

Table des matières

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION GENERALE	17
PARTIE THEORIQUE	22
CHAPITRE 1. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	25
1.1.Principes physiques de l'IRM.....	26
1.1.1.Modèle Physique.....	26
1.2.Phase d'excitation	28
1.3.Phase de relaxation	29
1.3.1.Temps de relaxation spin-réseau (T1).....	29
1.3.2.Temps de relaxation spin-spin (T2).....	30
1.4.Construction de l'image	32
1.4.1.Codage spatial de l'image.....	32
1.4.2.Reconstruction de l'image.....	34
1.5.Séquences de base.....	34
1.5.1.La séquence d'écho de spin.....	35
1.5.2.La séquence d'écho de gradient.....	36
CHAPITRE 2. NEUROIMAGERIE DU FER	37
2.1.Fer non héminique cérébral	38
2.1.1.Les différentes formes de fer non héminiques dans le cerveau	39
2.1.1.1.Ferritine	40
2.1.1.2.Hémosidérine	41
2.1.1.3.Transferrine	41
2.1.1.4.Oxydes de fer magnétiques.....	42
2.1.1.5.Neuromélanine.....	42
2.1.2.Concentration de métaux en fonction de l'âge.....	42
2.1.3.Dépôts de fer et maladies neurodégénératives.....	44
2.1.3.1.Maladie d'Alzheimer et fer.....	45
2.1.3.2.Le fer dans les autres maladies neurodégénératives.....	47
2.1.4.Mesure des dépôts de métaux par IRM	47

2.1.4.1.Field Dependent Relaxation Rate Increase (FDRI).....	48
2.1.4.2.Méthode de relaxométrie R2, R2' et R2*	49
2.1.4.3.Imagerie de susceptibilité et de phase.....	53
2.1.4.4.Relaxation dans le référentiel tournant : T1ρ	57
CHAPITRE 3. MODIFICATIONS MICRO ET MACROSTRUCTURALES EN NEUROIMAGERIE.....	61
3.1.Modifications macrostructurales.....	61
3.1.1.Modification du volume des structures au niveau du voxel	61
3.1.2.Analyse de l'atrophie au niveau des ROI et modification de la forme.....	64
3.2.Modifications microstructurales.....	68
3.2.1.Imagerie de diffusion.....	68
3.2.1.1.Le phénomène de diffusion.....	68
3.2.1.2.IRM et diffusion	69
3.2.2.Le tenseur de diffusion.....	74
3.2.2.1.Fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne.....	78
3.2.3.Modifications macro et microstructurales dans la maladie d'Alzheimer	80
3.2.3.1.Modifications macrostructurales dans la maladie d'Alzheimer.....	80
3.2.3.2.Modifications microstructurales dans la maladie d'Alzheimer.....	81
CHAPITRE 4. ETUDE IRM MULTIMODALE DES STADES PRODROMIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	87
4.1.Introduction	87
4.2.Matériel et méthodes	91
4.2.1.Participants.....	91
4.2.2.Acquisition des images	92
4.2.3.Analyse des images	93
4.2.3.1.Analyse par Région d'Intérêt.....	94
4.2.3.2.Analyse de la forme.....	94
4.2.3.3.Analyse cerveau entier voxel-à-voxel des paramètres quantitatifs (MD, FA et R2*) et VBM	95
4.2.4.Analyses statistiques	96
4.2.4.1.Analyse de la forme.....	96
4.2.4.2.Analyse par ROI	96
4.2.4.3.Analyse voxel-à-voxel	97
4.3.Résultats	98
4.3.1.Analyse par région d'intérêt : Volume	98
4.3.2.Analyse de la forme.....	99

4.3.3.Analyse par région d'intérêt des paramètres microstructuraux MD, FA et R2*	102
4.3.3.1.MD	102
4.3.3.2.FA et R2*	103
4.3.3.3.Analyses de corrélations et analyse discriminante	104
4.3.4.Analyse voxel-à-voxel	105
4.3.4.1.MD	105
4.3.4.2.R2*	107
4.3.4.3.VBM	107
4.4.Discussion	108
4.4.1.Modifications structurales	108
4.4.1.1.Hippocampe	108
4.4.1.2.Amygdale	111
4.4.1.3.Thalamus	112
4.4.1.4.Putamen	113
4.4.2.Patterns distincts de changements cérébraux	114
4.4.3.Pouvoir discriminant des marqueurs IRM	115
4.4.4.Imagerie du fer et MA	115
CHAPITRE 5. OPTIMISATION DE LA RELAXOMETRIE R2* POUR LA MESURE DU FER INTRACEREBRAL	117
5.1.Rappels sur les paramètres d'acquisition et la qualité d'image en IRM	119
5.1.1.Rapport signal sur bruit	119
5.1.2.Imagerie parallèle et antennes.....	121
5.1.2.1.Sensitivity Encoding (SENSE)	122
5.2.Etude 1 : Choix des paramètres d'acquisition T2*	127
5.2.1.Introduction.....	127
5.2.2.Matériels et méthodes : choix des paramètres d'acquisition.....	129
5.2.2.1.Acquisition des images sur fantôme	129
5.2.2.2.Analyses du rapport signal bruit.....	131
5.2.3.Résultats : choix des paramètres d'acquisition	137
5.2.3.1.Choix de l'antenne (32 canaux ou 8 canaux) et de la résolution (1,5mm ou 1,8mm)	137
5.2.3.2.Choix du facteur de Sensitivity Encoding (SENSE : 1, 1,5 ou 2)	139
5.2.3.3.Nombre d'acquisition à effectuer par temps d'écho	143
5.2.4.Conclusion : choix des paramètres d'acquisition	144
5.3.Etude 2 : Choix de la méthode de calcul du taux de relaxation R2*	146

5.3.1.Introduction.....	146
5.3.1.1.Présentation des méthodes des moindres carrés par algorithme de Levenberg- Marquardt et par décomposition en valeurs singulières	147
5.3.2.Matériel et méthode : partie calcul de taux de relaxation	152
5.3.2.1.Acquisition des images	152
5.3.2.2.Analyses des images	152
5.3.3.Résultats : partie calcul de taux de relaxation	154
5.3.3.1.Résultats au niveau du voxel	154
5.3.3.2.Résultats au niveau des coupes	157
5.3.4.Conclusion	159
5.4.Etude du fer intracérébral de NIMAD : manque de sensibilité ?.....	160
5.4.1.Introduction.....	160
5.4.2.Matériel et méthode : Comparaison de la séquence adaptée à celle de l'étude NIMAD, dans une étude sur le vieillissement physiologique	161
5.4.2.1.Population :	161
5.4.2.2.Acquisition des images	161
5.4.2.3.Analyse des images	162
5.4.3.Résultats : partie calcul de taux de relaxation	163
5.4.3.1.Analyse par région d'intérêt.....	163
5.4.4.Conclusion	168
5.5.Discussion	169
5.5.1.Paramètres d'acquisition optimaux	169
5.5.2.Nombre d'acquisition optimal par temps d'écho	170
5.5.3.Méthode de calcul du taux de relaxométrie	170
5.5.4.Influence du nombre d'écho	171
5.5.5.Perspectives.....	171
CHAPITRE 6. OPTIMISATION DES DIRECTIONS DES SCHEMAS D'ACQUISITION DE L'IMAGERIE PAR TENSEUR DE DIFFUSION.....	173
6.1.Matériels et méthodes.....	175
6.1.1.Créations des sets de directions.....	175
6.1.2.Acquisition des images	175
6.1.3.Analyse des images	176
6.1.3.1.Calcul de la MD et de la FA pour les ensembles simples.....	176
6.1.3.2.Calcul de la MD et de la FA pour les ensembles fusionnés	177
6.1.3.3.Analyse par régions d'intérêts.....	177

6.1.3.4. Analyse cerveau entier	178
6.1.3.5. Analyse de performance des différents ensembles	179
6.1.3.6. Analyse de la reproductibilité.....	179
6.1.3.7. Etude prospective : RSB en fonction des directions pour différentes structures	179
6.2. Résultats	181
6.2.1. Création des sets de directions	181
6.2.2. Résultats de l'analyse par régions d'intérêts	182
6.2.2.1. Comparaison des ensembles de 30 directions.....	182
6.2.3. Résultats de l'analyse cerveau entier.....	184
6.2.4. Performance des différents ensembles	185
6.2.5. Résultats de l'étude de reproductibilité.....	187
6.2.5.1. Reproductibilité par régions d'intérêts	187
6.2.5.2. Reproductibilité cerveau entier.....	188
6.2.6. Résultats de l'étude prospective : RSB en fonction des directions pour différentes structures	188
6.3. Discussion	190
DISCUSSION GENERALE.....	195
CONCLUSION GENERALE	203
REFERENCES	207
ANNEXES.....	227
ANNEXE 1. Article soumis : Multimodal Magnetic Resonance Imaging in AD patients at prodromal stage	229
ANNEXE 2. Optimisation des schémas d'acquisition de l'imagerie par tenseur de diffusion	271
CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES	283
RESUMES	287

Liste des figures

<i>Figure 1 : Alignement des spins sous l'effet d'un champ B_0 appliqué selon z.</i>	28
<i>Figure 2 : Repousse du vecteur d'aimantation longitudinale (M_z). Le temps T_1 représente le temps nécessaire à l'aimantation longitudinale pour retrouver 63% de son état initial après une impulsion de 90°.</i>	30
<i>Figure 3 : Disparition de l'aimantation transversale M_{xy}. Le temps T_2 correspond au temps nécessaire à l'aimantation pour retrouver 37% de son aimantation initiale.</i>	31
<i>Figure 4 : Séquence d'écho de spin</i>	35
<i>Figure 5 : Séquence d'écho de gradient</i>	36
<i>Figure 6 : Schéma de la ferritine. Le coeur minéral de 8nm peut être composé par jusqu'à 4500 atomes de fer. Il est protégé par une enveloppe de protéines de 12nm de diamètre.</i>	40
<i>Figure 7 : FDRI définie comme la différence entre les moyennes des valeurs de R_2 obtenues par l'utilisation des deux IRMs ayant des puissances de champs différentes (0,5 T et 1,5 T)</i>	48
<i>Figure 8 : Décroissance du signal en T_2 et T_2^* en fonction du temps d'écho</i>	50
<i>Figure 9: Exemple de perte de signal en fonction du temps d'échos</i>	53
<i>Figure 10 : Image de phase, et les valeurs de phases associées pour une ligne de l'image.</i>	54
<i>Figure 11 : Phase réelle et phase mesurée par l'IRM pour une ligne de voxels.</i>	55
<i>Figure 12 : En A image d'intensité originale, en B l'image de phase filtrée par un filtre passe-haut, et en C image de susceptibilité (après 4 multiplications par l'image de phase)</i>	56
<i>Figure 13 : Comparaison d'images T_2 (a), $T_2\rho$ (b) et $T_1\rho$ (c) d'une coupe (d), chez des sujets contrôles. Les cartes de $T_1\rho$ et $T_2\rho$ démontrent une meilleure spécificité spatiale que la carte de T_2.</i>	59
<i>Figure 14 : Comparaison d'images T_2 (a), $T_2\rho$ (b) et $T_1\rho$ (c) d'une coupe (d), chez des sujets Parkinsoniens. Les cartes de $T_1\rho$ et $T_2\rho$ démontrent une meilleure spécificité spatiale que la carte de T_2 et montrent une asymétrie qui n'est pas révélée par la carte de T_2.</i>	59
<i>Figure 15 : Les différentes étapes du processus de VBM. D'après (Greve 2011).</i>	63
<i>Figure 16 : Une itération de recherche par ASM : au début le modèle (contour avec les points) se situe en bas à gauche de la position à adapter. Les modèles d'apparence locaux pour chaque point sont évalués perpendiculairement à la surface du modèle. Les meilleures positions sont montrées par les cercles dans l'image centrale. Enfin les paramètres du modèle sont adaptés pour minimiser la distance entre le modèle et la cible, le rapprochant de la solution correcte. D'après T. Heimann 2009 (Heimann and Meinzer 2009).</i>	65

Figure 17 : Une itération d'une recherche AAM : Dans l'état initial, le modèle (contour avec les points) est situé en bas à gauche de la position à adapter (objet gris). L'intensité sous le modèle est échantillonnée et comparée au modèle d'apparence. Les résidus sont montrés dans l'image centrale et suggèrent un déplacement du modèle vers le coin haut droit. Les paramètres résultant amènent le modèle proche de la solution. D'après T. Heimann 2009 (Heimann and Meinzer 2009).....	65
Figure 18 : Surface moyenne de l'hippocampe gauche. A gauche : Surface de l'hippocampe. A droite : Maillage triangulaire avec un nombre fixé de vertex. D'après Brian Patenaude (Patenaude 2007). ...	66
Figure 19 : Résultat de l'analyse statistique du déplacement des vertex. L'échelle représente la valeur statistique. La couleur indique une différence entre groupe, les flèches indiquent la direction du changement. D'après Brian Patenaude (Patenaude 2007).....	67
Figure 20 Effet des gradients de diffusion sur le vecteur d'aimantation : cas stationnaire (a), cas des flux (b), cas de diffusion (c), cas de perfusion (d). D'après Cassol et al., 2004 (Cassol 2004).....	70
Figure 21 Séquence de spin-écho à gradient pulsé (PGSE). Après un pulse d'excitation de 90° (rf_{90}) une paire de gradients de diffusion (rouge) sont placés avant et après le pulse de compensation de déphasage (rf_{180}). G_s , G_p et G_r sont les gradients de sélection de coupe, de phase, et de lecture respectivement, TE est le temps d'écho, et δ et Δ représentent la durée des pulses et la séparation des deux pulses de diffusion.....	71
Figure 22 : Représentation graphique du tenseur de diffusion, à gauche dans un milieu anisotrope et à droite dans un milieu isotrope. D'après (Wiegell, Larsson, and Wedeen 2000).....	77
Figure 23 : Forme de l'ellipsoïde en fonction des valeurs propres. Gauche diffusion anisotrope ($\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$) forme de cigare, au centre diffusion isotrope ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) forme de sphère, à droite diffusion dans un plan ($\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$) forme de galette. D'après (Tournier et al. 2003).	77
Figure 24 : Description des étapes pour l'extraction des valeurs moyennes de $R2^*$, MD, du volume et de la forme pour chaque région d'intérêt.....	94
Figure 25 : Histogramme des résultats du test de Student pour les volumes normalisés [mm ³] des structures sous-corticales, pour les patients et les sujets contrôles. * = $p < .05$, ** = $p < .01$, *** = $p < .001$	99
Figure 26 : Modification de la forme entre les sujets prod-MA et les sujets contrôles en vue dorsale et ventrale. Les aires en orange représentent les endroits avec des modifications significatives ($p < .05$ corrigé pour comparaisons multiples).....	101
Figure 27 : Histogramme des résultats du test de Student pour la diffusivité moyenne ($\times 10^{-4} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$) des structures sous-corticales, pour les patients et les sujets contrôles. * = $p < .05$, ** = $p < .01$	103
Figure 28 : Corrélation entre les valeurs de MD obtenues au sein de l'hippocampe et les scores obtenus à la figure de Rey-Osterrieth (ROCF).....	104

<i>Figure 29 : Courbes ROCs de l'analyse discriminante entre sujets prod-MA et sujets contrôles pour différentes combinaisons de 1 à 3 marqueurs.....</i>	<i>105</i>
<i>Figure 30 : Analyse voxel-à-voxel de la diffusivité moyenne avec masque compose des deux thalamus, des deux hippocampes, des deux putamens, et des deux amygdales avec un seuil de significativité de $p < .05$ (threshold free cluster enhancement corrected) chez les patients prod-MA versus les sujets contrôles. (A=Antérieur, I=Inférieur, L=Gauche, P=Postérieur, R=Droite, S=Supérieur)</i>	<i>106</i>
<i>Figure 31 : Etude de la forme voxel-à-voxel chez les patients prod-MA par rapport aux sujets contrôles, corrigé pour comparaisons multiples ($p < .05$). (A=Antérieur, I=Inférieur, L=Gauche, P=Postérieur, R=Droite, S=Supérieur)</i>	<i>107</i>
<i>Figure 32 : Corrélacion entre indice $R2^*$ et la concentration de fer estimée.....</i>	<i>117</i>
<i>Figure 33: Acquisition d'une image avec deux canaux de réception. En deuxième colonne les images vues par chaque canal. En troisième colonne le résultat de l'acquisition des $N/2$ voxels avec un artefact de repliement. Enfin en quatrième colonne l'image reconstruite.</i>	<i>122</i>
<i>Figure 34 : Représentation visuelle des équations (5.2) et (5.3) du signal mesuré par chaque canal pour un voxel.</i>	<i>123</i>
<i>Figure 35 : Fantôme cérébral utilisé</i>	<i>129</i>
<i>Figure 36 Méthode de calcul du rapport signal sur bruit voxel-à-voxel</i>	<i>131</i>
<i>Figure 37 Position des différentes régions d'intérêts, en A région "Homogène", en B région "Grille" et en C région "Inhomogène".</i>	<i>133</i>
<i>Figure 38 Position des trois coupes sélectionnées. En A la coupe "Homogène", en B la coupe "Grille" et en C la coupe "Inhomogène".</i>	<i>134</i>
<i>Figure 39 Histogramme du nombre de voxel en fonction du rapport signal sur bruit pour tous les TEs.</i>	<i>135</i>
<i>Figure 40 Image présentant les valeurs de RSB inférieures à 1 en rouge, et supérieures à 1 en jaune.</i>	<i>135</i>
<i>Figure 41 Différence des images de RSB obtenues avec un SENSE de 1,5 et de 1 en fonction du TE. En rouge les voxels supérieurs à 0 et en bleu les voxels inférieurs à 0.</i>	<i>141</i>
<i>Figure 42 Différence des images de RSB obtenues avec un SENSE de 1,5 et de 2 en fonction du TE. En rouge les voxels supérieurs à 0 et en bleu les voxels inférieurs à 0.</i>	<i>142</i>
<i>Figure 43 Différence des images de RSB obtenues avec un SENSE de 1 et de 2 en fonction du TE. En rouge les voxels supérieurs à 0 et en bleu les voxels inférieurs à 0.</i>	<i>142</i>
<i>Figure 44 Nombre de mesures nécessaire pour obtenir un niveau de bruit fixé à 1% du signal en fonction du TE.....</i>	<i>143</i>
<i>Figure 45 : Position des voxels sélectionnés pour l'étude au niveau des voxels (images $T2^*$).</i>	<i>153</i>
<i>Figure 46 : Coupes sélectionnées pour l'étude au niveau des coupes (images $R2^*$).</i>	<i>153</i>

