisera le modèle de la cavité unique. On simule alors l'atténuation du signal pour différentes largeurs de la cavité, plusieurs gradients différents et chacun des modèles de trajectoire que l'on souhaite comparer. On a choisi ici des gradients PGSE, dont on fait varier la durée de l'impulsion δ entre 5 et 40 millisecondes. Pour chaque signal, on a simulé le déplacement de 10000 spins, pendant 1000 itérations de 0.1 ms. Les résultats sont présentés sur la figure 4. On remarque que le choix d'une de ces approches a une influence négligeable sur le signal simulé. Nous retiendrons donc la plus rapide à exécuter, c'est-à-dire de garder un pas constant et d'annuler un mouvement si il y a collision.



(a) En rouge : Modèle gaussien. En bleu : Modèle de Rademacher



(b) En rouge : Arrêt si collision. En bleu : Réflexion sur les parois.

FIGURE 4 – Comparaison des modèles de trajectoires. Le signal est simulé pour des séquences PGSE avec $\Delta = 50$ ms et $\delta = 5, 10, 20,$ et 40 ms.

2.2 Optimisation des paramètres de la simulation

Pour chaque simulation, deux paramètres ne dépendent pas de la réalité physique mais uniquement de la simulation. Il s'agit du nombre de molécules modélisées ainsi que l'intervalle de temps δt . Il s'agit ici de trouver des valeurs de ces paramètres de façon à être suffisamment précis sans trop augmenter le temps de calcul. Nous noterons N le nombre de spins modélisés et

T l'entier tel que $TE = T.\delta t$. Comme le travail ne se concentre pas sur TE , nous allons, comme dans toute la suite, fixer $TE = 100$ ms. On s'inspire ici de la méthode utilisée par Alexander [10] pour optimiser ces paramètres. On va donc calculer, pour différentes valeurs de N et de T , l'écart-type du signal obtenu sur 10 simulations, ainsi que la distance entre la simulation et un modèle plus précis. On se permet d'utiliser comme modèle la simulation elle-même, mais avec des paramètres élevés ($N = 100000$ et $T = 10000$). Ce choix se justifie car il est assez évident que la simulation sera d'autant plus précise que N et T seront grands. Cependant, on ne sait a priori pas si l'on doit privilégier un grand nombre de molécules ou une discrétisation précise. On prend également la précaution de faire la moyenne sur 10 simulations pour définir le modèle. Pour le calcul de l'écart-type, on a utilisé la géométrie de la cavité unique avec une largeur de $5 \mu\text{m}$. La distance entre la simulation et le modèle est la somme des carrés des différences du signal de la simulation et du modèle sur 10 géométries (cavité unique avec une largeur variant de $1 \mu\text{m}$ à $10 \mu\text{m}$).

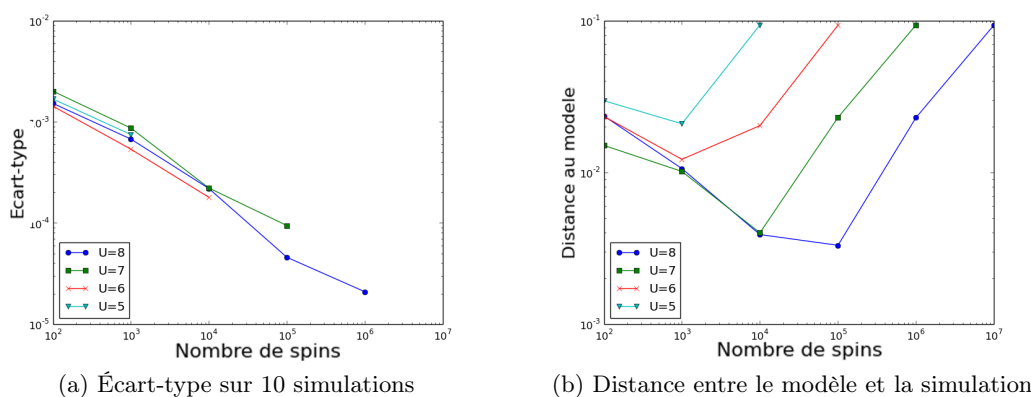


FIGURE 5 – Optimisation des paramètres de la simulation pour différentes valeurs de U où $10^U = NT$

