

Université de Montréal

**Développement d'un système de spectroscopie infrarouge  
résolue temporellement pour la quantification des  
concentrations d'hémoglobine cérébrale**

par

Paul-Olivier Leclerc

Institut de génie biomédical

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences appliquées  
en génie biomédical

Novembre, 2011

© Paul-Olivier Leclerc, 2011

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Développement d'un système de spectroscopie infrarouge résolue temporellement pour la  
quantification des concentrations d'hémoglobine cérébrale

Présenté par :  
Paul-Olivier Leclerc

évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Alain Vinet, président-rapporteur  
Richard D. Hoge, directeur de recherche  
Jean-Marc Lina, membre du jury

## Résumé

L'étude du cerveau humain est un domaine en plein essor et les techniques non-invasives de l'étudier sont très prometteuses. Afin de l'étudier de manière non-invasive, notre laboratoire utilise principalement l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et l'imagerie optique diffuse (IOD) continue pour mesurer et localiser l'activité cérébrale induite par une tâche visuelle, cognitive ou motrice. Le signal de ces deux techniques repose, entre autres, sur les concentrations d'hémoglobine cérébrale à cause du couplage qui existe entre l'activité neuronale et le flux sanguin local dans le cerveau.

Pour être en mesure de comparer les deux signaux (et éventuellement calibrer le signal d'IRMf par l'IOD), où chaque signal est relatif à son propre niveau de base physiologique inconnu, une nouvelle technique ayant la capacité de mesurer le niveau de base physiologique est nécessaire. Cette nouvelle technique est l'IOD résolue temporellement qui permet d'estimer les concentrations d'hémoglobine cérébrale. Ce nouveau système permet donc de quantifier le niveau de base physiologique en termes de concentrations d'hémoglobine cérébrale absolue.

L'objectif général de ma maîtrise était de développer un tel système afin de l'utiliser dans une large étude portant sur la condition cardiovasculaire, le vieillissement, la neuroimagerie ainsi que les performances cognitives.

Il a fallu tout d'abord construire le système, le caractériser puis valider les résultats avant de pouvoir l'utiliser sur les sujets de recherche. La validation s'est premièrement réalisée sur des fantômes homogènes ainsi qu'hétérogènes (deux couches) qui ont été développés. La validation des concentrations d'hémoglobine cérébrale a été réalisée via une tâche cognitive et appuyée par les tests sanguins des sujets de recherche. Finalement, on présente les résultats obtenus dans une large étude employant le système d'IOD résolue temporellement en se concentrant sur les différences liées au vieillissement.

**Mots-clés** : spectroscopie résolue temporellement, hémoglobine cérébrale

## **Abstract**

Our understanding of the functional organization of the human brain has been greatly influenced by the development of new medical imaging techniques. Pr. Hoge's research has focused on the use of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and continuous diffuse optical imaging (DOI) for non-invasive localization and quantification of brain activity associated with behavioral stimuli or tasks (e.g. cognitive, motor or visual). The respective signals of both techniques are based on cerebral haemoglobin concentrations because of the coupling that exists between neuronal activity and cerebral blood flow. Relating BOLD fMRI signals with those acquired using DOI has been complicated by the fact that fMRI yields fractional change values, while the majority of DOI methods have provided absolute changes from an unknown baseline. To address this, we adopted a newer technique known as time-resolved DOI, which allows absolute quantification of cerebral haemoglobin concentrations. Time-resolved DOI thus has the capacity to quantify the subject's resting hemoglobin concentrations in absolute micromolar units. The main objective of my masters' project was to implement and optimize a time-resolved DOI system for use in a large study exploring the links between cardiovascular fitness, aging, neuroimaging markers, and cognitive performance.

In this thesis we describe the fabrication of the system, followed by its characterisation and validation using solid optical phantoms (homogeneous and heterogeneous) developed for this purpose. Haemoglobin concentrations obtained non-invasively with the system are validated against blood draws, while the sensitivity to variations in concentration are assessed during a cognitive task. Finally, we present the results of a large study in which the time-resolved DOI system was used to characterize age-related vascular changes in the brain.

**Keywords** : Time-resolved spectroscopy, cerebral haemoglobin

# Table des matières

Introduction .....	1
Chapitre 1. Mise en contexte.....	4
1.1 Physiologie cérébrale .....	4
1.1.1 Fonctionnement du cerveau .....	7
1.1.2 Génération du potentiel d'action .....	8
1.1.3 Couplage neurovasculaire .....	10
1.2 Imagerie médicale .....	13
1.2.1 Imagerie par résonance magnétique.....	13
1.2.2 Hémoglobine .....	14
1.2.3 Imagerie optique diffuse .....	16
1.2.4 Imagerie optique diffuse continue.....	19
1.2.5 Imagerie optique diffuse résolue temporellement.....	23
1.2.6 Calibration du signal BOLD par l'imagerie optique diffuse.....	25
Chapitre 2. Développement du système.....	29
2.1 Instrumentation du système.....	31
2.2 Détecteurs de photons .....	34
2.2.1 Photomultiplicateurs .....	35
2.2.2 Photodiodes à avalanche simple photon .....	36
2.2.3 Le choix du détecteur .....	37
2.2.4 Canal de détection et technique TCSPC .....	39
2.3 Utilisation du système .....	44
2.4 Analyse des données .....	47
2.4.1 Modélisation de la migration des photons .....	48
2.4.2 Concentrations d'hémoglobine cérébrale.....	53
Chapitre 3. Validation des résultats du système.....	57
3.1 Fantômes optiques.....	57
3.1.1 Développement .....	57

3.1.2 Fantômes homogènes .....	62
3.1.3 Fantômes hétérogènes .....	65
3.2 Concentrations d'hémoglobine cérébrale.....	70
3.2.1 Tâche de Stroop modifiée .....	70
Chapitre 4. Résultats de l'étude sur le vieillissement .....	79
4.1 Résultats des tests sanguins.....	80
4.2 Étude du vieillissement .....	84
Conclusion .....	89
Annexe A - Résultats du choix des détecteurs .....	93
Annexe B - Recette du fantôme optique .....	95
Annexe C - Poster présenté à HBM .....	96

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 - Propriétés optiques du fantôme.....</b>	<b>59</b>
<b>Tableau 2 - Ingrédients de la recette du fantôme optique dont les résultats sont présentés dans le tableau 1. ....</b>	<b>95</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1 - Tête humaine.</b>	4
<b>Figure 2 - Vascularisation du cerveau humain.</b>	5
<b>Figure 3 - Différents lobes du cerveau humain.</b>	6
<b>Figure 4 - Dr Wilder Penfield (1891-1976).</b>	7
<b>Figure 5 - Génération d'un potentiel d'action qui se propage.</b>	9
<b>Figure 6 - Réponse vasculaire à l'activité neuronale.</b>	11
<b>Figure 7 - Image d'imagerie par résonance magnétique haute résolution.</b>	13
<b>Figure 8 - Image d'imagerie par résonance magnétique haute résolution.</b>	14
<b>Figure 9 - La protéine nommée hémoglobine.</b>	15
<b>Figure 10 - Coefficients d'absorption des principaux absorbeurs des tissus humains.</b>	17
<b>Figure 11 - Schéma d'un voxel défini entre la source et le détecteur en imagerie optique diffuse.</b>	19
<b>Figure 12 - Exemple de résultats en imagerie optique diffuse continue.</b>	21
<b>Figure 13 - Exemple de l'effet de volume partiel et d'activation manquée par le voxel en imagerie optique diffuse continue.</b>	22
<b>Figure 14 - Principe de l'imagerie optique diffuse résolue temporellement.</b>	23
<b>Figure 15 - Effets simulés des propriétés optiques sur les réponses à l'impulsion.</b>	24
<b>Figure 16 - Schéma du système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement.</b>	29
<b>Figure 17 - Photo du système.</b>	30
<b>Figure 18 - Disposition de la fibre optique source et des fibres optiques de détection sur le casque optique.</b>	32
<b>Figure 19 - Schéma du cône de lumière sortant de la fibre optique de détection.</b>	33
<b>Figure 20 - Schéma du fonctionnement d'un photomultiplicateur.</b>	35
<b>Figure 21 - Schéma d'une photodiode à avalanche simple photon.</b>	37
<b>Figure 22 - Schéma de la technique TCSPC.</b>	42
<b>Figure 23 - Carte de comptage (technique TCSPC).</b>	43

<b>Figure 24 - Exemple de données brutes du système.</b>	45
<b>Figure 25 - Exemple de la mesure de l'épaisseur extra-cérébrale.</b>	52
<b>Figure 26 - Modèle hétérogène.</b>	52
<b>Figure 27 - Exemple de résultats obtenus avec le système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement.</b>	56
<b>Figure 28 - Propriétés optiques des fantômes en fonction des concentrations des ingrédients.</b>	60
<b>Figure 29 - Fantômes optiques.</b>	62
<b>Figure 30 - Propriétés optiques des fantômes optiques.</b>	64
<b>Figure 31 - Erreurs relatives moyennes des différentes combinaisons couche-fantôme.</b>	68
<b>Figure 32 - Tâche de Stroop modifiée désignée en bloc.</b>	71
<b>Figure 33 - Exemple de la dénomination de la couleur.</b>	72
<b>Figure 34 - Exemple de la lecture du mot.</b>	72
<b>Figure 35 - Concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale pendant la tâche cognitive pour chacun des cinq sujets.</b>	74
<b>Figure 36 - Concentrations d'hémoglobine cérébrale pendant la tâche cognitive.</b>	76
<b>Figure 37 - Corrélations entre les résultats du système et les résultats des tests sanguins (modèle homogène).</b>	81
<b>Figure 38 - Corrélations entre les résultats du système et les résultats des tests sanguins (modèle hétérogène).</b>	83
<b>Figure 39 - Concentrations d'hémoglobine cérébrale des sujets jeunes versus celles des sujets âgés (modèle homogène).</b>	85
<b>Figure 40 - Concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale des sujets jeunes versus celles des sujets âgés (modèle hétérogène).</b>	86
<b>Figure 41 - Concentrations d'hémoglobine cérébrale des sujets jeunes versus celles des sujets âgés (modèle hétérogène).</b>	86
<b>Figure 42 - Épaisseurs extra-cérébrales des sujets jeunes et des sujets âgés.</b>	88
<b>Figure 44 - Réponse de la PMT dans le choix du détecteur.</b>	93

<b>Figure 45 - Réponse de la SPAD <math>\varphi=200 \mu\text{m}</math> dans le choix du détecteur.</b>	93
<b>Figure 46 - Réponse de la SPAD <math>\varphi=100 \mu\text{m}</math> dans le choix du détecteur.</b>	94
<b>Figure 47 - Réponse de la SPAD <math>\varphi=50 \mu\text{m}</math> dans le choix du détecteur.</b>	94

*Je dédie ce travail à ma famille.*

## Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier infiniment Pr Richard D. Hoge pour m'avoir permis de poursuivre mon apprentissage au sein du Laboratoire d'Imagerie NEuroVasculaire (LINEV). L'aide et le soutien du LINEV m'ont énormément fait grandir professionnellement ainsi que personnellement pour m'aider à paver mon chemin dans la vie. J'avais déjà beaucoup de questions au départ... aujourd'hui j'en ai davantage mais je suis mieux équipé pour leur faire face et trouver les réponses moi-même. Merci à tous les membres du LINEV - Claudine, Felipe, Cécile, Tarik, Brice, Sébastien, Anita, Olivia, Louis, Ronan, Élodie et les stagiaires - pour d'enrichissantes discussions, pour les beaux moments vécus ensemble et l'aide qu'ils ont pu m'apporter, quelle qu'en soit la nature.

Je tiens aussi à remercier Pr Frédéric Lesage pour ses idées exceptionnelles qu'il a pu apporter à mon projet de maîtrise. J'ai toujours apprécié sa disponibilité pour aider ou pour répondre à des questions. La collaboration avec son laboratoire a donc été très importante et a permis de faire progresser mon projet substantiellement.

Merci à Pre Caroline Boudoux, le laboratoire des fibres optiques du département de génie physique de l'École Polytechnique ainsi qu'aux techniciens spécialistes en optique de ce département. Toutes ces personnes ont su contribuer au développement du système, notamment au niveau du côté optique.

Je tiens à remercier toutes les personnes du centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), spécialement le groupe de Louis Bherer pour des discussions pertinentes en imagerie optique diffuse. Je remercie aussi les membres de l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF). Merci à toutes ces personnes que j'ai côtoyées pendant près de trois ans et avec qui j'ai pu discuter d'imagerie médicale.

Finalement, je tiens à remercier ma famille proche sans qui tout ceci n'aurait pu être possible. Merci à eux et à mes amis qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.

## Introduction

La médecine actuelle ne cesse d'évoluer afin d'améliorer la qualité de vie de tous et chacun. L'imagerie médicale nécessite toujours davantage de rapidité, de précision ainsi que le développement de techniques de moins en moins invasives. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) prend davantage de place dans l'imagerie médicale, à un point tel où certains croient qu'elle pourrait éventuellement remplacer plusieurs modalités d'imagerie. En ce moment cependant, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a une limitation qui nous dérange principalement : elle permet de détecter et de quantifier indirectement les activations cérébrales à partir du signal BOLD («Blood Oxygenation Level Dependent»), mais celui-ci est relatif au niveau de base physiologique inconnu du sujet. Étant donné que l'IRMf ne permet pas de quantifier le niveau de base du sujet, il devient impossible de comparer le signal BOLD directement entre différents groupes d'individus, même si le stimulus cérébral est le même. L'origine complexe de ce signal repose sur les changements de plusieurs paramètres physiologiques cérébraux tels que le flux sanguin, le métabolisme en consommation d'oxygène et le volume sanguin. En plus, le changement de ces paramètres en réponse à un stimulus est influencé par le vieillissement, la maladie ou la médication. Bref, l'utilisation de ce signal dans des études est compliquée et nécessite une grande minutie.

Afin de palier ce problème, nous devons procéder à la calibration du signal BOLD pour chaque individu. Une première technique consiste à faire inhaler des gaz vaso-actifs au sujet simultanément avec un stimulus cérébral de façon à essayer de séparer la composante vasculaire (changement du flux sanguin) et la composante métabolique (activité cellulaire). Cette technique nécessite en plus une mesure du flux sanguin cérébral, ce qui est réalisé en IRMf avec les séquences de marquage de spins artériels («arterial spin labelling»). À partir de plusieurs acquisitions, on estime le taux métabolique cérébral de consommation en oxygène («cerebral metabolic rate of oxygen consumption») individuel [1, 2], ce qui reflèterait mieux l'activité cérébrale que le signal BOLD ou l'étude du flux sanguin cérébral. En effet, si le changement de flux sanguin cérébral à un stimulus ainsi que

le flux de base ne sont pas identiques entre deux sujets, il est impossible de comparer directement les signaux obtenus en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Bien que cette technique ait fait ses preuves [2], elle nécessite une lourde préparation du sujet et davantage de matériel par rapport à un scan normal dans une étude, en plus d'ajouter des étapes de scan. Il arrive aussi parfois qu'un sujet ne la supporte tout simplement pas.

Une deuxième technique de calibration du signal BOLD a été développée en se basant sur une autre technique d'imagerie, soit la calibration par l'imagerie optique diffuse [3, 4]. En fait, l'imagerie optique diffuse est utilisée depuis longtemps pour mesurer l'oxygénation du sang au doigt ou à l'oreille du sujet via l'oxymétrie. Depuis la fin des années 90, l'imagerie optique diffuse est utilisée pour étudier indirectement l'activité cérébrale [5-7]. Cette nouvelle technique permet de faire la spectroscopie de l'hémoglobine en utilisant le caractère plutôt transparent des tissus humains à la lumière caractérisée par une longueur d'onde se situant à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique (c'est-à-dire entre 600 et 1300 nm). Dans cette fenêtre de longueurs d'onde, la lumière est absorbée principalement par l'hémoglobine dans ses deux formes : oxygénée et désoxygénée. Comme les spectres d'absorption de la lumière des deux formes de l'hémoglobine diffèrent sensiblement à certaines longueurs d'onde, il est possible de quantifier les concentrations de chacune. Le signal BOLD en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle dépend principalement des concentrations d'hémoglobine cérébrales, comme le signal en imagerie optique diffuse. Il est alors possible de mesurer l'activation cérébrale d'un stimulus en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ainsi qu'en imagerie optique diffuse afin de comparer les résultats.

La calibration du signal BOLD par l'imagerie optique diffuse nécessite deux techniques différentes. La première est l'imagerie optique diffuse à «ondes continues» et permet de quantifier les changements des concentrations d'hémoglobine par rapport au niveau de base physiologique. Le signal d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est cependant un changement relatif (exprimé en pourcentage) par rapport au niveau de

base tandis que le résultat en imagerie optique diffuse à ondes continues est un changement absolu (exprimé en  $\mu\text{M}$ ) par rapport au niveau de base. Comparer les deux signaux nécessite alors une mesure du niveau de base. Une deuxième technique d'imagerie optique diffuse dite «résolue temporellement» permet de quantifier les concentrations absolues d'hémoglobine cérébrale et, par le fait même, le niveau de base physiologique. Un système offrant cette technique n'est pas encore commercialisé, contrairement à l'autre technique d'imagerie optique diffuse ou de l'imagerie par résonance magnétique. Le développement de ce type de système est le cœur de mon projet de maîtrise dont les principaux objectifs étaient :

1. Développer le système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement
2. Valider les résultats obtenus avec le système
3. Utiliser le système dans une large étude portant sur le vieillissement, la condition cardiovasculaire et la neuroimagerie.

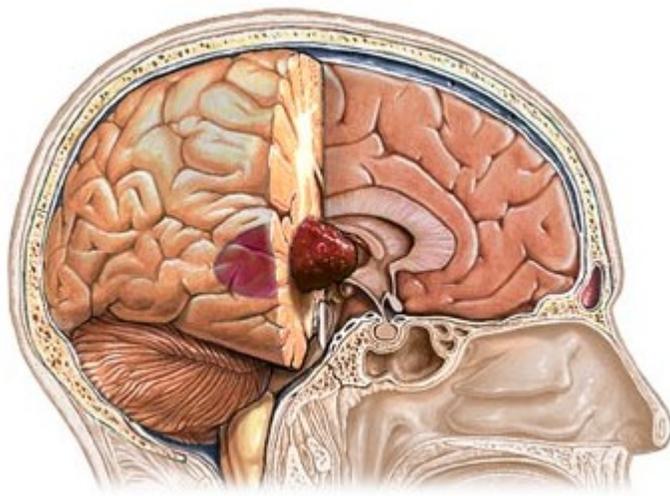
Ce document débutera donc avec une mise en contexte du projet. On présentera par la suite le développement ainsi que les étapes de validation du système d'imagerie optique résolue temporellement. Finalement, on terminera en présentant les résultats d'une large étude impliquant le système d'imagerie optique résolue temporellement.

# Chapitre 1. Mise en contexte

Pour bien comprendre le projet de maîtrise ainsi que les résultats qui sont présentés, on doit préalablement présenter certaines notions. On débutera par la physiologie du cerveau pour ensuite se concentrer sur l'activité électrique et sanguine. On abordera par la suite le sujet de l'imagerie médicale, notamment les modalités où le signal est étroitement lié aux concentrations d'hémoglobine cérébrale. On se penchera donc sur les différentes techniques d'imagerie optique diffuse et sur l'imagerie par résonance magnétique.

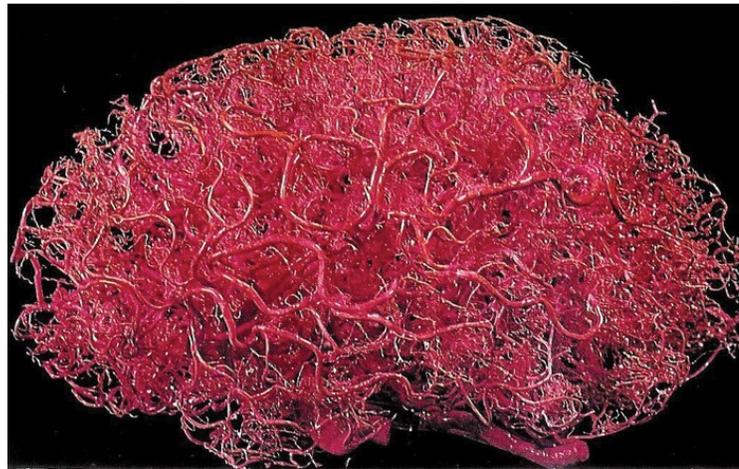
## 1.1 Physiologie cérébrale

Le fonctionnement du cerveau humain n'a pas encore été totalement démystifié et demeure toujours une source de débats, tant philosophiques que scientifiques. Le cerveau est probablement l'organe le plus difficile à étudier chez l'humain : il est entouré d'un crâne très dur qui le rend difficilement accessible, il est aussi caractérisé par une certaine hétérogénéité (matière grise et matière blanche) avec une structure repliée en forme de sillons baignant dans le liquide céphalo-rachidien.



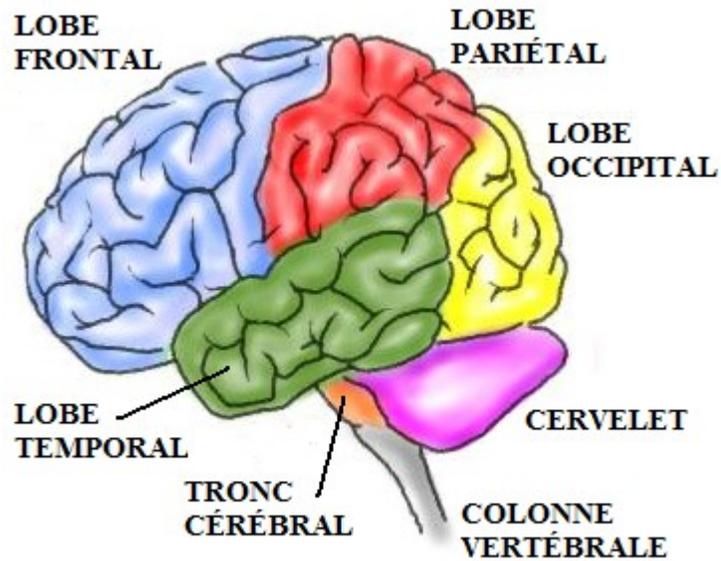
**Figure 1 - Tête humaine.** Vue sagittale d'une tête humaine. On voit une première couche de peau, puis le crâne et le liquide céphalo-rachidien dans lequel le cerveau baigne. Édité à partir de [8].

Le cerveau est composé de milliards de neurones difficilement dissociables et la circulation sanguine s'y ramifie presque infiniment comme on l'observe dans la figure 2. Le développement de l'imagerie médicale vient aider les chercheurs à tester de nouvelles hypothèses afin de percer son mystère.



**Figure 2 - Vascularisation du cerveau humain.** Présentation de la haute densité de vaisseaux sanguins dans le cerveau. Une émulsion de plastique a été injectée dans le cerveau et le parenchyme a été dissout. Permission obtenue de Wolters Kluwer Health [9].

Il est composé de plusieurs régions arrangées d'une manière caractérisant les vertébrés et, par conséquent, les mammifères. Ce qui diffère les mammifères des vertébrés et aussi les hommes du reste des mammifères est l'évolution du cortex cérébral, qui est la matière grise périphérique du cerveau. Cette matière renferme différentes classes de neurones et est fortement vascularisée. Plusieurs lobes auxquels sont associés des fonctions bien précises ont été identifiés, ce qui est présenté à la figure 3.



**Figure 3 - Différents lobes du cerveau humain.** Les lobes ont été identifiés et cartographiés. Globalement, le lobe occipital est reconnu comme étant le siège de la vision, le lobe temporal pour l'odorat et l'ouïe, le lobe pariétal pour l'intégration de l'information sensorielle et le lobe frontal pour le raisonnement. Édité à partir de [10].

Dans les années 30, le neurochirurgien canadien Wilder Penfield a réalisé des observations intéressantes sur le fonctionnement du cerveau lors de neurochirurgies. En effet, il a observé que lorsqu'il stimulait électriquement les neurones d'une certaine région du cerveau (aujourd'hui connu sous le nom de lobe temporal), les patients avaient l'apparition de souvenirs. Il en a donc conclu que la mémoire, ou plutôt les souvenirs, est stockée dans une région bien précise du cerveau [11]. Il a par la suite élargi son travail à la motricité et aux sensations [12]. Suite aux travaux de Dr. Penfield, la communauté scientifique a poursuivi tant bien que mal la cartographie des différentes régions fonctionnelles via des études de neuropsychologie [13].



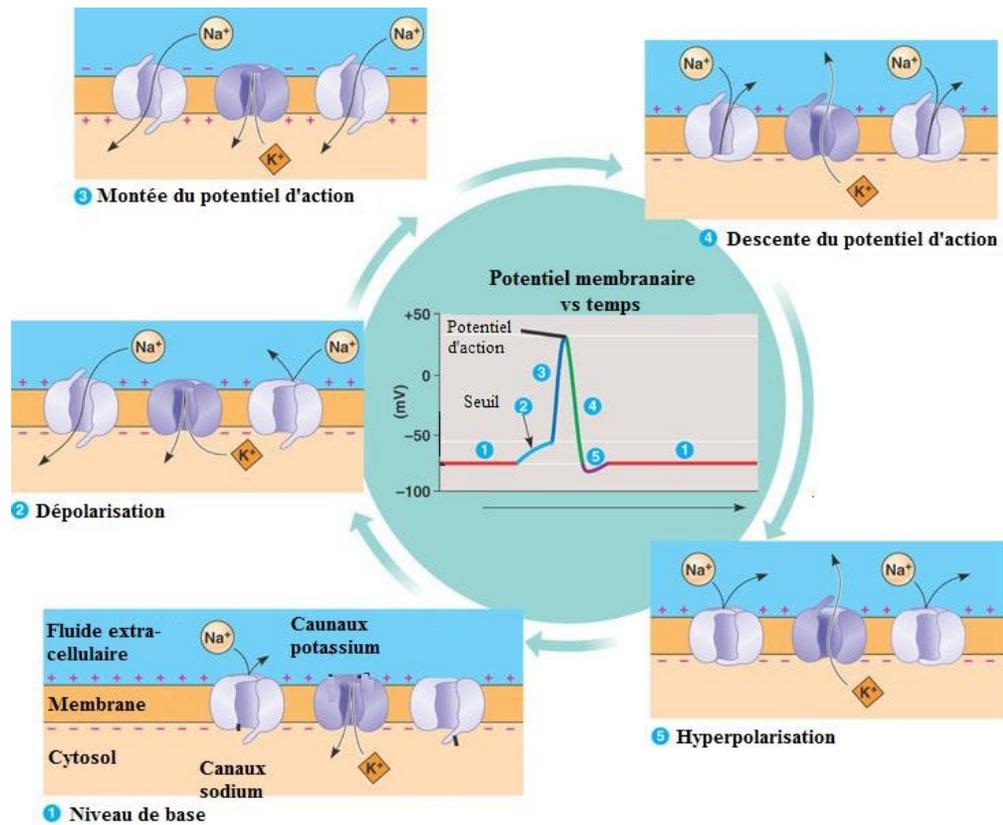
**Figure 4 - Dr Wilder Penfield (1891-1976).** Premier neurochirurgien de Montréal en 1928 où il est professeur à l'Université McGill. Il fonde l'Institut neurologique de Montréal (MNI) en 1934 et y effectue les premières recherches en stimulation neuronale. Tirée de [14].

### **1.1.1 Fonctionnement du cerveau**

Tout d'abord, nous savons que le cerveau est l'organe principal du système nerveux. À part les réflexes, le cerveau intègre les signaux afférents du système sensoriel pour ensuite faire réagir les fibres des muscles et les glandes du corps humain en conséquence. La transmission de ces signaux électriques peut débuter au niveau des terminaisons nerveuses pour aboutir au cerveau via les nerfs afférents ou le cerveau peut débuter la propagation d'un signal qui atteindra un organe via un nerf efférent. Quoi qu'il en soit, la génération ainsi que la propagation d'un signal électrique se situe au niveau de cellules excitables, soit les neurones ou cellules nerveuses. L'activité neuronale se manifeste via la génération de trains de potentiels d'action qui se propagent à d'autres neurones pour ensuite être propagé dans les nerfs jusqu'à l'organe ciblé.

### 1.1.2 Génération du potentiel d'action

Au repos, la membrane d'un neurone, comme n'importe quelle autre cellule, est polarisée de manière à ce que l'intérieur de celui-ci est à  $-70$  mV par rapport au milieu extracellulaire. Ceci est possible notamment grâce à la concentration plus élevée en ions  $\text{Na}^+$  à l'extérieur de la cellule et en concentration plus élevée en diverses protéines anioniques à l'intérieur de celle-ci. Lors d'une stimulation d'un neurone il y a une dépolarisation du neurone due à l'ouverture des canaux sodium dans la membrane cellulaire pour laisser le  $\text{Na}^+$  entrer passivement. Si la dépolarisation due au stimulus n'atteint pas une certaine différence de potentiel membranaire seuil, rien ne se passe. Si toutefois le stimulus est assez intense pour provoquer une différence de potentiel membranaire dépassant le seuil, le potentiel d'action est déclenché et tous les canaux sodium s'ouvrent pour laisser entrer le sodium. Ceci perdure tant que le gradient électrochimique entre l'intérieur et l'extérieur du neurone permet de faire entrer le sodium. Il y a ensuite une repolarisation du neurone qui consiste en l'ouverture de canaux membranaires potassium qui fait sortir les ions  $\text{K}^+$  intracellulaire pour revenir à la polarisation initiale. Un travail final pour revenir aux concentrations intra et extracellulaires est réalisé par les pompes ioniques sodium-potassium qui nécessitent de l'énergie (c'est-à-dire adénosine triphosphate ou ATP) pour permettre de sortir l'excédent de  $\text{Na}^+$  dans la cellule et d'y faire entrer le  $\text{K}^+$ .



**Figure 5 - Génération d'un potentiel d'action qui se propage.** 1 - Niveau de base : état polarisé, l'intérieur de la cellule nerveuse est à -70 mV par rapport au milieu extracellulaire. 2 - Dépolarisation : Certains canaux sodium s'ouvrent pour débiter la dépolarisation. 3 - Montée du potentiel d'action : Dans le cas où la dépolarisation atteint le seuil, il y a ouverture davantage de canaux sodium, ce qui génère un potentiel d'action. Il y a une propagation de celui-ci à la cellule voisine. 4 - Descente du potentiel d'action : Les canaux sodium se ferment et les canaux potassium s'ouvrent. Il y a alors repolarisation de la cellule. 5 - Hyperpolarisation : Une hyperpolarisation de la cellule s'en suit et les échangeurs sodium-potassium ainsi que les pompes s'occupent de rétablir la polarisation initiale. Éditée de [15].