<i>Figure 47 Résultats pour le voxel du Putamen. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.</i>	<i>154</i>
<i>Figure 48 Résultats pour le voxel du Thalamus. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.</i>	<i>154</i>
<i>Figure 49 Résultats pour le voxel du sinus caverneux. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.</i>	<i>155</i>
<i>Figure 50 Résultats pour le voxel du corps calleux. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.</i>	<i>155</i>
<i>Figure 51 Erreur quadratique moyenne (RMSE) et erreur moyenne absolue (MAE) pour les 4 voxels d'intérêts, en haut à gauche le putamen, en haut à droite le thalamus, en bas à gauche le sinus caverneux, et en bas à droite le corps calleux. En rouge la méthode LM et en bleu la méthode SVD.</i>	<i>156</i>
<i>Figure 52: Proportion de voxels présentant les résidus les plus faibles pour chaque TE et chaque coupe. En rouge la méthode LM en bleu la méthode SVD.</i>	<i>157</i>
<i>Figure 53 Evaluation des résidus en fonction de la méthode utilisée pour les trois coupes étudiées et pour les 6 TEs. En rouge les voxels présentant des résidus plus faibles avec la méthode LM et en bleu les voxel présentant un résidu plus faible avec la méthode SVD.</i>	<i>157</i>
<i>Figure 54 Evaluation de l'erreur quadratique moyenne (RMSE, en haut) et de l'erreur moyenne absolue (MAE, en bas) pour les trois coupes étudiées. En rouge les voxels présentant une valeur d'erreur plus faible avec la méthode LM, et en bleu les voxels présentant une valeur d'erreur plus faible par la méthode de SVD.</i>	<i>158</i>
<i>Figure 55 : Séquences d'acquisition pour les sets T2*-original et T2*-NIMAD-like.</i>	<i>161</i>
<i>Figure 56 : Valeurs de R2* obtenues avec le set T2*-original dans le putamen (en bleu) et dans le thalamus (en rouge) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).</i>	<i>163</i>
<i>Figure 57 : Valeurs de R2* obtenues avec le set T2*-NIMAD-like dans le putamen (en bleu) et dans le thalamus (en rouge) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).</i>	<i>164</i>
<i>Figure 58 : Ecart-types obtenus dans le putamen avec le set T2*-NIMAD-like (en noir) et avec le set T2*-original (en violet) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).</i>	<i>165</i>
<i>Figure 59 : Ecart-types obtenus dans le thalamus avec le set T2*-NIMAD-like (en noir) et avec le set T2*-original (en violet) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).</i>	<i>166</i>
<i>Figure 60 Ecart relatif (%) au sein du putamen pour chaque sujet.</i>	<i>167</i>
<i>Figure 61 Ecart relatif (%) au sein du thalamus pour chaque sujet.</i>	<i>167</i>

<i>Figure 62 : Schémas d'acquisition constructeurs. A gauche 30 directions de Siemens, à droite 32 directions de Philips.</i>	<i>174</i>
<i>Figure 63 : A gauche : 4 ensembles de 15 directions créés à partir du programme matlab mis au point. A droite : Ensemble de 60 directions réparties le plus uniformément possible obtenu à partir de la fusion des 4 ensembles de 15 directions</i>	<i>181</i>
<i>Figure 64 : Z-scores des valeurs de MD obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour l'hippocampe et le corps calleux.....</i>	<i>182</i>
<i>Figure 65 : Z-scores des valeurs de FA obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour l'hippocampe et le corps calleux.....</i>	<i>183</i>
<i>Figure 66 : RSB des cartes de MD pour l'ensemble des schémas d'acquisitions.</i>	<i>184</i>
<i>Figure 67 : RSB des cartes de FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition.....</i>	<i>185</i>
<i>Figure 68 : Indice de performance des différents ensembles de 15 directions et des ensembles constructeur pour la MD, à gauche : les structures sous-corticales et l'hippocampe, et à droite : les régions d'intérêt de la substance blanche.</i>	<i>186</i>
<i>Figure 69 : Indice de performance des différents ensembles de 15 directions et des ensembles constructeur pour la FA, à gauche : les structures sous-corticales et l'hippocampe, et à droite : les régions d'intérêt de la substance blanche.</i>	<i>186</i>
<i>Figure 70 : Coefficient de variation de MD et FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition et des structures pour 1 sujet.....</i>	<i>187</i>
<i>Figure 71 : Coefficient de variation de la MD sur le cerveau entier, pour l'ensemble des schémas d'acquisition et pour chaque sujet.....</i>	<i>188</i>
<i>Figure 72 : RSB en fonction des 60 directions obtenues par combinaison des 4 ensembles de 15 directions, pour le putamen, le thalamus et l'hippocampe. En rouge les directions présentant le plus haut RSB et en bleu les directions avec le plus faible RSB.</i>	<i>189</i>
<i>Figure 73 : Z-scores des valeurs de MD obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour le putamen le thalamus et l'hippocampe.....</i>	<i>272</i>
<i>Figure 74 : Z-scores des valeurs de MD obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour les régions d'intérêt du corps calleux, de la substance blanche frontale et occipitale.</i>	<i>273</i>
<i>Figure 75 : Z-scores des valeurs de FA obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour le putamen le thalamus et l'hippocampe.....</i>	<i>274</i>
<i>Figure 76 : Z-scores des valeurs de FA obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour les régions d'intérêt du corps calleux, de la substance blanche frontale et occipitale.</i>	<i>275</i>
<i>Figure 77 : Z-scores de MD obtenus pour chaque schéma de 60 directions et l'ensemble des régions d'intérêt.</i>	<i>276</i>

<i>Figure 78 : Z-scores de FA obtenus pour chaque schéma de 60 directions et l'ensemble des régions d'intérêt.</i>	277
<i>Figure 79 : Coefficient de variation de MD et FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition et des structures pour 1 sujet.</i>	278
<i>Figure 80 : Coefficient de variation de MD et FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition et des structures pour le second sujet.</i>	279
<i>Figure 81 : Coefficient de variation de la MD sur le cerveau entier, pour l'ensemble des schémas d'acquisition et pour chaque sujet.</i>	280
<i>Figure 82 : Coefficient de variation de la FA sur le cerveau entier, pour l'ensemble des schémas d'acquisition et pour chaque sujet.</i>	280

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemple de T1 et T2 pour différents tissus. _____	32
Tableau 2 Concentration de fer par région d'intérêt chez l'adulte sans maladie neurodégénérative (D'après Hallgren et Sourander 1958) _____	38
Tableau 3 Concentration en fer par région d'intérêt, d'après Hallgren et Sourander 1958. _____	43
Tableau 4 : Exemple de paramètres utilisés pour des séquences de relaxométrie T2* selon les publications _____	51
Tableau 5 Mesures de diffusivité moyenne chez des sujets sains par imagerie du tenseur de diffusion. D'après Pierpaoli et al. 1996) _____	79
Tableau 6: Description de la population. _____	92
Tableau 7 : Résultats du test de Student pour les volumes normalisés [mm3] des structures sous-corticales, pour les patients et les sujets contrôles. ns=non significatif. _____	98
Tableau 8 : Pourcentage de modification de surface significatif ($p<.05$) pour les deux thalami, les deux hippocampes, les deux putamens et l'amygdale droite. ns=non significatif. _____	100
Tableau 9 : Pourcentage de modification de surface significatif ($p<.05$) pour les deux thalami, les deux hippocampes, les deux putamens et l'amygdale droite. ns=non significatif. * $p<0.05$; ** $p<0.01$. _	102
Tableau 10 : Taille des clusters (voxel) obtenus par analyse voxel-à-voxel de la diffusivité moyenne avec masque (thalami, hippocampes, putamens, et les amygdales) et sans masque chez les sujets prod-MA versus les sujets contrôles. _____	106
Tableau 11 : Positions des différentes régions d'intérêt. _____	132
Tableau 12 : Position des différentes coupes d'intérêt _____	133
Tableau 13 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau des régions d'intérêt. _____	137
Tableau 14 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau des coupes d'intérêt. _____	138
Tableau 15 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions sur la moyenne des coupes. _____	138
Tableau 16 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau du cerveau entier pour les voxels ayant un RSB supérieur à 1. _____	139
Tableau 17 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau du cerveau entier pour les voxels ayant un RSB inférieur à 1. _____	139

<i>Tableau 18 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents facteurs SENSEs (1, 1,5 et 2) au niveau des régions d'intérêt.</i>	<i>140</i>
<i>Tableau 19 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents facteurs SENSEs (1, 1,5 et 2) au niveau des coupes d'intérêt.</i>	<i>140</i>
<i>Tableau 20: Séquence de relaxométrie T2* de 12 minutes optimisée selon les résultats obtenus.</i>	<i>145</i>
<i>Tableau 21 : Description de la population étudiée</i>	<i>161</i>

Liste des abréviations

AAM : Modèle d'apparence active (Active Appearance Model)

ADC : Coefficient de diffusion apparent

ANOVA : Analyse de variance

ASM : Modèle actif de forme (Active Shape Model)

AUC : Aire sous la courbe

BET : Brain Extraction Tool

CSF : Fluide céphalo-rachidien

CoV : Coefficient de variation

D : Coefficient de diffusion

DTI : Imagerie du tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging)

EPI : Imagerie d'écho-planaire

FA : Fraction d'Anisotropie

FDRI : Field Dependant Relaxation Rate Increase

FIRST : FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool

FSL : FMRIB's Software Library

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMm : Imagerie par Résonance Magnétique Multimodale

LM : Algorithme de Levenberg-Marquardt

MA : Maladie d'Alzheimer

MAE : Erreur moyenne absolue

MMSE : Mini-Mental State Examination

NEMA : National Electrical Manufacturers Association

MCI : Troubles modérés de la mémoire (Mild Cognitive Impairment)

MD : Diffusivité Moyenne

MNI : Montréal Neurological Institute

PET : Tomographie par émission de positrons

PGSE : Séquence de spin-écho à gradient pulsé

Prod-MA : Maladie d'Alzheimer à un stade prodromique

R2* : Taux de relaxation

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMSE : Erreur quadratique moyenne

RF : Radiofréquence

ROC : Receiver Operating Characteristic

RSB : Rapport Signal sur Bruit

ROCF : Test de la Figure de Rey-Osterrieth

ROI : Région d'intérêt (Region of Interest)

SD : Déviation standard

SENSE : Sensitivity Encoding

SVD : Décomposition en valeurs singulières

SWI : Imagerie de susceptibilité magnétique

T1 : Temps de relaxation de l'aimantation longitudinale (spin-réseau)

T1rho ou $T1\rho$: relaxation longitudinale dans le référentiel tournant

T2 : Temps de relaxation de l'aimantation transversale (spin-spin)

T2* : Temps de relaxation transverse effectif

T2rho ou $T2\rho$: relaxation transversale dans le référentiel tournant

TE : Temps d'Echo

TR : Temps de Répétition

VBM : Voxel-based Morphometry

Introduction générale

Introduction générale

La maladie d'Alzheimer représente un enjeu majeur de santé publique du fait de sa prévalence importante et de son coût sociétal de plus en plus important. Cependant cette maladie évolue sur plusieurs années avant d'être cliniquement identifiable. Il semble donc primordial de définir de nouveaux biomarqueurs permettant d'identifier et d'évaluer le plus précocement possible les processus biologiques associés à la pathogénie de cette maladie. Ainsi ces biomarqueurs pourraient permettre une meilleure connaissance de la maladie dans son ensemble, tout en donnant la possibilité de poser un diagnostic de manière plus précoce et plus fiable qu'actuellement.

En ce sens l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a déjà permis de mettre en évidence de nombreux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, avec notamment l'atrophie de structures telles que l'hippocampe ou le thalamus par l'intermédiaire d'IRM anatomiques.

Récemment une approche particulièrement prometteuse pour l'évaluation de plusieurs biomarqueurs au cours d'une seule et même acquisition IRM a été développée par un groupe de l'unité U825 en collaboration avec l'IRCCS Santa Lucia (Rome), l'IRM multimodale (IRMm). L'approche IRMm a déjà été utilisée avec succès au sein de notre groupe lors d'études cliniques portant sur le vieillissement physiologique ainsi que sur plusieurs maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, Sclérose en plaques, maladie de Huntington, etc.). L'approche IRMm classiquement utilisée permet l'investigation de modifications macrostructurales et de modifications microstructurales. La combinaison de différents paramètres provenant de l'imagerie de diffusion ou de l'imagerie du fer n'a que rarement été utilisée en général et jamais utilisé dans le cas de patients au stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Un des problèmes majeurs soulevé par ces études cliniques d'IRMm, est que les séquences utilisées doivent être courtes et reproductibles afin de recueillir l'ensemble des marqueurs IRM dans un laps de temps acceptable pour les participants. L'expérience clinique du groupe dans l'analyse des données IRMm des maladies neurodégénératives a soulevé le besoin de mieux adapter l'acquisition des données IRM vis-à-vis de la durée de l'examen et vis-à-vis des mouvements éventuels des participants au long de ce dernier. Dans l'objectif de pouvoir permettre une quantification et un suivi plus précis des différents biomarqueurs, il est donc nécessaire d'optimiser les différentes séquences utilisées lors de ces protocoles, et il n'existe à l'heure actuelle que très peu d'études se concentrant sur cette amélioration.

Ainsi dans ce travail de thèse, nous avons cherché à évaluer l'apport de l'IRMm dans l'investigation des stades précoces de la maladie d'Alzheimer. A l'approche IRMm classique, nous avons ajouté la quantification des dépôts de fer intracérébraux, ainsi que l'évaluation des changements de forme, au sein des structures sous-corticales et de l'hippocampe. Puis dans une optique d'amélioration de la quantification et du suivi des différents biomarqueurs, notamment des dépôts de métaux et des modifications microstructurales, nous avons souhaité optimiser les séquences de relaxométrie R2* et de l'imagerie du tenseur de diffusion.

Ce manuscrit est composé de 6 chapitres :

Les trois premiers chapitres ont pour rôle d'introduire mon travail de thèse dans le contexte scientifique international. Un bref rappel des notions d'IRM est présenté dans le premier chapitre. Le second chapitre a pour objectif de présenter l'état de l'art sur la quantification du fer intracérébral *in vivo* utilisant l'IRM, le rôle du fer dans certaines pathologies neurodégénératives sera abordé, et plus précisément son influence dans la maladie d'Alzheimer. Enfin le troisième chapitre, venant clore cette partie introductive, concernera des paramètres de l'IRMm (i) l'imagerie du tenseur de diffusion (ii) les techniques permettant l'évaluation de l'atrophie et les techniques de segmentation (iii) l'évaluation des modifications de forme des structures sous-corticales.

La partie expérimentale est ensuite divisée en trois chapitres distincts.

Le quatrième chapitre concerne le travail de traitement des données IRMm des structures sous-corticales et de l'hippocampe de patients présentant un stade précoce de la maladie d'Alzheimer (patients prodromiques).

Le cinquième et le sixième chapitre sont consacrés à un travail plus méthodologique en optimisant l'acquisition et le traitement de données de certains paramètres qui composent l'IRMm. L'optimisation de la méthode permettant la quantification des dépôts de fer intracérébraux, la relaxométrie T2*, a été un des objectifs principaux de ma thèse. Le cinquième chapitre résume les différents travaux réalisés pour cette optimisation. Enfin je présente dans le sixième chapitre un travail d'optimisation que nous avons débuté en fin de thèse sur la séquence permettant l'évaluation des modifications microstructurales et des altérations des fibres de substance blanche, l'imagerie du tenseur de diffusion.

Partie Théorique

Chapitre 1. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est un outil de diagnostics très répandu. La résonance magnétique est une réponse caractéristique d'un noyau à une perturbation de son alignement lorsqu'il est placé dans un champ magnétique externe intense. Ce phénomène de résonance magnétique a été démontré simultanément par deux chercheurs en 1946 qui reçurent le prix Nobel pour leur découverte, Edward Mills Purcell (Purcell, Torrey, and Pound 1946), à l'université d'Harvard, et par Felix Bloch (Bloch 1946) à l'université de Stanford. L'acquisition de premières images en une dimension exploitant ce phénomène fut permis lorsqu'en 1950 Herman Carr introduisit un gradient dans le champ magnétique. C'est en 1971 qu'il a été découvert que les deux temps de relaxation, T1 et T2, étaient différents entre les tissus sains et les tissus tumoraux, ouvrant ainsi la voie à de nombreuses recherches pour le diagnostic du cancer. En 1973, Paul Lauterbur propose une méthode (Zeugmatographie (Lauterbur 1973)) basée sur le marquage spatial de spins par l'utilisation de plusieurs gradients de champs magnétiques, ainsi que sur les méthodes de reconstruction d'images tomodensitométriques, permettant l'acquisition des premières images de résonance magnétique en deux dimensions. 2 ans plus tard Ernst introduit le codage de phase par variation de l'amplitude d'un gradient de champ magnétique facilitant ainsi l'utilisation de la « transformée de Fourier » pour l'analyse du codage en fréquence du signal IRM (Kumar, Welti, and Ernst 1975). Par la suite Peter Mansfield propose une nouvelle acquisition rapide, connue sous le nom de technique d'acquisition d'écho-planaire (echo-planar imaging, EPI), et réalise ainsi la première image 3D en 1976. Un an plus tard Lauterbur réalise la première image en trois dimensions corps entier.

L'IRM permet aujourd'hui d'obtenir des images 3D *in vivo*, de manière non-invasive, sans irradiation, et avec une très haute résolution spatiale. De nombreuses modalités d'imageries sont possibles avec un seul appareil d'imagerie notamment les images anatomiques détaillées (IRM structural), images d'activité fonctionnelle (IRM fonctionnelle), images de diffusion des molécules d'eau (IRM de diffusion), mesure du flux sanguin (IRM de perfusion), imagerie des différents métabolites (Spectroscopie IRM), imagerie des vaisseaux sanguins (Angiographie IRM), etc. Lors d'un examen IRM, plusieurs modalités peuvent être utilisées, permettant ainsi l'étude de manière multimodale des différentes maladies.

L'objectif de cette première partie est de présenter brièvement les bases de l'imagerie par résonance magnétique.