Sur la figure 5, on a tracé les courbes pour différentes valeurs du produit NT , qui représente la complexité de la simulation. On remarque sur la figure 5(b) que la distance au modèle remonte lorsque le nombre de spins devient élevé (et que le nombre d'itérations devient donc faible). De plus, pour un même nombre de molécules, la distance au modèle est similaire pour toutes les simulations où $T \geq 1000$. Il n'est donc pas utile de prendre un nombre d'itérations trop élevé, cela augmente la complexité sans améliorer la précision de la simulation. On gardera donc dans toute la suite un nombre d'itérations $T = 1000$, ce qui correspond à $\delta t = 0.1$ ms. Pour ce qui est du nombre de molécules à modéliser, plus celui-ci est élevé, plus le résultat sera précis (Fig. 5(a)). On ajustera donc ce nombre selon l'expérience de façon à avoir des résultats le plus précis possible, en conservant des temps d'exécution raisonnables. Il est à noter que la précision de la simulation dépend plus de la densité de molécules simulées que de leur nombre absolu. Ainsi, si la géométrie est agrandie, il faudrait augmenter autant le nombre de marcheurs pour obtenir la même précision.

3 Étude de formes de gradient généralisées

Les gradients les plus fréquemment utilisés sont les PGSE et les gradients oscillants, mais il peut y avoir des gradients très variés (Fig. 6). Nous les étudions ici dans une forme généralisée.

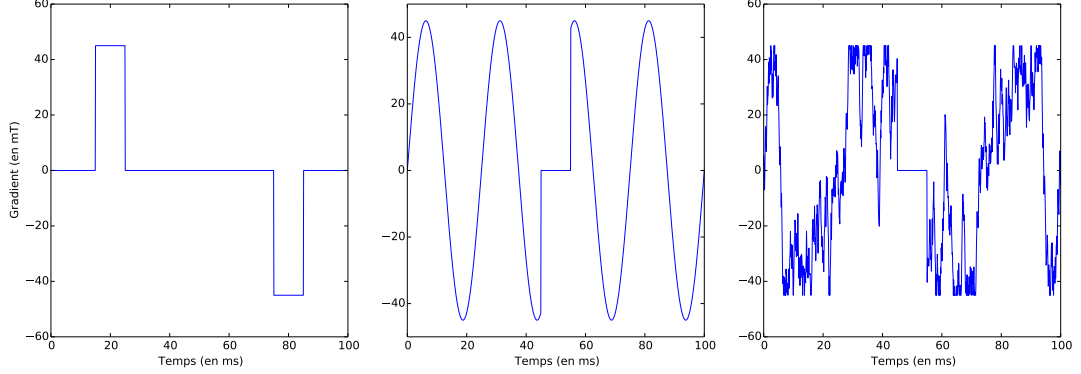


FIGURE 6 – Gradients PGSE, oscillant, et aléatoire.

3.1 Optimisation des gradients

La nécessité d’optimiser les paramètres d’acquisition vient du fait que le signal peut être bruité. On cherche donc à avoir des paramètres d’acquisition pour que l’influence du bruit sur le traitement du signal en sortie (ici, l’estimation des paramètres de microstructure) soit la plus faible possible. Pour simuler l’acquisition, on ajoutera donc un bruit au signal obtenu lors de la simulation, après le calcul issu de la formule (1).