Une période réfractaire suit un potentiel d'action pendant laquelle la génération d'un nouveau potentiel d'action par la cellule est impossible. L'instant suivant, la génération d'un nouveau potentiel d'action devient possible mais le seuil de la différence de potentiel pour le provoquer est plus important. Finalement, après suffisamment de temps, la cellule nerveuse redevient excitable comme au départ. La période réfractaire assure ainsi une unidirectionnalité de la propagation. Tout ce processus est réalisé très rapidement, soit en 2

ou 3 millisecondes. Un potentiel d'action se propage dans l'axone du neurone à une vitesse d'environ 1 m/s jusqu'à la terminaison synaptique et ainsi de suite jusqu'à l'organe ciblé. Lorsque l'axone d'un neurone est myélinisé, l'influx nerveux (ou potentiel d'action) se propage de façon saltatoire d'un nœud de Ranvier à un autre, ce qui augmente la vitesse de propagation d'un facteur 100.

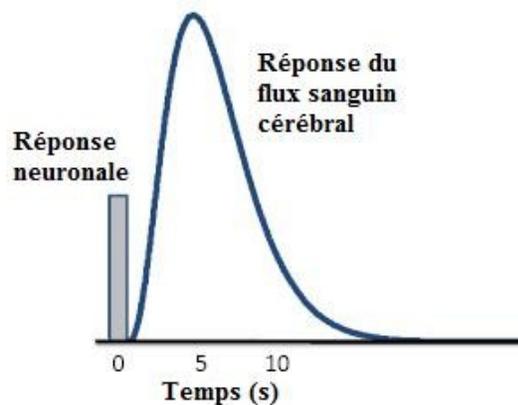
Généralement, un neurone déclenche un train de potentiel d'action dont le nombre, l'intensité et la fréquence peuvent différer en fonction du stimulus. Différentes combinaisons ont différents impacts sur le muscle ciblé.

En résumé, le rôle de contrôle et de perception du cerveau se manifeste électriquement dans le corps humain. Certaines techniques d'imagerie nous permettent de détecter directement l'activité électrique du cerveau telle que l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG). Ce sont les méthodes directes de détection de l'activité cérébrale. Comme toute autre technique d'imagerie, elles possèdent leurs avantages et leurs limitations. Le phénomène naturel de la réponse hémodynamique lié à l'activité électrique cérébrale nous permet lui aussi de détecter ainsi que de quantifier indirectement l'activité cérébrale.

### **1.1.3 Couplage neurovasculaire**

Tel que mentionné précédemment, l'essentiel de l'activité cérébrale est une activité électrique. Cependant, pour la réaliser, les cellules nerveuses nécessitent un apport énergétique qui est fourni par la circulation sanguine. En fait, on nomme couplage neurovasculaire la relation qui existe entre l'activité neuronale locale et les changements au niveau de la perfusion cérébrale locale qui se manifestent généralement dans les secondes qui suivent. En détectant la réponse vasculaire, c'est-à-dire le changement de flux sanguin suivant le changement d'activité synaptique, les chercheurs peuvent inférer des changements d'activité cérébrale. Typiquement, la réponse du flux sanguin se manifeste

une à deux secondes après l'activité synaptique et présente un maximum après environ cinq secondes [16]. C'est donc sur ce phénomène que reposent les techniques utilisées pour détecter indirectement l'activité cérébrale telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et l'imagerie optique diffuse. Il faut cependant être prudent en se basant seulement sur la réponse vasculaire puisqu'elle peut être modifiée dans le vieillissement, la médication ou la maladie.



**Figure 6 - Réponse vasculaire à l'activité neuronale.** Si un groupe de neurones est excité et qu'il génère des trains de potentiels d'action, il y aura une augmentation du flux sanguin local. La réponse du flux sanguin cérébral à une activité synaptique cérébrale est esquissée qualitativement dans cette figure. Éditée de [16].

Quelques secondes après l'activité neuronale où il y a eu une consommation d'adénosine triphosphate (ATP), il y a la libération de métabolites vasodilatateurs qui viennent dilater les artérioles. Ceci a pour effet d'augmenter le flux sanguin cérébral local et le sang circule alors plus rapidement dans les capillaires sanguins pour apporter plus de glucose et d'oxygène aux cellules. La respiration cellulaire est réalisée à partir du glucose et de l'oxygène afin de fournir les molécules d'ATP nécessaires à la cellule. En fait, la première méthode de génération d'ATP est la glycolyse qui est anaérobie mais offre un pauvre rendement en ATP. La glycolyse n'intervient cependant pas au niveau des neurones. Lorsque l'ATP doit être généré efficacement comme lors d'une activation cérébrale, c'est le processus aérobie qui est privilégié [17].

Au repos, il y a toujours un flux sanguin qui assure l'apport du glucose et de l'oxygène aux capillaires pour fournir les demandes énergétiques cellulaires. Suite à une activité cérébrale locale, il y a une augmentation du flux sanguin. Alors que l'augmentation du flux sanguin est semblable à l'augmentation de la consommation en glucose, l'augmentation de la consommation en oxygène, quant à elle, est plus petite [16]. Il s'en suit une augmentation des concentrations en oxygène dans les tissus et dans le sang dans cette région. Ceci crée une augmentation de la concentration en oxyhémoglobine et une diminution de la concentration en déoxyhémoglobine dans cette région cérébrale. C'est ce qui nous est possible de détecter en imagerie médicale dû aux propriétés optiques et magnétiques des deux différentes formes de la protéine nommée hémoglobine.

## 1.2 Imagerie médicale

On présente ici les deux techniques d'imagerie médicale qui nous intéressent, soient l'imagerie par résonance magnétique et l'imagerie optique diffuse. Ce sont deux techniques puissantes et complémentaires pour étudier le cerveau et ses fonctions non-invasivement.

### 1.2.1 Imagerie par résonance magnétique

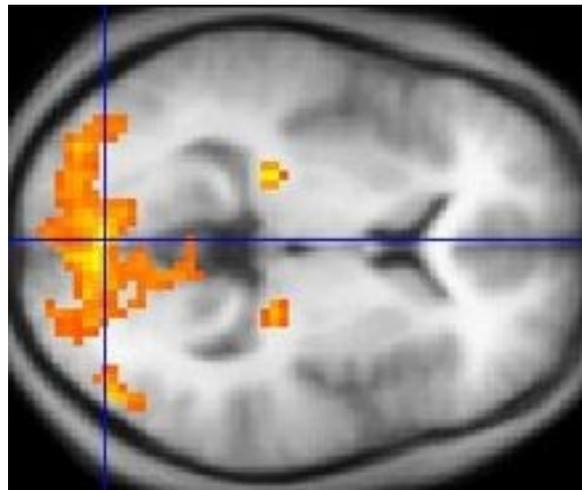
L'imagerie par résonance magnétique est une technique d'imagerie permettant de manipuler la magnétisation des différents tissus mous du corps humain afin de les imager avec une résolution spatiale élevée (de l'ordre du  $\text{mm}^3$ ) tel que présenté à la figure 7.



**Figure 7 - Image d'imagerie par résonance magnétique haute résolution.** Exemple d'image sagittale du Sujet011 de l'étude présentée ultérieurement.

Depuis les années 90, l'imagerie par résonance magnétique est aussi utilisée pour localiser l'activité cérébrale et pour étudier le fonctionnement du cerveau [18]. Ceci est mieux connu sous le nom d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et ne se limite pas seulement au cerveau mais peut, par exemple, permettre l'étude de la moelle épinière. Il est possible de localiser des changements d'activité cérébrale indirectement à partir du signal IRM (en utilisant la bonne séquence et le bon protocole expérimental)

puisque celui-ci dépend de la concentration de déoxyhémoglobine locale. C'est le signal BOLD pour «blood oxygenation level dependant» [18]. Ce signal a une origine vasculaire et métabolique : l'augmentation du flux sanguin succédant à l'augmentation d'activité synaptique vient diluer la déoxyhémoglobine locale en plus du métabolisme cellulaire qui extrait les molécules de dioxygène à l'hémoglobine. Ce signal peut être obtenu pendant une tâche cérébrale (cognitive, visuelle ou motrice) ainsi que pendant le niveau de base pour ensuite utiliser des tests statistiques pour obtenir les cartes d'activations significatives (cartes de valeurs t ou de scores z, par exemple).

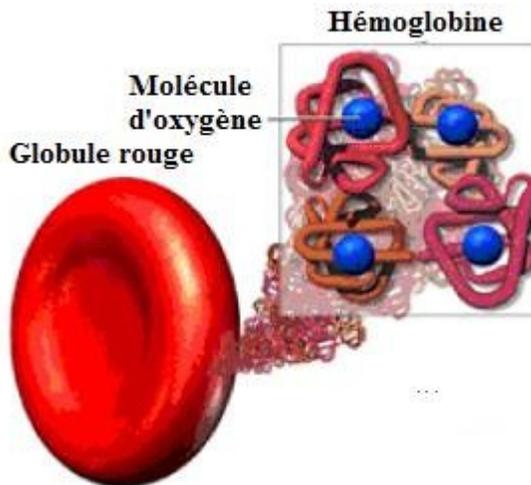


**Figure 8 - Image d'imagerie par résonance magnétique haute résolution.** Exemple d'une carte statistique d'IRMf superposée à une image IRM axiale. Tirée de [19].

### 1.2.2 Hémoglobine

L'hémoglobine, illustrée à la figure 9, est une protéine que l'on retrouve dans les globules rouges du sang. Son rôle est de transporter l'oxygène jusqu'aux cellules. Chaque protéine est composée de quatre hèmes, qui sont chacun composé d'un ion fer auquel vient s'attacher la molécule de dioxygène pour être transportée dans le sang jusqu'aux cellules. Dans les conditions physiologiques, on retrouve deux configurations de l'hémoglobine : oxygénée (c'est-à-dire les quatre groupements hèmes sont liés à une molécule de

dioxygène) ou déoxygénée (c'est-à-dire que seulement deux des quatre groupements hèmes sont oxygénés). L'affinité de la molécule de dioxygène pour l'hémoglobine est affectée par la température, par le pH et par le dioxyde de carbone. La concentration d'hémoglobine dans le sang est généralement un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes [20, 21] mais ceci est compensé par un flux sanguin plus élevé chez les femmes. Une concentration d'hémoglobine plus basse que la normale se nomme anémie.



**Figure 9 - La protéine nommée hémoglobine.** L'hémoglobine transporte l'oxygène aux tissus. Ces protéines se retrouvent dans les globules rouges qui, eux, sont transportés dans le sang. Dans cette figure, les quatre groupements hèmes sont oxygénés. Édité de [22].

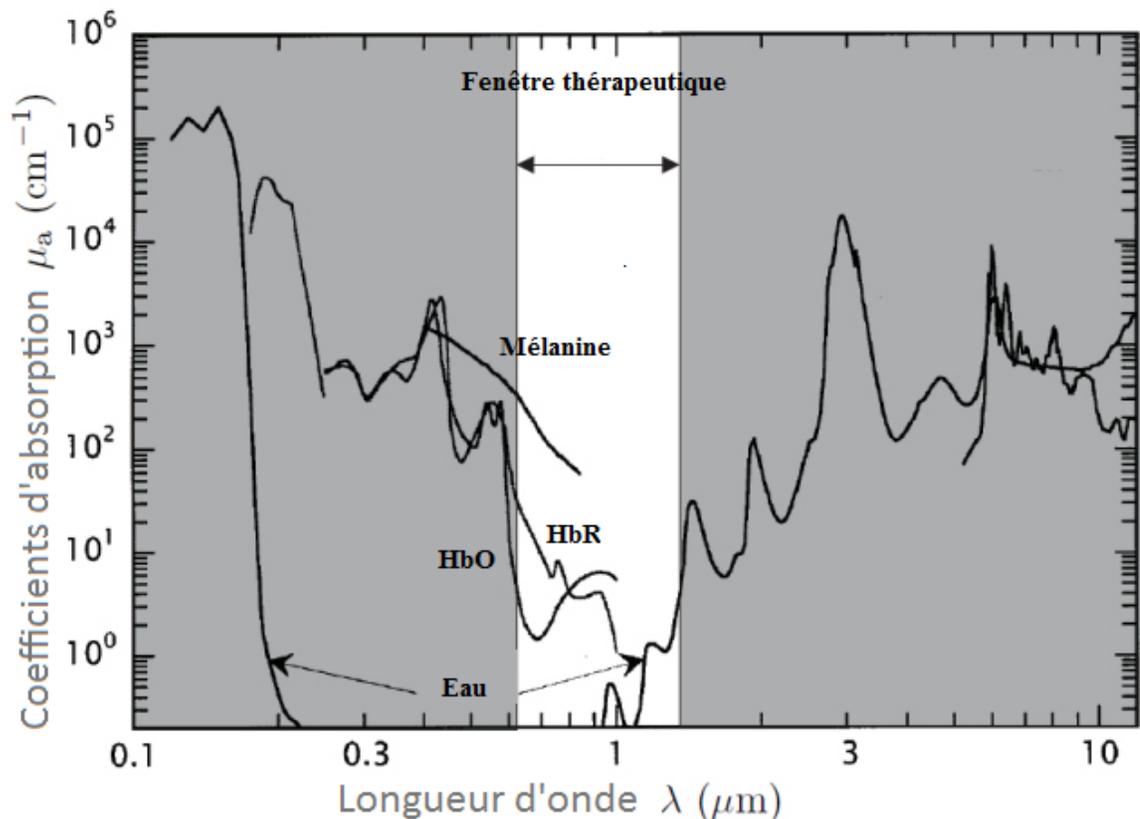
Les propriétés magnétiques de l'hémoglobine diffèrent dépendamment de son oxygénation. En effet, la forme oxygénée de l'hémoglobine, ou oxyhémoglobine, est diamagnétique tandis que la forme désoxygénée, ou déoxyhémoglobine, est paramagnétique. Le paramagnétisme est caractérisé par une susceptibilité magnétique positive tandis que le diamagnétisme est caractérisé par une susceptibilité magnétique négative. Cette différence crée différents contrastes dans les images IRM dépendamment de l'oxygénation locale : c'est le signal BOLD. Tel que mentionné précédemment, c'est un signal ambigu ayant une origine vasculaire (dilatation des artérioles qui entraîne une hausse du flux sanguin cérébral local donc une augmentation de la concentration d'hémoglobine

oxygénée et une dilution de la déoxyhémoglobine) et métabolique (les cellules extraient l'oxygène de l'oxyhémoglobine au niveau des capillaires pour laisser de la déoxyhémoglobine). Le volume sanguin aussi a un impact. La présence de déoxyhémoglobine agit comme une perturbation du champ magnétique. Sa présence a comme répercussion de considérablement diminuer le temps de relaxation transversal  $T_2^*$ , ce qui fait décroître le signal très rapidement après l'excitation, si bien qu'il n'y a plus de signal au moment de l'acquisition de l'image. Pour imager ce signal, les chercheurs utilisent des séquences d'imagerie «echo-planar»  $T_2^*$ . Bref, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle nous permet d'inférer sur l'activité synaptique locale en tirant profit du couplage neurovasculaire et des propriétés magnétiques de l'hémoglobine.

### **1.2.3 Imagerie optique diffuse**

L'imagerie optique englobe plusieurs techniques d'imagerie utilisant la lumière afin d'imager les tissus. On retrouve premièrement les techniques d'imagerie balistiques, où on s'intéresse à la lumière n'ayant interagi qu'une seule fois dans les tissus afin d'obtenir des images avec une résolution spatiale (latérale et axiale) élevée. Ces techniques sont cependant superficielles puisqu'elles permettent d'imager seulement 1 ou 2 millimètres de profondeur dans les tissus. Pour obtenir une information davantage en profondeur, on ne peut plus considérer seulement les photons balistiques ; on doit détecter les photons qui ont migré dans les tissus pour ensuite modéliser la migration des photons dans ceux-ci. Avec l'imagerie optique diffuse on obtient alors une information en profondeur au détriment de la résolution spatiale. En fait, la source et le détecteur de lumière sont du même côté dans la géométrie d'imagerie optique diffuse en réflexion. La géométrie en transmission peut être bénéfique pour des applications, par exemple, sur le sein pour la détection du cancer mais elle est impossible pour des applications sur le cerveau. Pour des applications sur le cerveau on détecte donc les photons qui ont été rétrodiffusés.

L'imagerie optique diffuse est essentiellement une technique de spectroscopie utilisant la lumière rouge et proche infrarouge. En tirant profit de la «transparence» des tissus humains dans la fenêtre thérapeutique (c'est-à-dire la plage de longueurs d'onde entre 600 nm et 1300 nm), on fait propager de la lumière dans les tissus afin de faire la spectroscopie de l'hémoglobine. À ces longueurs d'onde, c'est le pigment de l'hémoglobine qui est le principal absorbeur de la lumière, à part la mélanine qui est cependant contenue seulement dans la peau. L'absorption de l'eau, dont le corps humain est composé à près de 80%, présente un minimum d'absorption dans cette fenêtre thérapeutique comme on l'observe à la figure 10.



**Figure 10 - Coefficients d'absorption des principaux absorbeurs des tissus humains.** On voit que dans la fenêtre thérapeutique les molécules d'hémoglobine sont les principaux absorbeurs (à part la mélanine mais cette molécule n'est présente que dans la peau). Cette particularité nous permet de faire la spectroscopie des deux formes d'hémoglobine, soient l'oxyhémoglobine HbO et la déoxyhémoglobine HbR. Il faut cependant s'assurer de choisir des longueurs d'onde

où la différence entre le spectre de l'oxyhémoglobine et celui de la déoxyhémoglobine soit assez importante. Il faut surtout éviter une longueur d'onde où les spectres se croisent. Éditée de [23].

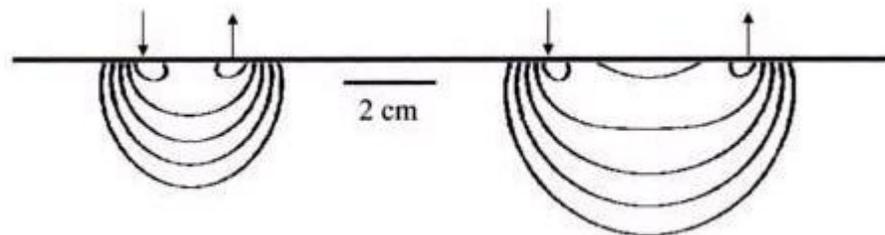
En imagerie optique diffuse, on s'intéresse aux propriétés optiques des tissus. La propriété qui est la plus intéressante est sans aucun doute l'absorption, que l'on quantifie avec le coefficient d'absorption  $\mu_a$ , qui est directement relié à la concentration des principaux absorbeurs. Les trois autres propriétés optiques importantes des tissus sont le coefficient de diffusion  $\mu_s$ , le coefficient d'anisotropie  $g$  et l'indice de réfraction. Le coefficient  $\mu_s$  est une mesure du caractère diffusant des particules composant un tissu. Typiquement, ce coefficient est inversement proportionnel à la taille des particules [24]. Le coefficient d'anisotropie, pour sa part, est une mesure du profil de diffusion sur les particules qui consiste en la moyenne des cosinus des angles de diffusion [25]. Certaines particules ont un profil de diffusion général anisotrope vers l'avant ( $g$  entre 0 et 1) ou vers l'arrière ( $g$  entre -1 et 0) ou sinon c'est isotrope ( $g = 0$ ). L'imagerie optique diffuse ne permet cependant pas de distinguer les deux derniers paramètres mais plutôt un paramètre que l'on définit comme le coefficient de diffusion réduit :  $\mu_s' = \mu_s(1-g)$ . Globalement, en imagerie optique diffuse on réalise les acquisitions expérimentales sur les sujets pour ensuite essayer de modéliser la propagation de la lumière dans le but de se pencher plus attentivement sur les coefficients d'absorption des tissus. Si on connaît exactement la distribution des particules interagissant avec la lumière, on peut simuler le problème direct, soit la propagation des photons dans les tissus. Comme on ne connaît ni la distribution ni la quantité des particules (en fait, c'est ce que l'on cherche), on doit procéder au problème inverse afin d'inférer sur les concentrations, la distribution ou la quantité de celles-ci en connaissant les conditions expérimentales et en ayant les résultats expérimentaux de la propagation de photons. L'imagerie optique diffuse se sépare en deux branches principales :

- l'imagerie optique diffuse continue;
- l'imagerie optique diffuse résolue temporellement.

### 1.2.4 Imagerie optique diffuse continue

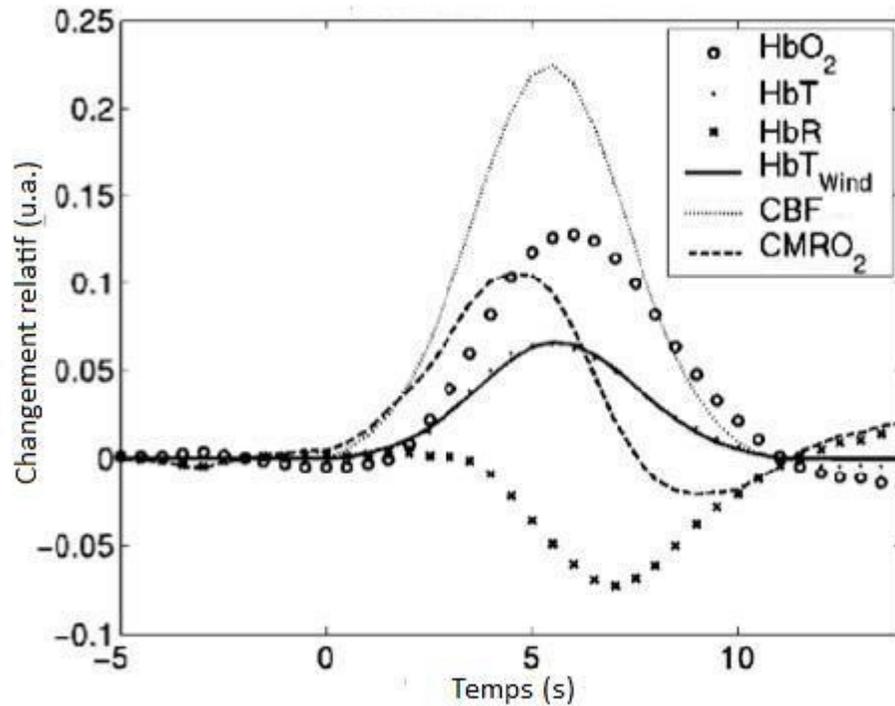
L'imagerie optique diffuse continue est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de mesurer un changement d'activité cérébrale indirectement en faisant la spectroscopie des concentrations d'hémoglobine. Tel qu'expliqué précédemment, si on est capable de mesurer les concentrations d'hémoglobine localement il est alors possible d'inférer l'activité cérébrale lors d'une tâche cognitive, motrice ou visuelle. Beaucoup d'attentions ont été portées à cette modalité d'imagerie puisqu'elle est beaucoup moins restrictive que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Il n'est pas nécessaire d'être complètement immobile, le système est portable, il est moins dispendieux et globalement moins compliqué à utiliser que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Il est possible de réaliser l'acquisition sur des personnes claustrophobes ou non-coopératives telles que des enfants. Cette technique ne permet cependant que de mesurer l'activité cérébrale superficielle du cerveau. Aussi, il est connu que la résolution spatiale est de l'ordre du centimètre. Il y a tout de même un intérêt pour cette technique afin de tenter de calibrer le signal BOLD puisque les origines de leur signal respectif se chevauchent.

L'imagerie optique diffuse continue est sensible aux changements de concentrations d'hémoglobine à l'intérieur d'un volume que l'on peut apparenter à une banane définie entre une source de lumière et un détecteur tel que présenté dans la figure 11. En fait, la forme de banane est caractéristique de l'imagerie optique diffuse en réflexion.



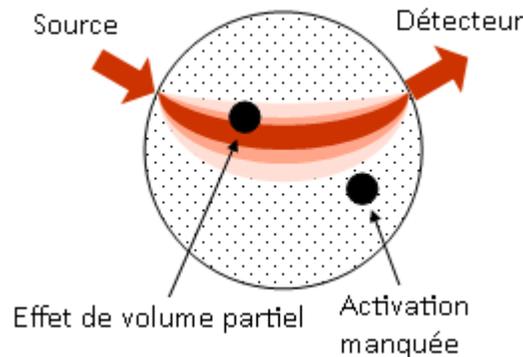
**Figure 11 - Schéma d'un voxel défini entre la source et le détecteur en imagerie optique diffuse.** On voit qu'en imagerie optique diffuse en réflexion on détecte les photons qui ont migrés et qui ont été rétrodiffusés. La forme de banane dépend de la distance entre la source et le détecteur ainsi que des propriétés optiques du milieu. Tirée de [26].

Cette technique utilise de la lumière continue caractéristique de la fenêtre thérapeutique où les différentes longueurs d'onde sont multiplexées fréquemment. La lumière de chaque source est modulée par une sinusoïde, ce qui permet d'encoder différentes paires source-détecteur de lumière et de bien couvrir une région cérébrale précise. Des études en neuropsychologie utilisent cette modalité afin de cartographier la fonctionnalité du cerveau. Comme avec les autres techniques de neuroimagerie fonctionnelle, elles demandent généralement à un sujet d'effectuer une tâche dans laquelle on alterne entre des périodes de repos et des périodes d'activités cérébrales (cognitive, motrice ou visuelle). Lors d'une activité cérébrale, on a expliqué qu'il y a une augmentation du flux sanguin local à cause du couplage neurovasculaire. Globalement, il y a donc une large augmentation de la concentration d'oxyhémoglobine et une petite diminution de la déoxyhémoglobine. Il y a donc un peu plus de sang localement, ce qui absorbe davantage la lumière. Cette technique mesure donc des changements dans les coefficients d'absorption de la lumière, ce qui est transposé en changements absolus en termes de concentrations d'hémoglobine après l'analyse des données. Au final, cette technique permet de mesurer les changements absolus des concentrations d'oxyhémoglobine et de déoxyhémoglobine (par exemple une augmentation de 8  $\mu\text{M}$  en HbO et une diminution de 3  $\mu\text{M}$  en HbR pendant la tâche comparativement au niveau de base inconnu).



**Figure 12 - Exemple de résultats en imagerie optique diffuse continue.** On voit une augmentation du flux sanguin cérébral (CBF) et de la concentration en HbO (ou HbO<sub>2</sub>) en fonction du temps. On voit une diminution en HbR qui est cependant plus faible que l'augmentation en HbO, ce qui résulte en une augmentation de la concentration d'hémoglobine totale HbT. Il manque une étape ici, soit celle de la conversion des unités arbitraires (u.a.) pour obtenir des concentrations d'hémoglobine absolues en  $\mu\text{M}$ . Édité de [26].

La forme en «banane» du voxel définie entre la source et le détecteur de lumière en imagerie optique diffuse en réflexion fait que la technique continue s'expose à des erreurs de volume partiel (voir figure 13). Le voxel peut ne couvrir qu'une partie de l'activation cérébrale ou, au contraire, l'activité peut être tellement localisée dans une région précise que la taille de celle-ci pourrait être beaucoup plus petite que la taille du voxel. Il peut aussi y avoir deux activités cérébrales distinctes à l'intérieur d'un voxel. Bref, il y a plusieurs scénarios possibles et ceci est dû en grande partie à la taille élevée du voxel. En imagerie par résonance magnétique fonctionnelle on s'expose aussi à ces problèmes, mais étant donné que le voxel est beaucoup plus petit, ces problèmes sont moins importants.

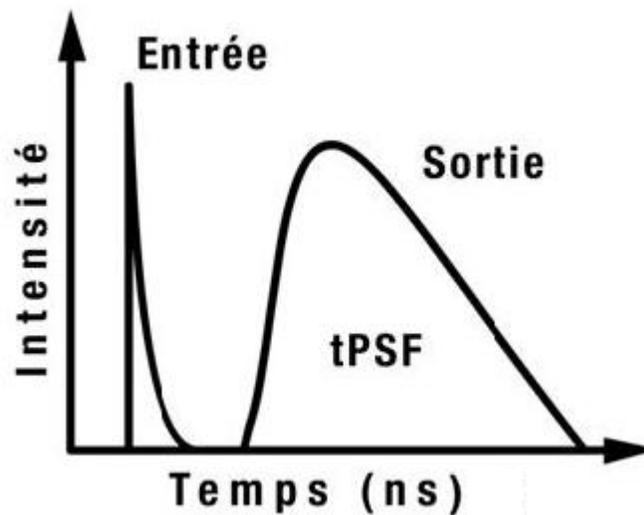


**Figure 13 - Exemple de l'effet de volume partiel et d'activation manquée par le voxel en imagerie optique diffuse continue.** Il faut toujours faire attention aux résultats en imagerie optique diffuse continue puisque l'activation cérébrale peut être qu'à moitié couverte à cause d'un effet de volume partiel. L'activation peut être plus ou moins étendue que le voxel en forme de banane. L'activation peut aussi être manquée de peu. Éditée de [27].

Le problème majeur des techniques d'imagerie fonctionnelle est que leurs résultats sont relatifs à un niveau de base inconnu. Par exemple, un signal BOLD peut être de l'ordre de 2% par rapport au niveau de base physiologique tandis qu'un signal en imagerie optique diffuse continue pourrait par exemple être une augmentation de 5  $\mu\text{M}$  en oxyhémoglobine et une baisse de 2  $\mu\text{M}$  en déoxyhémoglobine par rapport à ce niveau de base. De plus, le fait d'avoir d'une part un changement relatif en pourcentage avec le signal BOLD et d'autre part un changement absolu avec l'imagerie optique diffuse continue en micromolaires rend les changements non-directement comparables. On doit donc impérativement mesurer le niveau de base physiologique dans l'une ou dans l'autre des techniques pour pouvoir comparer les résultats. La technique utilisée en imagerie optique diffuse qui possède le pouvoir de renvoyer le niveau de base physiologique se nomme imagerie optique diffuse résolue temporellement.