1.1. Principes physiques de l'IRM

1.1.1. Modèle Physique

Le noyau des atomes peut-être séparé en deux composants, les neutrons d'un côté, qui sont neutres, et les protons qui ont une charge positive et possèdent un « spin », c'est-à-dire qu'ils ont un mouvement de rotation sur eux même, leurs conférant un moment angulaire P. Le principe de l'IRM est basée sur ce mouvement de rotation. Les noyaux présentant un nombre de masse impair (i.e. somme du nombre de protons et de neutrons impairs) ont la propriété de s'aligner selon un champ magnétique, rendant ainsi possible l'expérience de RMN. Parmi ces atomes, le noyau d'hydrogène (1H , constitué d'un seul proton) est très présent dans les systèmes biologiques et notamment dans l'eau et les lipides. En effet bien qu'ils ne représentent que 10% de la masse corporelle, les atomes d'hydrogènes participent à 86% de la composition chimique de l'organisme répartie majoritairement dans les molécules d'eau et de graisse. L'hydrogène est donc un atome de choix pour l'étude des tissus biologiques comme par exemple le cerveau humain.

Les protons de l'eau étant naturellement chargé positivement, leur rotation va induire un champ magnétique. Cependant en l'absence de champ magnétique externe, la répartition de ces champs magnétiques est répartie aléatoirement et ils ont donc tendance à s'annuler. Cependant en présence d'un champ magnétique externe intense (\vec{B}_0), les spins vont s'aligner parallèlement à ce champ. Concernant leur orientation on observe deux situations :

- une première moitié va s'orienter dans le sens inverse de \vec{B}_0 = orientation anti-parallèle
- une autre moitié, légèrement supérieure en nombre, va s'orienter dans le sens de \vec{B}_0 = orientation parallèle.

En effet, selon les lois de la thermodynamique, le nombre de spins ayant une orientation parallèle au champ \vec{B}_0 (état de basse énergie, appelé spin-up) est sensiblement supérieur au nombre de spins anti-parallèle au champ externe (état de haute énergie, appelé spin-down). La différence est faible et est donnée par le rapport :

$$\frac{N^-}{N^+} = \exp\left(-\frac{E}{kT}\right) \quad (1.1)$$

Avec N^- et N^+ respectivement le nombre de spins anti-parallèles et parallèles, k est la constante de Boltzmann, et T est la température en Kelvin. En appliquant cette relation, on estime qu'à température ambiante et à 1,5T, il y'a une différence de 10 protons en faveurs des protons de basse énergie sur un total de 1 million de protons.

Sous l'action d'un champ externe, les spins vont donc être orientés selon \vec{B}_0 mais chaque spin va avoir un mouvement de rotation autour de \vec{B}_0 en décrivant un cône, ce mouvement est appelé « mouvement de précession de spin ». La fréquence de cette rotation est appelé « fréquence de Larmor » (ω_0) et est liée au champ magnétique à travers le rapport gyromagnétique « γ » selon l'équation suivante :

$$\omega_0 = \gamma \|\vec{B}_0\| \quad (1.2)$$

Ce rapport gyromagnétique « γ » est fonction du noyau considéré. En effet, l'hydrogène a par exemple un rapport gyromagnétique de $\gamma = 42,57 \text{ MHz/T}$. Dans un champ magnétique de 3 Tesla la fréquence de rotation de l'hydrogène serait donc de $127,71 \text{ MHz}$.

Essayer de comprendre l'IRM à une échelle microscopique est relativement compliqué. Il est plus pratique de remplacer l'ensemble des spins individuels par un seul vecteur d'aimantation (\vec{M}) qui va représenter l'ensemble des spins des particules comprises dans un voxel (approximativement $2,10^{15} \text{ protons/mm}^3$). Bien que tous les vecteurs des champs magnétiques qui composent \vec{M} soient animés d'un mouvement de précession, \vec{M} demeure immobile dans l'axe du champ \vec{B}_0 . Cette orientation s'explique par le fait que tous les vecteurs précessent de manière déphasée, annulant ainsi leur composante transversale. Le vecteur \vec{M} est ainsi orienté sur l'axe de \vec{B}_0 (axe des z) ; et ne possède pas, à ce stade de composante transversale \vec{M}_{xy} . Nous verrons par la suite que \vec{M} va aussi précesser autour de \vec{B}_0 , il sera ainsi caractérisé par deux composantes vectorielles : une composante longitudinale \vec{M}_z et une transversale notée \vec{M}_{xy} . On parlera respectivement d'aimantation longitudinale M_z , et transversale M_{xy} . (Figure 1)

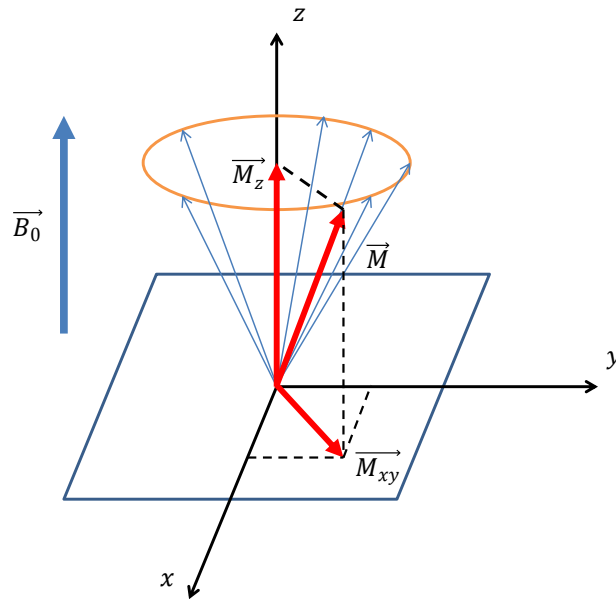


Figure 1 : Alignement des spins sous l'effet d'un champ B_0 appliqué selon z .

1.2. Phase d'excitation

L'aimantation de \vec{B}_0 étant très supérieur à celle de \vec{M} il est impossible d'étudier M dans ces conditions. Il va donc falloir le dévier de l'axe de \vec{B}_0 afin de lui apporter une composante transversale \vec{M}_{xy} . C'est en effet uniquement à travers cette composante transversale que l'étude de M est possible, son aimantation n'étant plus « noyée » dans celle de \vec{B}_0 . Cette « bascule » va se faire lors d'un apport d'énergie externe appelée « phase d'excitation ». La seule manière de transmettre cette énergie est d'exploiter le phénomène de résonance qui stipule que pour transmettre de l'énergie à un système en équilibre, il faut l'apporter par une fréquence égale à sa fréquence de résonance. L'onde électromagnétique envoyée au système est appelée champ magnétique tournant (\vec{B}_1), ou onde radiofréquence (RF). On va ainsi compenser la différence en nombre d'atomes entre les deux états d'énergie. Les particules vont en effet absorber l'énergie nécessaire à faire changer le sens de leur spin et ainsi passer de l'état de basse énergie, à celui de haute énergie. Sous l'effet de l'onde RF, l'aimantation nette \vec{M} va se mettre à précesser autour de \vec{B}_0 à la fréquence de Larmor. Plus la durée d'application de l'onde est importante plus l'angle de « bascule » (angle entre \vec{M} et \vec{B}_0) va être important. Une impulsion dite de « 90° » va annuler la composante longitudinale \vec{M}_z de \vec{M} et maximiser sa composante transversale \vec{M}_{xy} . Tous les spins sont alors en phase. Une impulsion de 180° , appelé « impulsion d'inversion » va totalement inverser la composante longitudinale de \vec{M} .

A l'arrêt de l'impulsion, les spins vont commencer à déphaser, et l'aimantation nette \vec{M} va retourner à son état d'équilibre en précessant autour de \vec{B}_0 . Ce retour à l'état d'équilibre est caractérisé par l'apparition simultanée de deux phénomènes :

- La relaxation longitudinale
- La relaxation transversale

1.3. Phase de relaxation

En retirant l'impulsion radiofréquence, les particules retournent à leur état énergétique d'origine, c'est-à-dire alignées avec le champ externe \vec{B}_0 , de l'état d'énergie le plus haut au plus faible. Ce phénomène est associé à un transfert de l'énergie en excès aux particules voisines, qui peut être détecté par IRM. On peut observer deux processus de relaxation :

- Les images pondérées en T1 vont suivre la croissance de la composante longitudinale de \vec{M}
- Les images pondérées T2 vont suivre la décroissance de la composante transversale de \vec{M}

En IRM clinique, l'impulsion radiofréquence typiquement utilisée est celle correspondant à la fréquence de Larmor du noyau d'hydrogène. L'énergie libérée lors de la relaxation correspond donc à une estimation du nombre de protons, ou en d'autres mots, à la quantité d'eau.

1.3.1. Temps de relaxation spin-réseau (T1)

La relaxation spin-réseau est basée sur l'échange d'énergie sous forme thermique entre les protons et les molécules voisines. La dissipation de l'énergie s'exprime par une repousse du vecteur d'aimantation longitudinale \vec{M}_z . Il est intéressant d'étudier cette repousse de l'aimantation après application d'une impulsion de 90°. En effet en fonction du tissu les courbes de croissance vont avoir une allure exponentielle plus ou moins marquée. L'équation régissant la repousse de l'aimantation longitudinale est la suivante :

$$M_z = M_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T1}\right) \right) \quad (1.3)$$

Il est ainsi possible de définir la notion de T1 qui va être dépendante du tissu considéré, en effet chaque environnement moléculaire a une relaxation spin-réseau qui lui est propre et qui dépend du calibre des molécules du milieu (un milieu composé de grosses molécules favorisera l'échange d'énergie). Le temps caractéristique T1 est le temps qu'il faut à l'aimantation longitudinale pour retrouver 63% de son état initial après une impulsion de 90° (figure 2).

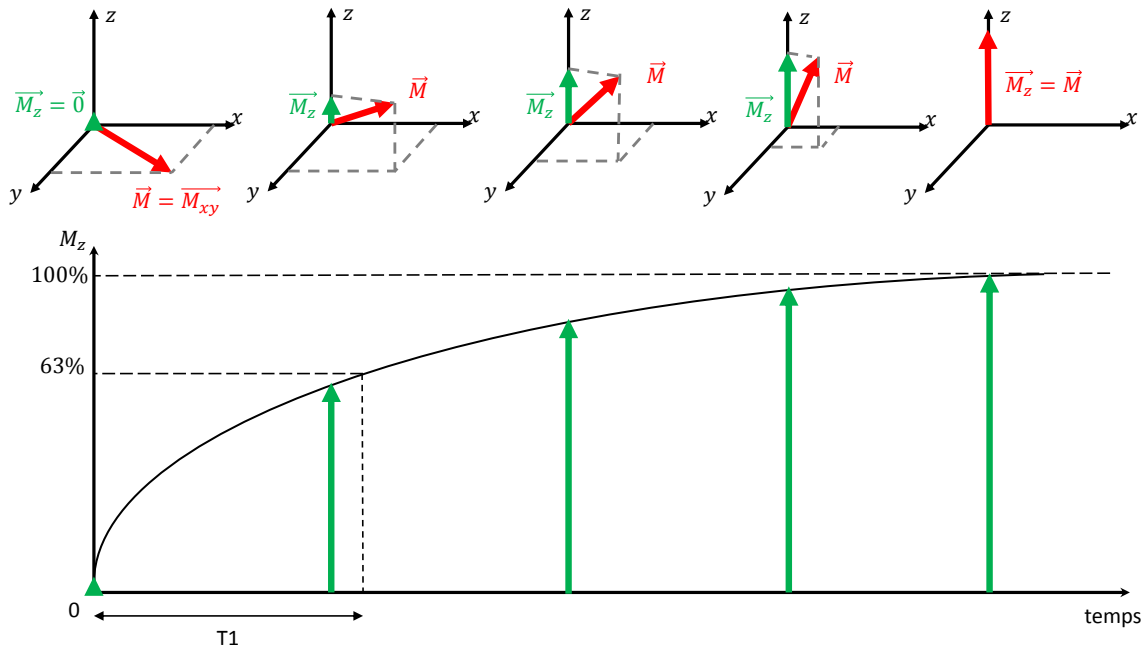


Figure 2 : Repousse du vecteur d'aimantation longitudinale (M_z). Le temps T1 représente le temps nécessaire à l'aimantation longitudinale pour retrouver 63% de son état initial après une impulsion de 90°

Ce temps T1 dépend aussi du champ magnétique externe \vec{B}_0 . D'un point de vue quantique, plus la différence d'énergie entre les états de basse et de haute énergie est importante, plus la dissipation d'énergie sera importante et plus le temps de relaxation sera prolongé. Ainsi en augmentant la puissance du champ, les valeurs de T1 augmentent.

1.3.2. Temps de relaxation spin-spin (T2)

En parallèle de la repousse de l'aimantation longitudinale \vec{M}_z , on observe une disparition progressive de l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} due au déphasage des protons qui sera plus ou moins important en fonction du tissu considéré. Ce déphasage des protons provient d'une interaction électromagnétique des protons entre eux, en effet les spins ne donnent pas seulement leur énergie

aux molécules voisines mais aussi aux spins voisins qui ne sont pas encore excités, on parle donc de relaxation « spin-spin ». Ce déphasage est la réflexion des inhomogénéités locales de champ magnétique qui est propre à la nature physico-chimique de chaque tissu. Ce processus est modélisé par une fonction exponentielle plus ou moins marquée en fonction du tissu, qui est caractérisée par une autre constante de temps, la constante T2 (eq. 1.4).

$$M_{xy} = M_0 \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (1.4)$$

Elle correspond au temps nécessaire à l'aimantation transversale pour retrouver 37% de son aimantation initiale. En d'autres termes, c'est le temps qui correspond à une décroissance de 63% de \vec{M}_{xy} . (Figure 3).

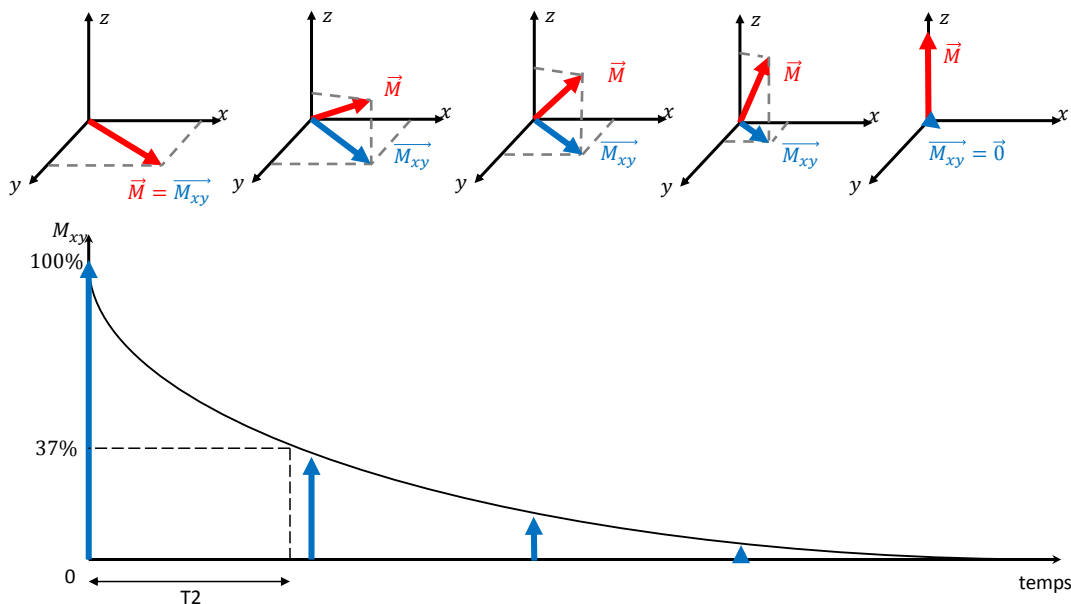


Figure 3 : Disparition de l'aimantation transversale M_{xy} . Le temps T_2 correspond au temps nécessaire à l'aimantation pour retrouver 37% de son aimantation initiale.

Les inhomogénéités propres à chaque tissu responsables de la relaxation spin-spin ne sont que très peu dépendantes du champs magnétique externe \vec{B}_0 . En effet elles dépendent principalement de la nature physico-chimique du milieu étudié, et donc à l'inverse du T1, les valeurs de T2 ne sont que très peu dépendantes du champ \vec{B}_0 .

Les tissus biologiques ont donc des valeurs de T1 et de T2 qui leurs sont propres [Tableau 1]. Les différentes intensités présentes dans une image IRM proviennent de ces valeurs.

Tissue	T1(ms)	T2(ms)
Liquide cérébro-spinal	2200-2400	500-1400
Substance grise	920	100
Substance Blanche	780	90
Graisse	240-250	60-80
Sang (désoxygéné)	1350	50
Sang (oxygéné)	1350	200
Muscle	860-900	50

Tableau 1 : Exemple de T1 et T2 pour différents tissus.

1.4. Construction de l'image

1.4.1. Codage spatial de l'image

Le signal réceptionné par l'antenne contient les informations de tous les protons de l'échantillon soumis aux impulsions RF. Il est donc nécessaire de coder spatialement cette information avant et pendant l'enregistrement de l'écho. Pour coder l'ensemble du volume, il est nécessaire d'appliquer trois gradients de codage, selon les trois axes de l'espace. Un gradient de champ est un champ magnétique de faible intensité, variable dans l'espace qui va s'ajouter de manière linéaire et progressive au champ externe \vec{B}_0 .

Pendant l'application de l'impulsion RF basculant l'aimantation longitudinale, un premier gradient est appliqué de manière perpendiculaire au plan de coupe choisi pour permettre de différencier les spins en fonction de leur fréquence. Dans ce cas seul les protons précessant à la fréquence de l'onde RF appliquée seront basculés dans le plan transversal, rendant ainsi le signal RMN créé caractéristique de la coupe sélectionnée. Pour sélectionner une coupe particulière du volume, il suffira d'adapter la fréquence de l'onde de radiofréquence incidente à celle de la coupe que l'on souhaite étudier. Ce premier gradient appliqué est appelé « gradient de sélection de coupe ». Ce gradient est nécessaire à chaque nouvelle impulsion de radiofréquence (qu'elle soit de 90° ou bien de 180°). L'épaisseur de la coupe dépend de l'amplitude du gradient utilisé. Pour diminuer l'épaisseur de la coupe il est nécessaire d'augmenter la pente du gradient de sélection de coupe. Mais en diminuant l'épaisseur de la coupe, le nombre de protons étudiés diminue, et donc le signal obtenu est plus faible.