Parmi les paramètres d’acquisition, la forme des gradients utilisés est l’un des paramètres sur lesquels on dispose d’une grande marge de manœuvre. En effet, toute fonction continue de $[0, TE/2]$ dans \mathbb{R}^3 est un gradient possible. Cependant, il existe des contraintes physiques qui réduisent la quantité de gradients possibles. En particulier, l’amplitude des gradients ne peut pas dépasser une certaine valeur g_{\max} , par exemple, pour l’IRM de la plateforme Neurinfo, $g_{\max} = 45$ mT/m. Il est aussi impossible de choisir des gradients avec une dérivée trop grande ($g'(t) \leq 200$ T/m/s à Neurinfo), cela permet entre autres de discrétiser les gradients, comme cela a été fait dans la simulation. Il s’avère d’ailleurs que les valeurs retenues pour la simulation ($\delta t = 0.1$ ms) correspond à la valeur conseillée pour la discrétisations des gradients [9]. De plus, on travaille ici sur une simplification du problème à une dimension, on peut donc encore réduire la quantité de gradients possibles. Finalement, les gradients possibles sont les fonction de $\{0, 1, \dots, T/2 - 1\}$ dans $[-g_{\max}, g_{\max}]$.

On cherche donc à trouver le meilleur ensemble de gradients pour les mesures. C’est-à-dire, celui qui satisfait au mieux notre objectif, à savoir estimer les paramètres de microstructure. On cherche alors à quantifier la qualité des gradients. Ainsi, pour un ensemble de k gradients, on va simuler x acquisitions sur un même modèle de microstructure (connu). Après x résolutions du problème inverse, on dispose donc de x estimations des paramètres de microstructure. La qualité de ces x estimations nous donne donc la qualité de l’ensemble de l’ensemble de gradients. On pourra en particulier regarder la fidélité de l’estimation en comparant les valeurs estimées

aux valeurs réelles, ainsi que la précision à l'aide de l'écart-type. On peut dès lors définir une fonction objectif que l'on cherche à minimiser :

$$F = \lambda \sum_{i=1}^M \frac{(a_i - w_i)^2}{a_i^2} + (1 - \lambda) \sum_{i=1}^M \frac{\sigma_i^2}{w_i^2} \quad (3)$$

où σ_i est l'écart-type des estimations du paramètre i , w_i sa valeur moyenne et a_i sa valeur réelle. λ est un paramètre que l'on peut faire varier selon l'importance que l'on souhaite accorder à la fidélité ou à la précision. Comme ces valeurs dépendent des résultats de la résolution du problème inverse, il est important de garder les mêmes paramètres pour pouvoir comparer les fonctions objective de plusieurs jeux de gradients.

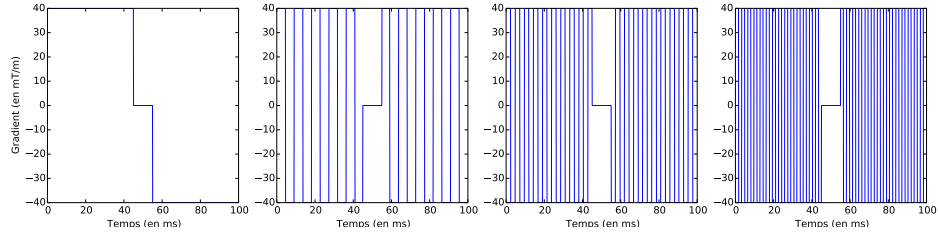
3.2 Gradients oscillants

Sans simplification, trouver l'ensemble optimal de gradients revient à chercher le minimum de la fonction objective dans un espace de dimension $(T/2)^k$ ($T/2$ est le nombre de valeurs d'un gradient entre $t = 0$ et $t = TE/2$ et k le nombre de gradients par ensemble). On va donc chercher des simplifications qui permettent de limiter l'espace de recherche. Les gradients oscillants semblent être de bons candidats [12], nous allons donc explorer cette voie. La première optimisation consiste à trouver quel type d'oscillations est le meilleur. On regardera en particulier des oscillations rectangulaires, sinusoïdales et triangulaires. Pour cela, on constitue pour chacune des 3 formes un jeu de gradients avec des oscillations de 10, 20, 200 et 300 Hz dont les fréquences sont inspirées de [8]. Ensuite, pour chaque jeu de gradients, on simule 100 acquisitions (simulation + ajout d'un bruit) pour de multiple cavité avec un interplan moyen de $5 \mu\text{m}$ et un paramètre de forme de 5. Pour chacune de ces acquisitions, on estime les paramètres avec la méthode de résolution du problème inverse décrite dans la partie 1.3. Ces 100 répétitions permettent d'estimer la variance et la moyenne des paramètres du modèle (interplan moyen et paramètre de forme), et ainsi d'estimer la fonction obhectif décrite dans l'équation (3). La table utilisée pour l'interpolation contient des signaux pour 135 paires de paramètres avec un diamètre compris entre $1 \mu\text{m}$ et $20 \mu\text{m}$ et un paramètre de forme compris entre 1 et 9. On observe alors que les oscillations rectangulaires sont les meilleures et les gradients triangulaires sont les moins efficaces.