### 1.2.5 Imagerie optique diffuse résolue temporellement

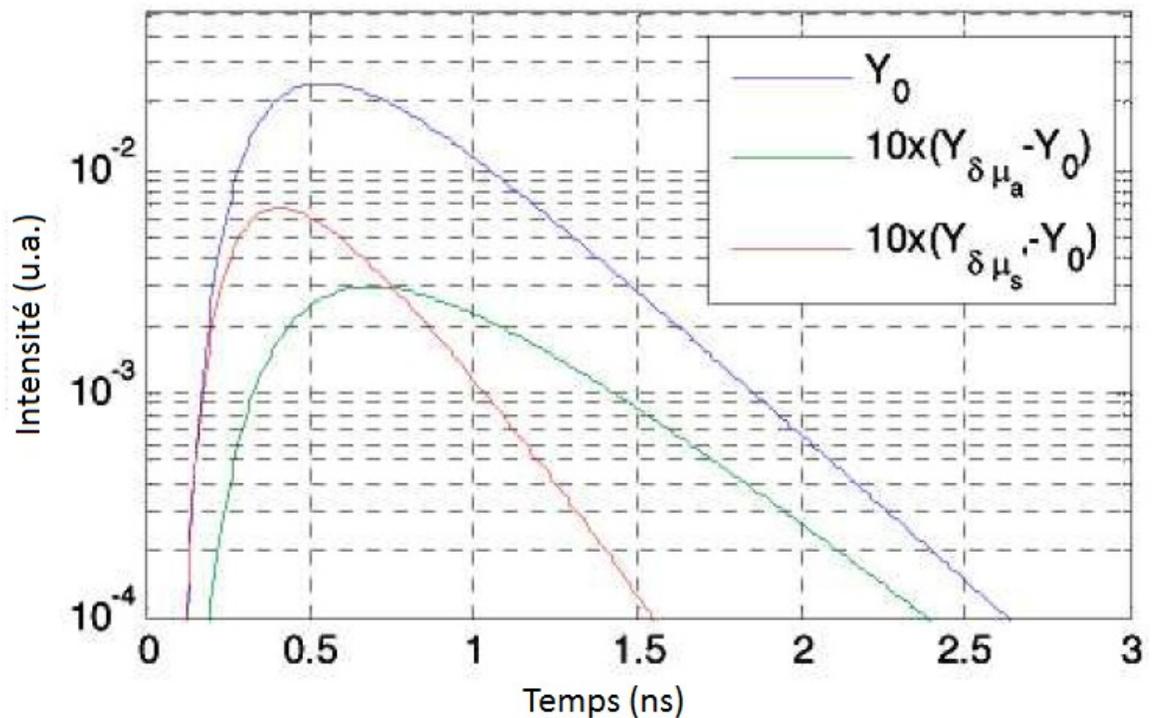
L'imagerie optique diffuse résolue temporellement, au contraire de l'imagerie optique diffuse continue, n'est pas très sensible aux variations de concentrations d'hémoglobine. Elle est utilisée, entre autres, pour mesurer les concentrations d'hémoglobine absolues dans le voxel en forme de «banane» défini entre la source et le détecteur. Par conséquent, sa première utilité est de mesurer le niveau de base physiologique du sujet en termes de concentrations d'hémoglobine. Cette technique utilise des pulses laser et, avec des détecteurs résolus temporellement ainsi que de l'électronique de comptage à la fine pointe, on détecte la réponse à l'impulsion rétrodiffusée. Cette réponse à l'impulsion est connue sous le nom de fonction d'étalement temporelle du point ou TPSF.



**Figure 14 - Principe de l'imagerie optique diffuse résolue temporellement.** Cette technique de spectroscopie infrarouge détecte la réponse à l'impulsion laser rétrodiffusé. La technique de spectroscopie infrarouge dans le domaine temporel permet de quantifier le niveau de base physiologique d'une région du cerveau en termes de concentrations d'hémoglobine. Édité de [26].

Plusieurs pulses sont utilisés pour pouvoir reconstruire la réponse à l'impulsion et ainsi obtenir les concentrations d'hémoglobine de la région cérébrale dans laquelle les photons ont migrés. À partir de la réponse à l'impulsion ainsi qu'au pulse incident, on est

en mesure d'ajuster un modèle analytique de migration de photons basé sur l'approximation de diffusion de l'équation de transfert radiatif afin d'en extraire les propriétés optiques absolues. Globalement, le modèle tient en compte de la distance entre la source et le détecteur, de l'indice de réfraction du milieu et des propriétés optiques du milieu dans lequel les photons ont migrés. On montre les effets simulés des propriétés optiques sur les réponses aux impulsions laser pour une distance et un indice de réfraction donné à la figure 15.



**Figure 15 - Effets simulés des propriétés optiques sur les réponses à l'impulsion.** En haut, la première TPSF (en bleu) a des propriétés optiques données. En dessous de celle-ci (en mauve), on voit l'effet d'augmenter le coefficient d'absorption d'un facteur 10. Complètement en bas (en vert), on voit l'effet d'augmenter le coefficient de diffusion réduit d'un facteur 10. Avec l'imagerie optique diffuse résolue temporellement, on déduit les propriétés optiques du milieu à partir de la réponse à l'impulsion pour ensuite obtenir les concentrations d'hémoglobine cérébrale. Éditée de [28].

Les coefficients d'absorption obtenus sont ensuite utilisés pour obtenir les concentrations d'hémoglobine absolues du cerveau. Avec un système permettant de

mesurer le niveau de base physiologique en termes de concentrations d'hémoglobine, il est donc possible de calibrer le signal BOLD à partir de l'imagerie optique diffuse.

Mentionnons rapidement qu'il existe une troisième technique d'imagerie optique diffuse qui consiste en un traitement dans le domaine fréquentiel au lieu du domaine temporel. Elle consiste en la modulation à une fréquence beaucoup plus élevée (quelques gigahertz) de la lumière pénétrant les tissus et, au moment de la détection, on s'intéresse à l'amplitude du signal ainsi qu'au déphasage de la lumière mesurée par rapport à la lumière incidente. Cette modalité permet de mesurer les propriétés optiques absolues comme la modalité résolue temporellement. Cette technique n'a pas été utilisée ou étudiée dans ce projet de maîtrise.

### **1.2.6 Calibration du signal BOLD par l'imagerie optique diffuse**

Les origines respectives des signaux en imagerie optique diffuse et en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle sont étroitement reliées. Ceci nous permet donc de les utiliser conjointement avec les mêmes tâches cognitives, motrices ou visuelles afin de comparer les différents résultats des techniques fonctionnelles lorsque le niveau de base est quantifié en imagerie optique diffuse.

Le signal BOLD étant un changement relatif à un niveau de base physiologique inconnu, il devient difficile de le comparer entre sujets lorsqu'on étudie, par exemple, le vieillissement, une maladie ou les différences entre les hommes et les femmes. Par exemple, un signal BOLD de 5% ne signifie pas exactement la même chose pour un jeune adulte ou pour une personne âgée si le niveau de base physiologique du jeune adulte est plus élevé que celui de la personne âgée. Il faut donc calibrer le signal BOLD afin de pouvoir l'utiliser à des fins de comparaison entre sujets puis entre groupes.

Une première technique consiste à utiliser l'inhalation de gaz vasoactifs et d'une tâche cognitive, motrice ou visuelle. L'inhalation de gaz vasoactifs, tels que le carbogène, induit un signal en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. L'inhalation de gaz n'augmente cependant pas le métabolisme, au contraire d'une tâche cognitive, motrice ou visuelle. Lorsqu'on règle les inhalations de gaz afin d'obtenir un signal BOLD similaire à celui obtenu avec les tâches et ce, pour quelques intensités différentes, il est ensuite possible d'obtenir le signal BOLD maximum, ou la valeur  $M$  [2, 17]. Avec cette valeur, il est possible de normaliser le signal afin de le rendre comparable entre tous les individus. Avec cette technique, il est possible de calculer le taux métabolique cérébral de consommation en oxygène ( $CMRO_2$ ) qui porte vraiment sur l'aspect métabolique. Cependant, tel qu'expliqué précédemment, certaines personnes ne peuvent tout simplement pas endurer les étapes d'inhalation de gaz ou même le fait d'être immobile dans un scanner (personnes claustrophobes, enfants, handicapés, ...).

Une deuxième technique de calibration du signal BOLD a donc été développée. Cette technique est nouvelle et fait intervenir les deux techniques d'imagerie optique diffuse. Celle-ci consiste à transposer le signal BOLD obtenu en résultats d'imagerie optique diffuse. En effet, il serait dorénavant possible de comparer les signaux fonctionnels tout en considérant le niveau de base de chaque individu obtenu avec l'imagerie optique diffuse. On arrive donc à transposer le signal d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en signal d'imagerie optique diffuse en considérant le niveau de base. Le fait d'obtenir le changement relatif, le changement absolu ainsi que le niveau de base constitue une information beaucoup plus complète et permet alors de comparer adéquatement différents sujets entre eux. Bref, en faisant faire les mêmes tâches cognitives aux mêmes sujets en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et en imagerie optique diffuse continue puis en établissant le niveau de base physiologique en imagerie optique diffuse résolue temporellement, il est possible de calibrer le signal BOLD.

Cependant, pour réaliser la calibration du signal BOLD par l'imagerie optique diffuse, il faut d'abord s'assurer que les techniques d'imagerie optique diffuse fonctionnent bien puisqu'elles sont relativement nouvelles. Ces nouvelles techniques ont été beaucoup moins étudiées que les signaux en imagerie par résonance fonctionnelle. Il reste d'importants progrès à réaliser dans ce domaine. Le développement d'un nouveau système nécessite beaucoup d'étapes de validation afin d'affirmer au final que les chiffres obtenus, c'est-à-dire les concentrations d'hémoglobine cérébrales, soient bons. De plus, des problèmes avec l'analyse des résultats en imagerie optique diffuse continue ont suggéré qu'il était nécessaire d'améliorer le modèle utilisé dans l'analyse des données. Le travail principal de ce projet de maîtrise a donc été de développer un nouveau système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement. Les objectifs de ce projet étaient donc de :

1. Développer le système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement
2. Valider les résultats obtenus avec le système
3. Utiliser le système dans une large étude portant sur le vieillissement, la condition cardiovasculaire et la neuroimagerie.

Le travail a fait l'objet d'une présentation orale dans une conférence, d'une présentation de poster interactif ainsi que trois posters traditionnels.

### **Présentation orale**

- Hoge, R.D., Gauthier, C.J., Madjar, C., Leclerc, P-O., Tancredi, F., Hafyane, T. *Imaging the aging human brain*, HBM, mai 2011, Québec, Canada.

**Présentation de poster interactif & traditionnel**

Récipiendaire du prix *trainee travel award*

- Leclerc, P-O, Gauthier, C.J., Mekary, S., Desjardins-Crépeau, L., Hoge, R.D. *Time-resolved Measurements of Cerebral Hemoglobin Concentrations During a Modified Stroop Task*, HBM, mai 2011, Québec, Canada

**Présentation de poster traditionnel**

- Mekary, S., Leclerc, P-O., Gauthier, C.J., Bherer, L. *Relationship Between Cardiovascular Fitness and Cerebral Oxygenation in Young Adult*, HBM, mai 2011, Québec, Canada.
- Leclerc, P-O., Gauthier, C.J., Madjar, C., Hoge, R.D. *Stabilité d'un système de spectroscopie infrarouge résolue temporellement*. Journée CAREC du centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada.

## Chapitre 2. Développement du système

Avant de détailler tout le cheminement qui a mené au développement du nouveau système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement, présentons un schéma de celui-ci puis expliquons-le.

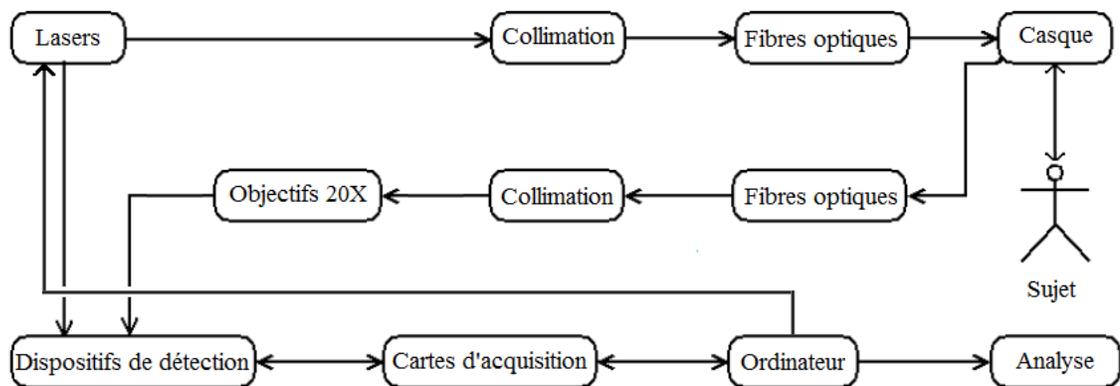
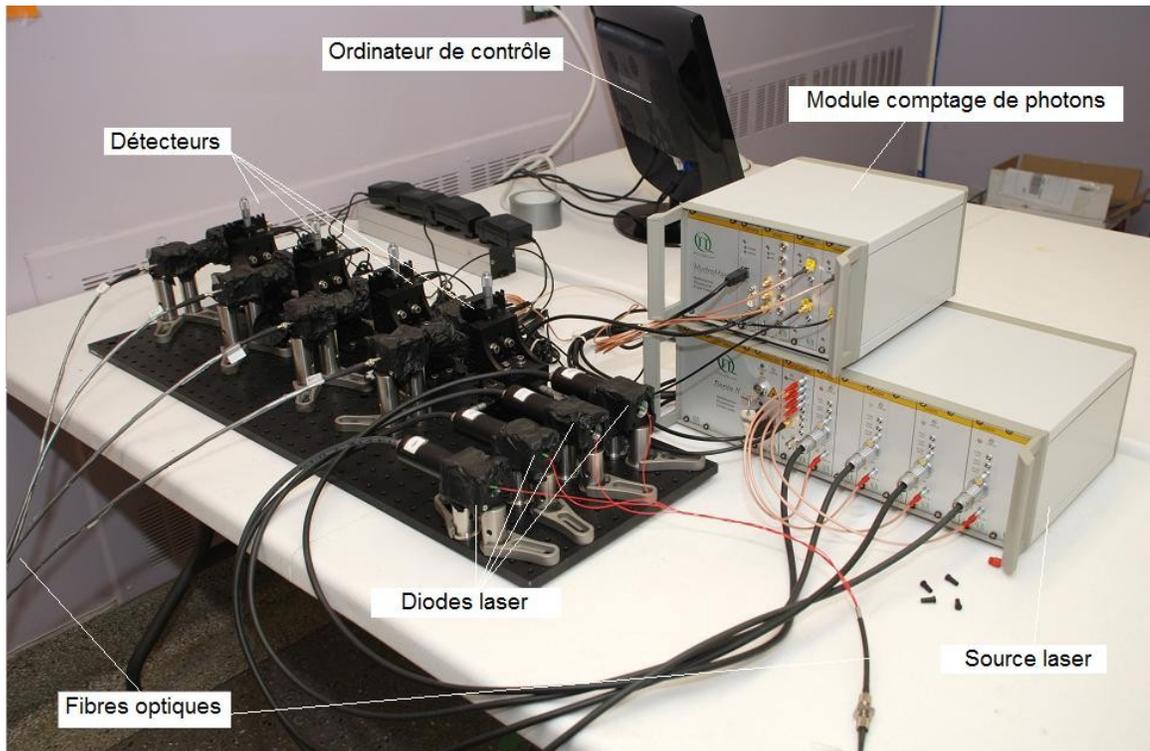


Figure 16 - Schéma du système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement.

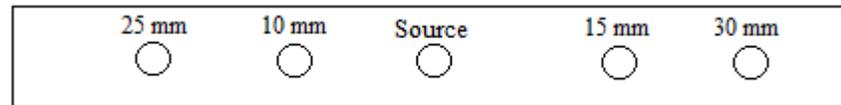


**Figure 17 - Photo du système.** Au contraire de l'imagerie optique diffuse continue et de l'imagerie par résonance magnétique qui sont des systèmes commercialisés, il a fallu développer notre propre système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement pour faire la spectroscopie de l'hémoglobine cérébrale. Globalement, l'opérateur utilise l'ordinateur de contrôle avec lequel il contrôle la source laser et l'acquisition des données. La source laser contrôle les diodes lasers qui sont pulsés dans les fibres optiques. Ces fibres optiques sont connectées au casque sur la tête du sujet. La lumière est récoltée à différentes distances par les fibres optiques et la lumière est focalisée sur un détecteur. Finalement, chaque détecteur est relié à sa propre carte de comptage et ces cartes sont connectées à l'ordinateur où les résultats y sont affichés pour ensuite être enregistrés par l'opérateur.

Le schéma à la figure 16 ainsi que la photo à la figure 17 se complètent pour bien présenter les différents modules du système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement utilisés pour faire la spectroscopie de l'hémoglobine cérébrale.

## 2.1 Instrumentation du système

L'explication du schéma va comme suit : l'ordinateur permet à l'opérateur de contrôler la source laser qui, elle, contrôle l'illumination des diodes lasers. La source laser est nommée Sepia II (PicoQuant, Allemagne) et est fournie avec une interface usager qui permet de contrôler l'ordre des pulses des diodes lasers ainsi que leur intensité. Le système est composé de quatre diodes laser ayant chacune une longueur d'onde propre, soit 690 nm, 760 nm, 810 nm ou 840 nm. Ce sont des lasers de type 3B dangereux seulement pour les yeux lorsqu'ils pénètrent directement dans l'œil. Une réflexion diffuse sur un mur, par exemple, n'est pas dangereuse. La limite de la puissance de cette catégorie est de 30 mW [29], mais nous opérons généralement entre 1 et 10 mW. Chaque diode laser est pulsée une à la suite de l'autre; les pulses lasers sont donc multiplexés temporellement. L'horloge principale est réglée à 80 Mhz pour que chaque diode pulse à une fréquence de 20 MHz. L'intensité de chaque diode laser doit être réglée régulièrement. Ce réglage sera expliqué plus en détails à la section 2.2.4. Chacune des quatre diodes laser pulse la lumière dans un collimateur (c'est-à-dire une ou quelques lentilles) qui couple la lumière dans une fibre optique monomode. Ces quatre fibres optiques se combinent ensuite en une seule via un combineur 4-en-1. Les pulses lasers des quatre diodes multiplexés temporellement sont alors transportés dans une seule fibre optique jusqu'au casque optique. Le casque est l'interface qui permet de faire tenir les fibres optiques à la surface de la tête, que ce soit la fibre d'illumination ou une des quatre fibres de détection. Ce casque est essentiellement un rectangle en cuir auquel on a attaché des connecteurs afin de visser solidement les fibres à incidence normale avec la surface de la peau. À ce casque sont aussi attachées des languettes de velcro de manière à ce que les fibres optiques soient sur le front du sujet et qu'on puisse attacher les deux languettes en velcro à l'arrière de la tête. Ceci assure donc un positionnement stable du casque, une incidence normale des fibres à la surface de la tête ainsi qu'un bon contact entre les fibres et la peau.

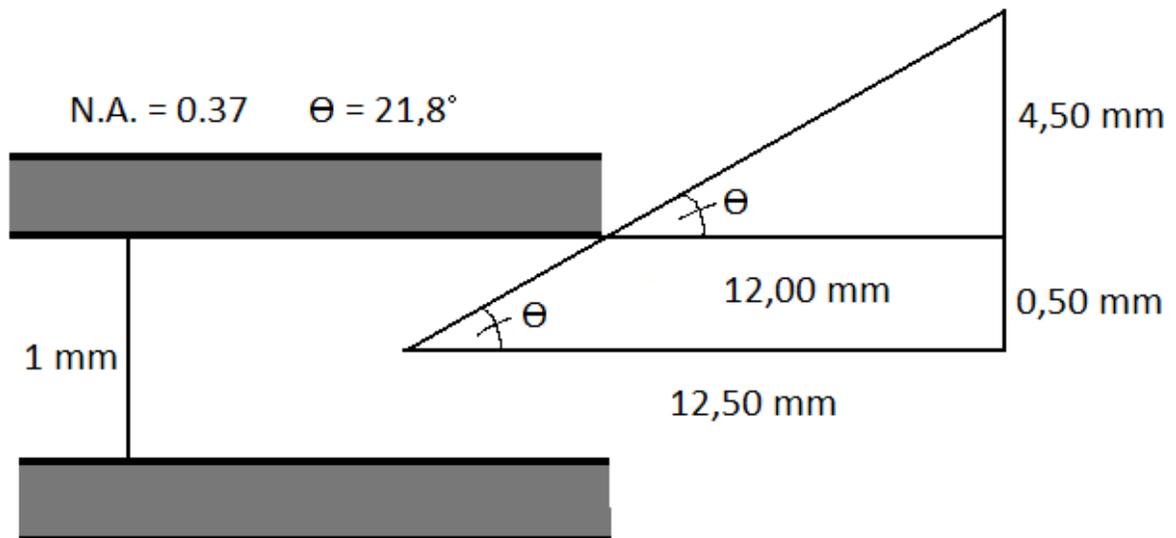


**Figure 18 - Disposition de la fibre optique source et des fibres optiques de détection sur le casque optique.** On utilise le casque optique afin de positionner solidement les fibres optiques à la surface de la peau de la tête du sujet. On connecte la fibre optique transportant les pulses de lumière des diodes lasers au milieu et on connecte les fibres de détection qui sont chacune reliées à un canal de détection. On utilise quatre différentes distances source-détecteur (donc quatre détecteurs) pour augmenter la précision des résultats. Le système d'imagerie optique diffuse développé est donc multi-longueur d'onde (690, 760, 810 et 840 nm) et multi-distances (10, 15, 25, 30 mm).

La fibre optique d'illumination est connectée au connecteur au milieu du casque; c'est le point où les photons pénètrent dans la tête du sujet. La lumière migre jusqu'aux tissus cérébraux pour ensuite être détectée à quatre endroits différents. Chacun de ces endroits est relié à une distance spécifique par rapport à la fibre d'illumination, soit 10, 15, 25 ou 30 millimètres. Chacune de ces distances spécifiques est reliée à un détecteur ou plutôt à un canal de détection. Ceci en fait donc un système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement multi-longueurs d'onde et multi-distances. Ces distances ont été déterminées à partir de la littérature [30] et le système a été réglé de manière à obtenir une intensité lumineuse adéquate à chaque détecteur. Ceci sera détaillé plus loin à la section 2.2.4.

La lumière rétrodiffusée qui pénètre dans les fibres optiques de détection multimodes de 1 millimètre de diamètre pour être acheminée aux détecteurs doit premièrement passer par une étape de collimation puis être focalisée sur le détecteur. Pour savoir comment s'attaquer au problème de collimation et de focalisation sur le détecteur, c'est-à-dire de réussir à focaliser la lumière émergente d'une fibre optique de 1 millimètre de diamètre avec une ouverture numérique de 0.37 sur une surface de 100 micromètres de diamètre, on a dû avoir recours à des simulations dans le logiciel Zemax. Les simulations n'ont cependant pas été concluantes et ont montré qu'il ne serait pas facilement réalisable

(c'est-à-dire en utilisant seulement 1 ou 2 lentilles) d'amener toute la lumière émergente de la fibre de détection sur le détecteur d'un diamètre de  $100\ \mu\text{m}$ . Nous utilisons donc simplement un collimateur et un objectif de microscope 20X DIN. De cette manière, il est possible de simuler un point d'illumination plus loin qu'il ne l'est réellement. Concrètement, si on utilise la lumière sortant de la fibre optique de détection et qu'on la fait pénétrer directement dans l'objectif de microscope, on obtiendra un grossissement inférieur à 20X. En effet, le grossissement est obtenu par le rapport des distances focales. En sachant que cet objectif à une distance focale effective de  $8,55\ \text{mm}$ , il est possible de calculer que pour faire pénétrer le maximum de lumière dans le l'ouverture circulaire de l'objectif de  $10,00\ \text{mm}$ , il faut placer le bout de la fibre optique à une distance maximale de  $12,05\ \text{mm}$  de cette ouverture (voir la figure 19). Ceci implique donc une focale de  $12,55\ \text{mm}$ . Le rapport des distances focales, ou le grossissement, est donc  $12,55\ \text{mm} / 8,55\ \text{mm} = 1,47$ , ce qui est nettement insuffisant.



**Figure 19 - Schéma du cône de lumière sortant de la fibre optique de détection.** Mentionnons tout d'abord que ce schéma n'est pas à l'échelle dans un but explicatif. La lumière émergente d'une fibre optique de détection d'un millimètre de diamètre avec une ouverture numérique de 0.37 doit pénétrer dans un objectif de microscope ayant une ouverture circulaire de 10 mm de diamètre. Si on essaie d'envoyer la lumière directement dans l'objectif en plaçant la fibre à  $12,5\ \text{mm}$ , on obtiendra un grossissement de 1,47, ce qui ne convient pas.

Afin d'obtenir un grossissement plus important, on a décidé d'utiliser un collimateur pour obtenir un faisceau moins divergent. Ceci simule une distance focale plus grande et, lorsque ce faisceau pénètre dans l'ouverture circulaire de l'objectif 20X, on obtient un grossissement plus élevé. La divergence du faisceau de lumière sortant du collimateur est difficilement quantifiable et alors le grossissement l'est davantage. On a optimisé la divergence du faisceau et les différentes distances directement sur le système afin de maximiser la lumière détectée. Le bout émergent de la fibre optique ainsi que le collimateur et l'objectif de microscope sont placés dans un système de tubes SM1 (Thorlabs, États-Unis) afin de les isoler de la lumière ambiante. Le système de tubes SM est lui-même mis en place sur des poteaux qui sont vissés solidement dans une table optique (Thorlabs, États-Unis). Les dimensions de la table optique de type M6 sont 90 cm de longueur par 30 cm de largeur.

## **2.2 Détecteurs de photons**

En imagerie optique diffuse résolue temporellement, on détecte un photon à la fois; les détecteurs utilisés sont extrêmement sensibles. Généralement, on utilise soit des photomultiplicateurs, soit des photodiodes à avalanche simple photon.

## 2.2.1 Photomultiplicateurs

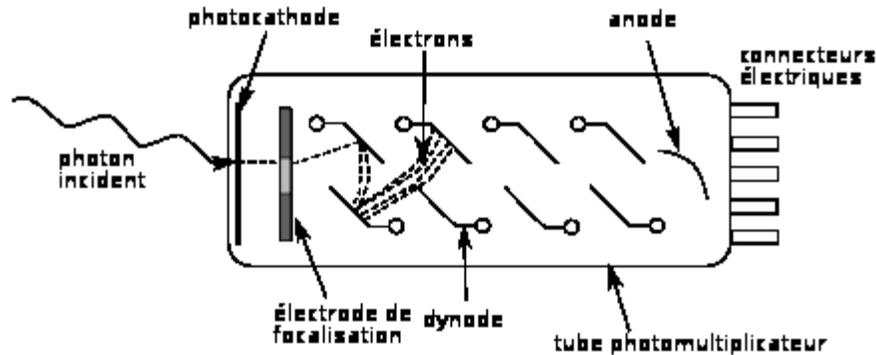
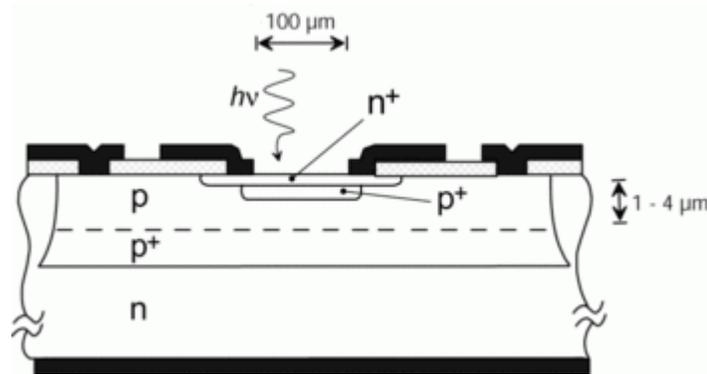


Figure 20 - Schéma du fonctionnement d'un photomultiplicateur. Le photon incident sur la photocathode éjecte un électron qui est multiplié par les dynodes et puis détecté à l'anode. Tirée de [31].

Un photomultiplicateur (PMT) permet de compter un seul photon à la fois à partir de l'effet photoélectrique. Le photon incident éjecte un électron de valence d'un atome qui diffuse jusqu'au bord du semi-conducteur à cause du champ électrique. Si l'énergie de l'électron est suffisante, il sera éjecté de la photocathode et débutera la photomultiplication sur la première dynode jusqu'à l'anode dans le champ électrique haute tension (quelques milliers de volts entre la photocathode et l'anode) tel que présenté dans la figure 20. Ce n'est pas chaque photon incident qui produit une photomultiplication : le détecteur a une efficacité quantique qui varie en fonction de la longueur d'onde du photon. L'efficacité quantique d'un photomultiplicateur peut être de l'ordre de 25% [32]. Le photon incident peut en effet n'être que partiellement absorbé (diffusion Compton) ou peut ne pas fournir assez d'énergie cinétique à l'électron pour qu'il soit arraché de la photocathode par le champ électrique. Chaque fois qu'une photomultiplication a lieu, le courant à l'anode est ensuite digitalisé et envoyé aux cartes électroniques de comptage de photons.

### 2.2.2 Photodiodes à avalanche simple photon

Les photodiodes à avalanche simple photon (SPAD) font partie de la famille des photodiodes. Une diode est une jonction de deux semi-conducteurs de type N-P. Tout dépendamment du positionnement de la cathode et de l'anode, le courant circulera ou ne circulera pas. Si la cathode (tension positive) est placée du côté du semi-conducteur dopé P et l'anode (tension négative) est du côté dopé N, le courant circulera si la différence de tension est plus élevée que 0,7 V. Au contraire, si la polarisation est inversée, le courant ne circulera pas ; ceci s'appelle le biais inversé. Ce mode fait que les porteurs de charges des deux semi-conducteurs se concentrent vers les électrodes. La région de déplétion grandie et ceci crée un champ électrique entre les deux semi-conducteurs. En mode biais inversé, la diode ne conduira pas le courant jusqu'à ce qu'elle cède, c'est-à-dire lorsque la différence de potentiel devient trop élevée. Pour les photodiodes à avalanche, la différence de potentiel en biais inversé se situe juste au-dessous du point où elle cède. Quand un photon génère une paire électron-trou, ceux-ci migrent vers les électrodes. Cependant, le champ électrique est tel que l'électron vient ioniser le milieu via des collisions et le phénomène d'avalanche électronique est lancé. Il y a donc création de nouvelles paires électrons-trous et ainsi chacun de ceux-ci migrent en sens opposé vers une des deux électrodes. Ceci crée un courant détectable et proportionnel à l'intensité lumineuse incidente qui est envoyé aux cartes de comptage. Les photodiodes à avalanche simple photon quant à elles fonctionnent en mode Geiger, c'est-à-dire une différence de potentiel en biais inversé bien au-delà de la différence de potentiel où cède la diode. Ceci fait qu'il est possible de générer une avalanche à partir d'un seul photon créant une paire électron-trou. Cette avalanche n'est cependant pas linéaire; elle augmente beaucoup plus rapidement. Il faut ensuite «éteindre» l'avalanche en diminuant la différence de potentiel du biais inverse sous celle où la diode cède pour ensuite revenir à l'état initial, et ce, très rapidement. Il y a donc un temps mort de la photodiode d'environ 300 nanosecondes durant lequel le détecteur ne peut détecter de photons. L'efficacité quantique de la photodiode à avalanche simple photon peut atteindre 40%.