Si l'impulsion RF utilisée est différente de 180° , ce gradient va entraîner un déphasage des spins dû à la dispersion de la fréquence de résonance sur l'épaisseur de la coupe. Pour compenser cette dispersion, il est nécessaire d'appliquer à la fin de l'impulsion de radiofréquence un second gradient de même direction, de sens opposé et avec une surface (amplitude x temps) correspondant à la moitié de celle du gradient de sélection de coupe initial. Dans le cas d'une impulsion de 180° , les effets de déphasage sont compensés symétriquement par rapport au centre de l'impulsion RF, rendant inutile l'application d'un second lobe de rephasage. Cependant le profil de coupe n'est pas parfait et l'impulsion RF va entraîner la bascule de spins non-désirés en bord de coupe. Pour compenser cet effet, il est possible d'ajouter deux lobes de gradient avant et après l'impulsion de 180° . Ces lobes vont avoir pour effet d'annuler l'aimantation résiduelle des spins en bord de coupe, sans avoir d'influence sur l'aimantation des spins d'intérêt (ayant une action symétrique, de part et d'autre de l'impulsion de 180° , ils vont se neutraliser).

Le second gradient appliqué est appelé « gradient de codage de phase ». Il est appliqué perpendiculairement au gradient de sélection de coupe. Il intervient de façon très limitée dans le temps. Il permet de coder les différentes lignes du plan de coupe sélectionné. De ce fait, la fréquence va être modifiée selon chaque ligne le long de ce gradient, ce qui va induire un déphasage différent selon la ligne qui va persister à la fin de l'application de ce gradient. Ainsi à la fin de l'application du gradient les spins retrouvent la même vitesse de précession, mais avec un déphasage dépendant de la ligne à laquelle il appartient. Ce décalage de phase va persister jusqu'au recueil du signal.

Le dernier gradient de fréquence est appelé « gradient de lecture » et est appliqué dans la dernière direction. Il va modifier les fréquences de précession dans la troisième direction pendant toute la durée de son application, créant donc cette fois-ci des colonnes de protons ayant une vitesse de précession identique. Ce gradient étant appliqué au moment du recueil du signal, l'information en fréquence y est comprise.

Ainsi avec l'utilisation de ces trois gradients notre volume est codé spatialement selon les trois directions de l'espace. Si on appelle x l'axe du codage en fréquence et y l'axe du codage en phase, on obtient après applications des différents gradients N_y signaux acquis avec des valeurs différentes de gradient de codage de phase, et chaque signal comporte N_x points échantillonnés en présence du gradient de lecture.

1.4.2. Reconstruction de l'image

L'ensemble des signaux obtenus pour une coupe forme le plan de Fourier, qui est une matrice formée de $N_x \times N_y$ points (cf. paragraphe précédent). L'abscisse est $k_x = G_{lect} \cdot x \cdot t$ avec x la position spatiale et G_{lect} l'amplitude du gradient de lecture et t le temps. De la même façon on a pour l'axe des ordonnées $k_y = G_p \cdot y \cdot t$ avec G_p l'amplitude du gradient de phase.

Le remplissage du plan de Fourier peut-être réalisé de plusieurs façons (spirale, ligne horizontale partant du centre, ligne horizontale partant du bord, radial...).

La transformée de Fourier est une opération mathématique qui permet de passer du domaine fréquentiel qui est compréhensible par l'ordinateur, au domaine spatial (l'image) qui est compréhensible par l'œil humain. On passe d'un domaine à l'autre en utilisant la transformée de Fourier ou la transformée de Fourier inverse dépendant du sens dans lequel on souhaite réaliser la transformation. Pour passer du domaine spatiale au domaine fréquentiel on utilise l'équation (eq. 1.5), et pour passer du domaine fréquentiel au domaine spatial on utilise la transformée de Fourier inverse (eq. 1.6)

$$TF[f(x, y)] = F(v_x, v_y) = \iint_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-i2\pi(v_x x + v_y y)} dx dy \quad (1.5)$$

$$TF^{-1}[F(v_x, v_y)] = f(x, y) = \iint_{-\infty}^{\infty} F(v_x, v_y) e^{i2\pi(v_x x + v_y y)} dv_x dv_y \quad (1.6)$$

Avec $f(x, y)$ fonction continue, x et y les coordonnées spatiales et v_x et v_y les coordonnées spectrales.

Le centre du plan de Fourier correspond aux basses fréquences de l'image, soit les informations « globales » de l'image, elles représentent son contraste. A l'inverse, la périphérie du plan de Fourier est composée des hautes fréquences, qui correspondent aux détails contenus dans l'image.

1.5. Séquences de base

Il existe de nombreuses séquences d'imagerie qui ont été développées pour couvrir un très large champ d'application de l'IRM. Il en existe plus d'une centaine, nous ne présenterons donc dans cette partie que les deux méthodes principales, la séquence d'écho de spin qui est caractérisée par la

présence d'une impulsion RF de 180°, et la séquence d'écho de gradient. Elles sont la base des autres séquences. Certaines séquences sont hybrides et mélangent écho de spin et écho de gradient.

1.5.1. La séquence d'écho de spin

La séquence d'écho de spin est historiquement la première séquence développée. Par l'application d'une impulsion radiofréquence de 180° au temps TE/2, elle permet de refocaliser les déphasages des spins dus aux hétérogénéités de champ constantes et ainsi obtenir un signal sans inhomogénéités pondéré en T2 (et non en T2*). (Figure 4)

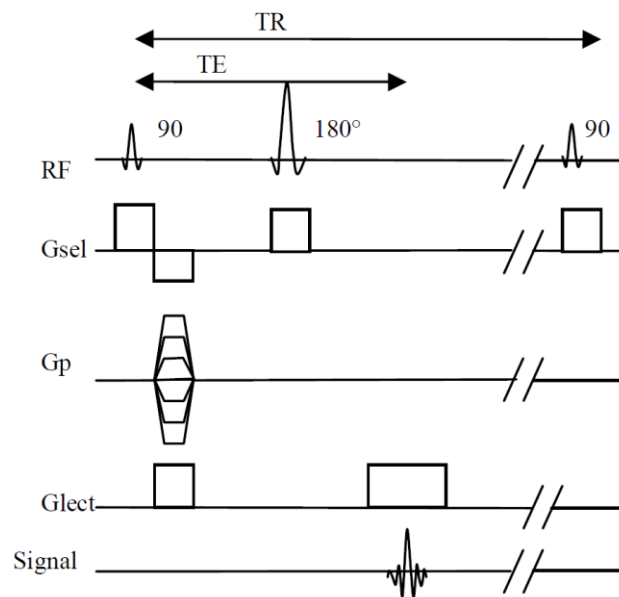


Figure 4 : Séquence d'écho de spin

La séquence commence par basculer l'ensemble des spins de la tranche sélectionnée par l'application de l'impulsion radiofréquence de 90° simultanément avec le gradient de sélection de coupe. On applique ensuite les gradients de phase et de fréquence pour coder spatialement l'ensemble des spins de la coupe. Les spins, sous l'effet des inhomogénéités de champ vont alors se déphaser jusqu'au temps TE/2 ou une nouvelle impulsion de 180° est appliquée. Cette impulsion va permettre d'inverser les phases de l'ensemble des spins dans le plan transverse. Grâce à cette impulsion les spins vont compenser leur déphasage et ainsi se refocaliser partiellement au temps TE. En s'affranchissant des inhomogénéités de champs par l'intermédiaire de cet impulsion de 180°, on acquiert un signal en pondération T2 et non T2*. Au temps TE on a donc un signal d'amplitude :

$$S(t) = M_{xy} \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (1.7)$$

Et la durée d'acquisition T_{acq} dépend du temps de répétition (TR), du nombre de ligne à acquérir (N_y) et du nombre d'excitations réalisées lors de l'acquisition (N_{ex}) :

$$TA = TR \cdot N_y \cdot N_{ex} \quad (1.8)$$

Les séquences d'écho de spins permettent d'obtenir des images peu sensibles aux artéfacts.

1.5.2. La séquence d'écho de gradient

Contrairement à la séquence d'écho de spin, la séquence d'écho de gradient ne dispose pas d'impulsion de 180° , et la première impulsion radiofréquence est en général inférieure à 90° (Figure 5). Cet angle de bascule inférieur à 90° va permettre de diminuer la portion d'aimantation basculée permettant ainsi un retour à l'équilibre plus rapide, et donc un temps de répétition plus court. De fait le principal intérêt de la séquence d'écho de gradient est qu'elle permet l'acquisition d'image plus rapidement que la séquence d'écho de spins. L'absence de pulse de 180° de rephasage des spins rend la séquence sensible aux inhomogénéités du champ, on obtient ainsi des images pondérées en T_2^* . On obtient l'écho de gradient en appliquant un gradient de lecture bipolaire dans la direction du codage en fréquence. Le premier lobe va accélérer le déphasage de l'aimantation transversale et le second, inversé cette fois, va rephaser partiellement les spins, et permettre une remontée sur courbe de T_2^* .

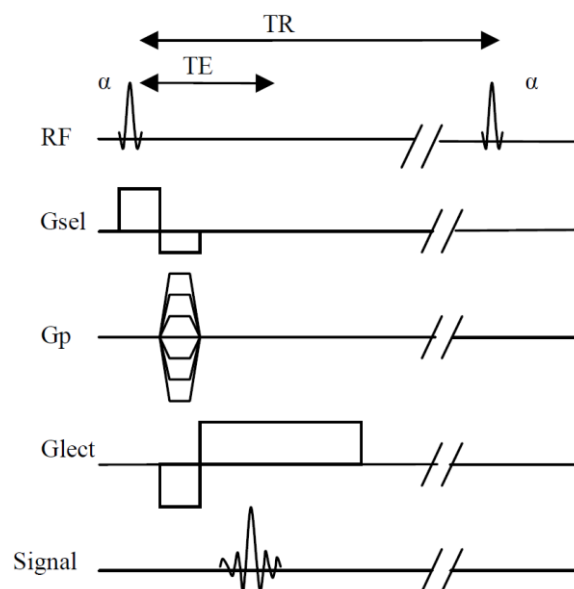


Figure 5 : Séquence d'écho de gradient

Chapitre 2. Neuroimagerie du fer

Le cerveau contient naturellement plusieurs métaux essentiels (Williams 2003; Burdette and Lippard 2003) qui jouent un rôle important dans la physiologie et la physiopathologie, il est donc intéressant de pouvoir quantifier ces métaux in-vivo. L'IRM est un outil qui pourrait être utile dans ce but. Parmi ces métaux, le sodium, le potassium, le calcium le magnésium et le zinc ne sont pas magnétiques et n'influencent donc pas le signal de résonance magnétique. Le fer, le manganèse et les ions de cuivres sont magnétiques mais uniquement le fer est présent en quantité suffisante pour avoir une influence sur le signal de résonance magnétique. Les dépôts de fer dans le cerveau font l'objet depuis fort longtemps d'un grand intérêt notamment dans son implication dans le fonctionnement du cerveau, ainsi que dans les maladies neurodégénératives. En effet, lors du vieillissement différents complexes de fer vont s'accumuler dans les régions du cerveau associées aux déficits moteurs et cognitifs. Dans de nombreuses maladies neurodégénératives, comme par exemple dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou la sclérose en plaque (Luigi Zecca et al. 2004; Ward et al. 2014), des modifications du métabolisme du fer vont altérer la distribution cellulaire du fer et ainsi conduire à une accumulation anormale. Un des exemples les plus connus et le plus reconnaissables est l'« œil du tigre » dans la région du pallidum dans la maladie de Hallevorden-Spatz (Sethi et al. 1988). L'IRM a la possibilité d'identifier ces changements, offrant ainsi un biomarqueur efficace pour le diagnostic d'un grand nombre de maladies neurodégénératives.

La référence pour la quantification de la concentration du fer intracérébral provient des travaux histopathologiques de Hallgren et Sourander en 1958. Ils ont quantifié le taux de fer de façon colorimétrique dans plusieurs parties du cerveau chez 100 patients décédés de causes non-neurologiques [Tableau 2]. Ils ont pu remarquer que la concentration en fer augmentait avec l'âge, pour atteindre un seuil vers 30 ans. Cependant lors d'études plus récentes un dépôt supplémentaire de fer a été observé chez les personnes âgées (Hallgren and Sourander 1958).

Unité	Pallidum	Noyau rouge	Substance noire	Putamen	Noyau denté	Noyau caudé	Substance blanche frontale
mg Fe/g tissu humide	0,21	0,19	0,185	0,133	0,10	0,093	0,042
mM	3,8	3,4	3,3	2,4	1,8	1,7	0,75

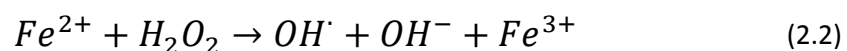
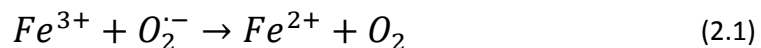
Tableau 2 Concentration de fer par région d'intérêt chez l'adulte sans maladie neurodégénérative (D'après Hallgren et Sourander 1958)

2.1. Fer non héminique cérébral

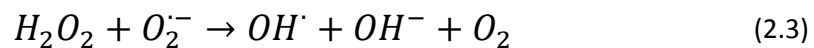
Le fer du cerveau peut-être divisé en deux catégories, le fer héminique principalement lié à l'hémoglobine ou à certaines enzymes (peroxydase), et le fer non-héminique. Le fer non-héminique se rapporte au fer qui n'est pas lié à l'hémoglobine. Le fer est le métal le plus présent au sein du corps et est nécessaire au fonctionnement de plusieurs mécanismes tels que la myélinisation ou la synthèse de neurotransmetteurs (Salvador 2010; Bohic et al. 2011). Le corps a donc mis en place un système de régulation du fer incluant un grand nombre de protéines de transport et de stockage. Des atteintes à ce système de régulation ont été mises en évidence dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, ou la maladie d'Alzheimer, mais la cause profonde de ce phénomène n'est pas encore connue (Batista-Nascimento et al. 2012).

2.1.1. Les différentes formes de fer non hémiques dans le cerveau

Le fer non-hémique peut être présent sous deux formes dans l'organisme, soit sous forme d'ions ferriques (Fe^{3+}) soit sous forme d'ions ferreux (Fe^{2+}), le premier de ces deux ions est peu réactif tandis que le deuxième, l'ion ferreux est très réactif, et est à la base de réactions d'oxydo-réductions. Le rôle du fer dans la création de stress oxydatif provient du fait qu'il peut aisément changer d'état oxydatif en donnant ou en recevant un électron. Cette capacité d'oxydo-réduction permet au fer de servir de catalyseur qui va grandement augmenter l'activité des espèces réactives de l'oxygène, et en particulier augmenter la concentration des radicaux libres hydroxyles, qui sont très réactifs (Schenk and Zimmerman 2004). Les réactions se produisant dans les tissus sont complexes et peu connues, mais elles peuvent être résumées par un processus en deux étapes connues sous le nom de réaction de Haber-Weiss :



Ces deux réactions peuvent être résumées selon :



L'ion ferrique retourne donc à son état initial à la fin de la réaction et peut donc continuer à réagir avec son environnement. Cependant $O_2^{\cdot-}$ qui est un radical relativement peu réactif, a finalement été remplacé par OH^{\cdot} qui lui, est un radical hydroxyle hautement réactif et toxique pour l'organisme et cause des dommages cellulaires. Selon certaines hypothèses, le fer pourrait jouer un rôle majeur dans la mort cellulaire dans la maladie d'Alzheimer et certaines autres maladies neurodégénératives par l'intermédiaire du stress oxydatif causé par la production de radicaux libres (Fahn and Cohen 1992; Jomova et al. 2010).

2.1.1.1. Ferritine

La majorité du fer non-héminique intracérébral est présent sous forme d'une protéine de stockage appelé ferritine. Les premières études de Hallgren et Sourander en 1958 faisaient état d'une proportion de 30% de ferritine par rapport au total de fer présent, mais de plus récentes études (Bizzi et al. 1990; Morris et al. 1992) démontrent que jusqu'à 90% du fer présent dans le cerveau se trouverait sous forme de ferritine. La ferritine est composée d'un cœur minéral de 8nm de diamètre qui est généralement un unique nanocristal avec une structure ressemblant à celle de la ferrihydrite. La composition précise du noyau n'est pas connue avec précision mais elle est souvent approximée par : $5Fe_2O_3 \cdot 9(H_2O)$ ou $Fe_5HO_8 \cdot 4(H_2O)$, mais le cristal peut aussi contenir des hématites ou magnétites (Chasteen and Harrison 1999; Quintana, Cowley, and Marhic 2004). Ce cœur, qui peut être composé de jusqu'à 4500 atomes de fer est entouré par une enveloppe de protéines de 12nm de diamètre (Collingwood and Dobson 2007) (Figure 6).

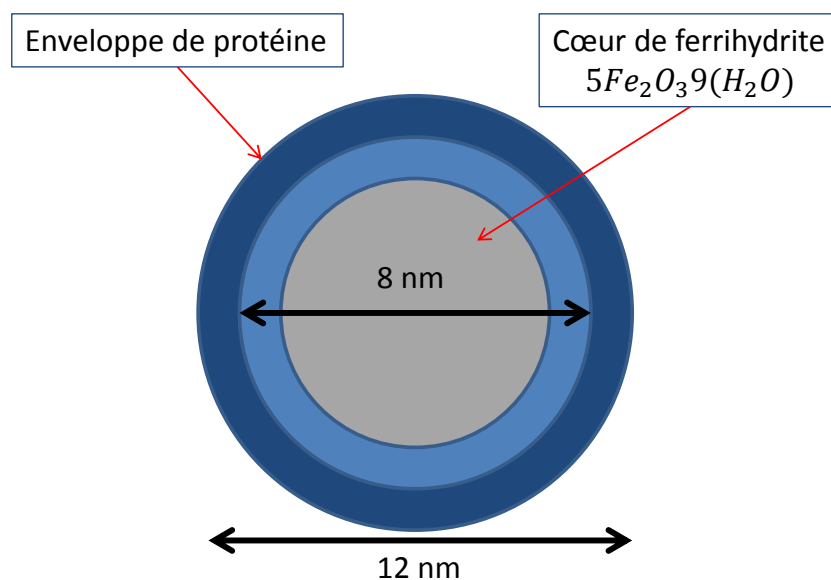


Figure 6 : Schéma de la ferritine. Le cœur minéral de 8nm peut être composé par jusqu'à 4500 atomes de fer. Il est protégé par une enveloppe de protéines de 12nm de diamètre.