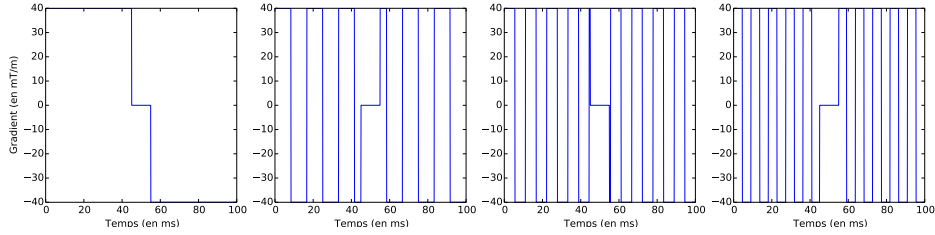
Dès lors, on peut chercher à optimiser les fréquences. Pour cela, il suffit de choisir une fréquence pour chaque gradient, on recherche donc dans un espace de dimension k . On va chercher à optimiser les fréquences pour le modèle à plusieurs cavités. On choisi alors arbitrairement $k = 4$, le nombre de paramètres à estimer étant 2 (l'interplan moyen et le paramètre de forme). Cet espace restant assez grand, on se limitera à n'étudier que quelques jeux de gradients. On ne conserve donc qu'une vingtaine de fréquences entre 10 Hz et 500 Hz, ce qui permet déjà de constituer un bon nombre de jeux de 4 gradients. On en a constitué une cinquantaine, les plus variés possibles. En effet, 20 % des jeux ne contiennent que des fréquences inférieures à 100 Hz, 20 % ne contiennent que des fréquences supérieures à 100 Hz, le reste contient à la fois des hautes et des basses fréquences. On lance ensuite l'optimisation avec les mêmes paramètres que pour l'optimisation de la forme des oscillations.

Il y a plusieurs remarques à faire à partir de ces résultats :

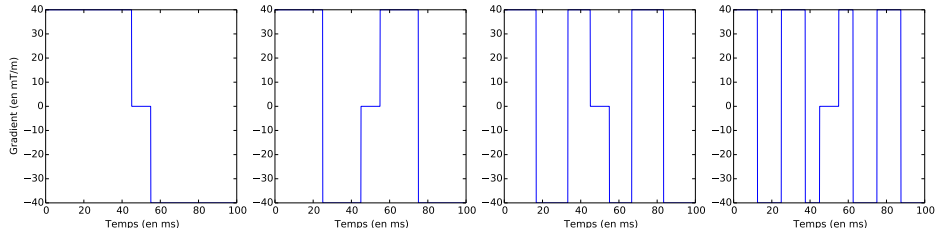
- Un jeu de gradients optimisé contient au moins un gradient à basse fréquence. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces gradients ont une valeur b plus élevée.
- Les fréquences optimisées sont d'autant plus élevées que le diamètre à estimer est petit. Ceci est également compréhensible, car la distance parcourue par les molécules est plus petite entre deux pics du gradient pour des fréquences élevées.



(a) Gradients oscillants optimisés pour un interplan moyen de $2 \mu\text{m}$



(b) Gradients oscillants optimisés pour un interplan moyen de $5 \mu\text{m}$



(c) Gradients oscillants optimisés pour un interplan moyen de $10 \mu\text{m}$

FIGURE 7 – Jeux de gradients minimisant la fonction objectif pour $\lambda = 0.75$

Ces résultats sont en accord avec de précédentes expérimentations [13], dans lesquelles il était remarqué qu’une grande variété de fréquences était préférable.