**Figure 21 - Schéma d'une photodiode à avalanche simple photon.** Le photon incident sur la surface de détection crée une paire électron-trou. Les porteurs de charges sont ensuite accélérés dans le champ électrique et un phénomène d'avalanche débute. Édité de [33].

### 2.2.3 Le choix du détecteur

Avant même le développement du système de spectroscopie infrarouge résolue temporellement, il a fallu faire un choix quant aux détecteurs que nous allions utiliser.

Les photomultiplicateurs offrent généralement une surface de détection d'un diamètre de l'ordre du centimètre mais sont facilement dommageables et opèrent sous haute-tension. Les photodiodes à avalanche simple photon, de leur côté, possèdent une petite surface de détection (de l'ordre de la centaine de micromètres de diamètre) mais sont plus robustes à des illuminations imprévues. Le fournisseur nous a alors prêté une PMT et trois différentes SPADs présentant des aires de détection respectives de 50, 100 et 200 micromètres de diamètre. Ceci a permis de tester les différents dispositifs résolus temporellement pour la détection de simples photons avant de choisir le plus approprié.

Le premier critère était la résolution temporelle du détecteur. Dans les mêmes conditions lasers, c'est-à-dire la même diode ainsi que la même intensité et la même fréquence de répétition laser, on a comparé les réponses temporelles des détecteurs. La seule différence était l'introduction d'un objectif de microscope 20X pendant les

acquisitions avec les SPADs. La résolution temporelle de la PMT s'est avérée bien inférieure à celle des SPADs : dans les mêmes conditions, on a obtenu une largeur à mi-hauteur du pulse mesuré de 0,60 ns pour la PMT et de 0,35 ns environ pour toutes les SPADs tel que présenté dans les figures 43 à 46 de l'annexe A. Comme il est prioritaire d'avoir la meilleure précision possible, on a écarté dès ce moment l'utilisation de photomultiplicateurs.

Le deuxième critère est le nombre de «faux-comptes», c'est-à-dire qui ne sont pas dus à la détection d'un photon, que l'on pourrait associer à un compte de photon faux-positif. Chez la photodiode à avalanche simple photon de 50 micromètres de diamètre, le taux de «faux-comptes» était de l'ordre de 15 comptes par secondes (ou cps), tandis qu'il était de 45 cps pour celle de 100 micromètres, et de 780 cps pour celle de 200 micromètres de diamètre. Suite à des réflexions, le taux de «faux-comptes» était trop élevé pour la SPAD de 200 micromètres, ce qui nous a contraint à l'éliminer des choix possible même si elle détecte trois fois plus de photons que celle de 100 micromètres. En fait, la photodiode à avalanche simple photon de 200 micromètre de diamètre compte la majorité des photons puisque le compte total obtenu avec celle-ci (994 000 photons en 5 secondes) concorde bien avec le compte total obtenu avec le photomultiplicateur (1 048 000 photons en 5 secondes), qui lui compte le maximum de photons à cause de sa grande surface de détection. On a alors convenu d'éliminer le choix de la photodiode à avalanche simple photon de 200 micromètres au détriment d'une autre présentant une surface de détection plus petite et présentant un taux de «faux-comptes» inférieur puisque nous étions confiants de pouvoir améliorer la détection avec une SPAD présentant une surface de détection inférieure.

La SPAD de 50 micromètres détectait elle aussi trois fois moins de photons que celle de 100 micromètres de diamètre. On voulait tout de même obtenir le meilleur signal possible et maximiser la facilité de la focalisation de la lumière sur la surface de détection. De plus, il n'y a pas un avantage significatif dans le taux de «faux-comptes» (15 cps versus 45 cps). Ceci nous a finalement fait choisir la SPAD de 100 micromètres de diamètre pour

construire notre système. Chacune des quatre photodiodes à avalanche simple photon est positionnée sur son propre stage micrométrique (Thorlabs, États-Unis) translatrice dans les trois dimensions (X-Y-Z) afin d'ajuster parfaitement la surface de détection par rapport à l'objectif de microscope 20X DIN (Edmunds Optics, Royaume-Unis).

### 2.2.4 Canal de détection et technique TCSPC

La technique utilisée pour compter les photons détectés se nomme TCSPC pour «Time-Correlated Single Photon Counting». Elle est basée sur :

- la détection de simple photon suite à l'illumination pulsée périodiquement;
- la mesure du temps d'arrivée au détecteur;
- la reconstruction en histogramme du compte de photons en fonction du temps.

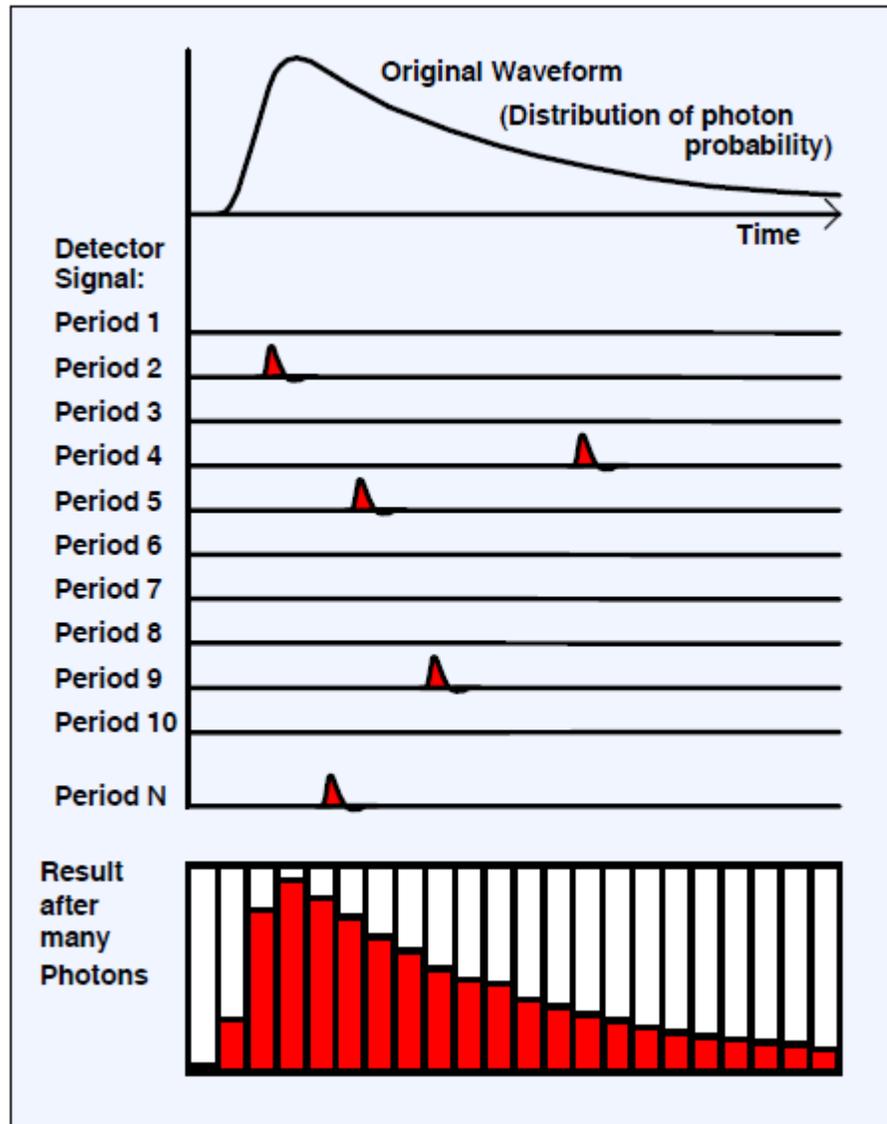
C'est une technique très sensible avec une résolution de l'ordre de la picoseconde, donc extrêmement précise. Elle mesure la réponse à l'impulsion lumineuse qui se décrit comme un signal élargi et atténué présentant une décroissance temporelle exponentielle de l'intensité lumineuse. On reconstruit la réponse à l'impulsion avec une haute résolution temporelle pour obtenir davantage d'information sur les propriétés optiques des tissus que la technique d'imagerie optique diffuse continue. L'imagerie optique diffuse continue utilise la réponse à une fonction échelon tandis que l'imagerie optique diffuse résolue temporellement utilise la réponse à une impulsion.

De préférence, il faut équilibrer le plus possible l'intensité des réponses détectées de chaque longueur d'onde (c'est-à-dire de chaque diode). L'ajustement des intensités laser doit être réalisé une fois avant chaque journée d'acquisitions importantes ainsi qu'au besoin lorsque les intensités lasers détectées ne sont pas homogènes. Ceci est expliqué dans le manuel d'opération du système. De plus, les intensités respectives des quatre diodes lasers sont réglées de manière à ce qu'il n'y ait pas plus de 2 % des impulsions qui génèrent la

détection d'un photon au détecteur. Pour y arriver, on doit alors utiliser une intensité laser relativement basse tout en essayant d'avoir l'impulsion laser de chaque diode la plus étroite possible (typiquement moins de 200 picosecondes de largeur à mi-hauteur). C'est ce qu'on appelle la fonction de réponse de l'instrument, ou IRF. Cette IRF englobe en fait le pulse généré par chaque diode et tout autre élargissement ou atténuation du pulse généré par les fibres optiques ou l'électronique de détection mais excluant la migration des photons dans la tête d'un sujet. On a donc une fonction de réponse de l'instrument par diode (longueur d'onde) et par détecteur (distance source-détecteur) pour un total de seize. On a donc une IRF associée à chaque TPSF. Une IRF est acquise en positionnant une fibre de détection et la fibre source face-à-face en introduisant, entre les deux fibres, un filtre à densité neutre absorbant (ND3 ou ND4.5, Thorlabs, États-Unis) pour atténuer la lumière ainsi qu'une mince feuille diffusante pour exciter tous les modes transverses de la fibre de détection. On reviendra à ces fonctions de réponse de l'instrument dans quelques paragraphes.

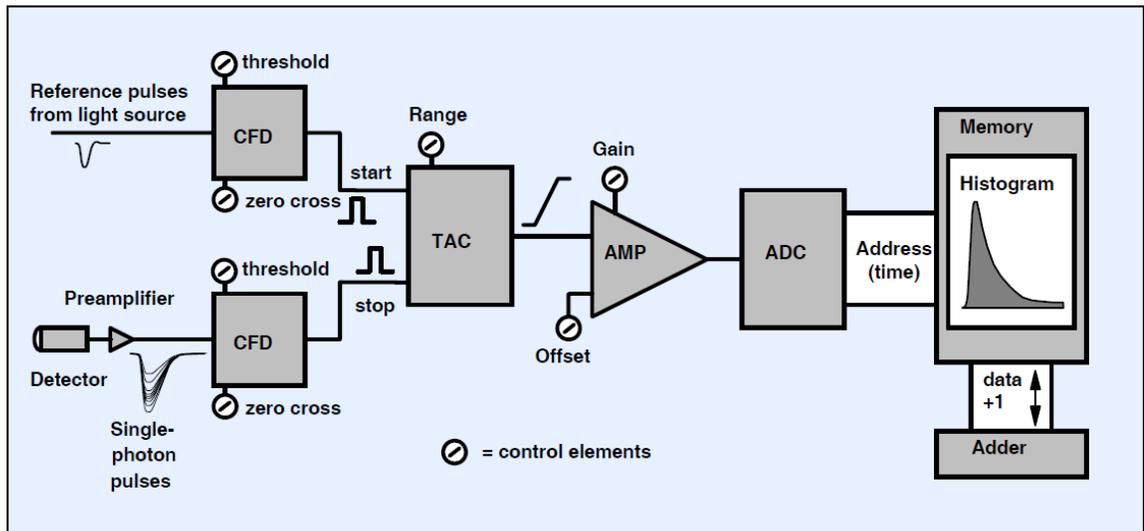
L'intensité des pulses laser est minutieusement ajustée de manière à ce que la majorité des pulses envoyés dans les tissus du sujet ne résultent pas en une détection de photons. On doit envoyer plusieurs milliards de pulses afin d'obtenir un statistique suffisante, c'est-à-dire l'histogramme du compte de photons en fonction du temps (ou TPSF pour «*temporal Point Spread Function*»). Avec notre système, l'horloge principale est ajustée à 80 MHz. Il faut donc maintenir le taux de détection de photons de chaque canal sous 1,6 Mcps, soit 2% de la fréquence de répétition. Ce critère pour rester en régime TCSPC est prudent. Si l'on augmente ce taux de détection de photons, les détecteurs peuvent saturer et renvoyer un résultat faussé. Lorsqu'on sature les photodiodes à avalanche simple photon, on approche d'un état d'avalanche quasi-permanent et ceci est dommageable. On trouve dans la littérature une source qui affirme que le taux de détection de photons ne doit pas excéder 10 Mcps par détecteur pour assurer de la sécurité des photodiodes à avalanche simple photon [33]. Pour le système développé, on doit faire attention à ce critère du régime TCSPC pour les détecteurs reliés aux distances source-détecteur les plus petites, c'est-à-dire 10 et 15 mm, et pour l'acquisition des fonctions de

réponse de l'instrument. Exceptionnellement, le détecteur associé à la distance source-détecteur de 10 mm est légèrement désaligné par rapport à l'axe optique pour diminuer le taux de détection de photons de ce détecteur. Après chaque détection de photons, il faut aussi laisser le temps au détecteur de revenir à l'état initial : c'est le temps mort de la SPAD. Il dure quelques 300 nanosecondes et aucun autre photon ne peut être détecté. Pour plus d'informations sur la méthode pour régler les intensités lasers on a écrit un manuel d'opération du système qui explique comment faire.



**Figure 22 - Schéma de la technique TCSPC.** Plusieurs pulses sont envoyés dans les tissus cérébraux des sujets mais seulement un ou deux pourcents de ceux-ci résultent en la détection d'un photon. La technique TCSPC compte un photon à la fois afin de construire l'histogramme du nombre de photons en fonction du temps. Cet histogramme est nommé TPSF lorsque les pulses ont migrés dans les tissus de la tête du sujet avant d'être détectés et est nommé IRF lorsqu'on veut connaître la forme du pulse incorporant l'effet des fibres optiques et de l'électronique de comptage. Lorsque la statistique est suffisante (100 000 photons et plus au total), la forme de l'histogramme tend vers la vraie fonction de densité. Tirée de [34].

Globalement, le matériel impliqué dans la technique TCSPC est un circuit intégrant le signal électrique généré par la SPAD suite à la détection d'un photon et un signal de synchronisation provenant de la source laser afin de mesurer le temps de vol des photons. Ce signal de synchronisation constitue la référence temporelle en réinitialisant la mesure du temps de vol à chaque pulse de la diode. En envoyant plusieurs pulses lasers, on construit l'histogramme du compte de photons en fonction du temps. Cet histogramme forme les données brutes du système qui sont acquises et sauvegardées sur l'ordinateur de contrôle via une interface graphique. La largeur d'une colonne (ou «bin») de l'histogramme peut être ajustée aussi bas qu'une picoseconde.



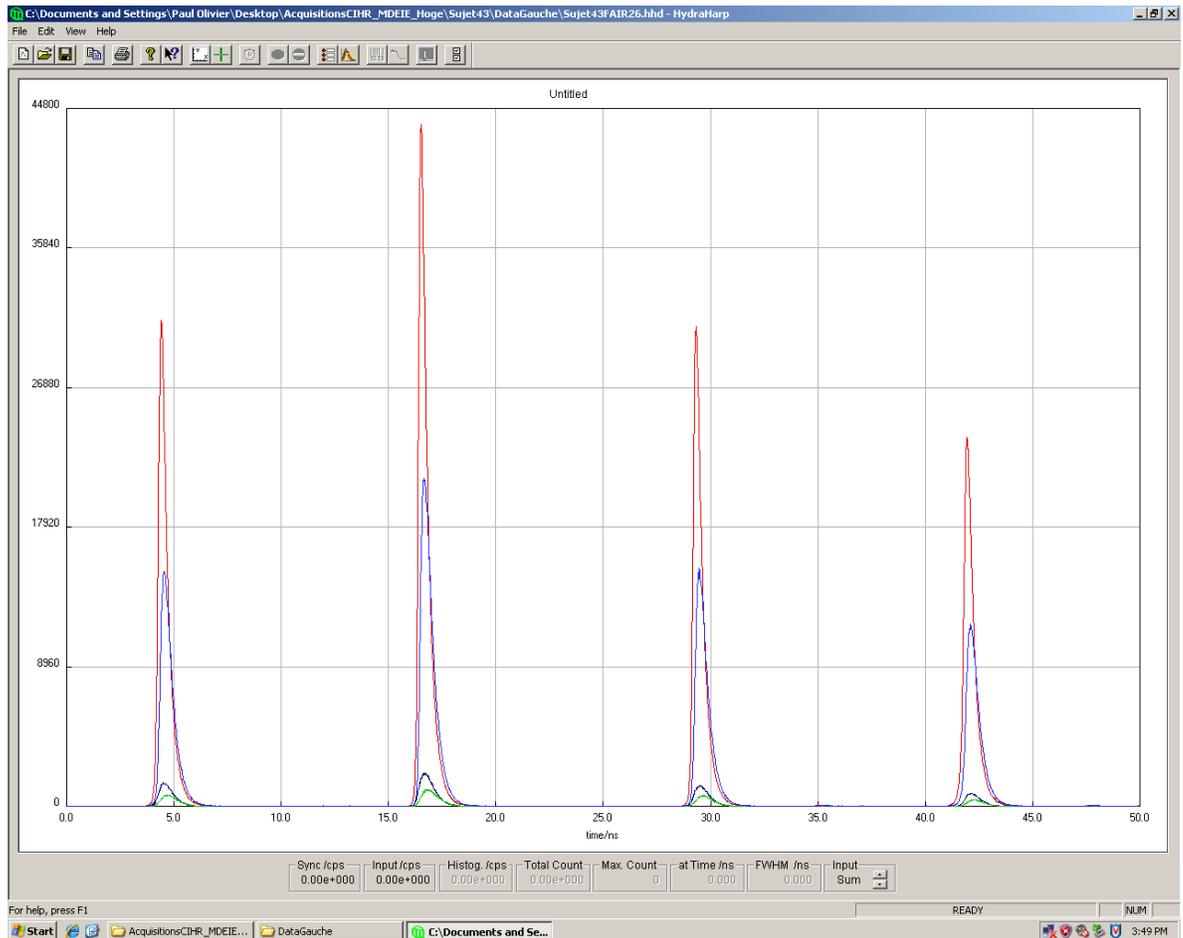
**Figure 23 - Carte de comptage (technique TCSPC).** Les éléments nécessaires d'une carte TCPSC pour mesurer le temps de vol des photons détectés. Le pulse de synchronisation de la source passe par un CFD pour démarrer la mesure du temps, ce qui est réalisé par la TAC. Lorsqu'une SPAD détecte un photon, le signal électrique passe par un autre CFD afin d'arrêter la mesure du temps par la TAC. Le temps de vol est ensuite digitalisé par l'ADC et un compte de photon est ajouté dans la colonne correspondant au temps de vol mesuré. Un temps mort du détecteur s'en suit puis un autre pulse de synchronisation vient repartir la mesure du temps pour un autre période. Tirée de [34].

La carte de comptage TCSPC se nomme HydraHarp (PicoQuant, Allemagne) est composée de certains éléments essentiels. Un CFD (ou «Constant Fraction Discriminator») prend en entrée le pulse de synchronisation de la source laser pour démarrer la mesure du

temps de vol via le TAC (ou «Time to Amplitude Converter»). L'autre CFD est relié à la SPAD et, lorsqu'un photon est détecté, il arrête la mesure du temps du TAC. Le temps de vol mesuré est ensuite digitalisé par un ADC (ou «Analog to Digital Converter») pour être mis en mémoire et finalement être utilisé pour construire l'histogramme à la fin de l'acquisition. Pour une seule acquisition, on doit compter au moins 100 000 photons à partir des quelques milliards de pulses envoyés dans les tissus cérébraux du sujet. L'acquisition peut être aussi rapide que 1 ms ou durer des centaines de secondes, tout dépendamment du taux de comptage de photons. Le taux de comptage de photons dépend de la distance source-détecteur et des propriétés optiques du milieu dans lequel les photons se propagent.

### **2.3 Utilisation du système**

Le système que nous avons développé est constitué de quatre canaux de détection, soit un canal associé à chaque distance source-détecteur au niveau du casque optique. Chaque détecteur voit les quatre longueurs d'onde durant une acquisition. Une seule acquisition donne seize histogrammes, soient les combinaisons des quatre longueurs d'onde et des quatre distances source-détecteur. Théoriquement, pour réaliser la spectroscopie de l'hémoglobine on utilise seulement une distance source-détecteur et deux différentes longueurs d'onde présentant une différence marquée dans le spectre des deux formes d'hémoglobine. Cependant, la précision sur les concentrations d'hémoglobine cérébrale augmente avec le nombre de longueurs d'onde utilisées ainsi que le nombre de distances source-détecteur.



**Figure 24 - Exemple de données brutes du système.** Ceci est une impression d'écran de l'interface graphique lors d'une acquisition. On voit les seize TPSFs. De gauche à droite : 690nm - 840nm - 810nm - 760nm. Pour une même longueur d'onde, il y a les TPSFs de chacune des quatre distances source-détecteur. En rouge ce sont les TPSFs à 10 mm, en bleu ce sont celles à 15 mm, en noir ce sont celles à 25 mm et puis finalement celles en vertes sont celles à 30 mm. Plus la distance source-détecteur  $\rho$  est élevée, plus le signal est faible. Il faut donc réaliser l'acquisition suffisamment longtemps pour avoir des statistiques (TPSFs) bien définies d'au moins 100 000 photons au total.

Bref, le système développé permet de construire les histogrammes qui sont, en d'autres termes, la réponse à l'impulsion du système. La source laser envoie plusieurs pulses à une fréquence élevée qui migrent dans la tête du sujet de recherche et, lorsqu'un photon est détecté, la colonne de l'histogramme correspondante au temps de vol augmente d'une unité. On intègre alors l'histogramme de manière à obtenir une statistique suffisante,

c'est-à-dire que la TPSF totalise au moins 100 000 photons. Cette condition est nécessaire pour s'assurer d'un ajustement robuste du modèle (ceci sera abordé dans quelques paragraphes). Dans un système où l'on s'intéresse à la réponse à l'impulsion, il est impossible expérimentalement d'avoir un delta de Dirac lumineux en entrée. Les pulses émergents des diodes lasers du système ont une forme qui s'apparente à une gaussienne avec une largeur à mi-hauteur d'une centaine de picosecondes aux intensités que l'on utilise. Si on change les intensités des diodes lasers via l'interface graphique, la largeur à mi-hauteur des pulses change aussi. Il faut donc trouver les intensités lasers qui permettent un taux de détection de photons élevé tout en demeurant en régime TCSPC pour tous les détecteurs ainsi que des intensités pour lesquelles la largeur à mi-hauteur du pulse est basse. Un choix d'intensités lasers correspondant à ces critères améliore la précision des concentrations d'hémoglobine cérébrale obtenues avec le système. Il y a aussi la propagation des pulses dans les fibres optiques et les étapes de collimation qui augmenteront la largeur à mi-hauteur du pulse. On appelle fonction de réponse de l'instrument (ou IRF) la forme du pulse ayant été légèrement modifiée par l'équipement et on doit en tenir compte lors de l'analyse des données. Bref, la différence entre les IRFs et les TPSFs est la migration des photons dans les tissus du sujet.

L'acquisition des IRFs est réalisée en plaçant les fibres optiques de détection face-à-face avec la fibre optique d'illumination mais avec un papier diffusant entre les deux afin d'exciter tous les modes transverses des fibres optiques de détection. On doit aussi insérer un filtre à densité neutre absorbant entre les fibres pour atténuer la lumière. Il faut faire attention au choix du filtre puisqu'il peut arriver que le spectre d'absorption du filtre varie beaucoup entre 690 et 840 nm. L'atténuation des filtres à densité neutre qui doit être utilisé dépend directement des intensités laser utilisées. Les seize IRFs, soient une par combinaison de longueurs d'onde et de distances source-détecteur, peuvent être acquises peu de temps avant ou après l'acquisition des TPSFs. Il est cependant important de laisser le moins de temps possible s'écouler entre les deux pour éviter les effets de «drift» thermique. Avant une acquisition importante, le système doit être allumé une trentaine de

minutes à l'avance afin que la température des diodes laser se stabilise pour réduire l'effet de ce «drift» thermique, c'est-à-dire que l'IRF se déplace de façon continue dans le temps. Ce déplacement est rapide au début de l'utilisation des diodes laser mais devient négligeable après la stabilisation du système d'une trentaine de minutes.

Rappelons que le but du système est d'estimer les concentrations d'hémoglobine cérébrale du niveau de base physiologique du sujet de recherche. Ce qui fait la richesse de la technique d'imagerie optique diffuse résolue temporellement par rapport à la technique continue est qu'elle nous permet d'analyser la décroissance de l'intensité lumineuse, ce qui donne davantage d'informations. Pendant l'acquisition, on positionne le casque optique sur la partie gauche du front du sujet selon un système 10-10 qui consiste à placer le casque optique de façon à ce que la fibre source couvre le point correspondant à 10% de la circonférence de la tête à gauche du centre des sourcils et à 10% de la distance entre le nasion et la bosse derrière la tête. Ceci permet d'éloigner le casque optique des sinus nasaux ainsi que des sinus entre les deux hémisphères du cerveau et de bien cibler le cortex préfrontal gauche du sujet. Le cortex préfrontal est considéré comme le centre du raisonnement et de la logique dans le cerveau. Il est étudié en imagerie optique diffuse continue [35] ainsi qu'en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [36]. Ceci est donc exactement la région cérébrale dont on veut connaître les concentrations d'hémoglobine. Bien sûr, pendant l'acquisition on demande au sujet d'être au repos et on ne lui présente aucun stimulus cérébral.

## **2.4 Analyse des données**

L'analyse des données est réalisée via l'ajustement d'un modèle analytique de propagation de photons aux données expérimentales. L'idée générale est d'ajuster ce modèle aux données expérimentales afin d'en retirer les propriétés optiques du milieu dans lequel les photons ont migré. Ensuite, à partir des propriétés optiques (ou plus précisément à partir des coefficients d'absorption), on est en mesure d'estimer les concentrations

d'hémoglobine cérébrale. Le cœur du code d'analyse a été développé par un ancien étudiant à la maîtrise du LIneV, qui l'a utilisé sur un système similaire [30]. Ce code a été amélioré, implanté sous forme d'interface utilisateur et optimisé pour le nouveau système.

### 2.4.1 Modélisation de la migration des photons

La propagation des photons dans un milieu quelconque est modélisée par l'équation du transport radiatif (RTE), aussi connue sous le nom d'équation de Boltzmann. Cette équation est équivalente aux simulations Monte-Carlo pour modéliser la migration de la lumière dans un milieu. Le problème de cette équation (ou plutôt le problème que nous pose cette équation) est qu'elle est de type intégral-différentielle et, par conséquent, difficile à résoudre.

$$\frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} = -\hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_t L(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' + S(\vec{r}, \hat{s}, t)$$

**Équation 1 - Équation du transport radiatif.** C'est une équation intégral-différentielle difficilement solutionnable. À gauche de l'égalité on retrouve un terme de conservation de l'énergie. Le premier terme à droite de l'égalité tient en compte la divergence du faisceau. Le terme suivant modélise l'extinction de lumière dû aux interactions (absorption et diffusion) du faisceau de lumière avec le milieu. L'avant-dernier terme est un autre terme de diffusion mais celui-ci exclu l'extinction ou la perte de la lumière. Finalement, le dernier terme est la source de lumière.  $L$  est la radiance,  $\hat{s}$  est la direction de propagation photonique,  $\vec{r}$  dénote la position et  $P$  est la fonction de phase. Tirée de [25].

En biophotonique, la majorité des tissus étudiés sont caractérisés par un coefficient de diffusion élevé par rapport au coefficient d'absorption, de sorte que  $\mu_s \gg \mu_a$ . De tels tissus sont dits turbides. On peut donc supposer que ce type de milieu diffusant est isotropique après quelques diffusions. Cette particularité permet de réaliser les approximations nécessaires qui permettent d'obtenir l'équation de diffusion à partir de la RTE. L'équation de diffusion est quant à elle seulement différentielle.

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{c \partial t} + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) - D \nabla^2 \Phi(\vec{r}, t) = S(\vec{r}, t)$$

**Équation 2 - Équation de diffusion.** L'équation de diffusion est obtenue à partir de la RTE en approximant que le coefficient d'absorption est négligeable par rapport au coefficient de diffusion. L'équation devient seulement différentielle et se résout plus facilement.  $\Phi$  est l'intensité lumineuse.  $D$  est la constante de diffusion définie comme  $D = (3(\mu_a + \mu_s'))^{-1}$ . Tirée de [25].

On résout cette équation dans le cas où la source est un delta de Dirac pour obtenir :

$$\Phi(\vec{r}, t) = \frac{c}{(4\pi Dct)^{3/2}} e^{-\frac{r^2}{4Dct} - \mu_a ct}$$

**Équation 3 - Solution à l'équation de diffusion à un delta de Dirac.**  $\Phi$  est définie comme l'intensité, c'est-à-dire le flux d'énergie par surface et par seconde, qui dépend du temps et de la distance entre la source et le détecteur. Le terme  $c$  est la vitesse de la lumière dans le milieu turbide et  $\rho$  est la distance radiale entre la source et le détecteur (i.e. entre les fibres optiques au niveau de la peau). Tirée de [25].