La ferritine est un hétéropolymère composé de deux chaînes, la chaîne de ferritine dite « lourde » qui va permettre la transformation des ions ferreux en ions ferriques, tandis que la seconde chaîne dite « légère », ne prend pas part à la transformation des ions ferreux, mais joue un rôle important dans la nucléation du cœur de fer à l'intérieur de la protéine (Ward et al. 2014).

2.1.1.2. Hémosidérine

Un autre complexe protéine-fer, qui contient aussi une grande partie du fer intracérébral est l'hémosidérine. L'hémosidérine est souvent associée aux pathologies pour lesquelles il existe un dépôt excessif de fer et est généralement décrit comme étant une forme intracellulaire agglomérée et dégradée de la ferritine qui pourrait avoir été endommagée par les lysosomes. Le fer contenu en son cœur pourrait être relâché plus facilement que celui de la ferritine. Certaines hypothèses suggèrent que la majorité du fer dans les cerveaux de sujets sains, ainsi que dans les sujets atteints de maladies neurodégénératives seraient sous la forme d'agrégats d'hémosidérine plutôt que sous forme de molécules de ferritine isolées (Schenck and Zimmerman 2004).

Le cerveau a un besoin continu de fer comme composant du transport mitochondrial d'électrons ou comme site actif de plusieurs enzymes cruciales comme la tyrosine hydroxylase, ou pour la formation de myéline (Connor et al. 1995). Cependant, il semblerait que le stock en fer du cerveau soit très supérieur à ce qui serait nécessaire pour maintenir ces fonctions (Youdim 1988). Il a été reporté que le fer pouvait provenir aussi bien de l'hémosidérine que de la ferritine, ouvrant ainsi la possibilité à l'hémosidérine de participer directement à des processus qui sont encore peu connus (Iancu 1992).

2.1.1.3. Transferrine

La transferrine est une protéine de transport du fer. Elle va lier deux atomes ferriques ensemble puis les transporter par le sérum, le système lymphatique, et le liquide cérébro-spinal, et va les délivrer aux cellules. Il a été démontré que la concentration de cette protéine était diminuée dans la maladie d'Alzheimer, à la différence d'une augmentation de la ferritine et du fer dans certaines régions (Connor et al. 1992).

2.1.1.4. Oxydes de fer magnétiques

La magnétite a été associée aux régions du cerveau qui présentent un haut taux de fer, comme par exemple l'hippocampe (Schultheiss-Grassi, Wessiken, and Dobson 1999), et fait donc l'objet d'étude pour évaluer son rôle dans les maladies neurodégénératives. Elle a une structure ferromagnétique et sa formule chimique est Fe_3O_4 . Il semblerait que la concentration en magnétite augmente avec l'âge, mais uniquement pour une population masculine (Dobson 2002) ce qui semble intéressant sachant que certaines maladies neurodégénératives présentent une prévalence plus importante chez les hommes que chez les femmes, comme par exemple la maladie d'Alzheimer pour qui la maladie se développe à un âge moins avancé que chez les femmes.

2.1.1.5. Neuromélanine

Le pigment de neuromélanine est capable d'accumuler différents métaux, et principalement le fer. La neuromélanine semble être le système le plus efficace pour piéger le fer, ce qui résulte en une immobilisation du fer dans les neurones pour une longue durée. Les neurones « pigmentés » de la substance noire et du locus coeruleus ont le plus haut taux de neuromélanine dans le cerveau. Le fer dans la neuromélanine est sous forme de fer Fe^{3+} et représente 10 à 20% du fer de la substance noire (L. Zecca et al. 2001). Il a été démontré que la neuromélanine avait des propriétés équivalentes à celle de la ferritine (Gerlach et al. 1995).

2.1.2. Concentration de métaux en fonction de l'âge

De nombreuses études ont analysé l'évolution de la concentration en fer du cerveau lors du vieillissement chez des sujets sains (Péran et al. 2009; Cherubini et al. 2009). L'étude de Hallgren et Sourander en 1958, a exploré de façon histopathologique la concentration du fer dans le cerveau de 81 patients décédés de causes non neurologiques. Ils ont étudiés en particulier plusieurs régions d'intérêts comme la substance blanche frontale, le pallidum, le cortex cérébelleux, le cortex préfrontal, le cortex temporal, le cortex sensoriel, le cortex pariétal, le cortex moteur, le noyau caudé, et le putamen [Tableau 3](Hallgren and Sourander 1958). Suite à ces études ils ont pu déduire des équations empiriques permettant de déterminer la concentration en fer dans ces régions en fonction de l'âge. Cette concentration semble évoluer de façon linéaire jusqu'à atteindre un plateau vers l'âge de 30 ans, avant d'augmenter de nouveau à un âge avancé. Cette augmentation du dépôt de fer

intracérébral peut être due à plusieurs facteurs, comme une augmentation de la perméabilité de la barrière sang/cerveau, d'une inflammation, d'une redistribution du fer au sein du cerveau, ou des modifications dans la métabolisation du fer. Une concentration anormale de fer va augmenter la production de radicaux libres de l'eau hautement réactifs, les radicaux hydroxyles, qui vont induire des dommages par apoptose, et donc conduire à une perte neuronale. La concentration en fer ne va augmenter avec le vieillissement que dans certaines régions préférentielles.

Région anatomique	Nombres d'échantillons	[Fe] en µg/g de masse	Ecart-type en µg/g
Pallidum	55	213	34.9
Noyau Rouge	44	194.8	68.6
Substance Noire	52	184.6	65.2
Putamen	56	133.2	34.3
Noyau Denté	45	103.5	48.6
Noyau Caudé	58	92.8	21.4
Thalamus	52	47.6	11.6
Cortex Cérébelleux	53	33.5	8.7
Cortex Moteur	46	50.3	8.8
Cortex Occipital	38	45.5	6.7
Cortex Sensoriel	45	43.2	5.8
Cortex Pariétal	37	38.1	6.7
Cortex Temporal	47	31.3	5.7
Cortex Préfrontal	58	29.2	4.1
Substance Blanche Frontale	59	42.4	8.8
Médulla Oblongata	41	14.0	11.6
Méninges	10	10.2	2.9

Tableau 3 Concentration en fer par région d'intérêt, d'après Hallgren et Sourander 1958.

L'évolution de la concentration en fer ainsi que l'hétérogénéité de ces dépôts avec l'âge ont été confirmés par IRM (Aquino et al. 2009; Cherubini et al. 2009; Bilgic et al. 2012). Il a aussi été démontré que la concentration en fer était plus importante chez les hommes que chez les femmes dans certaines régions de la substance blanche et de la substance grise, ce qui est intéressant compte tenu du fait que la maladie d'Alzheimer se développe en général de manière plus précoce chez les sujets masculins (George Bartzokis et al. 2007; George Bartzokis et al. 2011). Ils ont aussi pu montrer une augmentation linéaire de la concentration du fer avec l'âge dans l'hippocampe, le putamen, le noyau caudé et le pallidum, mais ont cependant trouvé une diminution du fer dans la substance blanche frontale.

Des études détaillées ont été effectuées sur les effets de l'âge sur l'accumulation de fer, de ferritine ou de neuromélanine dans le locus coeruleus et la substance noire (L. Zecca et al. 2001). Elles ont montré que le taux de fer évoluait différemment entre ces deux structures. En effet la concentration de fer au sein du locus coeruleus reste stable lors du vieillissement, et est plus faible que dans la substance noire. Cependant au sein de cette dernière, le taux de fer augmente de façon linéaire au cours de la vie. La ferritine évolue elle aussi de la même façon au sein de ces deux structures, évoquant la possibilité que le fer puisse participer de façon plus importante à la neurodégénérescence au sein de la substance noire qu'au sein du locus coeruleus. La concentration de neuromélanine quant à elle augmente avec l'âge dans ces deux structures. Il est important d'étudier le rôle du fer dans la neurodégénérescence au sein de ces deux structures car elles sont fortement impliquées dans la maladie de Parkinson. La concentration de neuromélanine augmente avec l'âge dans certaines structures, en particulier dans le putamen, le cervelet et le cortex pré-moteur, démontrant ainsi une mobilisation plus importante du fer dans ces neurones lors du vieillissement.

2.1.3. Dépôts de fer et maladies neurodégénératives

Comme énoncé précédemment, les dépôts de fer anormaux sont un facteur favorisant le stress oxydatif, et de nombreuses études ont démontré l'importance de son rôle dans plusieurs maladies neurodégénératives. En effet de très hautes concentrations de fer sont des caractéristiques majeures de certains troubles génétiques récessifs tels que l'acéruplasminémie, et la neurodégénérescence avec accumulation de fer (NBIA pour neurodégénération with brain iron accumulation). L'implication pathologique d'une augmentation de la concentration en fer a aussi été reportée à de nombreuses reprises pour des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la sclérose en plaques, la démence à corps de Lewy, neuroferritinopathy ainsi que dans d'autres maladies. Nous présentons ici le rôle du fer dans la maladie d'Alzheimer puis dans les autres maladies neurodégénératives.

2.1.3.1. Maladie d'Alzheimer et fer

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus commune de démence chez la personne âgée. Cette maladie est caractérisée par la présence de plaques séniles et d'enchevêtrements neurofibrillaires, qui sont des agrégats intracellulaires de protéine tau hyper-phosphorylées et sont connus comme étant les premiers marqueurs de la maladie d'Alzheimer (Connor et al. 1992), dans les régions corticales du cerveau (Braak, Braak, and Bohl 1993). Comme nous l'avons vu précédemment les métaux, sources de réactions d'oxydo-réductions, jouent un rôle très important dans l'apparition de stress oxydatif. Il existe une très forte relation entre les dépôts de fer et la maladie d'Alzheimer. De nombreuses études *post-mortem* ont en effet montré une augmentation de la concentration en fer chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et notamment au sein des hippocampes, des lobes corticaux ou des ganglions de la base, en comparaison avec des sujets sains (Connor et al. 1992; Dedman et al. 1992; Loeffler et al. 1995; Cornett, Markesbery, and Ehmann 1998). Il y a de plus en plus d'études démontrant que le stress oxydatif est un des événements apparaissant le plus tôt dans la maladie d'Alzheimer, ainsi les dépôts anormaux de fer pourrait être un des précurseurs de cette maladie. Cette augmentation de la concentration en fer au sein de certaines structures du cerveau dans la maladie d'Alzheimer serait probablement causée par un dérèglement du système de régulation du fer. En effet plusieurs études ont montré la perturbation de l'expression de certaines protéines liées à la régulation de ce fer dans cette maladie. Il a été démontré que les sites d'une augmentation anormale de la concentration en ferritine étaient colocalisés avec les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires. La concentration de transferrine est quant à elle anormalement élevée dans le cortex frontal (Loeffler et al. 1995).

Bien que des études *post-mortem* démontrent une corrélation entre augmentation de la concentration en fer et augmentation de la concentration en ferritine dans certaines régions du cerveau (Dedman et al. 1992; Connor et al. 1992), d'autres études *in-vivo* montrent que l'augmentation globale en fer n'est pas corrélée à une augmentation de la concentration en ferritine (G Bartzokis et al. 2000). Cependant d'autres études ont trouvé des corrélations avec la concentration d'autres forme de fer, notamment de magnétite dans le gyrus temporal supérieur (Hautot et al. 2003; Pankhurst et al. 2008). Toutes les formes de fer peuvent donc avoir un rôle important dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. De plus le fer n'est pas le seul métal dont un lien avec la maladie d'Alzheimer a été démontré. En effet les métaux tels que le zinc (Zn^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}), et l'aluminium (Al^{3+}), sont aussi liés au phénomène de neurodégénérescence (Rodella et al. 2008; Thinnes 2010; Savelieff et al. 2013; Watt, Villemagne, and Barnham 2013).

Il semblerait que certains facteurs génétiques puissent augmenter la susceptibilité aux dépôts de fer anormaux lors du vieillissement (van Rensburg et al. 1993; Namekata et al. 1997; Van Landeghem et al. 1998; Sampietro et al. 2001; Pulliam et al. 2003; Blázquez et al. 2007; Bertram and Tanzi 2008; Schjeide et al. 2009; Kauwe et al. 2010; George Bartzokis et al. 2011). Mais cette hypothèse fait encore l'objet de nombreux débats à l'heure actuelle (Hollingworth et al. 2011; Naj et al. 2014).

Les dépôts de fer dans la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet de nombreuses études IRM. La majorité de ces études se sont concentrées sur les structures sous-corticales. Une étude récente conduite par Moon et son équipe sur le pulvinar de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, a montré que les valeurs de T2* au sein de ce noyau étaient significativement plus faibles chez les patients que chez les sujets contrôles. Cette baisse du taux de relaxation serait associée avec une augmentation de la concentration en fer (Moon et al. 2012). La sensibilité au fer augmentant linéairement avec la puissance du champ utilisé (Luccichenti et al. 2010), De Reuck et collègues ont pu montrer en 2014 une augmentation significative des valeurs de T2* au sein du noyau caudé avec un aimant de 7 T (De Reuck et al. 2014). En 2009, Zhu et collègues ont utilisé de l'imagerie de phase à 1,5 T et ont démontré que les patients Alzheimer présentaient un taux de fer significativement plus élevé dans le noyau dentelé, le noyau caudé, le putamen, le cortex pariétal, et l'hippocampe de manière bilatérale (Zhu et al. 2009). En utilisant aussi l'imagerie de phase mais cette fois à 3T, d'autres études ont observé des concentrations en fer accrues au sein du putamen, du noyau caudé, de l'amygdale et du pallidum (Acosta-Cabronero et al. 2013; D. Wang et al. 2014). Enfin, une étude conduite avec un IRM de 14 Tesla sur des tissus hippocampiques de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a conclu que la variance dans la distribution des valeurs de R2* au sein de l'hippocampe est significativement différente entre patients et sujets sains (Antharam et al. 2012). Une conclusion intéressante de cette étude post-mortem, est que l'augmentation du dépôt de fer intracérébral semblerait apparaître avant les premiers signes d'atrophie.

Très peu d'études se sont intéressées aux dépôts de fer au sein du cortex. Cependant récemment, des études utilisant des acquisitions pondérées en T2* haute résolution à très haut champ ont été utilisées pour évaluer ces dépôts (Nakada et al. 2008; van Rooden et al. 2014; van Rooden et al. 2015). En 2015 Van Rooden et son équipe ont pu observer en utilisant les images de phase, que les sujets présentant une maladie d'Alzheimer précoce, présentaient des accumulations de fer très localisées au sein du cortex, probablement causées par les dépôts amyloïdes, comparativement aux sujets Alzheimer normaux.

2.1.3.2. Le fer dans les autres maladies neurodégénératives

De nombreuses autres maladies neurodégénératives présentent aussi une augmentation de la concentration en fer au sein de certaines régions sous-corticales. Par exemple dans la maladie de Parkinson il a été observé par l'utilisation de différentes techniques IRM, une élévation des dépôts en fer dans la substance noire et dans le putamen principalement (Wallis et al. 2008; Brar et al. 2009; Péran et al. 2010; Nestratil et al. 2010; Rossi et al. 2013). De manière similaire, des dépôts en fer ont été trouvés au sein de plusieurs structures sous-corticales dans la Sclérose en Plaque (Modica et al. 2015), ainsi que pour les maladies de Wilson (Skowrońska et al. 2013), Hallevorden-Spatz (Sethi et al. 1988; Szumowski et al. 2010), et Huntington (Sánchez-Castañeda et al. 2015).

2.1.4. Mesure des dépôts de métaux par IRM

La mesure de la concentration en fer semble donc très importante pour la compréhension des différents mécanismes se produisant lors du vieillissement, ainsi que pour le diagnostic précoce des nombreuses maladies neurodégénératives qui induisent une augmentation de la concentration en fer. De nombreuses méthodes sensibles à la présence de fer ont déjà été mises au point en IRM, notamment les méthodes basées sur l'augmentation du taux de relaxation en fonction de la puissance du champ magnétique (Field Dependent Relaxation Rate Increase, FDRI), la relaxométrie du signal IRM, l'imagerie de phase et de susceptibilité, et d'autres moins utilisées comme la relaxation dans le référentiel tournant.

2.1.4.1. Field Dependent Relaxation Rate Increase (FDRI)

La technique de FDRI, permet de déterminer le degré de dépendance des valeurs de R_2 au champ magnétique externe. Cette technique a été mise au point par George Bartzokis en 1993 pour l'évaluation des dépôts de fer, et consiste en l'acquisition d'image de R_2 à deux puissances de champ différentes. L'une à faible champ (0,5 T dans l'étude), et l'autre à haut champ (1,5 T dans l'étude) (G. Bartzokis et al. 1993). La différence entre les deux images obtenues est ensuite réalisée pour obtenir une image dont les contributions aux valeurs de R_2 indépendantes du champ sont éliminées. George Bartzokis et son équipe ont démontré que les valeurs de FDRI obtenues au sein de plusieurs régions d'intérêt (matière blanche frontale, noyau caudé, putamen et globus pallidus) étaient fortement corrélées aux concentrations de fer publiées chez les sujets sains (Pfefferbaum et al. 2009), ainsi qu'aux valeurs de fer contenues dans un fantôme contenant différentes concentrations connues (Figure 7).