3.3 Gradients polynomiaux

Nous allons désormais rechercher une solution plus générale. En effet, l’approches précédente ne laissait le choix que d’un paramètre par gradient (sa fréquence). Nous allons donc choisir un espace où les fonctions ont une forme plus générale. En effet, nous allons utiliser des bases de polynômes. Nous regarderons en particulier des bases de polynômes orthonormaux, cela permet notamment de calculer le produit scalaire intégral en utilisant uniquement les coefficients, ce qui pourrait permettre de simplifier la recherche d’un jeu de gradients optimal.

De façon à limiter l’espace de recherche, il est préférable de limiter le nombre de polynômes dans la base. On se limitera à d polynômes. On pourra aussi s’assurer que les gradients atteignent g_{max} sans le dépasser. En effet, on peut estimer des structures d’autant plus fines que l’amplitude du gradient est élevée, il serait donc dommage de ne pas profiter du maximum de cette ressource. On peut également éliminer d’office les gradients dont la valeur b serait trop faible, conduisant à des signaux trop peu atténués.

On aimerait également limiter la redondance au sein d'un jeu de gradient. C'est-à-dire que l'on ne souhaite pas avoir de gradients trop similaires au sein d'un même jeu, cela reviendrait à bénéficier d'une mesure de moins lors de l'estimation des paramètres par résolution du problème inverse. Si le nombre désiré k de gradients est inférieur ou égal à d , il est possible de les choisir orthogonaux deux à deux. Cela assure une certaine différence entre les gradients. Si $k > d$, alors il n'est plus possible de choisir des gradient orthogonaux mais on peut toujours limiter la redondance en cherchant à minimiser $\sum_{i \neq j} \langle g_i, g_j \rangle$ où les g_i désignent les k gradients et $\langle \cdot, \cdot \rangle$ le produit scalaire intégral. Une autre piste possible pour limiter cette redondance serait d'utiliser des gradients les plus distants possibles. On cherche alors à minimiser $\sum_{i \neq j} \frac{1}{d_{ij}}$ où d_{ij} est la distance entre les gradients i et j .

Avant de mettre en œuvre l'optimisation en exploitant ces idées, on cherche encore une méthode permettant de générer plusieurs jeux de gradients, qui ne soit pas trop similaires les uns par rapport aux autres. La question n'a pas encore été approfondie, à cause d'un manque de temps.

4 Limites et perspectives

Malgré des résultats encourageants, nous devons faire face à quelques difficultés. Il est important de les analyser afin de pouvoir améliorer le protocole d'optimisation.

4.1 Multiplicité des paramètres

L'une des principales difficultés du problème réside dans le fait que le signal obtenu dépende de plusieurs paramètres de microstructure. En effet, si la géométrie de la cavité unique fournit des résultats satisfaisants, il n'en est pas de même pour de multiples cavités. Ainsi, il arrive que l'on estime un seul paramètre, les autres étant fixés [8]. Cependant, nous avons voulu observer ici l'influence que pouvait avoir le paramètre de forme de la distribution des distances entre les parois. On observe justement que lors la résolution du problème inverse, une grande proportion de solutions donne un paramètre de forme éloigné de la réalité. Or une mauvaise estimation du paramètre de forme s'accompagne en général d'une mauvaise estimation de l'interplan moyen (Fig. 8). On peut tout de même se réjouir que malgré ce problème d'estimation du paramètre de forme, l'estimation de l'interplan moyen reste toujours du bon ordre de grandeur. On a également pu remarquer que des valeurs trop éloignées du réel paramètre de forme ont été complètement écartées par la résolution du problème inverse (en effet, on n'estime jamais ce paramètre à 1). Les résultats présentés en figure 8 sont ceux obtenus sur 100 expériences (simulation + bruit) avec le jeu de 4 gradients oscillants optimisé.

La multiplicité des paramètres semble déjà poser problème lorsqu'il n'y a que 2 paramètres de microstructure. Cela laisse présager des difficultés importantes pour des modèles plus réalistes. L'optimisation des paramètres d'acquisition peut également permettre de réduire ce problème là. En effet, la proportion de mauvaises estimations du paramètre de forme décroît lorsque la fonction objectif décroît (Fig. 9).