On suppose que la première interaction de la lumière dans le milieu turbide se fait à  $z_0 = (\mu_s')^{-1}$  et on incorpore la condition frontière extrapolée de type Neumann qui tient en compte une intensité lumineuse nulle à une certaine distance  $z_b$  de la surface au dessus de la surface. La distance  $z_b$  est définie comme

$$z_b = \frac{1 + R_{eff}}{1 - R_{eff}} 2D$$

où  $R_{eff}$  représente la fraction des photons qui est rétrodiffusée internement à la frontière du milieu [37]. On utilise donc la stratégie des sources images pour obtenir la condition frontière voulue et l'équation devient :

$$\Phi(\rho, z, t) = \frac{c}{(4\pi Dct)^{3/2}} e^{-\mu_a ct} \cdot \left[ e^{-\frac{(z-z_0)^2 + \rho^2}{4Dct}} - e^{-\frac{(z+z_0+2z_b)^2 + \rho^2}{4Dct}} \right]$$

**Équation 4 - Intensité lumineuse considérant la condition de bord extrapolée.** L'intensité lumineuse doit être nulle à une distance  $z_b$  au-dessus du milieu. L'une des sources est à une distance  $z_0+2z_b$  et l'autre est à  $-z_0$ . Tirée de [38].

Finalement, la modélisation de l'intensité obtenue en imagerie optique diffuse en configuration de rétrodiffusion, à l'opposé des techniques en transmission, est alors donnée par :

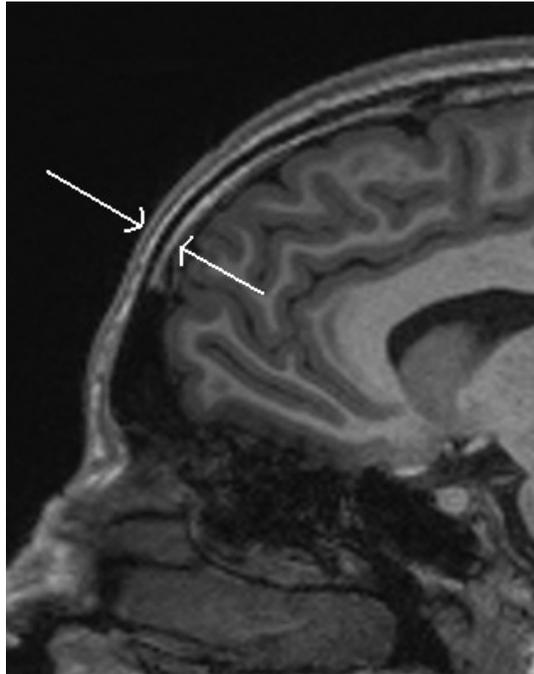
$$R(\rho, t) = 0.118\Phi(\rho, z = 0, t) + 0.306D \frac{\partial}{\partial z} \Phi(\rho, z = 0, t)$$

**Équation 5 - Intensité lumineuse rétrodiffusée d'un système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement.** Ceci est la réponse d'un tel système dans le cas d'un delta de Dirac en entrée et où le milieu dans lequel les photons se propagent est homogène. C'est cette expression qu'on ajuste aux données expérimentales. Tirée de [5].

La fonction de réponse à l'impulsion (présentée à l'équation 5) suppose que les photons se propagent en rétrodiffusant dans un milieu homogène semi-infini entre une source lumineuse ponctuelle pulsée (c'est-à-dire la fibre optique source au milieu du casque optique) et un détecteur (c'est-à-dire une des quatre fibres de détection sur le casque) séparés d'une distance  $\rho$ . Une procédure de lissage (ou «fit») est alors utilisée pour trouver la combinaison des trois paramètres qui minimisent l'erreur quadratique moyenne du modèle par rapport aux données expérimentales. Ces trois paramètres sont le coefficient d'absorption  $\mu_a$ , le coefficient de diffusion réduit  $\mu_s'$  et un paramètre d'amplitude. Les trois paramètres qui réduisent l'erreur quadratique moyenne sont alors conservés. Il faut cependant que le lissage du modèle aux données expérimentales soit considéré comme satisfaisant, c'est-à-dire que son erreur doit être aléatoire et ne pas montrer de tendance marquée. Si le fit n'est pas bon, les paramètres obtenus ne seront pas représentatifs du milieu.

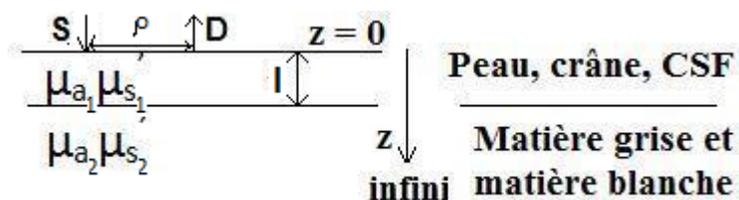
On a mentionné que dans des conditions expérimentales, il est impossible qu'une diode pulse un delta de Dirac parfait. En fin de compte, une TPSF est la réponse temporelle à l'impulsion rétrodiffusée, dans un milieu défini par des propriétés optiques ( $\mu_a$  et  $\mu_s'$ ) et une distance source-détecteur, convoluée avec l'IRF. Le problème devient alors de déconvoluer l'IRF associée à la TPSF pour ensuite y ajuster le modèle de la réponse à l'impulsion. Comme il est préférable d'éviter la déconvolution, on procède à l'ajustement du modèle convolué avec les IRFs aux données expérimentales. Bref, cette procédure équivalente permet de trouver les propriétés optiques du milieu dans lesquels les photons se sont propagés à partir des données expérimentales. On utilise ensuite les coefficients d'absorption pour finalement obtenir les concentrations d'hémoglobine cérébrale.

Un deuxième modèle a été développé [5] et utilisé [30] permettant de prendre en compte un milieu turbide semi-infini hétérogène, c'est-à-dire un milieu à deux couches de propriétés optiques différentes (voir la figure 26). Ceci permet de diviser la tête du sujet en deux milieux : extra-cérébral et cérébral. L'avantage de ce modèle est donc de pouvoir s'intéresser plus précisément au cerveau [39]. Ceci nécessite cependant l'information anatomique, c'est-à-dire l'épaisseur de la couche extra-cérébrale. En fait, c'est la distance de la surface de la peau à la surface du cerveau. Ceci peut être réalisé à partir des images IRM anatomiques du sujet. Des logiciels de visionnement d'images IRM fournissent un instrument permettant de mesurer la distance entre deux points (par exemple, le logiciel utilisé à la figure 7). On utilise donc la coupe sagittale centrée sur le cristallin de l'œil gauche pour estimer l'épaisseur de la première couche au niveau de la partie gauche du front.



**Figure 25 - Exemple de la mesure de l'épaisseur extra-cérébrale.** On mesure quelques épaisseurs extra-cérébrales au-dessus du cortex frontal que l'on moyenne ensuite pour utiliser dans le modèle hétérogène. Pour mesurer la distance entre deux points, on utilise un logiciel tel que celui utilisé à la figure 7.

En connaissant cette épaisseur, il est ensuite possible d'ajuster ce nouveau modèle aux données expérimentales en faisant varier 5 paramètres, soient les propriétés optiques de la première couche ( $\mu_{a1}$  et  $\mu_{s1}'$ ), les propriétés optiques de la deuxième couche ( $\mu_{a2}$  et  $\mu_{s2}'$ ) ainsi qu'un paramètre d'amplitude.



**Figure 26 - Modèle hétérogène.** Schéma de la modélisation de la tête du sujet en deux différentes couches de propriétés optiques différentes. Pour ce faire, on doit connaître l'épaisseur  $l$  de la couche extra-cérébrale et ceci est obtenue par les images IRM anatomiques. Ceci permet donc d'augmenter la précision des estimations cérébrales puisqu'on prend en compte les propriétés optiques extra-cérébrales. Le modèle homogène est le cas où  $\mu_{a1} = \mu_{a2}$  et  $\mu_{s1}' = \mu_{s2}'$ .

Bien sûr, la solution à l'équation de diffusion en réponse à une impulsion dans ces conditions n'est pas la même. On obtient plutôt :

pour  $0 \leq z \leq z_0$

$$\Phi_1(z,s) = \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1\alpha_1} \frac{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(l-z)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(l-z)]}{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(l+z_b)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(l+z_b)]} - \frac{\sinh[\alpha_1(z_0 + z)]}{D_1\alpha_1}$$

pour  $z_0 \leq z \leq l$

$$\Phi_1(z,s) = \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1\alpha_1} \frac{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(l-z)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(l-z)]}{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(l+z_b)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(l+z_b)]}$$

et

$$\Phi_2(z,s) = \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)] \exp[\alpha_2(l-z)]}{D_1\alpha_1 \cosh[\alpha_1(l+z_b)] + D_2\alpha_2 \sinh[\alpha_1(l+z_b)]}$$

**Équation 6 - Équations de l'intensité pour un milieu semi-infini hétérogène.** Les expressions de l'intensité dans la première couche  $\Phi_1$  et dans la deuxième couche  $\Phi_2$  sont différentes. Équations tirées de [5].

L'intensité rétrodiffusée est finalement obtenue en substituant les intensités  $\Phi_1$  et  $\Phi_2$  dans l'équation 5, comme pour le modèle homogène. C'est encore une fois ces expressions qu'on ajuste aux données expérimentales pour obtenir les propriétés optiques des deux couches.

## 2.4.2 Concentrations d'hémoglobine cérébrale

Le but du système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement est la quantification des concentrations d'hémoglobine cérébrale. On obtient celles-ci à partir des

coefficients d'absorption  $\mu_a$  qui ont été obtenus à l'étape précédente. En effet, on se sert du fait que l'hémoglobine est l'absorbeur majoritaire des tissus humains dans la fenêtre thérapeutique. L'eau absorbe moins cette lumière que l'hémoglobine mais étant donné son omniprésence dans les tissus humains, nous avons incorporé son effet dans le modèle. On suppose qu'il y a en moyenne 78% massique d'eau dans les tissus cérébraux [40].

Le coefficient d'extinction  $\varepsilon$  relie la concentration  $C$  d'un absorbeur de lumière à son coefficient d'absorption  $\mu_a$ , que ce soit pour l'eau, la mélanine, les graisses, l'hémoglobine et tous autres absorbeurs des tissus. Dr. Scott Prahl a compilé les coefficients d'extinction pour l'eau ainsi que pour les deux formes d'hémoglobine (oxygénée HbO ou déoxygénée HbR) [41]. Les coefficients d'extinction qu'on utilise sont donc tirés de la littérature. L'équation reliant tous ces paramètres est la suivante :

$$\mu_a(\lambda) = 2.303 \cdot \varepsilon(\lambda) \cdot C$$

**Équation 7 - Équation reliant le coefficient d'absorption à la concentration des principaux absorbeurs.** C'est cette équation qui permet d'obtenir les concentrations d'hémoglobine. À partir des coefficients d'absorption obtenus dans la procédure de «fit», on obtient les concentrations d'hémoglobine cérébrales. Tirée de [41].

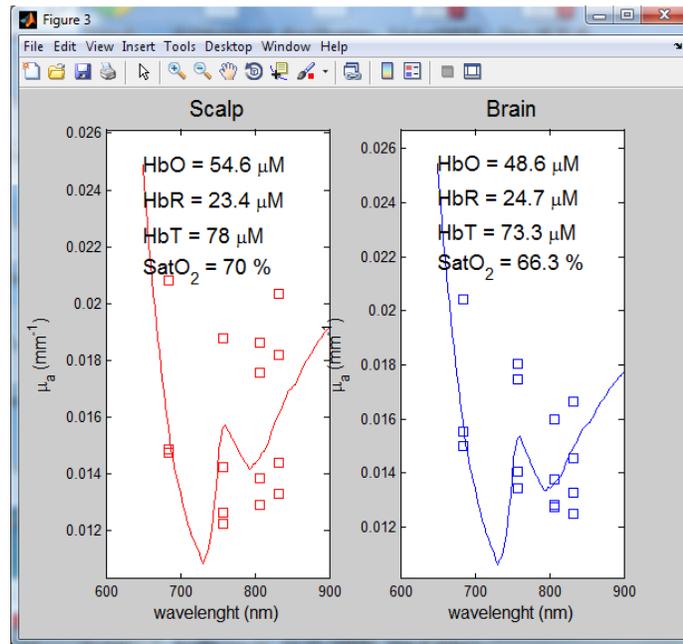
où  $C$  est la concentration molaire (en moles par litre). Il suffit de diviser l'équation par la masse molaire de l'hémoglobine (64 500 grammes d'hémoglobine par mol) pour que ce soit la concentration en grammes par litre.

La concentration molaire  $C$ , que nous désirons en molaire (ou mol/L), est obtenue en inversant le système matriciel suivant :

$$\begin{bmatrix} \mu_{a,10mm}(\lambda_1) \\ \mu_{a,10mm}(\lambda_2) \\ \mu_{a,10mm}(\lambda_3) \\ \mu_{a,10mm}(\lambda_4) \\ \mu_{a,15mm}(\lambda_1) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \end{bmatrix} = 2.303 \begin{bmatrix} \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_1) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_2) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_2) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_3) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_3) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_3) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_4) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_4) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_4) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_1) \\ \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [\text{HbO}_2] \\ [\text{HbR}] \\ [\text{H}_2\text{O}] \end{bmatrix}$$

**Équation 6 - Système surdéterminé à inverser pour obtenir les concentrations d'oxyhémoglobine [HbO] et de déoxyhémoglobine [HbR].** Les coefficients d'absorption sont obtenus expérimentalement. Les coefficients d'extinction sont tirés de la littérature. On inverse donc un système surdéterminé de la forme  $A = BX$ . On obtient donc  $X=B \setminus A$ . On fixe l'eau à 78% dans ce système.

On a recourt à une pseudo-inversion qui permet d'obtenir les concentrations d'hémoglobine qui minimisent l'erreur quadratique moyenne des seize différentes solutions. On fixe l'eau à 78% de la masse des tissus. On obtient donc finalement les concentrations d'hémoglobine dans les tissus cérébraux dans un voxel de la forme d'une banane entre la source et le détecteur.



**Figure 27 - Exemple de résultats obtenus avec le système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement.** On obtient les concentrations en oxyhémoglobine, en déoxyhémoglobine, en hémoglobine totale ainsi que le taux de saturation en oxygène. Ici on présente les concentrations d'hémoglobine extra-cérébrales et cérébrales, donc le modèle hétérogène. Dans le modèle homogène, les concentrations extra-cérébrales et cérébrales sont les mêmes.

## Chapitre 3. Validation des résultats du système

Suite au développement du système d'imagerie optique résolue temporellement, la plus longue étape a certainement été la validation des résultats. Il a fallu développer une méthodologie de validation des résultats obtenus avec celui-ci. Cette méthode incorpore, d'une part, la validation des propriétés optiques retrouvées avec le système sur des fantômes optiques que nous avons développés. D'autre part, nous avons aussi dû valider les concentrations d'hémoglobine obtenues par le système avant d'être en mesure de l'utiliser dans une étude portant sur le vieillissement.

### 3.1 Fantômes optiques

Les différents groupes de recherche qui ont développé leur propre système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement s'entendent pour dire que la validation d'un tel système doit être réalisée sur des fantômes optiques [5, 28, 42-47].

#### 3.1.1 Développement

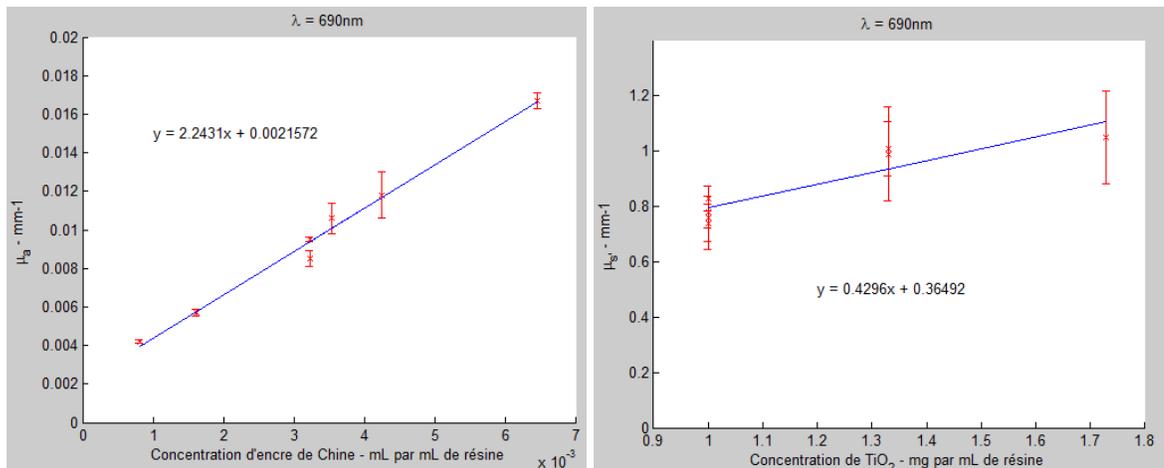
La première étape a été de concevoir nos propres fantômes optiques, aussi nommés mires anthropomorphiques, pour tester les résultats obtenus avec le système. Différents types de fantômes ainsi que différentes recettes ont été testées. Nous avons premièrement utilisé une recette [24] se basant sur de la résine de polyester, de l'encre de Chine diluée 0.5% V/V comme agent absorbant ainsi que du  $\text{TiO}_2$  en poudre comme agent diffusant. Une variante de cette recette qui utilise du silicone au lieu de la résine de polyester a aussi été testée mais ne s'est pas avérée concluante. L'utilisation de silicone était dans le but d'obtenir des fantômes optiques plus malléables de façon à faciliter le contact entre les fibres optiques et le fantôme pour que les fibres puissent déformer légèrement le fantôme

comme elles le font sur la peau. Ceci n'a cependant pas été concluant puisque le fantôme en silicone s'effrite en l'utilisant. De plus, la conception de fantômes optiques est très longue à cause du temps de solidification du silicone. Des fantômes optiques liquides qui utilisent une solution d'intra-lipide 10% ainsi que de l'encre de Chine ont aussi été testés. Les fantômes optiques liquides s'avèrent une solution plus simple et efficace pour tester différentes concentrations d'encre en augmentant celles-ci entre deux acquisitions. Cependant, l'utilisation de fantômes optiques liquides s'est avérée très fastidieuse puisqu'à la fin, les fibres et le casque optique étaient mouillés. De plus, il s'est avéré très difficile d'obtenir des coefficients de diffusion suffisamment élevés pour obtenir un coefficient s'approchant de ceux des tissus humains. Bref, la recette initiale utilisant la résine de polyesther s'est finalement avérée la plus appropriée. Ainsi, sept fantômes optiques homogènes ont été conçus avant d'obtenir un fantôme avec les propriétés voulues, c'est-à-dire  $\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$  et  $\mu_s' = 1 \text{ mm}^{-1}$ . La majorité des fantômes optiques développés dans la littérature visent ces propriétés [5, 28, 47-49].

**Tableau 1 - Propriétés optiques du fantôme.** Le but de développer des fantômes optiques est de simuler un milieu avec des propriétés semblables aux tissus humains afin de tester la stabilité d'un nouveau système, d'ajuster certains paramètres du système, d'optimiser le signal obtenu ainsi que de faire un contrôle fréquent de la qualité des résultats. Les propriétés optiques voulues sont  $\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$  et  $\mu_s' = 1 \text{ mm}^{-1}$ . On a moyenné les quatre coefficients d'absorption obtenus pour une même longueur d'onde (puisque les quatre coefficients d'absorption sont les mêmes, peu importe la distance source-détecteur). On observe le spectre de l'encre de Chine dans les résultats puisqu'on sait que le coefficient d'extinction de l'encre de Chine décroît linéairement en fonction de la longueur d'onde [50]. La recette de ce fantôme est présentée dans l'annexe B.

	$\mu_a$	$\sigma$		$\mu_s'$	$\sigma$
$\lambda = 690\text{nm}$	0,0118	0,0012		1,05	0,17
$\lambda = 760\text{nm}$	0,0111	0,0009		1,03	0,14
$\lambda = 810\text{nm}$	0,0103	0,0007		1,01	0,13
$\lambda = 840\text{nm}$	0,0100	0,0005		1,00	0,11

Le tableau 1 présente les propriétés optiques obtenues sur le fantôme qui concorde avec les propriétés optiques voulues. Les propriétés optiques des tissus humains peuvent varier significativement et c'est donc pourquoi on a fixé les valeurs des propriétés optiques du fantôme à  $\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$  et  $\mu_s' = 1 \text{ mm}^{-1}$ . Le problème avec l'utilisation de fantômes optiques en polyester est que l'indice de réfraction est  $n = 1,54$  [24], donc un peu différent de ceux des tissus humains où  $n = 1,4$  [38]. De plus, l'indice de réfraction du fantôme varie en fonction de la concentration de  $\text{TiO}_2$  puisque cette poudre a un indice de réfraction relativement élevé, soit  $n = 2,4$  [24]. On ne connaît donc pas l'indice de réfraction exact, ce qui est une limitation pour modéliser adéquatement la propagation des photons. Le fait que l'indice de réfraction du fantôme ne soit pas le même que celui des tissus humains implique alors qu'il est impossible de comparer directement les caractéristiques des données brutes, c'est-à-dire la largeur à mi-hauteur de la TPSF comparée à celle de l'IRF ou le temps écoulé entre le maximum de l'IRF et le maximum de la TPSF. Il faut donc réaliser l'ajustement du modèle aux données expérimentales pour connaître les propriétés optiques du fantôme.



**Figure 28 - Propriétés optiques des fantômes en fonction des concentrations des ingrédients.** On a conçu sept fantômes différents dans un processus itératif afin de trouver la recette qui nous permettrait d'obtenir des propriétés optiques typiques des tissus humains. On voit qu'en augmentant la concentration en encre, le coefficient d'absorption  $\mu_a$  augmente et il en est de même pour le coefficient de diffusion réduit  $\mu_s$  avec la concentration en  $\text{TiO}_2$ . On présente les résultats pour une seule longueur d'onde puisque les tendances sont les mêmes et il serait alors redondant de présenter les trois autres longueurs d'onde.

On présente à la figure 28 les propriétés optiques obtenues sur les différents fantômes conçus. On s'est intéressé à l'erreur due à la stabilité du système : qu'arrive-t-il au niveau des résultats lors de deux acquisitions distinctes effectuées dans les mêmes conditions expérimentales? On a donc réalisé deux acquisitions dans les mêmes conditions expérimentales lors de deux journées différentes. Le test a été fait avec quatre fantômes avec des propriétés optiques différentes. La différence relative moyenne des coefficients d'absorption entre les deux acquisitions était de 1,8% (maximum 5,5%) et de 4,0% (maximum 11,2%) pour les coefficients de diffusion. La stabilité du système en général sur fantômes homogènes est donc excellente.

Ensuite, on a étudié la stabilité de la recette. Si on utilise les mêmes concentrations d'encre de Chine dans deux fantômes différents, les coefficients d'absorption devraient être égaux. Il en est de même pour les concentrations de  $\text{TiO}_2$  et les coefficients de diffusion réduits. Seulement deux fantômes ont exactement les mêmes concentrations d'encre de Chine. On a trouvé une différence relative moyenne de 11,4% (maximum 12,1%) au niveau

des coefficients d'absorption et de 5,2% (maximum 11,5%) au niveau des coefficients de diffusion réduits. Bref, en étudiant les résultats des fantômes homogènes on observe que la stabilité du système dans les mêmes conditions est excellente. Lors de la conception des fantômes, il faut être extrêmement minutieux en mesurant des petites quantités, que ce soit un volume ou une masse. Il faut s'assurer de bien mélanger afin d'obtenir une homogénéité parfaite. Une grande minutie à ce niveau aide beaucoup à avoir une recette de fantômes optiques reproductible.

Les fantômes optiques ont aussi été développés afin de tester le modèle hétérogène. En effet, l'implémentation du modèle hétérogène a été réalisée par un collègue [30] mais n'a jamais été testée sur fantômes optiques hétérogènes. Dans la littérature, seulement quelques articles [5, 47, 51, 52] mentionnent les fantômes hétérogènes, c'est-à-dire multicouches. Bien que la majorité de leur travail porte sur des simulations, un seul article [5] les test expérimentalement. Le problème de ce travail est que les épaisseurs des premières couches sont trop petites (2 et 6 mm) pour représenter l'épaisseur de la couche extra-cérébrale d'une tête humaine. Nous avons alors conçu différents fantômes de faibles épaisseurs, entre 9 et 18 mm au lieu des quelques 40 mm d'épaisseur pour un fantôme homogène typique. Il est donc possible de superposer ces fantômes de faibles épaisseurs aux fantômes homogènes et de tester les résultats des différentes combinaisons. Si on désire réaliser des acquisitions sur des sujets de recherche et utiliser ce modèle pour analyser les résultats dans le cadre d'une étude, on doit préalablement tester les résultats sur des fantômes optiques hétérogènes. Le travail réalisé se concentre donc sur la capacité du système à bien retrouver les coefficients d'absorption de la deuxième couche en comparant les résultats aux propriétés optiques obtenues avec le modèle homogène.

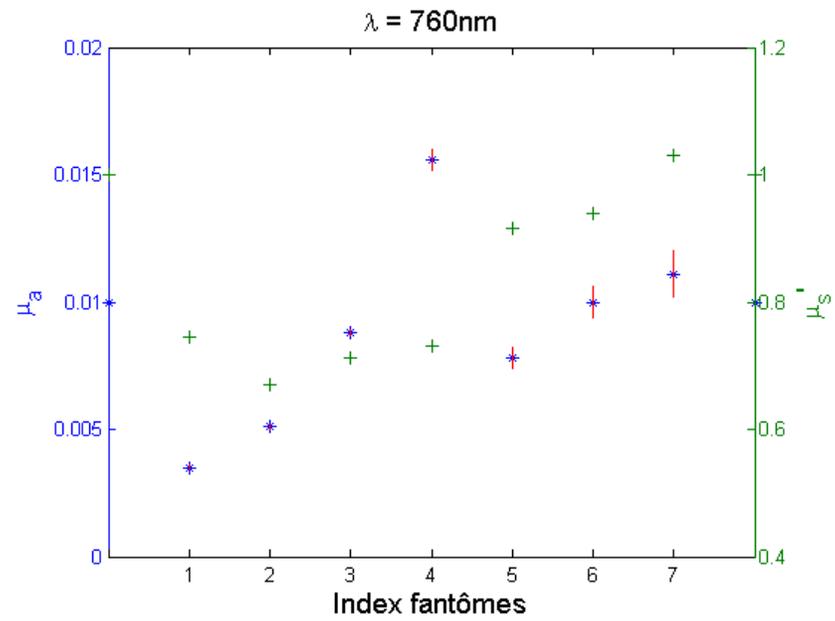
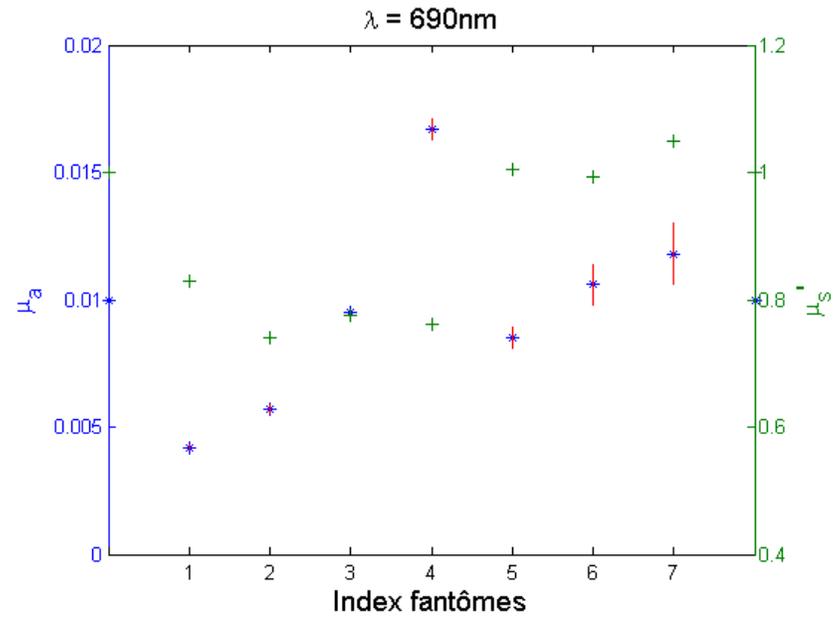
### 3.1.2 Fantômes homogènes

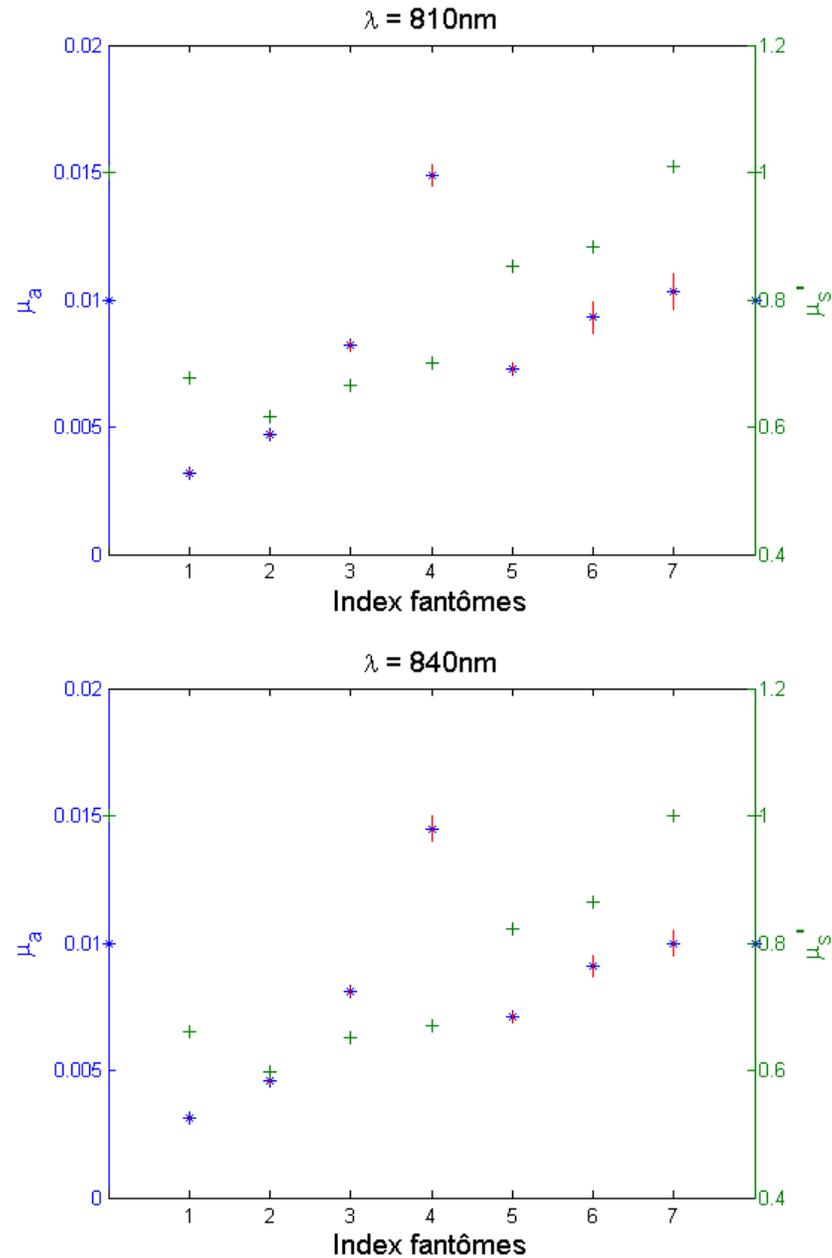
Présentons d'abord les propriétés optiques des fantômes optiques solides obtenus avec le système. Les fantômes sont des blocs solides en polyester avec des dimensions typiques de 5 cm de largeur, 4 cm d'épaisseur et de 12 cm de longueur.