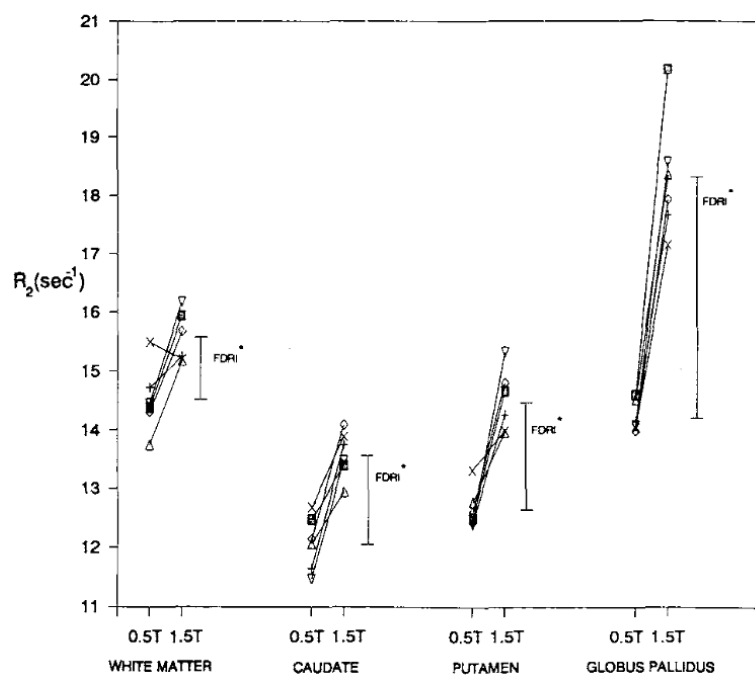


Figure 7 : FDRI définie comme la différence entre les moyennes des valeurs de R_2 obtenues par l'utilisation des deux IRMs ayant des puissances de champs différentes (0,5 T et 1,5 T).

Cette méthode a été utilisée avec succès lors d'études sur la concentration en ferritine chez des sujets Alzheimer par rapport à des sujets sains (G. Bartzokis et al. 1994; Raven et al. 2013), ou dans d'autres maladies telles que les maladies de Parkinson ou de Huntington (G. Bartzokis et al. 1999; G. Bartzokis and Tishler 2000).

Elle a été comparée à la méthode décrite précédemment, l'imagerie de susceptibilité, dans une étude menée par Pfefferbaum et al. en 2010 (Pfefferbaum et al. 2009). Ils ont démontré que les corrélations entre les valeurs obtenues par la méthode de FDRI (avec un aimant de 3 T et un de 1,5 T) et les données de fer post-mortem, étaient plus importantes que celles obtenues par méthode SWI (Imagerie de susceptibilité) (1,5 T). Bien que le temps d'acquisitions de la méthode de FDRI soit bien plus important que celle de la méthode SWI (45 minutes pour 12 minutes), elle présente une meilleure spécificité pour la détection du fer au sein de plusieurs structures riches en fer. Ils concluent que la méthode SWI est plus adaptée pour la détection de changement de concentration de fer liée à l'âge dans des sous parties de structures, mais que pour l'analyse de plusieurs structures ou de structures entières la méthode de FDRI est préférable. Cependant la méthode SWI est plus sensible lorsque la puissance du champ augmente. Ces observations sont donc à remettre en question pour des puissances de champs supérieures à 1,5 T.

Enfin cette technique nécessitant un grand temps d'acquisition ainsi que l'utilisation de deux IRM ayant des puissances de champ différentes, elle n'est pas applicable facilement en clinique.

2.1.4.2. Méthode de relaxométrie R_2 , R_2' et R_2^*

La méthode de relaxométrie qui permet de calculer le temps de relaxation, est une des méthodes de quantification du fer la plus utilisée. Cependant, le choix du paramètre T_2^* ou T_2 , est toujours matière à débat, le premier semblant plus pertinent pour les faibles concentrations de fer, mais dans le cas de fortes concentrations, le paramètre T_2^* étant fortement sensible aux inhomogénéités de champ, il semblerait que le paramètre T_2 soit plus adapté. Cependant le temps de relaxation T_2^* et donc son inverse, le taux de relaxation R_2^* , reflète la décroissance de l'aimantation transverse causée par la relaxation spin-spin couplée aux inhomogénéités locales du champ magnétique. Ce paramètre R_2^* , est donc très sensible aux dépôts de fer, ces derniers étant directement sources d'inhomogénéités locales au sein du champ magnétique. R_2' étant la différence entre R_2^* et R_2 , il n'est pas influencé par la partie de décroissance de la relaxation principalement due à la relaxation spin-spin, mais uniquement par la partie reflétant la participation des inhomogénéités à cette décroissance de l'aimantation. On pourrait donc logiquement penser que ce paramètre est plus sensible aux dépôts de fer que R_2^* . Cependant R_2' a une sensibilité très limitée due à sa faible intensité. R_2^* et R_2' à la différence du paramètre R_2 , même si plus sensibles aux dépôts de fer, sont biaisés par d'autres sources de variations du champ local qui ne sont pas forcément liées au dépôt en fer du tissu considéré.

Comme expliqué dans le premier chapitre, les valeurs de T2 et de T2* sont liées entre elles, le second est une combinaison de la relaxation T2 pure avec la relaxation causée par les inhomogénéités du champ magnétique. Ces inhomogénéités peuvent être macroscopiques (constante sur le voxel) causées par la déoxyhémoglobine dans les petites veines, les interfaces air-tissu, ou les implants métalliques, ou bien microscopiques (modifications intra-voxel) qui peuvent être dues à des agents de contrastes, ou des dépôts de fer. Les temps de relaxation T2 et T2* sont liés par l'équation suivante :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{\gamma}{2\pi} \cdot \Delta B_{inhom} \quad (2.4)$$

Avec :

- ΔB_{inhom} les inhomogénéités de champ magnétique au sein du voxel (en tesla)
- γ le rapport gyromagnétique (en $rad. s^{-1}. T^{-1}$)
- $\frac{1}{T_2^*} = R_2^*$ le taux de relaxation transverse

Pour mesurer le taux de relaxation il est nécessaire dans un premier temps d'échantillonner la décroissance du signal en imagerie pondérée T2* selon plusieurs temps d'échos (Figure 8, Figure 9). Il est important de faire la différence entre la décroissance T2* et le signal pondéré en T2*. En effet le signal pondéré en T2* est une valeur relative. Il représente l'intensité du signal à un TE particulier. Plus le TE augmente plus le signal pondéré en T2* diminue. La décroissance T2* quant à elle est une valeur absolue qui peut être utilisée comme biomarqueur pour la quantification du fer (Péran et al. 2009; Langkammer et al. 2010). Cependant même si la valeur de T2* représente une quantité physique, elle dépend fortement des inhomogénéités macroscopiques de champs, rendant les corrélations avec les caractéristiques tissulaires compliquées.

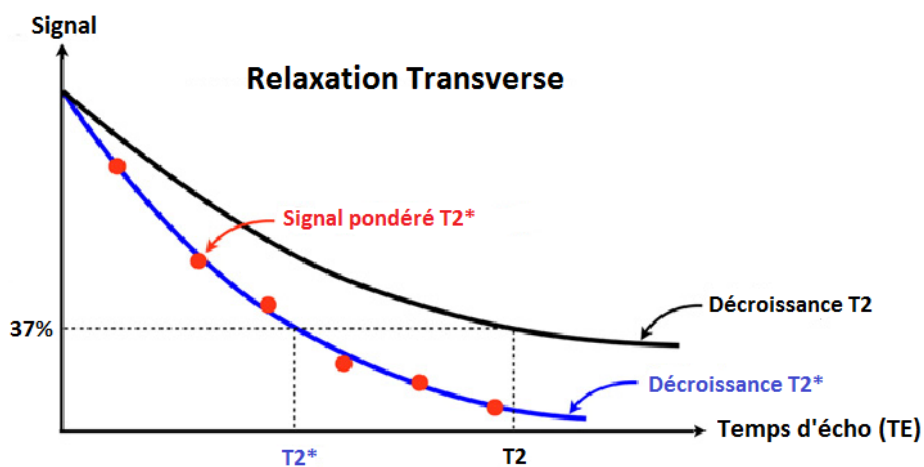


Figure 8 : Décroissance du signal en T2 et T2* en fonction du temps d'écho

Dans l'idéal il conviendrait d'échantillonner l'intégralité de la courbe de décroissance. Cependant, il est courant d'utiliser entre 4 et 8 échos dans le cas d'un ajustement mono-exponentiel. Dans le cas d'un ajustement multi-exponentiel, un plus grand nombre d'écho est nécessaire. La perte de signal au-delà d'un certain TE peut rendre l'utilisation de ces images difficile. Les différentes expériences menées au sein du laboratoire nous ont montré qu'à 3T les images au-delà de 60ms présentaient beaucoup trop d'artefacts pour pouvoir être utilisées. Cependant d'autres études font l'acquisition de TE beaucoup plus importants (115 pour Triantafyllou en 2011 (Triantafyllou, Wald, and Hoge 2011), ou 90 pour Wansapura en 1999 (Wansapura et al. 1999)). Le choix du nombre d'écho et de la plage de TE optimal à utiliser est toujours sujet à débat, et est généralement choisi par rapport à la littérature ou d'après des études pilotes. Le tableau 4 donne un exemple des choix de nombre d'échos et de plages de TE utilisés pour plusieurs études en fonction de la puissance de l'aimant pour plusieurs machines [Tableau 4].

	Constructeur	Séquence	Plage de TE (ms) (nombre d'écho)	Résolution (mm)	Largeur de bande (Hz/Pix)	Référence
1,5 T	GE	2D GRE	12-100 (8)	1,2x1,2x5	112	Gati et al. (1997)
	GE	2D GRE	7-57 (4)	0,9x0,9x2	167	Yao et al. (2009)
	Siemens	2D EPI	11-107 (9)	3x3x3	3125	Triantafyllou et al. (2011)
	Siemens	3D GRE	10-80 (8)	1x1x2	170	Rodrigue et al. (2011)
3 T	Bruker	2D GRE	5-90 (14)	1x2x3	-	Wansapura et al. (1999)
	Siemens	2D EPI	6-60 (6)	1,5x1,5x2	962	Péran et al. (2007)
	GE	2D GRE	7,5-50 (4)	0,9x0,9x2	167	Yao et al. (2009)
	Siemens	2D EPI	8-115 (9)	3x3x3	2440	Triantafyllou et al. (2011)
	Siemens	2D GRE	10-52 (8)	1,3x1,3x2	300	Wagner et al. (2012)
7 T	GE	2D GRE	9-64 (4)	0,2x0,2x0,5	42	Li et al. (2006)
	GE	2D GRE	9,6-30 (4)	0,9x0,9x1	167	Yao et al. (2009)
	Siemens	2D GRE	6-45 (12)	0,6x0,6x1,5	335	Cohen-Adad et al. (2012)
	Siemens	3D GRE	5-28 (4)	0,8x0,8x0,8	160	Deistung et al. (2013)
9,4 T	Siemens	3D GRE	6-28 (5)	0,4x0,4x2	300	Budde et al. (2011)

Tableau 4 : Exemple de paramètres utilisés pour des séquences de relaxométrie T2* selon les publications

Le choix de la résolution réside dans un compromis entre RSB temps d'acquisition et influence des artefacts. Il est de plus recommandé de choisir une résolution isotrope, une résolution anisotrope pouvant engendrer un effet de volume partiel dans la direction de coupe.

La seconde étape pour la mesure du taux de relaxation est l'ajustement des différentes valeurs de T_2^* obtenues par une loi mono-exponentielle (eq. 2.5) ou multi-exponentielle décroissante (eq. 2.6) (Du et al. 2007) :

$$S(TE) = S_0 \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) \quad (2.5)$$

$$S(TE) = A_{my} \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_{2,my}^*}\right) + A_{ma} \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_{2,ma}^*}\right) + A_{mx} \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_{2,mx}^*}\right) + A_{bl} \quad (2.6)$$

Avec :

- A_{my} , A_{ma} , A_{mx} , A_{bl} respectivement l'amplitude du signal T_2^* pour des zones de myéline, d'axons, mixte, et A_{bl} le signal résiduel.

L'ajustement est donc réalisé voxel-à-voxel pour les valeurs de T_2^* obtenues avec les différents temps d'écho utilisés.

Dans le cas de l'ajustement par une loi mono-exponentielle, plusieurs méthodes d'ajustements peuvent être utilisées. Par exemple une méthode des moindres carrés ordinaire est relativement simple à appliquer pour un temps de calcul relativement faible. Cependant cette méthode est aussi la moins précise à cause de la variation de RSB avec le temps d'écho, rendant la variance des résidus différente selon le TE. La méthode de référence est la méthode des moindres carrés non linéaires par l'algorithme de Levenberg-Marquardt. Cette méthode est la plus précise mais est aussi extrêmement lente comparée à la méthode des moindres carrés ordinaires (50 fois plus lente). Pour les régions ayant une très forte susceptibilité, la décroissance sera très rapide et le minimum sera atteint tôt conduisant à un plateau pour les temps d'échos les plus hauts. Pour pallier à ce problème il est possible d'utiliser des modèles qui vont exclure subjectivement ces points de l'ajustement.

Dans le cas où l'on considère que l'eau intra/extra cellulaire et l'eau piégée dans la myéline ont des valeurs de T_2^* différentes, il est nécessaire d'appliquer un ajustement de courbe multi-exponentiel (MacKay et al. 1994). Cependant cette méthode, bien que très intéressante pour évaluer la fraction d'eau contenue dans la myéline, et ainsi permettre de créer des cartes de myéline, présente certains désavantages. Le premier d'entre eux est la nécessité de faire l'acquisition d'un très grand nombre d'échos. Bien que peu d'études utilisent cette méthode, deux d'entre elles ont

fait le choix d'utiliser soit 64 échos (Hwang, Kim, and Du 2010), ou 19 échos (van Gelderen et al. 2012). Le second défaut de cette méthode est qu'elle requiert un niveau de bruit très faible pour être réalisable. Graham et al., ont conseillé en 1996 un niveau de bruit représentant 1% du signal, au temps d'écho le plus faible, cette recommandation pouvant s'étendre pour le T2* (Graham, Stanchev, and Bronskill 1996).

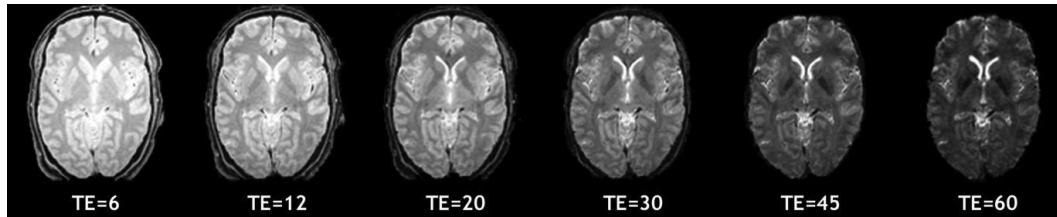


Figure 9: Exemple de perte de signal en fonction du temps d'échos

Dans cette partie nous n'avons présenté que la partie réelle du signal (l'intensité) de T2*, cependant il est aussi possible d'extraire une autre composante intéressante du signal : la phase. Cette composante ne dépend pas directement du signal T1 ou T2, la rendant utile pour des mesures quantitatives des différentes propriétés des tissus, notamment les dépôts de fer, à travers l'imagerie de susceptibilité (E. Mark Haacke et al. 2004; Shmueli et al. 2009; Yao et al. 2009; Pfefferbaum et al. 2009; E. Mark Haacke et al. 2010; E. M. Haacke et al. 2010).

2.1.4.3. Imagerie de susceptibilité et de phase

L'utilisation de l'imagerie de phase plutôt que de l'image d'intensité du signal T2* est de plus en plus exploitée pour augmenter le contraste des images obtenues principalement à haut champ magnétique (Fischl and Wald 2007; Duyn et al. 2007). Mais de manière plus intéressante, de nombreuses études ont démontré que l'imagerie de phase permet d'améliorer le contraste de manière significative dans des régions riches en fer comme le globus pallidus ou la substance noire (Bourekas et al. 1999; Ogg et al. 1999; Yao et al. 2009). De plus les images de phase présentent d'autres intérêts par rapport aux méthodes d'imagerie standards basées sur l'intensité, elles ne dépendent ni de la relaxation T1, ni de la relaxation T2, et elles sont moins affectées par l'augmentation des inhomogénéités du champ magnétique de radiofréquence à haute puissance du

champ magnétique principal. Ces avantages font de cette méthode d'imagerie un outil d'intérêt pour des mesures quantitatives des différentes propriétés des tissus.

La susceptibilité magnétique est différente pour chaque tissu ou structure. Ces différences de susceptibilité magnétique vont causer des variations dans la force du champ magnétique local et conduire à de légères différences dans la fréquence de résonance des spins excités et donc à des différences de phase au niveau des images d'écho de gradient. Ce sont ces différences qui vont créer le contraste dans les images de phase pures ou dans les images de susceptibilité, qui sont en fait une combinaison des images de phase et d'intensité pour augmenter le contraste de ces dernières (E. Mark Haacke et al. 2004).

La principale difficulté rencontrée pour l'utilisation de ces images de phase, que ce soit lors d'utilisation des images de phase pure ou pour les images de susceptibilité, est l'enroulement de la phase. En effet la phase est une fonction périodique dont les valeurs sont comprises entre $[-\pi + \pi]$, les voxels de l'images de phase ne peuvent donc prendre que des valeurs dans cet intervalle. Cependant la phase réelle peut prendre n'importe quelle valeur réelle. Il en résulte dans l'image de phase un aliasing communément appelé « wrap » pour enroulement de phase. Une image peut contenir plusieurs milliers d'enveloppes de phases individuelles. Certains de ces enroulements sont authentiques, tandis que d'autres correspondent à des artefacts causés par la présence de bruit ou sont parfois causés par l'algorithme d'extraction de phase lui-même. Un exemple d'image de phase avec aliasing et un profil d'une ligne de pixels est montré en figure 10 (Figure 10, Figure 11).

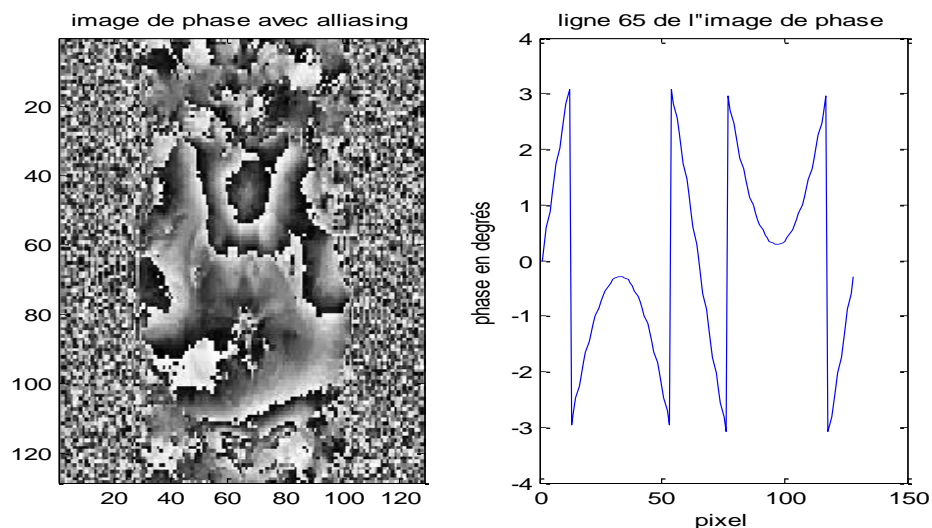


Figure 10 : Image de phase, et les valeurs de phases associées pour une ligne de l'image.