4.2 Vers des dimensions toujours plus fines

La qualité d'un gradient dépend des caractéristiques du modèle de microstructure à estimer. Pour mieux comprendre, revenons au modèle d'une unique cavité. On peut en effet associer

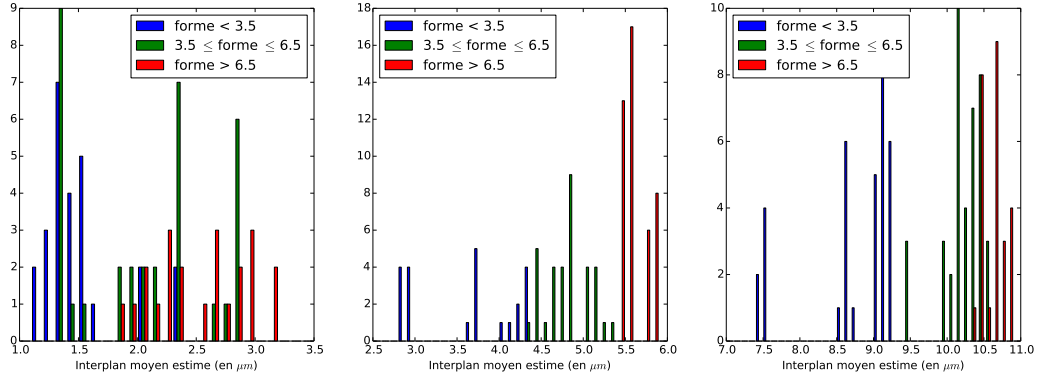


FIGURE 8 – Estimation de l’interplan moyen et du paramètre de forme pour des valeurs réelles de $2 \mu\text{m}$ (à gauche), $5 \mu\text{m}$ (au centre) et $10 \mu\text{m}$ (à droite) et un paramètre de forme de 5.

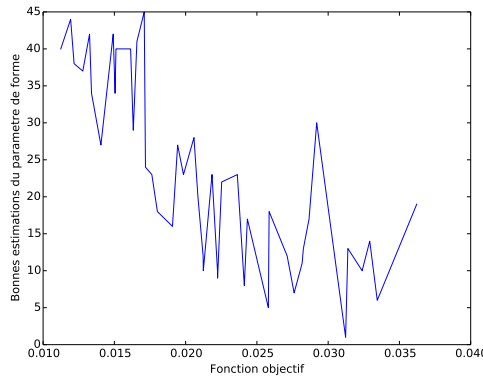


FIGURE 9 – Évolution de la proportion d’estimations correctes (entre 3.5 et 6.5) du paramètre de forme en fonction de la valeur de la fonction objectif

au gradient une zone de précision (Fig. 10). Cette zone correspond à la plage de valeurs pour laquelle la pente de la courbe est élevée. En effet, dans cette zone, un bruit important aura peu de conséquences sur l’estimation de la largeur de la cavité.

Les contraintes physiques d’acquisition font qu’il est difficile d’obtenir des gradients dont la zone de précision se trouve en dessous du micromètre, ce qui représente pourtant la majorité des diamètres des axones du cerveau. Cependant, ce diamètre n’apparaît que si l’on observe les axones dans le plan qu’il leur est perpendiculaire. Si l’on observe un axe qui forme un angle θ avec ce plan [5], le diamètre apparaît alors divisé par $\cos(\theta)$ (Fig. 11(a)). Si l’on connaît la direction des axones, on peut donc chercher à se placer sur un axe qui place le diamètre apparent dans la zone de précision du gradient utilisé.