**Figure 29 - Fantômes optiques.** On voit deux fantômes ainsi que deux couches.

Les résultats obtenus sur ces fantômes sont compilés dans les graphiques suivants :





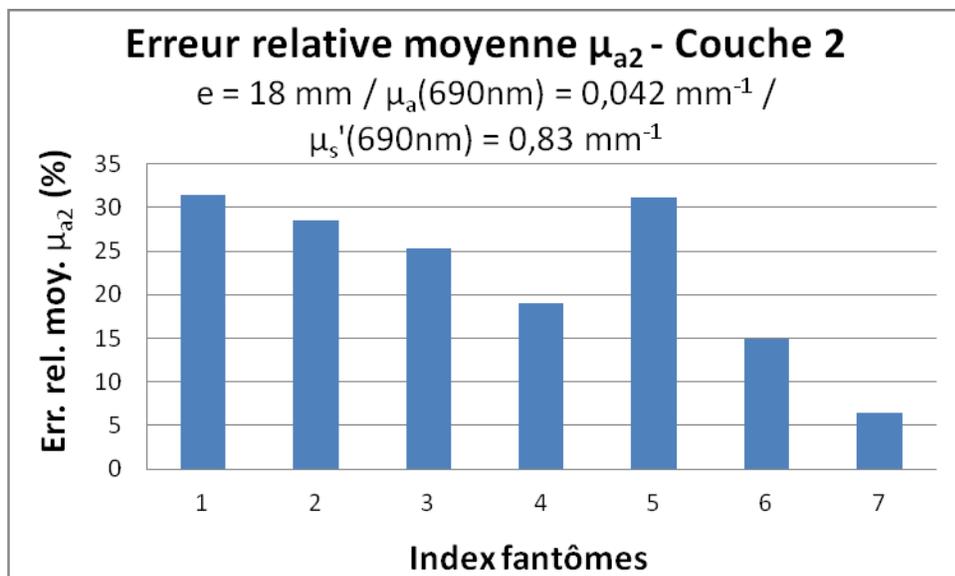
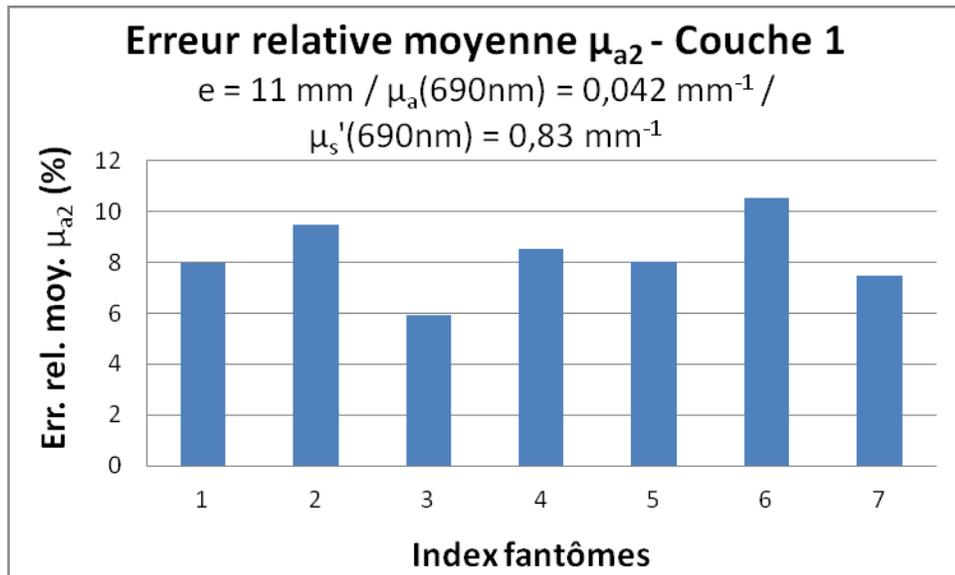
**Figure 30 - Propriétés optiques des fantômes optiques.** On présente les coefficients d'absorption  $\mu_a$  (\*) ainsi que les coefficients de diffusion réduits  $\mu_s'$  (+) des fantômes optiques conçus. Ces résultats ont été obtenus en ajustant le modèle homogène aux données expérimentales sur les fantômes. On présente les résultats obtenus pour les quatre différentes longueurs d'onde et moyennés sur les différentes distances source-détecteur. On observe donc à l'œil nu que les tendances des propriétés optiques sont les mêmes, quelque soit la longueur d'onde. Aussi, on peut voir le spectre de l'encre de Chine, c'est-à-dire que les coefficients d'absorption décroissent quand la longueur d'onde augmente. Mentionnons

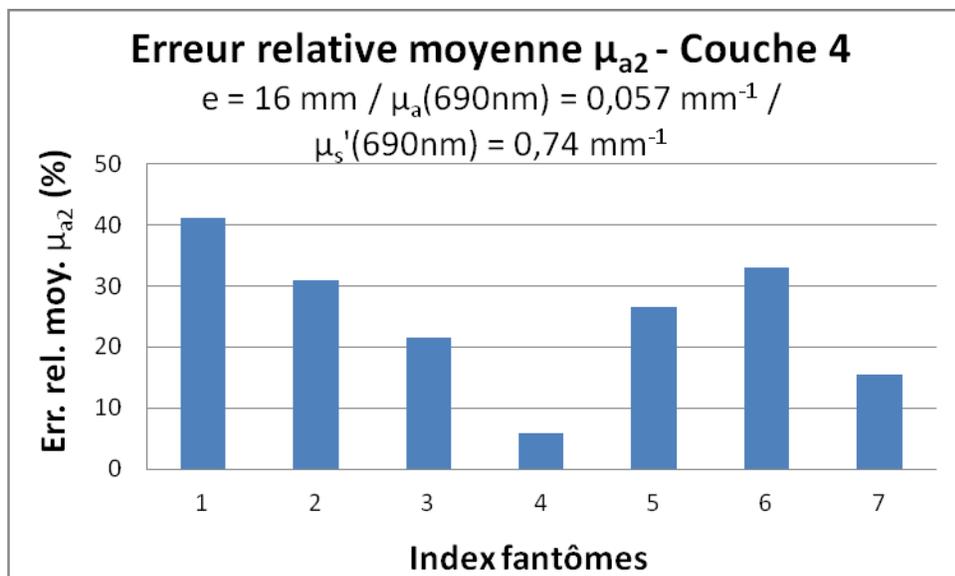
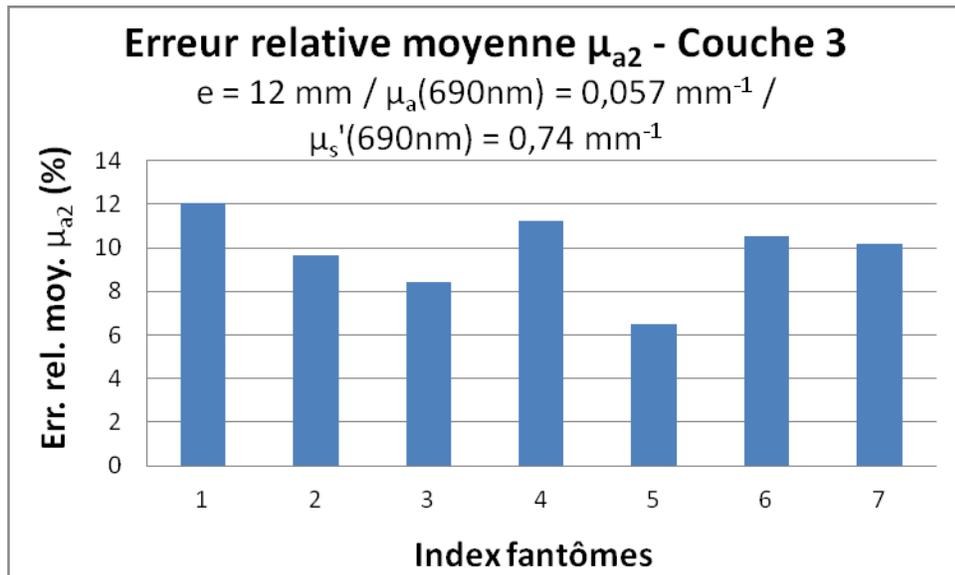
finalement que les propriétés optiques des tissus humains de la tête, qu'elles soient cérébrales ou extra-cérébrales, varient entre  $\mu_a = 0.010\text{mm}^{-1}$  et  $\mu_a = 0.016\text{mm}^{-1}$  ainsi qu'entre  $\mu_s' = 1.0\text{mm}^{-1}$  et  $\mu_s' = 1.5\text{mm}^{-1}$  [7].

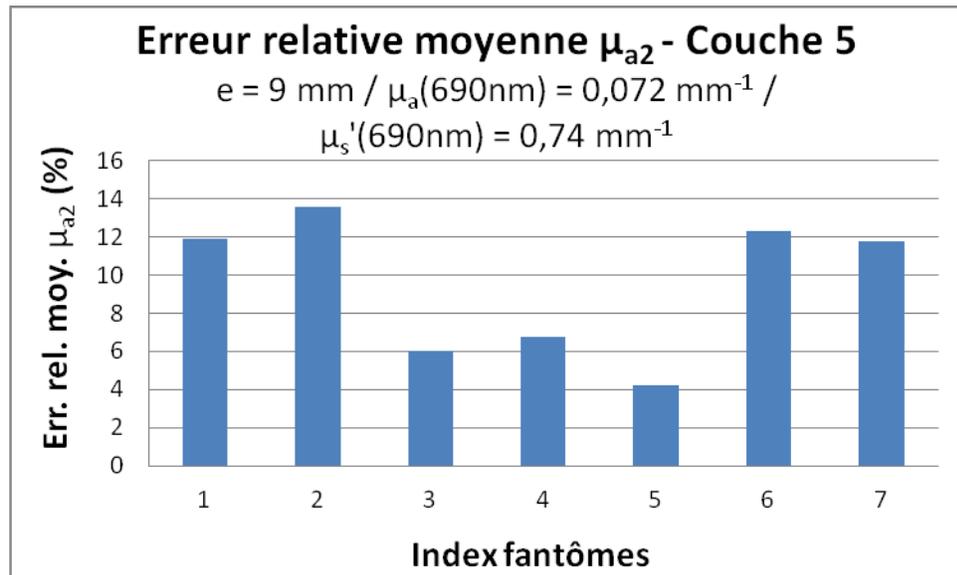
En second lieu, on a conçu des couches dans les mêmes moules que les fantômes. Ces couches ont donc la même largeur ainsi que la même longueur que les fantômes mais ont une épaisseur de l'ordre du centimètre. Ce sont donc des fantômes peu épais que l'on nomme alors couche. Les recettes utilisées pour les concevoir sont essentiellement les mêmes que celles des fantômes. Ces couches permettent donc de simuler expérimentalement les tissus extra-cérébraux tandis que les fantômes simulent les tissus cérébraux. De plus, on connaît l'épaisseur exacte de la couche. On peut alors tester le système ainsi que le modèle pour les différentes combinaisons de couches-fantômes. On compare les résultats obtenus sur les fantômes homogènes avec les résultats de la deuxième couche du modèle hétérogène sur les fantômes hétérogènes (c'est-à-dire une couche superposée à un fantôme homogène).

### 3.1.3 Fantômes hétérogènes

Tel que mentionné précédemment, on s'est penché sur l'erreur relative des propriétés optiques obtenues avec le modèle hétérogène afin de comparer la deuxième couche avec les fantômes optiques homogènes. On doit nécessairement réaliser cette étape avant d'utiliser le système sur des sujets humains afin de voir si les estimations  $\mu_{a2}$  de la deuxième couche (ou extra-cérébrales) sont fiables. Les résultats sont présentés dans les histogrammes suivants :







**Figure 31 - Erreurs relatives moyennes des différentes combinaisons couche-fantôme.** Mentionnons premièrement que les propriétés sous chaque titre sont ceux de la couche utilisée. Ceci dit, on observe tout de suite que l'épaisseur de la couche superficielle joue un rôle substantiel dans l'erreur relative moyenne des coefficients d'absorption  $\mu_{a2}$ . En effet, les couches plus épaisses (2 et 4) amènent une erreur relative moyenne frôlant les 40% dans certains cas. Le coefficient d'absorption de la première couche semble ne pas avoir un grand effet lorsqu'on compare les erreurs relatives moyennes des fantômes hétérogènes avec les couches 1, 3 et 5.

On présente seulement les résultats des coefficients d'absorption puisque ce sont ces propriétés optiques qui nous intéressent pour faire la spectroscopie de l'hémoglobine cérébrale. Les coefficients de diffusion réduits de la deuxième couche d'un fantôme hétérogène sont difficilement retrouvables avec précision, c'est-à-dire que l'erreur relative peut atteindre dans certains cas 100%.

Deux effets majeurs de la première couche sur l'estimation des coefficients d'absorption de la deuxième couche  $\mu_{a2}$  étaient attendus :

- Plus l'épaisseur de la première couche est élevée, plus l'erreur relative moyenne devrait être importante;
- Plus le coefficient d'absorption  $\mu_{a1}$  est élevé, plus l'erreur relative moyenne devrait être importante;

Dans les histogrammes que l'on présente à la figure 31, on observe que l'épaisseur de la couche joue un rôle important sur l'erreur relative moyenne. Pour une épaisseur de l'ordre d'un centimètre (respectivement 11, 12 et 9 mm pour les couches 1, 3 et 4), on obtient une erreur relative moyenne d'environ 10% pour tous les fantômes. Cette erreur frôle 40% dans certains cas lorsque l'épaisseur est plus élevée (respectivement 18 et 16 mm pour les couches 2 et 4).

Pour ce qui est de l'effet du coefficient d'absorption de la première couche  $\mu_{a1}$ , il est moins important qu'anticipé. En effet, lorsqu'on augmente le coefficient d'absorption, les erreurs relatives moyennes augmentent très légèrement et demeurent dans l'ordre de 10%. Ceci implique donc qu'il ne devrait pas y avoir de différences significatives au niveau des résultats entre un sujet ayant une peau basanée et un sujet ayant une peau pâle.

En résumé, on peut affirmer que les propriétés optiques cérébrales retrouvées avec le système sont fiables avec une erreur relative moyenne typique près de 10%. Cette erreur relative moyenne peut se situer entre 20 et 30% dans le cas où l'épaisseur de la couche est élevée, soit 16 mm et plus. Il était donc important selon nous de tester le système ainsi que le modèle hétérogène avant de l'utiliser sur des humains dans le cadre d'une étude.

Le but du travail réalisé sur des fantômes optiques était de tester les propriétés optiques obtenues avec le système. Tel que mentionné précédemment, on se sert de ces propriétés optiques afin d'estimer les concentrations d'hémoglobine cérébrales. Il a donc fallu trouver un moyen de tester les résultats obtenus en termes de concentrations d'hémoglobine cérébrale.

## **3.2 Concentrations d'hémoglobine cérébrale**

Afin de valider les concentrations d'hémoglobine cérébrale obtenues avec le système ainsi que le modèle hétérogène, nous les avons estimées pendant une tâche cognitive. De cette manière, on peut comparer les concentrations d'hémoglobine cérébrale obtenues au repos par rapport à celles obtenues durant la tâche. On sait que l'activité cérébrale modifie localement les concentrations d'hémoglobine cérébrale et on tire profit de ce phénomène pour valider, d'une certaine manière, les résultats. Ce test s'avère davantage qualitatif que quantitatif, c'est-à-dire qu'on s'intéresse à savoir s'il y a une différence significative entre les états plutôt que d'obtenir les changements absolus en termes de concentrations d'hémoglobine cérébrale. En effet, le système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement n'est pas aussi sensible que le système continu pour quantifier des changements de concentrations d'hémoglobine. Avec le système résolu temporellement, on réalise généralement une vingtaine d'acquisitions successives durant chacune entre 5 secondes et 20 secondes, ce qui n'est pas adéquat pour détecter les changements. On s'intéresse donc aux concentrations d'hémoglobine cérébrale moyenne durant la tâche versus celles au repos. On s'attend donc à voir, en moyenne, une augmentation des concentrations d'oxyhémoglobine ainsi qu'une diminution des concentrations de déoxyhémoglobine durant la tâche par rapport au repos. Ce travail a été présenté à la conférence HBM en mai 2011 et le poster est présenté dans l'annexe C.

### **3.2.1 Tâche de Stroop modifiée**

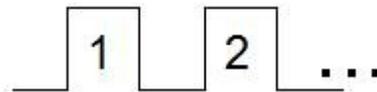
La tâche cognitive qui a été utilisée a été développée dans le cadre de l'étude dont on présente les résultats au chapitre 4. Il s'agit de la tâche nommée Stroop modifiée.

La tâche s'inspire de l'effet Stroop, du nom du neuropsychologue l'ayant décrite [53]: lorsqu'une encre différente du nom d'une couleur est utilisée pour écrire le nom de la couleur (par exemple VERT écrit avec de l'encre bleue) la dénomination de la couleur est davantage sujette à l'erreur que si l'encre utilisée est la même que le nom de la

couleur [54]. La tâche de Stroop est définie comme un test psychologique de la vitalité et de la flexibilité mentale. Il s'agit d'un test d'attention et de raisonnement durant lequel le sujet doit faire un choix rapide [55]. Plusieurs variantes de tâches cognitives peuvent être réalisées à partir de cet effet.

Une tâche cognitive basée sur cet effet a été développée afin d'être utilisée en neuroimagerie. Cette tâche est composée de blocs contrôles - type 1 - et de blocs tâches - type 2 - d'une longueur d'une minute pendant laquelle il y a plusieurs événements. On mesure le temps de réaction ainsi que la précision du sujet tout au long de la tâche. Voici la nature des événements dans chacun des types de blocs, expliquée un peu plus en détails dans la description des figures 32 à 34 :

1. Dénomination de couleur;
2. Dénomination incongruente de couleur et lecture du mot aléatoirement.



**Figure 32 - Tâche de Stroop modifiée désignée en bloc.** Pour faire la tâche, le sujet est assis devant un écran d'ordinateur. Il a deux choix sur le clavier : le choix VERT en appuyant sur la lettre A ou le choix BLEU en appuyant sur la lettre S. La tâche commence donc avec un bloc d'une minute de repos où le sujet doit fixer une croix au milieu de l'écran. Ceci est suivi d'un bloc de type 1 (qui consiste à répondre la couleur des lettres présentées à l'écran), puis d'un second bloc de repos et ensuite d'un bloc de type 2 (qui consiste la moitié du temps en événements de type 1 incongruents, c'est-à-dire que la couleur du mot est toujours contraire à la couleur qui est écrite, et l'autre moitié du temps en événements qui demandent de lire le mot).



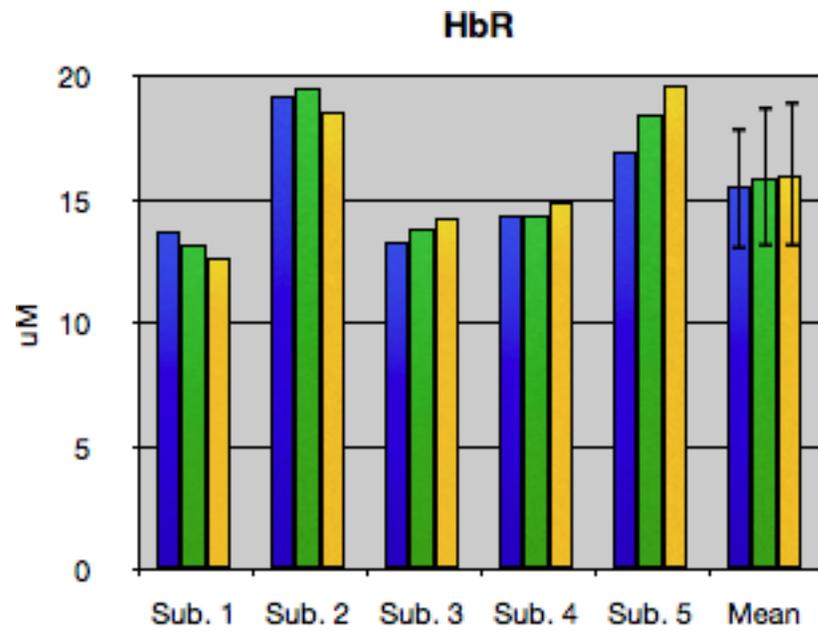
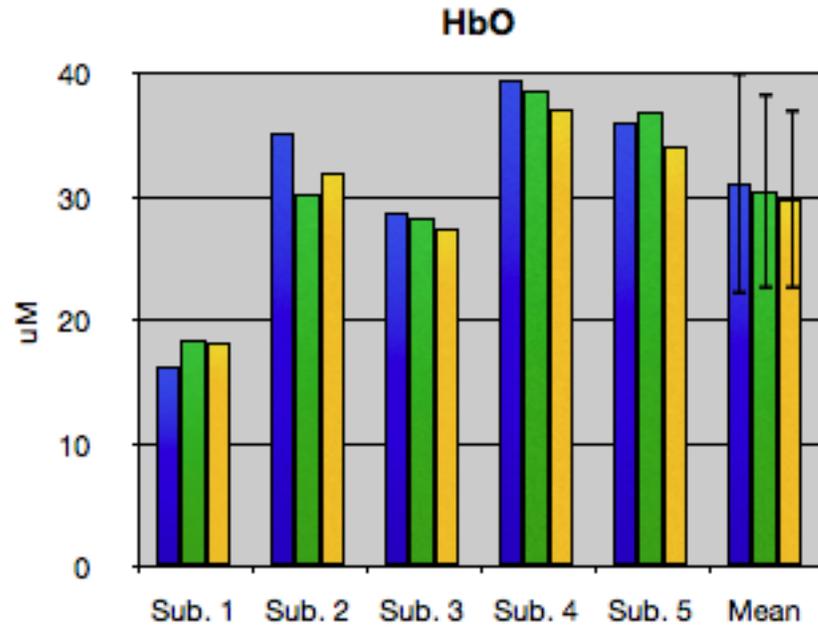
**Figure 33 - Exemple de la dénomination de la couleur.** Lorsque le sujet voit par exemple le mot VERT écrit à l'écran en bleu, il doit répondre la couleur de l'encre des lettres du mot (bleu dans ce cas). La couleur du mot peut aussi être verte et le sens du mot peut aussi être BLEU.

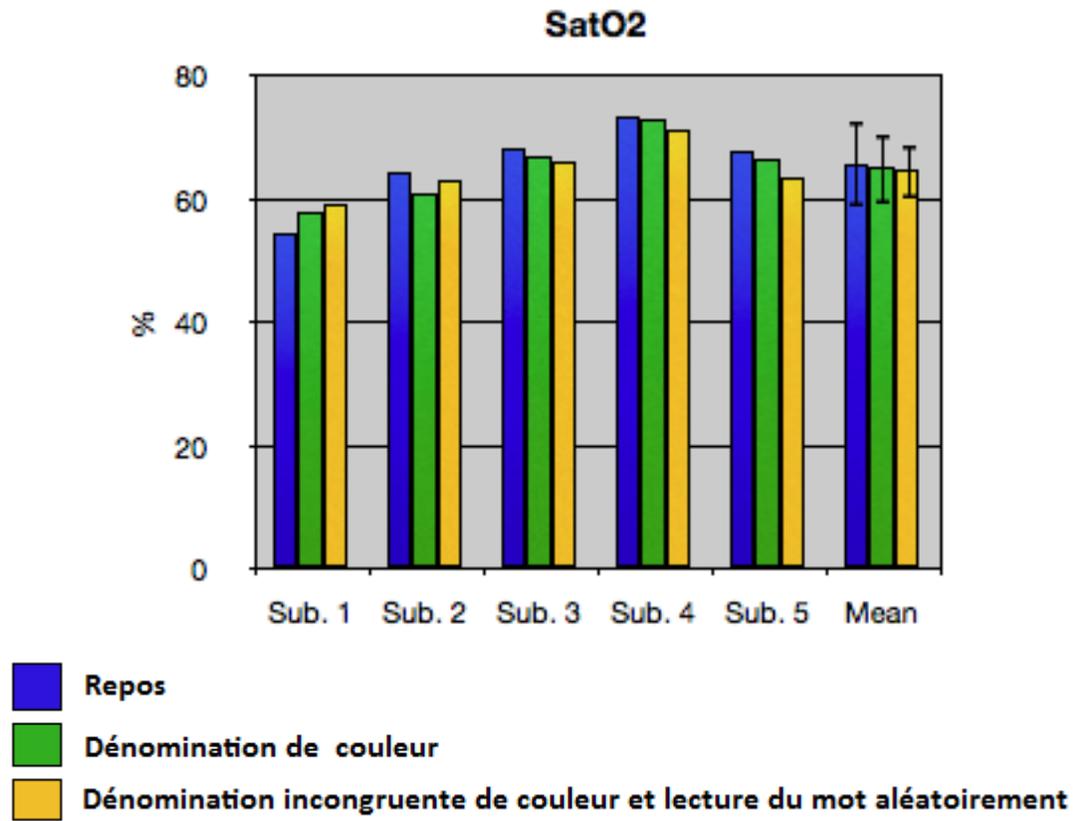


**Figure 34 - Exemple de la lecture du mot.** Lorsque le mot est encadré, le sujet doit répondre le sens du mot (bleu dans ce cas). La couleur du mot peut aussi être verte et le sens du mot peut aussi être VERT.

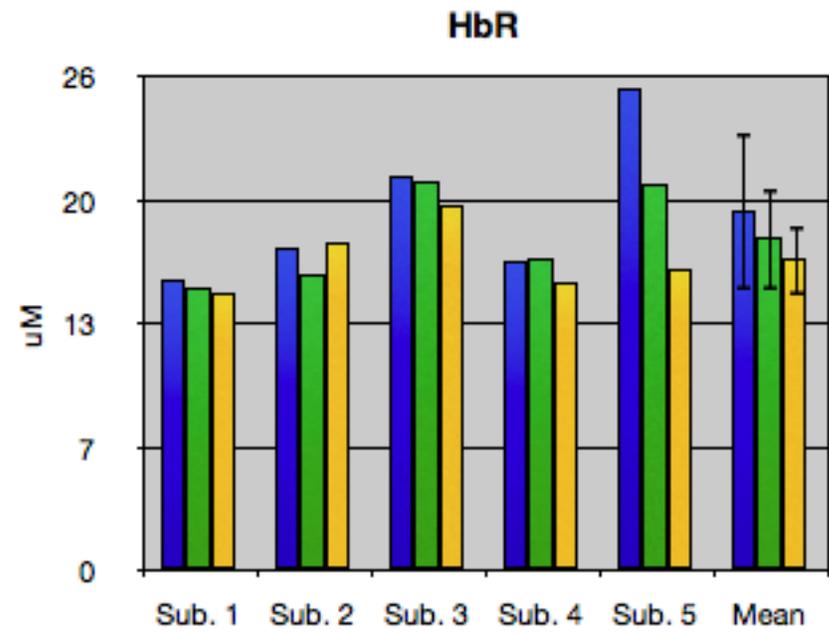
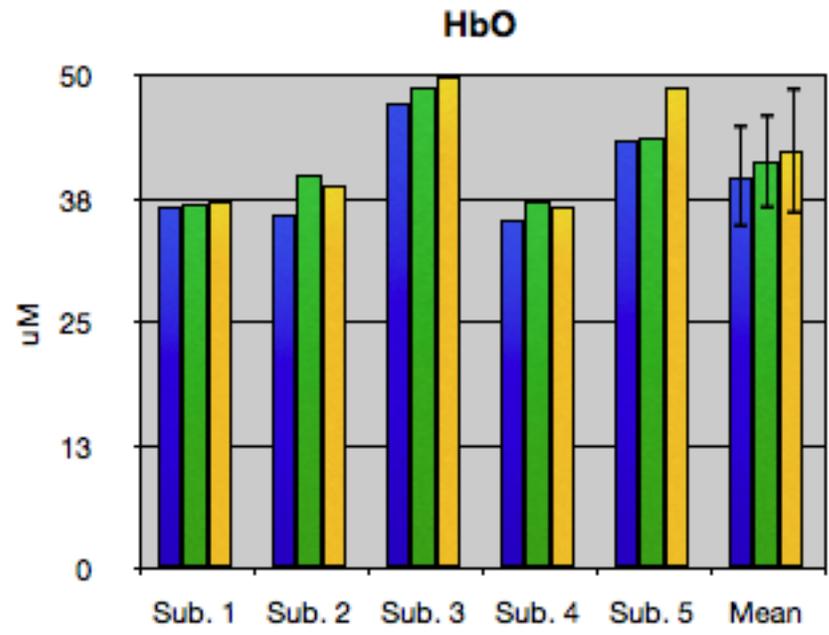
En tout, la tâche dure 18 minutes tandis que la préparation du sujet peut en prendre 5. Bien sûr, l'opérateur doit préparer l'équipement et le faire stabiliser pendant au moins 30 minutes avant les acquisitions. De plus, il doit faire l'acquisition des IRFs juste après avoir terminé avec le sujet.