Le déroulement de cette phase (ou « unwrapping ») fait l'objet de nombreuses études à l'heure actuelle et de nombreux algorithmes ont été développés dans ce but (Jenkinson 2003; Zhou, Zaitsev, and Bao 2009; Witoszynskij et al. 2009).

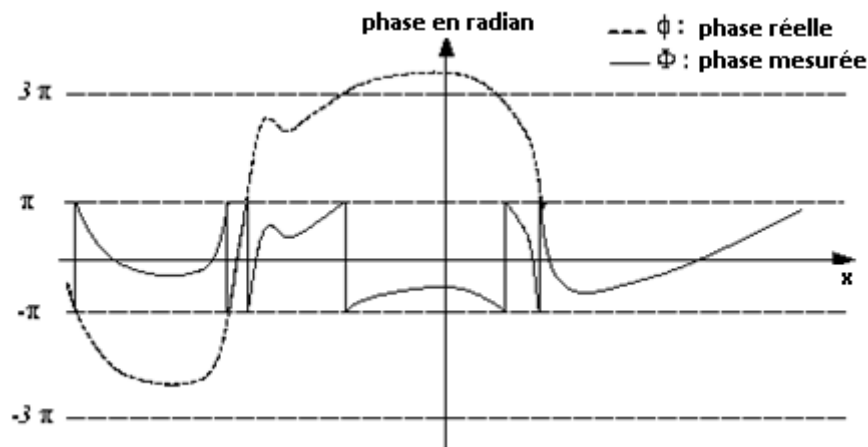


Figure 11 : Phase réelle et phase mesurée par l'IRM pour une ligne de voxels.

L'utilisation des images de phase pures pose cependant quelques problèmes. En effet, en plus d'être fortement dépendante du temps d'écho, de la puissance du champ magnétique principal elle dépend aussi de l'orientation des tissus au sein du champ magnétique, ainsi que de la géométrie des structures étudiées. De plus les changements de phase ne sont généralement pas locaux (Schafer 2008), et leur influence s'étend au-delà des limites de la zone présentant les différences de susceptibilité.

Il est plus facile de relier la composition des tissus aux images de susceptibilité magnétique dans le sens où la susceptibilité est une propriété intrinsèque du tissu et est donc directement liée à sa composition. En effet si la susceptibilité du matériau est supérieure à zéro, il est dit paramagnétique. Le paramagnétisme survient lorsque le matériau contient des atomes à électrons non appariés. Les électrons non appariés ont des moments magnétiques permanents non nuls répartis de façon aléatoire en absence de champ magnétique. Lorsque ces moments magnétiques subissent un champ magnétique externe, ils produisent un moment magnétique résultant dans le même sens que le champ externe. La susceptibilité magnétique étant inversement proportionnelle à la température, l'effet paramagnétique est plus important à basse température. Si la susceptibilité du matériau est inférieure à zéro, il est dit diamagnétique, il survient lorsque le moment magnétique résultant est dans le sens inverse du champ externe, l'effet diamagnétique est beaucoup plus faible que l'effet paramagnétique (Saini et al. 1988).

Les images de susceptibilité permettent donc d'obtenir un contraste différent ne dépendant pas de l'orientation ou de la composition des structures voisines (Figure 12). Enfin les images de

susceptibilité sont complémentaires aux images de $R2^*$, car bien que toutes deux affectées par des éléments tels que le fer (Schenck 1996), les images de $R2^*$ sont sensibles aux inhomogénéités microscopiques du champ induites par ces éléments ainsi qu'aux effets de T2, alors que la susceptibilité ne l'est pas.

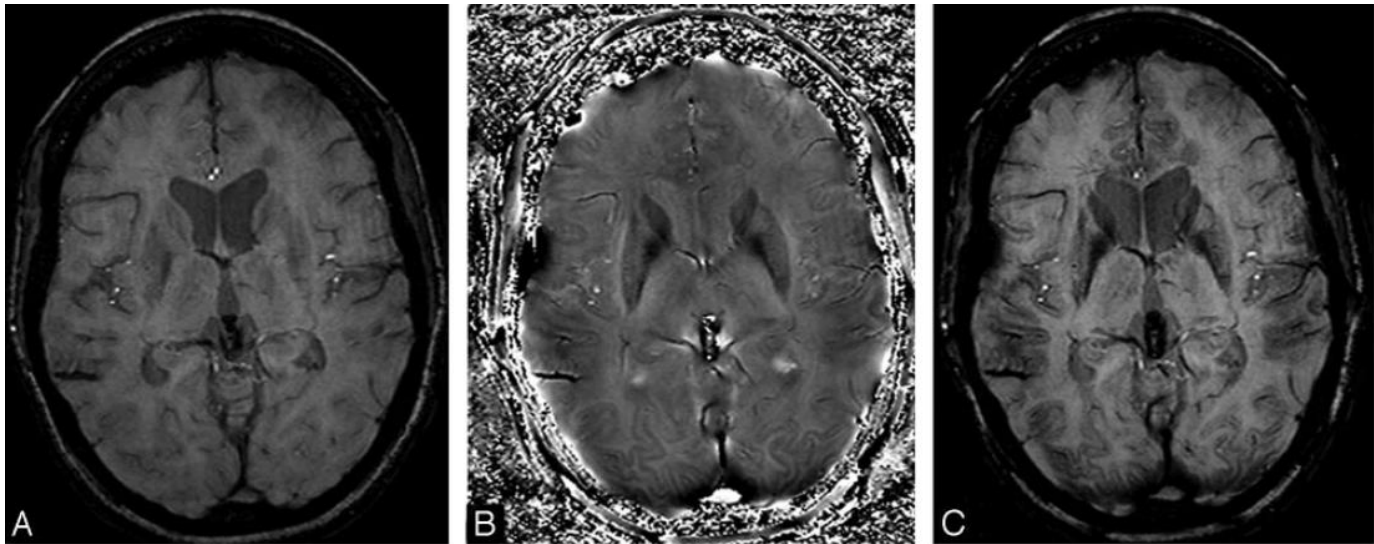


Figure 12 : En A image d'intensité originale, en B l'image de phase filtrée par un filtre passe-haut, et en C image de susceptibilité (après 4 multiplications par l'image de phase)

Cette méthode d'imagerie de susceptibilité a déjà été utilisée avec succès dans de nombreuses études sur les maladies neurodégénératives notamment les maladies de Parkinson (J. Zhang et al. 2010; Y. Wang et al. 2012), d'Alzheimer (Zhu et al. 2009) ou de Huntington (Macerollo et al. 2014).

Dans une étude de 2009 Shmueli et al. (Shmueli et al. 2009), ont démontré que le contraste obtenu avec les images de susceptibilités était plus fortement corrélé avec les valeurs de $R2^*$ que ne l'étaient les valeurs obtenues avec les images de phases, qui étaient altérées à l'extérieur des structures. De plus les valeurs de susceptibilités semblent être plus fortement corrélées aux valeurs estimées de concentration en fer de structures riches en fer, que les valeurs de $R2^*$. Cependant comme énoncé précédemment, le succès de cette méthode d'imagerie dépend principalement de la performance de l'algorithme utilisé pour le déroulement de la phase, ainsi que d'un nombre arbitraire de multiplication par le masque de phase.

2.1.4.4. Relaxation dans le référentiel tournant : T1ρ

La relaxation T1rho ($T1\rho$) correspond à la relaxation spin-réseau dans le référentiel tournant, avec rho ou ρ désignant le référentiel « tournant ». La relaxation T1rho est différente des relaxations T1 et T2 et fournit un contraste permettant d'obtenir des informations sur les tissus, complémentaires à celles obtenues par images pondérées T1 ou T2. La relaxation T1rho correspond à la décroissance de l'aimantation transverse lorsqu'une impulsion radiofréquence de « spin-locking » est appliquée dans la même direction que le vecteur d'aimantation.

Comme expliqué dans le premier chapitre, dans le plan transverse l'aimantation subit une relaxation T2, et décroît exponentiellement à cause du processus de déphasage. Cependant si l'on applique une impulsion radiofréquence alignée avec les spins et ayant la même fréquence que les spins dans le plan transverse, les spins seront considérés comme immobiles au regard de cette impulsion dans le référentiel tournant. Sous l'effet de cette impulsion les spins vont subir une relaxation qui sera allongée par rapport au temps normal de relaxation T2, appelée relaxation T1rho. Cette impulsion externe est appelée impulsion RF de « spin-lock ».

Dans ce référentiel tournant, le champ de « spin-lock » joue le rôle de champ statique B_0 dans le référentiel où l'aimantation subit la relaxation spin-réseau décrite par le T1. Comme expliqué dans le premier chapitre, la relaxation T1 reflète l'échange d'énergie entre les spins et le réseau, par des processus opérant proche de la fréquence de Larmor. Ce champ de « spin-locking » va modifier l'environnement avec lequel les spins vont pouvoir interagir. En effet en présence de ce champ, les spins vont alors pouvoir se coupler avec le réseau à des fréquences proches de la fréquence de nutation de l'impulsion de « spin-lock » qui est très faible en comparaison à la fréquence de Larmor .

$$\omega_{SL} = \gamma B_{SL} \quad (2.7)$$

$$FSL = \frac{\omega_{SL}}{2\pi} \quad (2.8)$$

Avec :

- B_{SL} l'amplitude du champ de spin-locking
- ω_{SL} la fréquence de rotation en $rad.s^{-1}$
- FSL la fréquence du champ de spin-lock en H_z

Donc le temps de relaxation T1rho va être sensible aux interactions physico-chimiques de faible fréquence entre l'eau et les macromolécules.

Les images pondérées en T1rho ont déjà été utilisées, notamment pour la détection de tumeurs cérébrales (Aronen et al. 1999; Poptani et al. 2001). Il a de plus été démontré que les images pondérées en T1rho pouvaient être une alternative au T2* pour les études d'IRM fonctionnel (BOLD) pour obtenir un meilleur contraste (Hulvershorn et al. 2005).

Il est aussi possible d'étudier cette relaxation de la même façon que pour la relaxométrie R2*. En effet si l'on échantillonne la courbe de relaxation en faisant varier le temps d'application de l'impulsion de spin-locking, puis en l'ajustant avec une équation mono-exponentielle décroissante, il est possible d'obtenir des cartes de relaxométrie pondérées en T1rho. Des études utilisant ces cartes de relaxométrie ont démontrées que les valeurs de T1rho de l'hippocampe et du lobe medio-temporal étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les sujets sains (Borthakur et al. 2008; Haris et al. 2009; Haris et al. 2011a; Haris et al. 2011b; Haris et al. 2015). Il a aussi été démontré qu'en étudiant la relaxométrie T1rho il était possible de discriminer efficacement les sujets Parkinsonien des sujets sains (Haris et al. 2011b; Michaeli et al. 2007; Nestrasil et al. 2010)(Figure 13, Figure 14). Le groupe de Harris (Haris et al. 2011a) suggère que la relaxométrie T1rho peut être utilisée comme marqueur des dépôts de fer, ou alors, comme suggéré par Nestrasil et Michaeli (Michaeli et al. 2007; Nestrasil et al. 2010), plutôt comme un marqueur de la perte neuronale, donc comme un marqueur indirect de la concentration en fer, et ils ajoutent que le T2rho quant à lui (même principe que pour le T1rho mais pour la relaxation transverse) serait un marqueur direct de la concentration en fer.

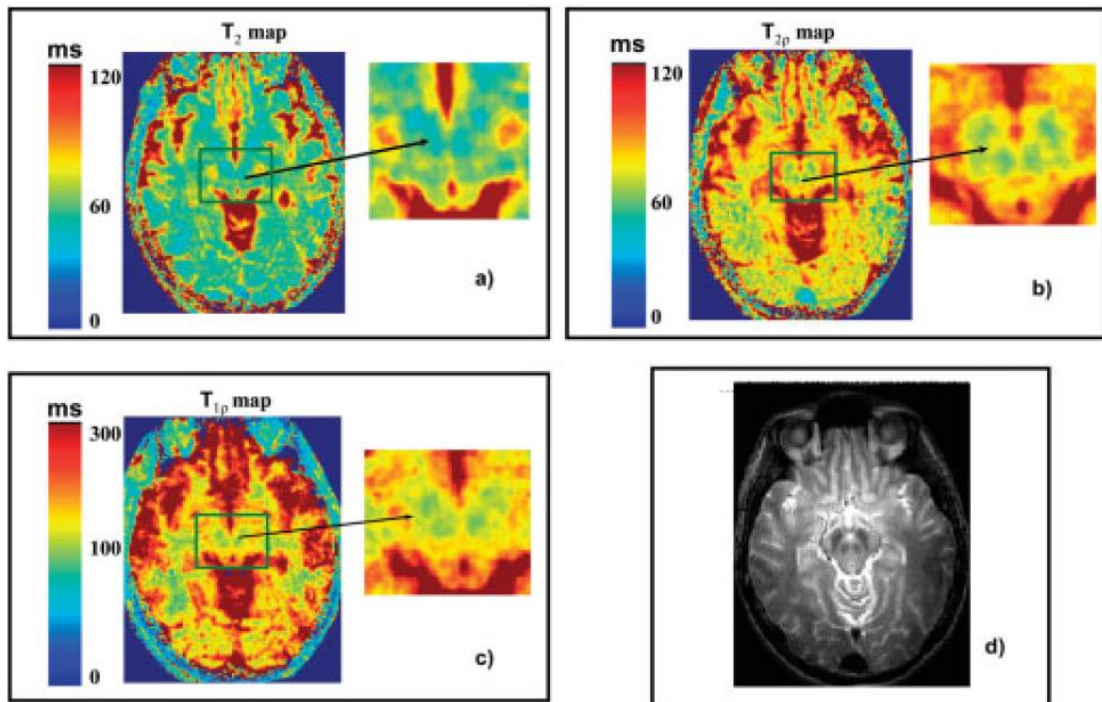


Figure 13 : Comparaison d'images T2 (a), T2rho (b) et T1rho (c) d'une coupe (d), chez des sujets contrôles. Les cartes de T1rho et T2rho démontrent une meilleure spécificité spatiale que la carte de T2.

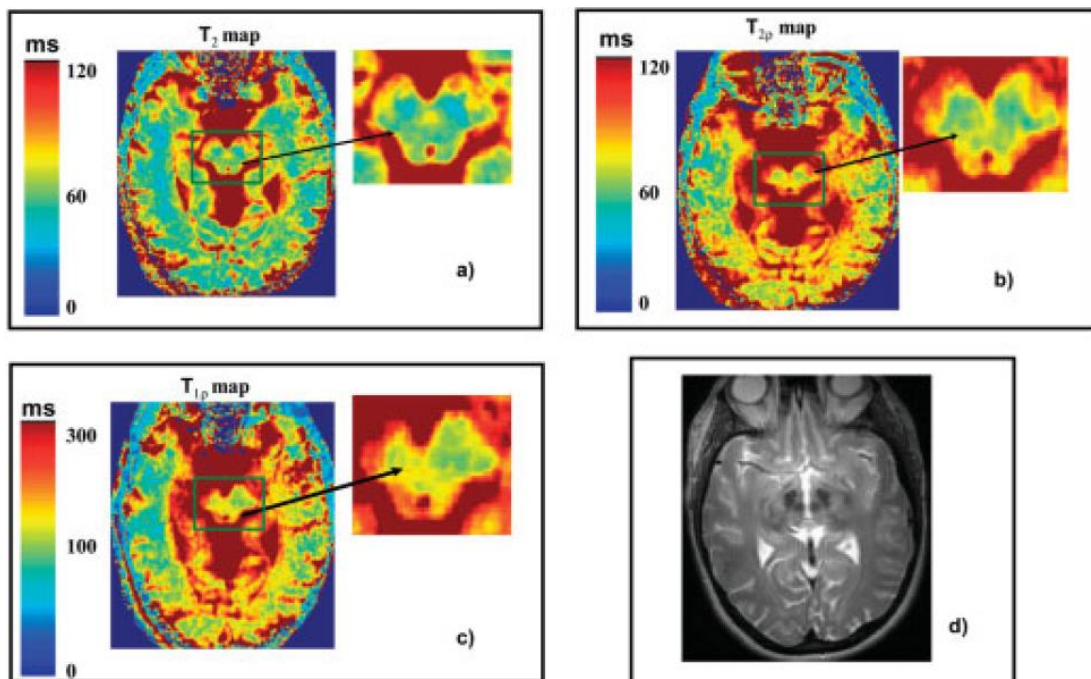


Figure 14 : Comparaison d'images T2 (a), T2rho (b) et T1rho (c) d'une coupe (d), chez des sujets Parkinsoniens. Les cartes de T1rho et T2rho démontrent une meilleure spécificité spatiale que la carte de T2 et montrent une asymétrie qui n'est pas révélée par la carte de T2.

Chapitre 3. Modifications Micro et Macrostructurales en neuroimagerie

3.1. Modifications macrostructurales

L'analyse et l'identification des changements structuraux au sein du cerveau à partir d'images de résonance magnétique sont de plus en plus utilisées pour l'étude des maladies neurologiques et psychiatriques. En effet les modifications liées aux différentes pathologies induisant une perte cellulaire et se manifestant par une perte tissulaire, ou atrophie, peuvent être détectée par IRM structurel, en faisant un outil indispensable pour les diagnostics différentiels, ou pour l'évaluation de la progression des maladies. Les techniques traditionnelles d'évaluation de l'atrophie sont l'analyse visuelle et la mesure manuelle des structures par un radiologue. Cependant l'évolution des techniques automatiques de segmentation des structures permettent maintenant de pouvoir évaluer l'atrophie sur un grand nombre de patients de façon relativement rapide, et sans segmentation subjective de l'évaluateur.