On peut donc simuler le signal obtenu selon diverses inclinaisons, pour cela, il suffit de diviser les positions des parois par $\cos(\theta)$, puis de lancer la simulation comme précédemment. On peut ensuite résoudre le problème inverse sur le résultat, en prenant garde de multiplier l’interplan estimé par $\cos(\theta)$, pour estimer la géométrie originale. En simulant 100 acquisitions, avec le jeu

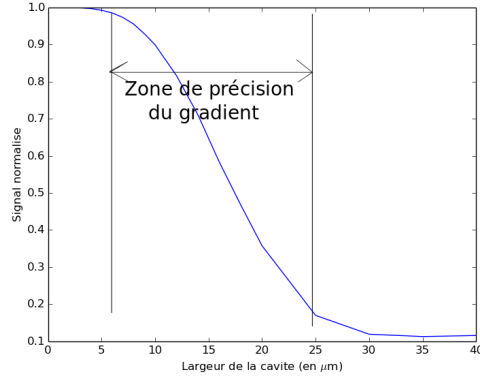


FIGURE 10 – Signal obtenu pour un même gradient en fonction de la taille de la cavité

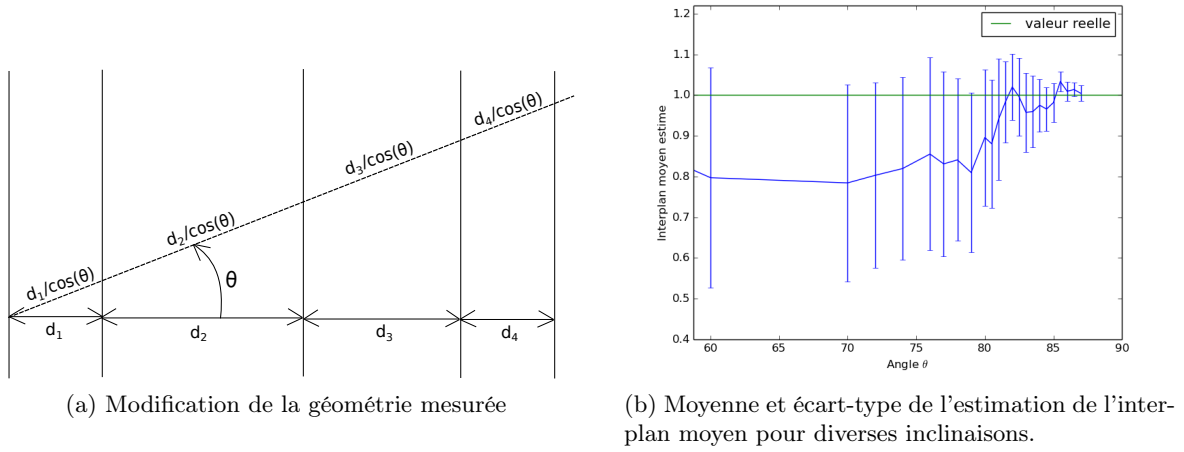


FIGURE 11 – Estimation de l’interplan pour des gradients non perpendiculaires aux plans

de gradients optimisé pour un interplan moyen de $10 \mu\text{m}$, pour chacune des orientations, puis en résolvant le problème inverse, on a pu obtenir les résultats présentés sur la figure 11(b). Les inclinaisons trop élevées ont été retiré car elles conduisaient à un diamètre apparent qui dépassait la plage de valeurs utilisée pour l’interpolation du modèle. Ce résultat montre une amélioration de la précision avec l’inclinaison. Cependant, il ne faut pas accorder trop de confiance en ces résultats, car ils supposent une connaissance de l’inclinaison avec précision, et que le modèle de trajectoire utilisé reste à une dimension, alors que l’orientation joue ici un rôle majeur. L’extension de la simulation en 3 dimensions permettrait d’accorder plus de confiance ou de contester ces résultats.

Conclusion

L’imagerie de diffusion est un très bon outil pour la mesure de paramètres de microstructure, mais la liberté qu’elle offre sur les paramètres d’acquisition fait que de nombreuses améliorations restent possibles pour cette technique. Les gradients oscillants à eux seuls représentent une grande variété de possibilités. Ils nous ont notamment permis de tester le protocole d’opti-

misation que nous avons adapté de [8]. La combinaison de ces méthodes avec l'utilisation d'un simulateur de Monte-Carlo pour l'obtention de signaux semble intéressante.