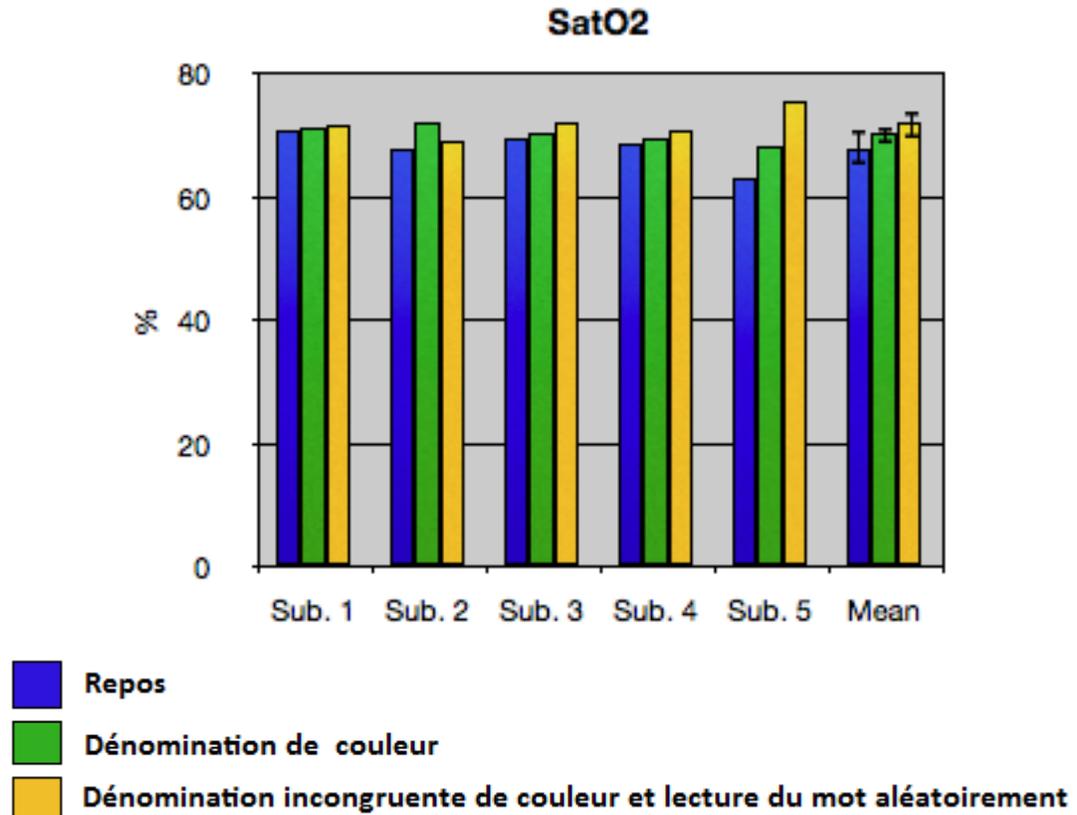
Bref, on réalise les acquisitions sur cinq jeunes sujets ( $29 \pm 4$  ans) en santé dont on possédait déjà les IRMs anatomiques (MPRAGE, Siemens Trio 3T). On obtient donc les concentrations d'hémoglobine cérébrale et extra-cérébrale durant chaque état (au repos et pour chacun des deux types de blocs). On présente les résultats obtenus dans les figures suivantes :





**Figure 35 - Concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale pendant la tâche cognitive pour chacun des cinq sujets.** Il n'y a aucune différence significative entre les concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale du repos et celles pendant une des deux tâches. Ceci était attendu puisque cette couche n'inclut aucun tissu cérébral.





**Figure 36 - Concentrations d'hémoglobine cérébrale pendant la tâche cognitive.** Dans ce cas-ci, les concentrations d'oxyhémoglobine HbO sont systématiquement plus élevées pendant les deux types de tâche par rapport au repos. Ces augmentations sont significativement différentes ( $p < 0.05$ ). Les concentrations de déoxyhémoglobine HbR, quant à elles, diminuent systématiquement durant les blocs de tâche cognitive mais ces diminutions ne sont pas significatives. Conséquemment, le taux de saturation en oxygène du cerveau SatO<sub>2</sub> augmente pendant les tâches comparativement au repos.

Les moyennes des concentrations d'hémoglobine retrouvées avec le système ont été statistiquement testées par un test t de Student pairé afin de savoir s'il y avait une différence significative entre l'état de repos et les deux types de tâche.

Pour ce qui est des concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale présentées à la figure 35, on n'observe aucune différence significative. Ceci était attendu puisque cette couche n'inclut pas de tissus cérébraux.

Les concentrations d'hémoglobine cérébrale obtenues sont plus intéressantes. Les concentrations d'oxyhémoglobine cérébrale, HbO, sont significativement plus élevées durant les tâches cognitives par rapport à celles du repos. Elles sont systématiquement plus élevées pour tous les sujets lors d'une tâche versus le repos. On obtient une augmentation significative ( $p < 5\%$ ) moyenne de 4,2% pour le bloc de type 1 versus le bloc de repos par rapport au niveau de base (repos). Pour le bloc de type 2 versus le bloc de repos, on obtient une augmentation significative ( $p < 5\%$ ) moyenne de 6,4%. On considère que le bloc de type 1 demande moins de raisonnement que celui de type 2 pour le sujet et les résultats tendent à montrer cela en termes d'augmentations moyennes des concentrations d'oxyhémoglobine par rapport au niveau de base. Pour ce qui est des concentrations de déoxyhémoglobine cérébrale, même si elles sont systématiquement moins élevées pendant les tâches cognitives par rapport au repos, elles ne sont pas significativement moins élevées ( $p > 0.1$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait que la diminution en déoxyhémoglobine est plus faible que l'augmentation en oxyhémoglobine lors d'une activation cérébrale. Il est probable qu'en augmentant le nombre de sujets dans cette petite étude que les diminutions en déoxyhémoglobine cérébrale durant les tâches deviendraient significatives. Finalement, le taux de saturation cérébral en oxygène (SatO<sub>2</sub>), qui est défini comme le rapport de la concentration en oxyhémoglobine et de la concentration en hémoglobine totale en pourcentage, est significativement plus élevé (3,6% en moyenne,  $p < 5\%$ ) dans le cas de la tâche de type 1 comparativement au niveau de base. Il est marginalement significatif ( $p = 0.06$ ) et plus élevé (6,2%) pour la tâche de type 2 lorsqu'on compare les résultats à ceux du repos. Il est donc intéressant d'observer les résultats auxquels on s'attendait : aucune différence significative en termes de concentrations d'hémoglobine pour la couche extra-cérébrale tandis que pour la couche cérébrale on observe une augmentation significative en oxyhémoglobine cérébrale ainsi qu'une diminution en déoxyhémoglobine pendant les tâches comparativement au niveau de base. C'était la première fois, à notre connaissance, que l'imagerie optique diffuse résolue temporellement est utilisée avec une tâche cognitive dans le but de valider, dans une certaine façon, les concentrations d'hémoglobine renvoyées par le système. On doit cependant répéter que ce système est

beaucoup moins sensible aux changements de concentrations d'hémoglobine cérébrale. Ce n'est pas sa vocation et cette méthodologie a été utilisée seulement dans le but de tester les résultats du système. Certains groupes ont cependant prouvé qu'il était possible de faire l'équivalent mais pour une tâche motrice où le stimulus était le tapement de doigts [56, 57].

Suite à la validation des propriétés optiques obtenues par le système sur fantômes optiques solides hétérogènes ainsi qu'à la validation des concentrations d'hémoglobine cérébrale, nous avons utilisé le système dans le cadre d'une large étude portant majoritairement sur le vieillissement en utilisant la neuroimagerie.

## Chapitre 4. Résultats de l'étude sur le vieillissement

Une fois le système de spectroscopie infrarouge résolue temporellement développé, on a été en mesure de l'utiliser sur des sujets humains dans le cadre d'une étude portant sur le vieillissement, la condition cardiovasculaire, la cognition et la neuroimagerie. Pendant l'étude, les sujets se sont prêtés à des tests cognitifs en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, en imagerie optique diffuse continue, à une acquisition en imagerie optique diffuse résolue temporellement, à un test de santé physique sous la supervision d'un médecin, à des tests cognitifs préalables ainsi qu'à un test sanguin. Des collègues du LINeV ont donc recruté près de 90 sujets de recherche selon des critères de sélection précis (par exemple, aucune personne claustrophobe, aucune personne sous médication vaso-active, aucun fumeur, aucune personne atteinte d'une maladie mentale, etc.) qui ont été séparés en deux groupes : 32 sujets jeunes (30 ans et moins) et 56 sujets âgés (55 ans et plus).

Pour les sujets de recherche, la participation à l'étude se déroulait comme suit :

- Test de la condition physique (VO<sub>2</sub>MAX) supervisé par un médecin;
- Performance à une tâche cognitive contrôle (sans neuroimagerie);
- Test sanguin réalisé par une infirmière;
- Tests d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle;
- Tests d'imagerie optique diffuse continue;
- Tests d'imagerie optique diffuse résolue temporellement.

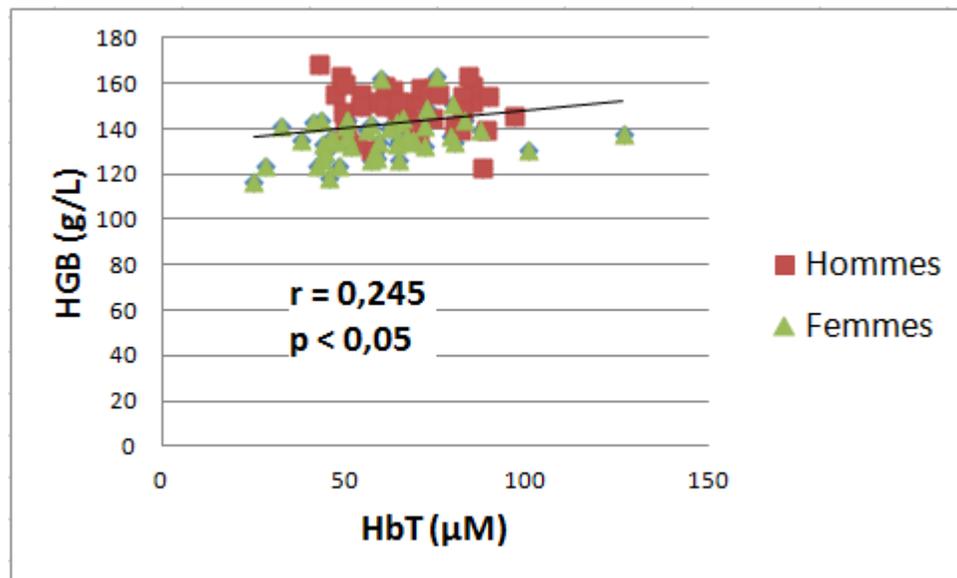
Pour notre part, on s'intéresse davantage aux résultats obtenus avec le système de spectroscopie résolue temporellement. Notre rôle dans l'étude est d'estimer les concentrations d'hémoglobine cérébrale au repos de chaque sujet ou, en d'autres termes, d'estimer le niveau de base physiologique en termes de concentrations d'hémoglobine

cérébrale. On a donc réalisé les acquisitions sur chaque sujet pour ensuite analyser les résultats. Pour chaque sujet, on a obtenu les concentrations d'hémoglobine cérébrale pour le modèle homogène et pour le modèle hétérogène. Bien sûr, l'attention était davantage portée sur les estimations cérébrales avec le modèle hétérogène.

## **4.1 Résultats des tests sanguins**

Le matin de la journée des sessions de neuroimagerie, les sujets à jeun se soumettaient à un test sanguin. Les résultats des analyses donnent, entre autres, la concentration d'hémoglobine totale dans le sang en grammes par litre. Ceci est réalisé à l'aide d'une centrifugeuse. L'analyse des tests sanguins ne peut cependant pas séparer l'hémoglobine oxygénée de l'hémoglobine déoxygénée.

Comme le nouveau système que nous avons développé fait la spectroscopie de l'hémoglobine cérébrale non-invasivement, on s'est intéressé à la corrélation entre les résultats du système (HbT) et ceux des tests sanguins (HGB). Les tests sanguins ont été les seuls tests invasifs de l'étude ; toute la neuroimagerie est non-invasive. Les résultats sont présentés dans les figures suivantes.

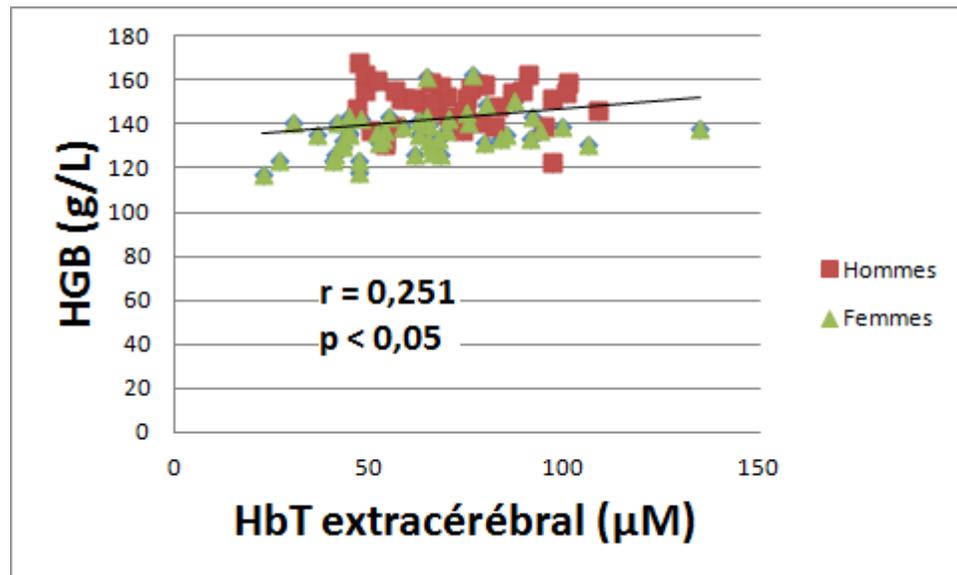


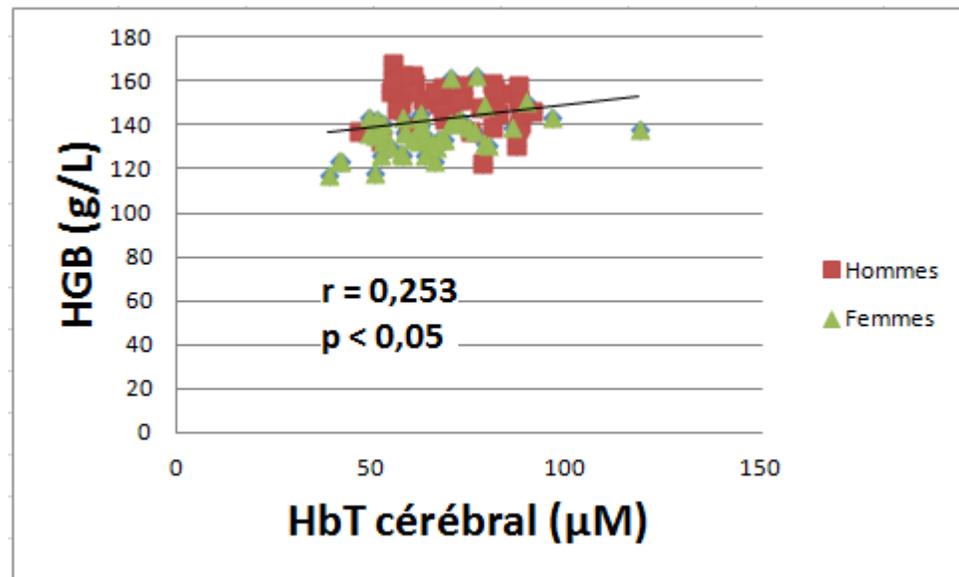
**Figure 37 - Corrélations entre les résultats du système et les résultats des tests sanguins (modèle homogène).** On s'intéresse ici à la corrélation positive existant entre les concentrations d'hémoglobine dans le sang (HGB) obtenues par test sanguin et les concentrations d'hémoglobine cérébrales (HbT) obtenues avec le système que nous avons développé. On observe aussi que les hommes ont des concentrations d'hémoglobine cérébrale et sanguine plus élevées que celles obtenues chez les femmes.

On présente à la figure 37 la relation entre les concentrations d'hémoglobine cérébrales totales obtenues à partir du modèle homogène et les tests sanguins. On a obtenu une corrélation positive et significative ( $r = 0,245$  ;  $p < 0,05$ ) entre ces deux paramètres. Une différence était prévue puisque dans un cas on s'intéresse aux concentrations d'hémoglobine moyennes dans les tissus et dans l'autre cas on s'intéresse aux concentrations d'hémoglobine moyennes dans le sang. Dépendamment de l'anatomie du sujet, il se peut que le voxel à l'intérieur duquel on fait la spectroscopie de l'hémoglobine cérébrale en imagerie optique diffuse diffère légèrement et même qu'il ne couvre pas exactement la même région et/ou le même volume cérébral. Par exemple, le voxel sondé sur quelqu'un ayant un long front plat et une importante épaisseur extra-cérébrale (par exemple 18 mm) ne sera pas nécessairement le même que celui sur une autre personne avec une petite tête et une épaisseur extra-cérébrale petite (par exemple 10 mm). De plus, si le

voxel en forme de banane sur une personne englobe un gros vaisseau sanguin cérébral ou extra-cérébral, les concentrations d'hémoglobine obtenues seront nécessairement plus élevées que sur une personne où le voxel englobe une région moins fortement vascularisée.

On observe aussi une différence marquée entre les concentrations d'hémoglobine cérébrale entre les hommes et les femmes. Le fait que les hommes aient une plus grande concentration d'hémoglobine dans le sang est un fait connu [20]. Il y a cependant une compensation chez les femmes : elles présentent un flux sanguin légèrement plus élevé. La différence au niveau des concentrations d'hémoglobine issues du test sanguin (HGB) est clairement visible. Cette différence est aussi décelable au niveau des concentrations d'hémoglobine cérébrale issues du système (HbT), bien qu'elle est moins évidente. Ceci s'est donc avéré une étape supplémentaire liée à la validation du système.





**Figure 38 - Corrélations entre les résultats du système et les résultats des tests sanguins (modèle hétérogène).** On s'intéresse ici aux corrélations positives existant entre les concentrations d'hémoglobine dans le sang (HGB) obtenues par test sanguin et les concentrations d'hémoglobine cérébrale et extra-cérébrale (HbT) obtenues avec le système. On observe, encore une fois, que les hommes ont des concentrations d'hémoglobine cérébrale et sanguine plus élevées que celles obtenues chez les femmes.

On présente à la figure 38 les relations entre les résultats obtenus avec le système à partir du modèle hétérogène et les résultats des tests sanguins. Dans ce cas, on a estimé les concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale et cérébrale pour ensuite les comparer aux concentrations d'hémoglobine sanguine. Dans les deux cas, on a trouvé de faibles corrélations positives et significatives quand on compare les estimations extra-cérébrales aux tests sanguins ( $r = 0,251$  ;  $p < 0,05$ ) ainsi que lorsqu'on compare les estimations cérébrales aux tests sanguins ( $r = 0,253$  ;  $p < 0,05$ ). On trouve donc de légèrement meilleures corrélations significatives lorsque l'on compare le modèle homogène au modèle hétérogène.

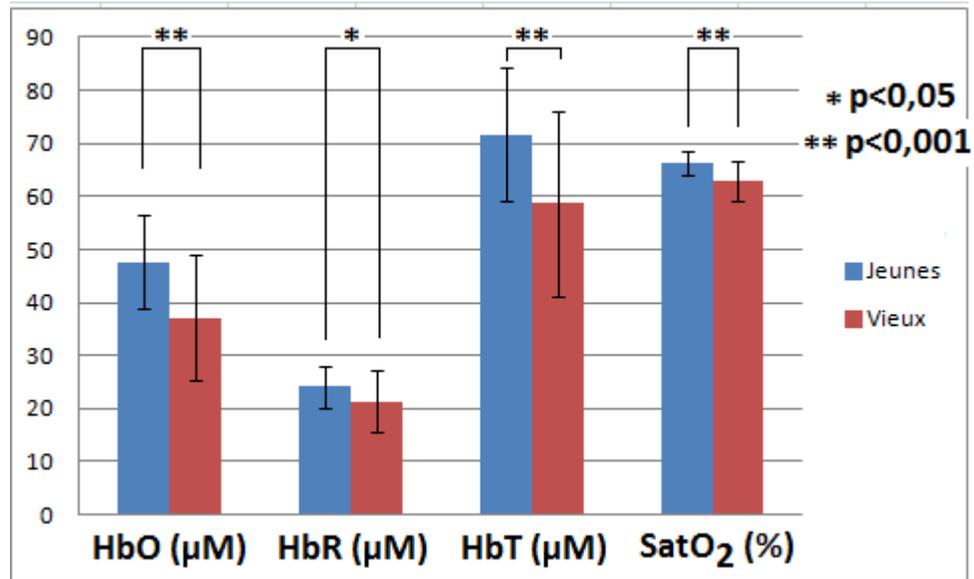
On voit encore une différence entre les hommes et les femmes en termes de concentrations d'hémoglobine, qu'elles soient cérébrale, extra-cérébrale ou sanguine. On observe cependant que les concentrations d'hémoglobine cérébrale sont plus serrées que les

concentrations extra-cérébrales, c'est-à-dire que les résultats cérébraux sont moins dispersés. On s'attendait à cela puisque la structure extra-cérébrale est variable entre les différents sujets tandis que les tissus cérébraux se ressemblent davantage, quelque soit le sujet.

Un calcul final avec ces données permet d'améliorer davantage la confiance dans les données obtenues avec le système TRS. Il est possible d'obtenir le rapport entre les concentrations cérébrales et les concentrations sanguines. Ce ratio représente en fait le pourcentage de sang dans les tissus cérébraux. On obtient en moyenne  $3,2 \pm 0,3\%$  pour les jeunes et  $2,7 \pm 0,2\%$  pour les sujets âgés. Une telle valeur peut être calculée à l'aide de la tomographie à émission de positrons et ceci a été publié pour des sujets de plus de 45 ans [58], où on trouve 2,72%. Cette valeur correspond très bien avec celle obtenue avec les résultats du nouveau système.

## 4.2 Étude du vieillissement

On présente finalement sur les résultats obtenus sur les 88 sujets recrutés afin d'étudier principalement les effets du vieillissement. L'étude s'est déroulée au centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal qui se dédie à la recherche sur le vieillissement. Une étude publiée en 2010 portant sur les concentrations d'hémoglobine sanguine a montré qu'elles sont inversement proportionnelles à l'âge du sujet, donc qu'elles diminuent avec l'âge [21]. On s'attendait alors à observer une tendance similaire pour les concentrations d'hémoglobine cérébrale obtenues avec le système de spectroscopie résolue temporellement. On a utilisé un test t de Student bilatéral afin de tester s'il y avait une différence significative au niveau des moyennes des concentrations d'hémoglobine cérébrale. On présente donc les résultats obtenus dans les figures suivantes.



**Figure 39 - Concentrations d'hémoglobine cérébrale des sujets jeunes versus celles des sujets âgés (modèle homogène).** On observe premièrement une différence significative entre les sujets jeunes et les sujets âgés pour ce qui est des concentrations d'oxyhémoglobine cérébrale HbO. On voit aussi une différence significative au niveau des concentrations de déoxyhémoglobine cérébrale HbR. Ceci implique donc qu'il y ait une différence significative dans les concentrations d'hémoglobine totale HbT et dans le taux de saturation en oxygène cérébral SatO<sub>2</sub>.

On s'est d'abord intéressé aux résultats du modèle homogène. On observe à la figure 39 que tous les paramètres qui nous intéressent (les concentrations d'oxyhémoglobine, de déoxyhémoglobine, d'hémoglobine totale ainsi que le taux de saturation en oxygène cérébral) diffèrent significativement, tel que prévu. Ceci permet encore une fois d'appuyer les étapes de validation des concentrations obtenues par le système.

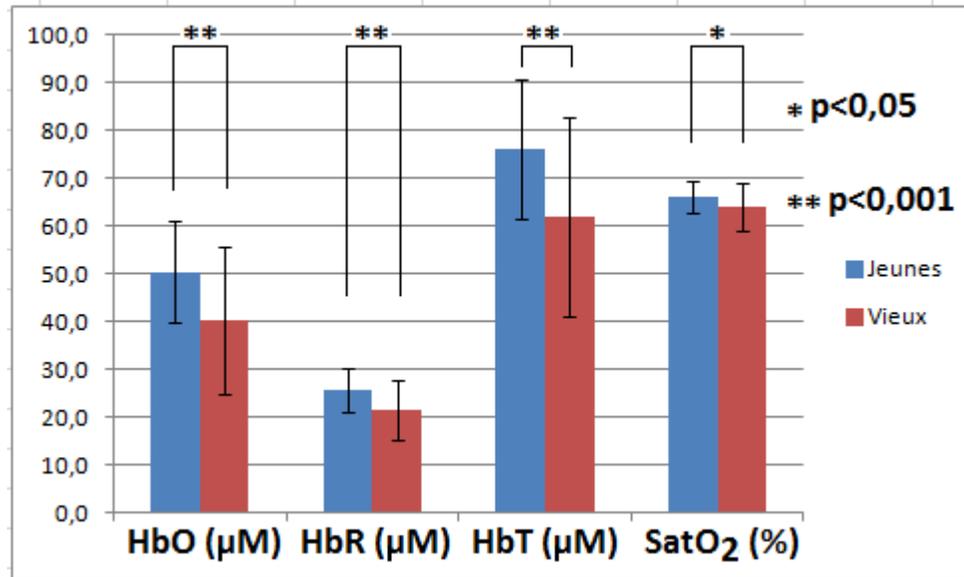


Figure 40 - Concentrations d'hémoglobine extra-cérébrale des sujets jeunes versus celles des sujets âgés (modèle hétérogène).

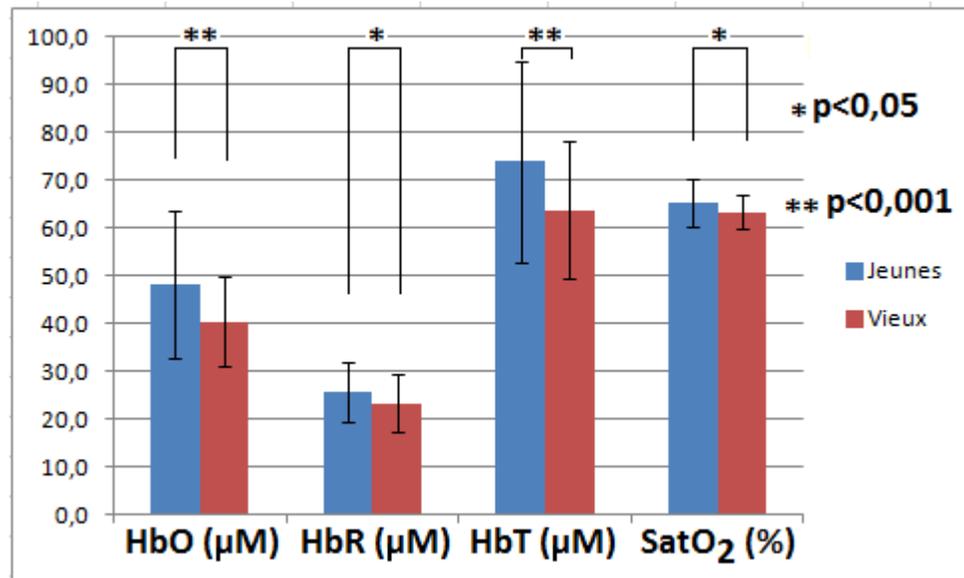
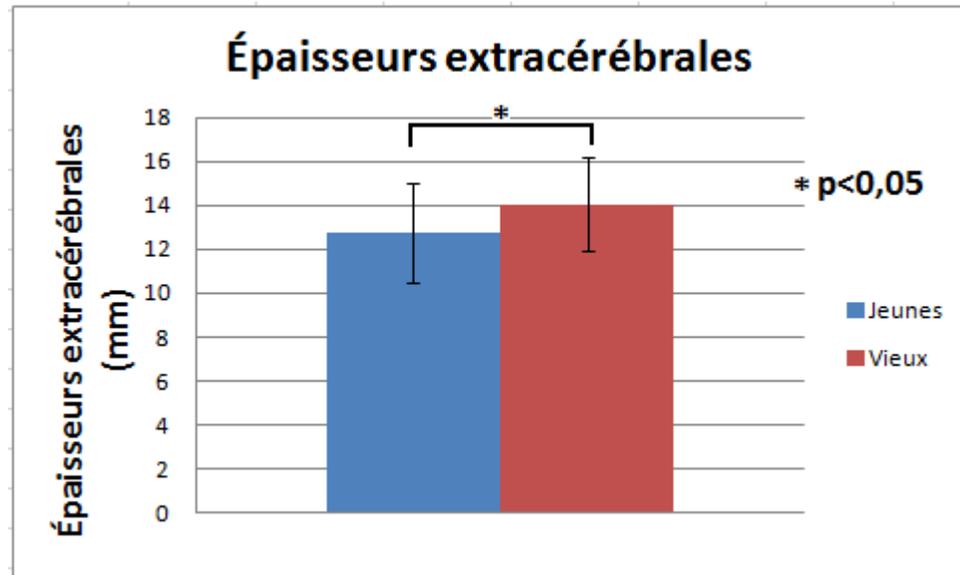


Figure 41 - Concentrations d'hémoglobine cérébrale des sujets jeunes versus celles des sujets âgés (modèle hétérogène). Que ce soient les concentrations d'hémoglobine cérébrale ou extra-cérébrale, on observe une différence significative à tous les niveaux. Les concentrations d'oxyhémoglobine, de déoxyhémoglobine, d'hémoglobine totale et le taux de saturation en oxygène sont systématiquement moins élevés chez les sujets âgés versus les sujets jeunes.

Les résultats obtenus en utilisant le modèle hétérogène appuient ceux obtenus avec le modèle homogène. En effet, que ce soit les estimations cérébrales ou extra-cérébrales, on obtient des différences significatives au niveau des concentrations d'oxyhémoglobine, de déoxyhémoglobine, d'hémoglobine totale ainsi qu'au niveau des taux de saturation en oxygène cérébral lorsqu'on compare les résultats des jeunes à ceux des âgés. Dans tous les cas les valeurs sont plus élevées pour les jeunes, tel qu'anticipé.

Ceci prouve donc que le niveau de base physiologique en termes de concentrations d'hémoglobine cérébrale diffère pour les jeunes et les âgés. Comme les deux techniques d'imagerie fonctionnelle ont un signal intrinsèquement relatif au niveau de base physiologique, il est impossible de comparer les résultats d'une même technique entre les sujets afin de réaliser une étude sur le vieillissement. Il doit impérativement y avoir la quantification du niveau de base afin de comparer différents individus pour une même technique ou afin de comparer les mêmes sujets dans les deux techniques d'imagerie fonctionnelle. Le développement du système de spectroscopie résolue temporellement est donc essentiel pour avoir l'information relative et l'information absolue. On pourra aussi, dans un futur proche, utiliser le nouveau système pour réaliser la calibration du signal BOLD.



**Figure 42 - Épaisseurs extra-cérébrales des sujets jeunes et des sujets âgés.** On observe une différence significative entre les épaisseurs extra-cérébrales des sujets jeunes et des sujets vieux. Ceci est un phénomène normal chez les humains [59].

Finalement, il était intéressant de vérifier si l'épaisseur extra-cérébrale différait significativement entre les sujets jeunes et les sujets vieux de l'étude. Ce phénomène a été reporté récemment dans un autre étude [59]. Les moyennes diffèrent légèrement :  $13 \pm 2$  mm chez les jeunes par rapport à  $14 \pm 2$  mm chez les aînés. Cette différence est significative ( $p < 0,05$ ) en utilisant encore une fois un test T de Student bilatéral. Ceci implique donc que l'utilisation du modèle homogène peut être biaisée puisqu'il ne prend pas en compte cette différence tandis que le modèle hétérogène en tient compte.

# Conclusion

Pour conclure, revenons aux objectifs qui ont été fixés ainsi qu'au but du projet.

Les objectifs étaient les suivants :

1. Développer le système d'imagerie optique diffuse résolue temporellement
2. Valider les résultats obtenus avec le système
3. Utiliser le système dans une large étude portant sur le vieillissement, la condition cardiovasculaire et la neuroimagerie.

La première étape du projet a été le développement du système, soit l'objectif 1. Pour atteindre cet objectif, il a fallu choisir les détecteurs, commander les différentes pièces et bien comprendre l'ampleur de ce qu'il fallait réaliser. Plusieurs heures de lecture sur le sujet ainsi que sur la quête d'informations ont été nécessaires. Le système de spectroscopie résolue temporellement a évolué d'une première version initiale vers une deuxième génération présentée à la figure 17. L'amélioration continue a cependant été nécessaire tout au long du projet. Le second objectif a été la validation des résultats. En effet, avant d'utiliser un nouveau système non-commercialisé sur des sujets, il a fallu s'assurer que les résultats obtenus étaient bons. Cet objectif a été divisé en deux :

- validation des propriétés optiques obtenues;
- validation des concentrations d'hémoglobine obtenues.

La validation des propriétés optiques obtenues par le système a été réalisée via le développement de fantômes optiques qui répliquent les propriétés des tissus cérébraux humains. Sept fantômes homogènes ont premièrement été développés et testés. Cependant, le modèle qui nous intéresse davantage permet la séparation des estimations extra-

cérébrales et cérébrales. On a donc développé des fantômes à deux couches où la première couche modélise tout ce qui est extra-cérébral tandis que la deuxième couche représente le cerveau. La validation des résultats d'un tel système sur des fantômes optiques deux couches pour simuler une tête humaine n'avait jamais été réalisée dans la littérature, à notre connaissance. La validation des concentrations d'hémoglobine, pour sa part, a été réalisée via une petite étude incorporant une tâche cognitive nommée Stroop modifié pendant des acquisitions avec le système de spectroscopie résolue temporellement. En effet, une tâche cognitive modifie les concentrations d'hémoglobine cérébrale localement et on s'est intéressé à s'il était possible de détecter ces changements avec le nouveau système. Mentionnons encore une fois que la détection et la quantification des changements de concentrations d'hémoglobine cérébrale ne font pas parti des rôles du système résolu temporellement; l'imagerie optique diffuse continue est beaucoup plus appropriée pour cela. Nous avons réalisé cette étude seulement dans le but de détecter des différences significatives dans les concentrations cérébrales pendant la tâche comparativement au niveau de base. Ceci a très bien fonctionné : aucune différence significative en termes de concentrations d'hémoglobine dans la couche extra-cérébrales tandis qu'on obtient plusieurs différences significatives au niveau des concentrations cérébrales. Ces différences significatives au niveau cérébral concordent avec ce que l'on connaît des effets du couplage neurovasculaire.

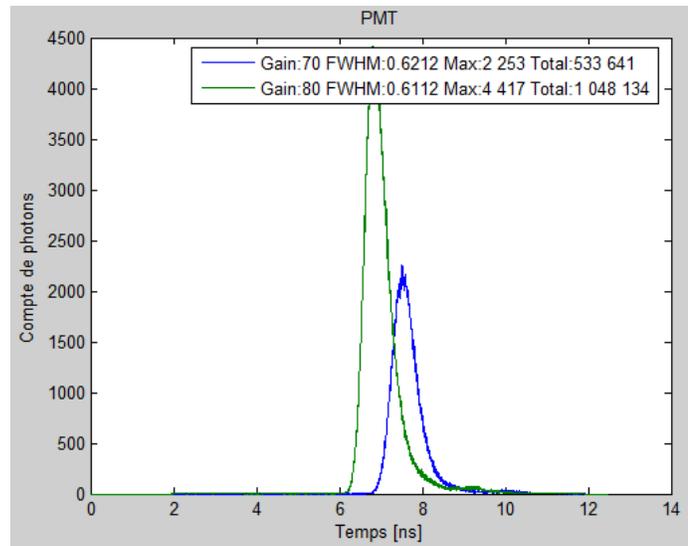
Le dernier objectif était d'utiliser le système dans une large étude intégrant le vieillissement, la condition cardiovasculaire et la neuroimagerie. Pendant celle-ci, les 88 sujets se soumettaient à des tests sanguins supervisés par une infirmière. Les tests sanguins renvoient, entre autres, les concentrations d'hémoglobine totale sanguine. On a donc réalisé les corrélations entre les concentrations sanguines et cérébrales puis trouvé des corrélations significatives positives. De plus, lorsqu'on départage les sujets selon leur genre, on observe que les concentrations d'hémoglobine cérébrale des femmes sont substantiellement inférieures à celles des hommes, ce qui est un fait connu. C'était la première fois qu'un groupe s'intéressait à comparer les concentrations d'hémoglobine cérébrale, obtenue par le

nouveau système, et sanguine. Finalement, on s'est penché sur les différences entre les sujets jeunes et les sujets âgés. Il a été prouvé que les concentrations d'hémoglobine sanguine sont inversement proportionnelles à l'âge. Comme on s'attendait, on a obtenu des différences significatives au niveau de toutes les estimations cérébrales, toujours significativement supérieures pour les jeunes sujets. Ceci prouve donc que si les concentrations d'hémoglobine cérébrale fluctuent significativement en fonction de l'âge du sujet, il faut demeurer prudent lorsqu'on s'intéresse à comparer le signal BOLD en IRMf entre différents sujets. En effet, un signal de 5% chez une personne âgée n'implique donc pas nécessairement qu'il soit identique physiologiquement qu'un signal de 5% chez un jeune adulte. Dans ce cas, il faut connaître une information supplémentaire pour obtenir un portrait plus complet et ainsi pouvoir tirer des conclusions : la quantification du niveau de base physiologique cérébral. C'est justement ce que nous permet le nouveau système de spectroscopie infrarouge résolue temporellement.

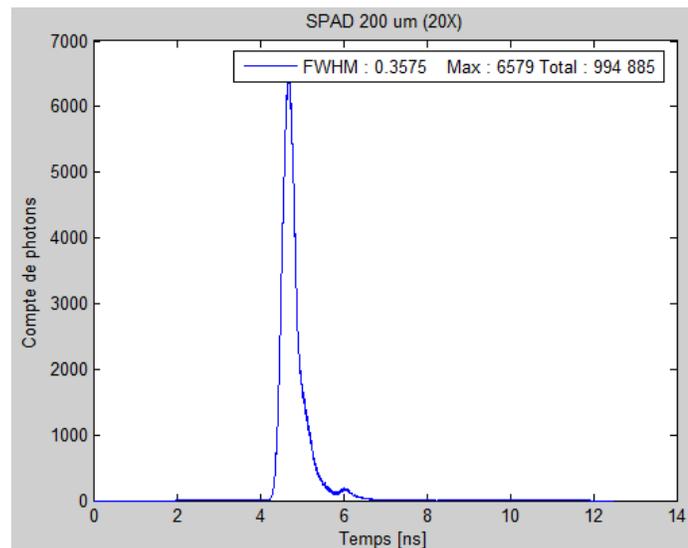
En résumé, le signal BOLD en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle doit être calibré afin d'obtenir une information plus complète et, par le fait même, plus comparable. Dans l'étude réalisée, dont les résultats ont été présentés et discutés au chapitre 4, il sera possible de réaliser la calibration du signal BOLD individuellement par l'imagerie optique diffuse une fois que les outils d'analyse nécessaires fonctionneront. Ce projet présente le développement, la validation ainsi que l'utilisation du système de spectroscopie résolue temporellement mais la technique continue est encore sous développement. Les résultats obtenus avec ce système devront ensuite être validés. Il faut comprendre que ces techniques sont relativement jeunes et que beaucoup de travail reste encore à faire. En imagerie optique diffuse, les applications sur le cerveau sont probablement les plus complexes. Pour l'imagerie optique diffuse résolue temporellement, il existe des applications sur le sein, la prostate, le monitoring de l'oxygénation cérébrales de nouveaux-nés et même pour le contrôle de la qualité des aliments comme les fruits. De son côté, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pourrait éventuellement être utilisée

pour détecter des maladies au niveau du cerveau ou trouver des pistes pour expliquer le déclin cognitif lors du vieillissement.

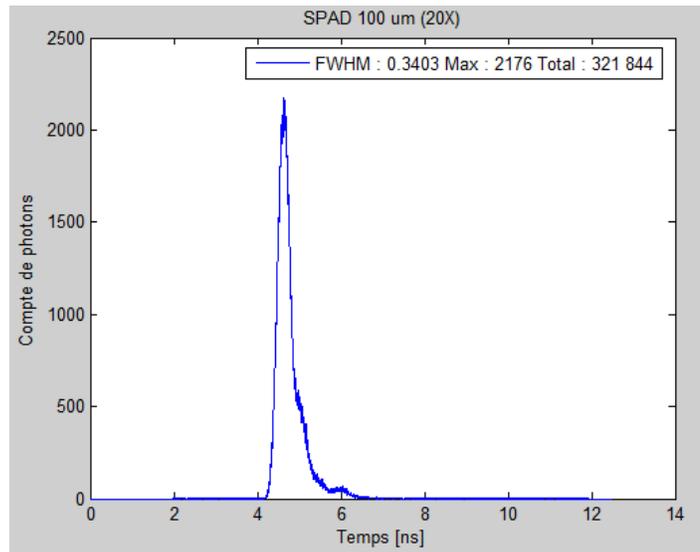
## Annexe A - Résultats du choix des détecteurs



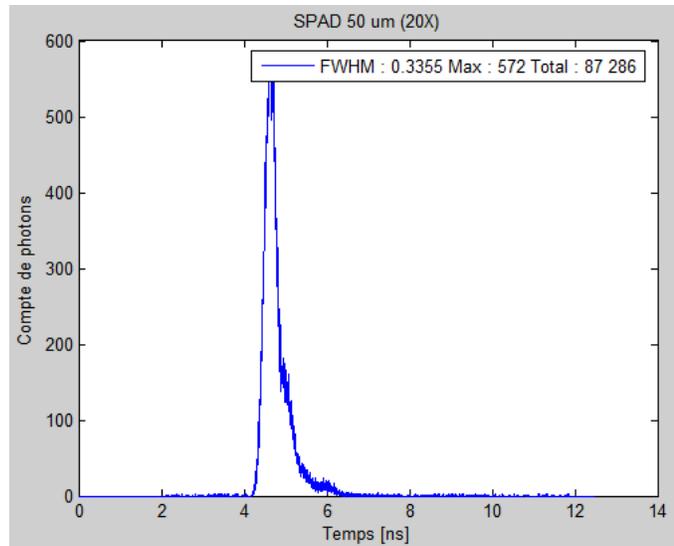
**Figure 43 - Réponse de la PMT dans le choix du détecteur.** Le gain ajustable par défaut est celui à 80. On présente tout de même deux gains différents dans les mêmes conditions lasers. La largeur à mi-hauteur est beaucoup plus élevée que celle des photodiodes à avalanche simple photon.



**Figure 44 - Réponse de la SPAD  $\varnothing=200\ \mu\text{m}$  dans le choix du détecteur.** La SPAD avec une surface de 200 micromètres de diamètre détecte la majorité des photons provenant de la fibre optique de détection (modulo son efficacité quantique) en comparant avec la PMT. Cependant, le taux de «faux-comptes» de 780 cps est trop élevé et on l'a donc éliminé.



**Figure 45 - Réponse de la SPAD  $\phi=100\ \mu\text{m}$  dans le choix du détecteur.** La SPAD avec une surface de 100 micromètres de diamètre détecte environ le tiers des photons que fait la SPAD de 200 micromètres de diamètre. Cependant, le taux de «faux-comptes» de 45 cps est tolérable et on est confiant de pouvoir améliorer le côté optique du canal de détection. On a finalement choisi ce détecteur.



**Figure 46 - Réponse de la SPAD  $\phi=50\ \mu\text{m}$  dans le choix du détecteur.** La SPAD avec une surface de 50 micromètres de diamètre détecte environ le sixième des photons que fait la SPAD de 200 micromètres de diamètre. Bien que le taux de «faux-comptes» de 15 cps soit excellent, l'aire de détection est réduite quatre fois par rapport à celle de 100 micromètres. La focalisation de la lumière s'avère donc plus fastidieuse pour peu d'avantages sur le taux de «faux-comptes». On a finalement éliminé ce choix.

## Annexe B - Recette du fantôme optique

On présente ici la recette du fantôme optique ayant les propriétés optiques présentées au tableau 1.

Tableau 2 - Ingrédients de la recette du fantôme optique dont les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Produits	Proportions	Exemple de quantité
Résine	x mL	350 mL
TiO <sub>2</sub>	1,729 x mg	605,15 mg
Encre	0,00425 x mL	1,5 mL
Éthanol	0,15 x mL	52,5 mL
Catalyseur	x/100 mL	3,5 mL

# Annexe C - Poster présenté à HBM

On présente ici le poster présenté à la conférence HBM 2011 tenue à Québec en mai. Ce travail s'est vu décerné le prix «Trainee Abstract Award».

## Time-resolved measurements of cerebral hemoglobin concentrations during a modified Stroop task

Paul-Olivier Leclerc<sup>1,2</sup>, Said Mekary<sup>1,3</sup>, Laurence Desjardins- Crépeau<sup>1,3</sup>,  
 Claudine J. Gauthier<sup>1,2</sup>, Louis Bherer<sup>1,3</sup> and Richard D. Hoge<sup>1,2</sup>

1 – CRUIGM/UNF, Montréal, Québec, Canada  
 2 – Physiology/Biomedical Engineering, Université de Montréal, Québec, Canada  
 3 – Psychology, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada



Centre de recherche  
**CRUIGM**  
Institut universitaire  
de génétique de Montréal



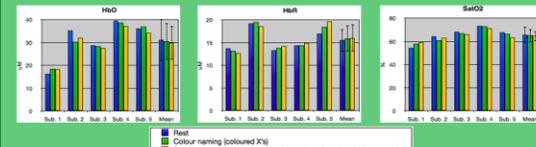
Université  
de Montréal  
**UQÀM**

### INTRODUCTION

Continuous wave near-infrared spectroscopy (CW-NIRS) and blood oxygenation level-dependent in functional magnetic resonance imaging (BOLD fMRI) have both been used for non-invasive localization of task-induced brain activity. The measures provided by CW-NIRS are absolute changes in brain oxy- and deoxyhemoglobin concentrations (respectively [HbO] and [HbR]) from an unknown baseline, while BOLD fMRI yields fractional changes in a signal that is weighted by [HbR] through a series of complex biophysical interactions. Integration of data from CW-NIRS and BOLD fMRI is thus hindered by the fundamentally different types of quantitative information that is provided. Resting hemoglobin (Hb) concentrations would allow calculation of fractional concentration changes and could facilitate quantitative multi-modal imaging methods. It would also be of interest for investigating differences in vascularization and oxygen availability in different groups. To advance this objective, we have developed a time-resolved near-infrared spectroscopy (TRS) system using pulsed light migration through human head tissues that provides estimates of absolute oxy- and deoxyhemoglobin concentrations in cortical areas of the brain. In this study, we demonstrate the capability of this system to measure absolute Hb concentrations at rest and during a cognitive task.

### RESULTS

#### Extracerebral hemoglobin concentrations



We found no significant difference ( $p > 0.1$ ) between resting state hemoglobin concentrations and those during the tasks in the first layer (skin, skull and CSF), where the cognitive tasks were not expected to have an effect.

### METHODS

The TRS system employs 1 source, 4 detectors and 4 near-infrared wavelengths enabling the estimation of extracerebral and cerebral hemoglobin concentrations<sup>[1]</sup>. A two-layered model based on the diffusion approximation of the radiative transfer equation was fitted to the temporal impulse response of detected light. The thickness of the extracerebral structure (skin, skull and CSF) was obtained from MRI anatomical images (MPRAGE acquisition, 3T system) to refine the photon migration model of every subject.



**Block design task**



**Colour naming**

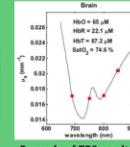


**Incongruent colour naming**



**Reading trial**

Five young and healthy subjects were asked to perform a modified Stroop task<sup>[2]</sup> with the optodes placed on their forehead. The block-design task (1 minute blocks) had 10 baseline blocks (rest), 4 colour-naming blocks (coloured X's) and 4 switching blocks (colour-naming of incongruent colour-words and reading trials in random sequence). For each subject and task period, we obtained [HbO] and [HbR] for each layer of the model.



**Example of TRS results**

### REFERENCES

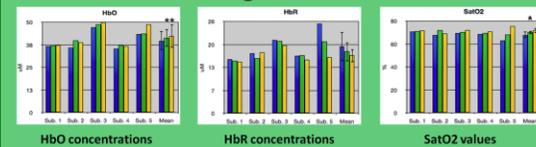
[1] – Gagnon L et al. (2008). 'Double-layer estimation of intra- and extracerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system'. Journal of Biomedical Optics, Vol.13 (5), pp.1-9  
 [2] – Bohnen, N et al. (1992). 'Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury'. Acta Neurologica Scandinavica, Vol 85 (2), pp. 116-121  
 [3] – Carlson, B. W. et al. (2010). 'Cerebral Oxygenation in Wake and During Sleep and Its Relationship to Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults Without Sleep Disordered Breathing'. The Journals of Gerontology, pp. 1-7

### CONCLUSION

Cerebral oxygenation saturation SatO2 values obtained for the five subjects were normal, i.e. between 60 and 80%<sup>[3]</sup> even if [HbO] and [HbR] are respectively slightly higher and slightly lower compared to previously published results<sup>[1]</sup> where the average values are [HbO] = 31 ± 8 uM and [HbR] = 20 ± 4 uM.

In this study, we demonstrate the feasibility of using a time-resolved spectroscopy to detect hemoglobin concentration changes during brain activation. Significant augmentations in cerebral HbO concentrations and SatO2 values were obtained during the cognitive tasks when compared to resting state.

### Cerebral hemoglobin concentrations



**HbO concentrations**

- Systematically higher during cognitive tasks (vs rest)
- Task 1 vs rest :  $p = 0.0496$   
APC = 4.2 ± 4.7%
- Task 2 vs rest :  $p = 0.0104$   
APC = 6.4 ± 4.4%

**HbR concentrations**

- Systematically lower during cognitive tasks (vs rest)
- Task 1 vs rest :  $p > 0.1$
- Task 2 vs rest :  $p > 0.1$

**SatO2 values**

- Systematically higher during cognitive tasks (vs rest)
- Task 1 vs rest :  $p = 0.0323$   
APC = 3.6 ± 3.3%
- Task 2 vs rest :  $p = 0.0640$   
APC = 6.2 ± 7.5%

APC : Average percent change

## Bibliographie

1. Davis, T.L., et al., *Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(4): p. 1834-9.
2. Hoge, R.D., et al., *Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: the deoxyhemoglobin dilution model*. Magn Reson Med, 1999. **42**(5): p. 849-63.
3. Tak, S., J. Jang, and K.L.a.J.C. Y, *Quantification of CMRO<sub>2</sub> without hypercapnia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements*. Physics in Medicine and Biology, 2010. **55**(11).
4. Tak, S. and J.C. Ye. *Quantification of CMRO<sub>2</sub> and CBF Using Simultaneous NIRS and FMRI*. in ISMRM. 2009. Honolulu, Hawaii, USA.
5. Kienle, A., et al., *Noninvasive Determination of the Optical Properties of Two-Layered Turbid Media*. Appl Opt, 1998. **37**(4): p. 779-791.
6. Eda, H., et al., *Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system*. Review of Scientific Instruments, 1999. **70**(9): p. 3595-3602.
7. Arno Villringer, H.O., *Near-Infrared Spectroscopy and Imaging*, in *Brain Mapping : The Methods, 2nd Edition*, E.S. (USA), Editor. 2002.

8. (UMMC), U.o.M.M.C. *Brain tumor*. 2006 2011; Available from: [www.umm.edu/imagepages/19851.htm](http://www.umm.edu/imagepages/19851.htm) consulté le 2011-10-16.
9. Fotuhi, M., V. Hachinski, and P.J. Whitehouse, *Changing perspectives regarding late-life dementia*. Nature Reviews Neurology, 2009. **5**: p. 649-658.
10. Witelson, S. *Neuroscience, biological basis for cognition in male and female brains*. 2007; Available from: [www.science.ca/scientists/scientistprofile.php?pID=273](http://www.science.ca/scientists/scientistprofile.php?pID=273) consulté le 2011-10-16.
11. Penfield, W., *Memory mechanisms*. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1952. **67**(2): p. 178-98.
12. Jasper, H. and W.a. Penfield, *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. 2nd edition. 1954.
13. Momjian, S., et al., *Mapping of the neuronal networks of human cortical brain functions*. Adv Tech Stand Neurosurg, 2003. **28**: p. 91-142.
14. Wikipedia. *Wilder Penfield*. 2011; Available from: [en.wikipedia.org/wiki/Wilder\\_Penfield](http://en.wikipedia.org/wiki/Wilder_Penfield) consulté le 2011-10-16.
15. Gallant, T. *Gallant's Biology Stuff*. 2011; Available from:

[http://kvhs.nbed.nb.ca/gallant/biology/action\\_potential\\_generation.html](http://kvhs.nbed.nb.ca/gallant/biology/action_potential_generation.html), consulté le 2011-10-16.

16. Pasley, B.N. and R.D. Freeman. *Neurovascular Coupling*. 2008; Available from: [http://www.scholarpedia.org/article/Neurovascular\\_coupling](http://www.scholarpedia.org/article/Neurovascular_coupling).
17. Hoge, R.D., et al., *Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex*. *Neurobiology*, 1999. **96**: p. 9403-9408.
18. Ogawa, S., et al., *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89**(13): p. 5951-5.
19. Wikipedia. *Functional magnetic resonance imaging*. 2011; Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Functional\\_magnetic\\_resonance\\_imaging](http://en.wikipedia.org/wiki/Functional_magnetic_resonance_imaging), consulté le 2011-11-03.
20. *Hemoglobin*. 2011; Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003645.htm>, consulté le 2011-10-17.
21. Tanne, D., et al., *Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study*. *BMC Neurol*, 2010. **10**: p. 22.

22. Corporation, M. *WHAT IS HEMOGLOBIN AND WHY IS IT IMPORTANT?* 2011; Available from: <http://www.masimo.com/hemoglobin/anemia.htm>.
23. Haahr, R.G., *Reflectance Pulse Oximetry Sensor for the Electronic Patch*, in *Department of Micro and Nanotechnology*. 2006, Technical University of Denmark: Lyngby. p. 190 pp.
24. Pogue, B.W. and M.S. Patterson, *Review of tissue simulating phantoms for optical spectroscopy, imaging and dosimetry*. *J Biomed Opt*, 2006. **11**(4): p. 041102.
25. Wang, L.V. and H. Wu, *Biomedical Optics - Principles and Imaging*. 2007, New Jersey: Wiley. 362.
26. Vo-Dinh, T., *Biomedical Photonics Handbook*, ed. C.P. LLC. Vol. 6. 2003. 30.
27. Technologies, N.M. *Technology - Principles of Optical Tomography*. 2011; Available from: <http://www.nirx.net/principles-of-optical-tomography>, consulté le 2011-10-18.
28. Bouchard, J.P., et al., *Reference optical phantoms for diffuse optical spectroscopy. Part 1--Error analysis of a time resolved transmittance characterization method*. *Opt Express*, 2010. **18**(11): p. 11495-507.
29. Wikipedia. *Laser safety*. 2011; Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Laser\\_safety](http://en.wikipedia.org/wiki/Laser_safety), consulté le 2011-10-31.

30. Gagnon, L., et al., *Double-layer estimation of intra- and extracerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system*. Journal of Biomedical Optics, 2008. **13**(5): p. -.
31. Wikipedia. *Photomultiplicateur*. 2011; Available from: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Photomultiplicateur>, consulté le 2011-10-20.
32. The University of Tennessee, D.o.P.a.A. *Detectors*. Available from: <http://electron9.phys.utk.edu/optics421/modules/m4/detectors.htm>, consulté le 2011-10-20.
33. Wikipedia. *Single-photon avalanche diode*. 2011; Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Single-photon\\_avalanche\\_diode](http://en.wikipedia.org/wiki/Single-photon_avalanche_diode), consulté le 2011-10-20.
34. Becker, W., *The bh - TCSPC Handbook*. 2nd Edition, 2006, Berlin, Germany.
35. Schroeter, M.S., et al., *Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development—an event-related fNIRS study*. Neuroimage, 2004. **23**(4): p. 1317 - 1325.
36. Dove, A., et al., *Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study*. Brain Res Cogn Brain Res, 2000. **9**(1): p. 103-9.

37. Haskell, R.C., et al., *Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer*. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis, 1994. **11**(10): p. 2727-41.
38. Patterson, M.S., B. Chance, and B.C. Wilson, *Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties*. Appl Opt, 1989. **28**(12): p. 2331-6.
39. Bamett, A.H., et al., *Robust inference of baseline optical properties of the human head with three-dimensional segmentation from magnetic resonance imaging*. Appl Opt, 2003. **42**(16): p. 3095-108.
40. McIlwain, H. and H.S. Bachelard, *Biochemistry and the central nervous system (5th edition)*. 1985, Edinburgh: Churchill Livingstone. 660.
41. Prahl, S. *Optical Properties Spectra*. 2001; Available from: <http://omlc.orgi.edu/spectra/>, consulté le 2011-10-22.
42. Pifferi, A., et al., *Performance assessment of photon migration instruments: the MEDPHOT protocol*. Appl Opt, 2005. **44**(11): p. 2104-14.
43. Schmidt, F.E., et al., *Multiple-slice imaging of a tissue-equivalent phantom by use of time-resolved optical tomography*. Appl Opt, 2000. **39**(19): p. 3380-7.
44. Lualdi, M., et al., *A phantom with tissue-like optical properties in the visible and near infrared for use in*

- photomedicine*. Lasers Surg Med, 2001. **28**(3): p. 237-43.
45. Grosenick, D., H. Wabnitz, and H. Rinneberg, *Time-resolved imaging of solid phantoms for optical mammography*. Appl Opt, 1997. **36**(1): p. 221-31.
  46. Hebden, J.C., et al., *Time-resolved optical imaging of a solid tissue-equivalent phantom*. Appl Opt, 1995. **34**(34): p. 8038-47.
  47. Martelli, F., et al., *Phantom validation and in vivo application of an inversion procedure for retrieving the optical properties of diffusive layered media from time-resolved reflectance measurements*. Opt Lett, 2004. **29**(17): p. 2037-9.
  48. Pifferi, A., et al., *Time-resolved diffuse reflectance using small source-detector separation and fast single-photon gating*. Phys Rev Lett, 2008. **100**(13): p. 138101.
  49. Comelli, D., et al., *In vivo time-resolved reflectance spectroscopy of the human forehead*. Appl Opt, 2007. **46**(10): p. 1717-25.
  50. Canpolat, M. and J.R. Mouran, *Optical Measurements of Photosensitizer concentration using a probe with a small source-detector separation*, in *SPIE Bios 2000 Photonics West Conference*. 2000: San Jose, CA.

51. Fawzi, Y.S., et al., *Determination of the optical properties of a two-layer tissue model by detecting photons migrating at progressively increasing depths*. Appl Opt, 2003. **42**(31): p. 6398-411.
52. Del Bianco, S., et al., *Liquid phantom for investigating light propagation through layered diffusive media*. Opt Express, 2004. **12**(10): p. 2102-11.
53. Stroop, J.R., *Studies of interference in serial verbal reactions*. Journal of Experimental Psychology, 1935. **18**(6): p. 643-662.
54. Bohnen, N., A. Twijnstra, and J. Jolles, *Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury*. Acta Neurol Scand, 1992. **85**(2): p. 116-21.
55. De Young, R. *Stroop Task : A Test of Capacity to Direct Attention*. 2010; Available from: <http://snre.umich.edu/eplab/demos/st0/stroopdesc.html>, consulté le 2011-10-30.
56. Contini, D., et al., *Multi-channel time-resolved system for functional near infrared spectroscopy*. Opt Express, 2006. **14**(12): p. 5418-32.
57. Torricelli, A., et al., *Functional brain imaging by multi-wavelength time-resolved near infrared spectroscopy*. Opto-electronics review, 2008. **16**(2): p. 131-135.

58. Derdeyn, C.P., et al., *Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited*. Brain, 2002. **125**(Pt 3): p. 595-607.
59. Sherwood, C.C., et al., *Aging of the cerebral cortex differs between humans and chimpanzees*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(32): p. 13029-34.