Cependant, le simulateur de Monte-Carlo conserve l'inconvénient du temps de calcul qui est assez long, malgré les simplifications que l'on a pu y apporter. Cet aspect se révèle assez contraignant car de nombreuses simulations sont nécessaires pour le calcul de tous les signaux nécessaires à la résolution du problème inverse. C'est entre autres ce temps long qui nous a poussé à limiter le nombre de gradients à tester. Quelques idées ont ainsi été évoquées pour imposer des contraintes sur les gradients de forme polynomiale. Des travaux plus approfondis seraient nécessaires de façon à pouvoir générer plusieurs jeux de gradients variés.

La découverte de jeux de gradients permettant une meilleure estimation de la microstructure pourrait ainsi limiter le problème posé par la multiplicité des paramètres. Cette difficulté sera sans doute accrue lors de la complexification des structures, qui sera nécessaire pour les rendre plus réalistes. En effet, dès lors que le simulateur sera étendu aux structures en 3 dimensions, il sera possible d'optimiser la forme des gradients pour ces géométries. Cela apportera également des degrés de liberté supplémentaires, puisqu'il sera possible de faire varier l'orientation des gradients.

Références

- [1] Daniel C. ALEXANDER. “A general framework for experiment design in diffusion MRI and its application in measuring direct tissue-microstructure features”. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 60.2 (2008), p. 439–448.
- [2] Daniel C. ALEXANDER et al. “Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion {MRI}”. In : *NeuroImage* 52.4 (2010), p. 1374–1389.
- [3] Yaniv ASSAF et al. “Axc caliber : A method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI”. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 59.6 (2008), p. 1347–1354.
- [4] Y. ASSAF et al. “High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI : Application to multiple sclerosis”. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 47.1 (2002), p. 115–126.
- [5] Liat AVRAM, Yaniv ASSAF et Yoram COHEN. “The effect of rotational angle and experimental parameters on the diffraction patterns and micro-structural information obtained from q-space diffusion NMR : implication for diffusion in white matter fibers”. In : *Journal of Magnetic Resonance* 169.1 (2004), p. 30–38.
- [6] Daniel BARAZANY, Peter J. BASSER et Yaniv ASSAF. “In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain”. In : *Brain* 132.5 (2009), p. 1210–1220.
- [7] P. CALLAGHAN. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford Science Publications. Oxford University Press, USA, 1991.
- [8] Ivana DROBNJAK, Bernard SIOW et Daniel C. ALEXANDER. “Optimizing gradient waveforms for microstructure sensitivity in diffusion-weighted MR”. In : *Journal of Magnetic Resonance* 206.1 (2010), p. 41–51.
- [9] Ivana DROBNJAK et al. “The matrix formalism for generalised gradients with time-varying orientation in diffusion {NMR}”. In : *Journal of Magnetic Resonance* 210.1 (2011), p. 151–157.
- [10] M. G. HALL et D. C. ALEXANDER. “Convergence and Parameter Choice for Monte-Carlo Simulations of Diffusion MRI”. In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28.9 (sept. 2009), p. 1354–1364.
- [11] Eric JONES, Travis OLIPHANT, Pearu PETERSON et al. *SciPy : Open source scientific tools for Python*. [Online ; accessed 2016-07-07]. 2001–.
- [12] Edward C. PARSONS, Mark D. DOES et John C. GORE. “Temporal diffusion spectroscopy : Theory and implementation in restricted systems using oscillating gradients”. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 55.1 (2006), p. 75–84.
- [13] BMCW SIOW et al. “Axon radius estimation with oscillating gradient spin echo (OGSE) diffusion MRI”. In : *Diffusion Fundamentals* 18.1 (2013), p. 1–6.
- [14] Greg J. STANISZ et al. “An analytical model of restricted diffusion in bovine optic nerve”. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 37.1 (1997), p. 103–111.
- [15] E. O. STEJSKAL et J. E. TANNER. “Spin Diffusion Measurements : Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient”. In : *The Journal of Chemical Physics* 42.1 (1965), p. 288–292.
- [16] Aaron SZAFER, Jianhui ZHONG et John C. GORE. “Theoretical Model for Water Diffusion in Tissues”. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 33.5 (1995), p. 697–712.