On peut séparer les techniques d'évaluations de l'atrophie en deux grandes familles, les techniques dont l'étude se fait au niveau du voxel, et les techniques basées sur les régions d'intérêts (ROI). La technique d'évaluation automatique de l'atrophie au niveau du voxel la plus populaire est la « voxel-based morphometry » (VBM) (Wright et al. 1995; Ashburner and Friston 2000). Cependant il est possible d'obtenir des informations supplémentaires et complémentaires à la simple atrophie. En effet, l'évaluation de l'atrophie ne fait que donner une information sur l'atteinte globale de la structure. De nouvelles méthodes développées récemment permettent d'obtenir des informations sur les modifications de la forme intrinsèque des structures, offrant ainsi une information locale de l'atteinte au sein de la structure étudiée.

Nous ne développerons dans cette partie que les méthodes utilisées au cours de cette thèse.

3.1.1. Modification du volume des structures au niveau du voxel

Depuis sa création en 1995 par le groupe de Wright (Wright et al. 1995), et plus encore après les modifications effectuées par Ashburner en 2000 (Ashburner and Friston 2000), la popularité de VBM n'a fait que grandir. Cette méthode présente en effet des résultats reproductibles et est relativement simple et rapide à utiliser. Elle permet à partir d'images T1, de faire des études

statistiques au niveau du voxel des différences d'anatomie entre groupes de sujets et ainsi d'évaluer la présence d'atrophie, ou d'augmentation du volume chez les patients. Cette technique a déjà été utilisée avec succès dans de nombreuses maladies neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer (Bozzali et al. 2006; G. Chételat et al. 2005; G. Karas et al. 2008; J. L. Whitwell, Josephs, et al. 2008; Waragai et al. 2009), la maladie de Parkinson (Nemmi et al. 2014), la sclérose en plaque (Prinster et al. 2006; Sepulcre et al. 2006) etc. Bien que les résultats obtenus à partir des analyses VBM soient en général difficiles à interpréter, des études comparant cette technique à des analyses visuelles ont montré que les résultats étaient comparables (Catriona D. Good et al. 2002; Davies et al. 2009).

La première étape du traitement des images de la méthode VBM est la mise en correspondance des images des différents sujets pour qu'un endroit spécifique au sein du cerveau d'un sujet corresponde au même endroit chez un autre sujet. Cette étape est appelée normalisation spatiale. Les différentes images IRM sont généralement réalignées non linéairement sur un espace stéréotaxique commun, le Montréal Neurological Institute (MNI).

Une étape appelée « modulation » permet de corriger les images ainsi normalisées des changements de volume dus au processus de normalisation. L'intensité des images est ainsi corrigée par le taux de contraction ayant été appliqué pour la normalisation, de façon à ce que la densité de substance grise soit la même qu'à l'origine (C D Good et al. 2001). Ainsi ces étapes de normalisation et de modulation permettent de corriger les positionnements des patients au sein du scanner, et les différences morphologiques des patients tout en conservant les différences de formes dues à d'éventuelles atrophies. Cependant pour améliorer le processus de normalisation il est recommandé d'utiliser un espace spécifique à l'étude, par exemple en moyennant les images IRM de tous les patients après les avoir réalignés dans le même espace (C D Good et al. 2001; Senjem et al. 2005).

La troisième étape est la segmentation. Les images sont segmentées selon les différents tissus, nous permettant d'obtenir des images de substance grise, de substance blanche, et de liquide céphalo-rachidien.

Enfin la dernière étape est le lissage spatial des images, où l'intensité de chaque voxel est remplacée par la moyenne pondérée des voxels l'entourant (Ashburner and Friston 2000; C D Good et al. 2001). Le nombre de voxels utilisés dans le processus de moyennage est déterminé par la taille du kernel gaussien utilisé et doit être ajusté en fonction de la taille des structures considérées. Cette étape permet de rendre les données plus proches d'une distribution normale, de façon à accroître la validité des tests paramétriques et réduire la variabilité inter-sujet (Ashburner and Friston 2000; Salmond et al. 2002). En réduisant la variance entre sujets, le lissage permet d'augmenter la

sensibilité aux changements. Cependant un lissage trop important peut diminuer la capacité à localiser avec précision les modifications au sein du cerveau.

Une fois ces étapes terminées, il est possible d'utiliser des tests paramétriques voxel à voxel pour obtenir des cartes statistiques montrant les voxels réfutant l'hypothèse nulle (aucune différence tissulaire entre les groupes), et ayant une significativité supérieure à une valeur p fixée par l'utilisateur. Bien que les tests paramétriques soient les plus utilisés pour ce genre d'étude, il est tout à fait possible d'utiliser des tests non-paramétrique (Ziolko et al. 2006; Rorden, Karnath, and Bonilha 2007).

Toutes ces étapes sont schématisées dans la figure 15 (Figure 15).

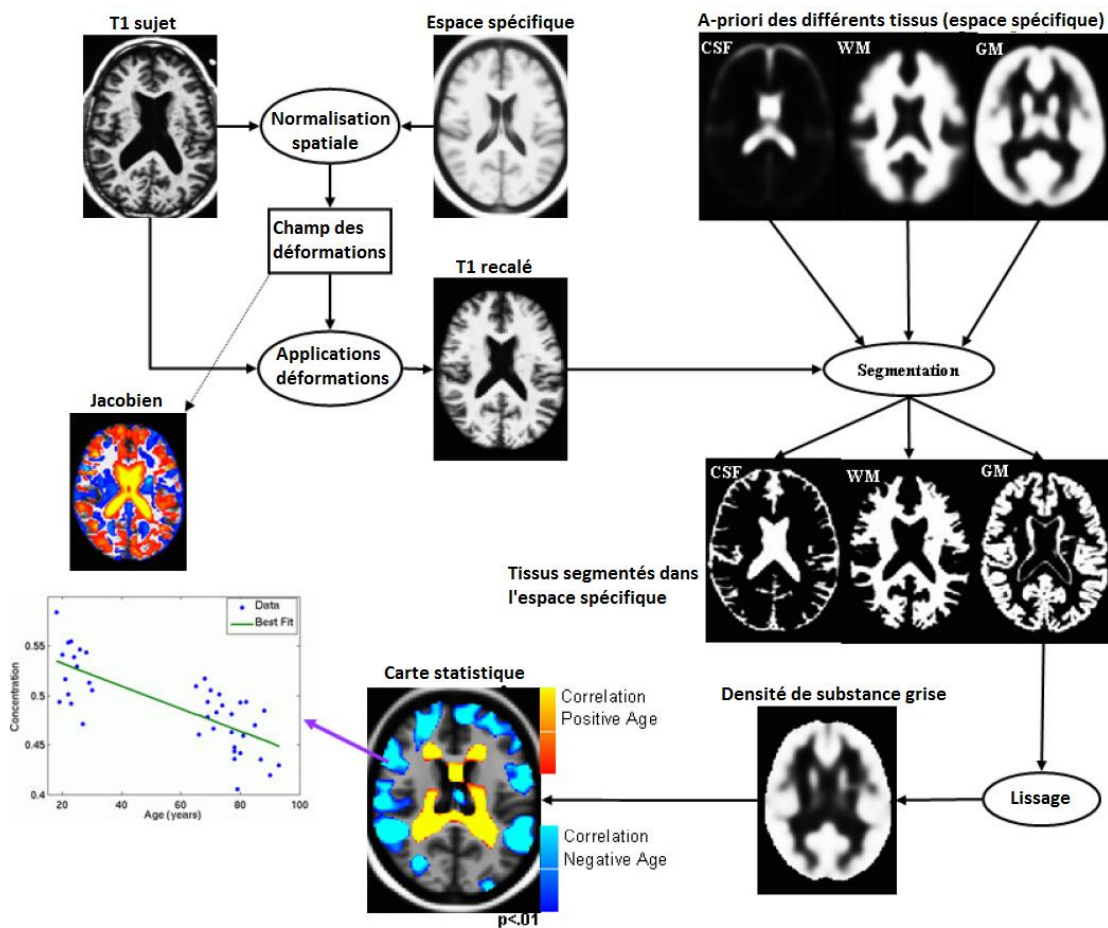


Figure 15 : Les différentes étapes du processus de VBM. D'après (Greve 2011).

Cependant l'utilisation de VBM est encore sujette à débat (Bookstein 2001; Davatzikos 2004). En effet les différentes étapes d'analyse des images peuvent introduire des erreurs au sein de

l'analyse, et ainsi en réduire la sensibilité. Il est par exemple impossible pour VBM de différencier une erreur de normalisation spatiale d'un changement de volume réel (Ashburner and Friston 2001). De plus, la précision de la segmentation dépend de la qualité de la normalisation. Enfin d'autres erreurs peuvent survenir à cause de l'effet de volume partiel entre la substance grise et le liquide céphalo-rachidien, qui est favorisé dans les cerveaux atrophiques. L'utilisation d'espaces de normalisation spécifiques à l'étude permet de réduire ce genre de problèmes. Enfin, bien que l'utilisation du lissage par l'intermédiaire d'un filtre gaussien soit nécessaire à l'application de la méthode VBM pour rendre la distribution des données normales, l'utilisation de filtres ayant une taille relativement grande peut conduire à des problèmes de localisation de différences volumétriques entre les groupes, notamment dans les régions de petites tailles.

3.1.2. Analyse de l'atrophie au niveau des ROI et modification de la forme

La méthode d'étude des modifications de forme des structures que nous allons présenter a été mise au point par Patenaude et al (Patenaude et al. 2011) en 2011, sous le nom de FIRST (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool). Cette méthode est capable de segmenter une ou plusieurs structures sous-corticales ainsi que l'hippocampe, en plus de pouvoir analyser les différences de forme de ces structures entre groupes de patients. Cela permet d'étudier les différences de formes de façon locale au sein des structures contrairement à une méthode comme VBM qui ne donne des informations qu'au niveau de la globalité de la structure. Cette méthode est basée sur les modèles actifs de forme et d'intensité.

Le modèle actif de forme (ASM pour « Active Shape Model ») est une méthode de segmentation automatique qui a été largement utilisée dans le domaine de la segmentation d'images médicales dans les dernières années (T.F. Cootes et al. 1995). Le modèle de structure, créé à partir de plusieurs sets d'apprentissage (336 dans le cas de FIRST), va essayer d'adapter sa forme à la structure de l'image. Pour ce faire, les différences d'intensités vont être évaluées le long de chaque normale en chaque point du contour du modèle. Les différences d'intensités les plus proches du modèle représentent ainsi les contours de la structure à segmenter. Ainsi le modèle va calculer itérativement la meilleure position à adapter pour minimiser la distance entre le modèle d'origine et la structure à segmenter. Ces étapes sont représentées dans la figure 16 (Figure 16).

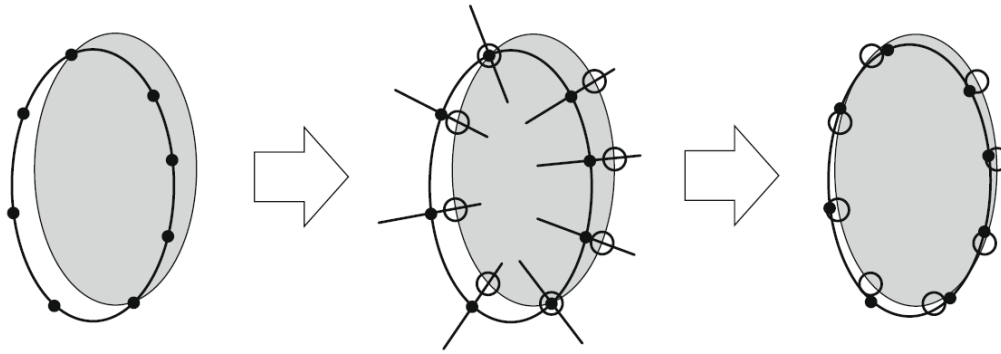


Figure 16 : Une itération de recherche par ASM : au début le modèle (contour avec les points) se situe en bas à gauche de la position à adapter. Les modèles d'apparence locaux pour chaque point sont évalués perpendiculairement à la surface du modèle. Les meilleures positions sont montrées par les cercles dans l'image centrale. Enfin les paramètres du modèle sont adaptés pour minimiser la distance entre le modèle et la cible, le rapprochant de la solution correcte. D'après T. Heimann 2009 (Heimann and Meinzer 2009).

Les modèles d'intensités sont cependant aussi très utiles pour la segmentation. Les modèles d'apparence active (AAM pour « Active Appearance Model »), introduit par Cootes et al. en 1998 (Timothy F. Cootes, Edwards, and Taylor 1998) contiennent de telles informations d'intensité. Ces AAMs, lient les modèles de forme et d'intensité entre eux avec une matrice pondérées estimées à partir des sets d'entraînements. Ainsi, contrairement à l'ASM, l'adaptation du modèle à la structure à segmenter se fait cette fois-ci en minimisant la distance entre l'intensité prédite par le modèle pour une déformation donnée, et l'intensité de l'image cible (Figure 17).

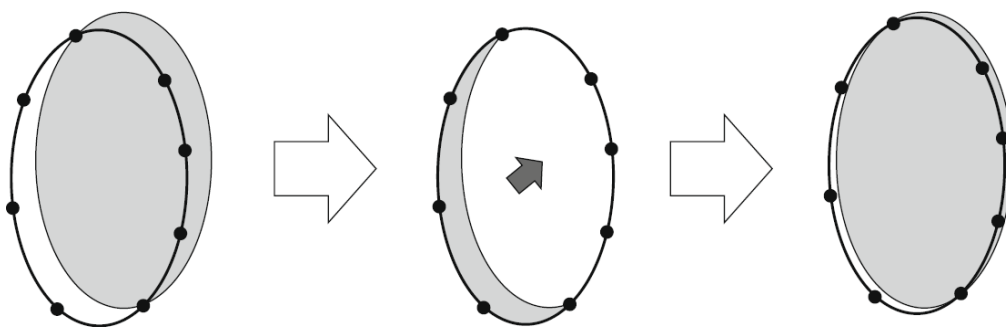


Figure 17 : Une itération d'une recherche AAM : Dans l'état initial, le modèle (contour avec les points) est situé en bas à gauche de la position à adapter (objet gris). L'intensité sous le modèle est échantillonnée et comparée au modèle d'apparence. Les résidus sont montrés dans l'image centrale et suggèrent un déplacement du modèle vers le coin haut droit. Les paramètres résultant amènent le modèle proche de la solution. D'après T. Heimann 2009 (Heimann and Meinzer 2009).

La première étape de FIRST est un recalage linéaire (12 degrés de libertés) des images effectué en deux temps. Dans un premier temps un recalage linéaire des images vers le référentiel commun est réalisé. Dans un second temps un nouveau recalage linéaire est effectué sur les images obtenues, mais en utilisant cette fois-ci un masque des structures sous-corticales pour obtenir un recalage plus robuste et précis de ces structures, ainsi que pour exclure les voxels n'appartenant pas à ces structures. Les structures sous-corticales évaluées par FIRST sont modélisées selon un maillage triangulaire dont le nombre de vertex (sommets) est différent et fixé selon la structure. Cependant ces vertex pour une structure donnée ont une topologie identique entre les sujets. Ces modèles ont été créés à partir d'un set d'apprentissage de 336 images pondérées T1 (Figure 18).

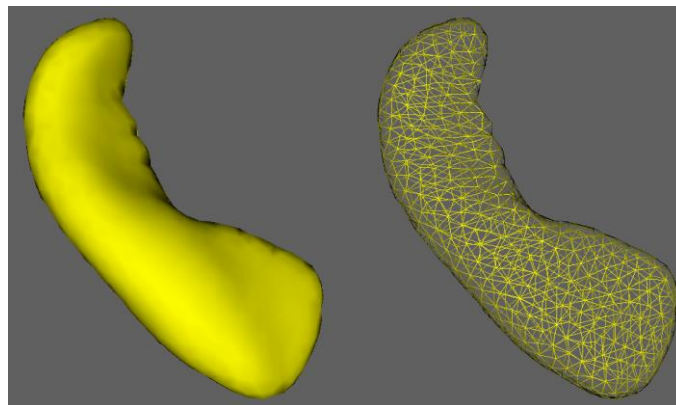


Figure 18 : Surface moyenne de l'hippocampe gauche. A gauche : Surface de l'hippocampe. A droite : Maillage triangulaire avec un nombre fixé de vertex. D'après Brian Patenaude (Patenaude 2007).

La technique des modèles d'apparence active est ensuite appliquée sur les images T1 des sujets avec pour modèles ces maillages triangulaires, permettant ainsi la segmentation de ces structures. A partir des ROIs obtenues, il est possible d'extraire le nombre de voxels de chacune des structures sous-corticales, et ainsi de comparer le volume de ces structures entre différents groupes de sujets pour évaluer la perte de volume, donc l'atrophie. Cependant il est possible d'extraire les informations de déplacement de chaque vertex par rapport au modèle moyen et ainsi étudier directement les changements de forme locaux. En effet à titre d'exemple dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'hippocampe étant atrophié, un vertex sera plus éloigné de la position moyenne que le même vertex de l'hippocampe d'un sujet sain. Ainsi il est possible de faire une analyse intergroupe des déplacements de l'ensemble des vertex par rapport à la surface moyenne. Pour ce faire un test multivarié sur les coordonnées tridimensionnelles des vertex correspondants est effectué. Chaque vertex est analysé indépendamment, avec la correction pour comparaison multiple appropriée (Figure 19).

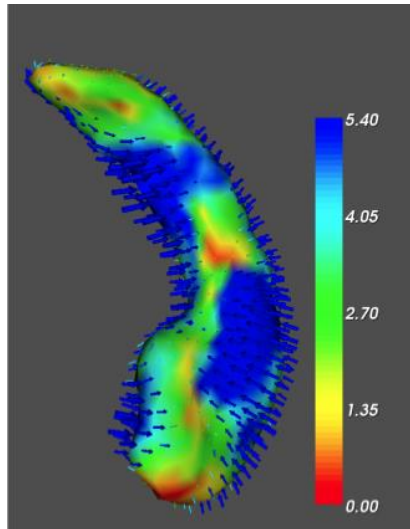


Figure 19 : Résultat de l'analyse statistique du déplacement des vertex. L'échelle représente la valeur statistique. La couleur indique une différence entre groupe, les flèches indiquent la direction du changement. D'après Brian Patenaude (Patenaude 2007).

Les techniques d'analyse de l'atrophie et de la forme sont donc des outils complémentaires pour évaluer l'atteinte au niveau macrostructural des différentes structures sous-corticales, dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Toutefois, ces analyses ne nous donnent accès qu'à des informations qui pourraient n'être que le reflet de dommages internes sous-jacent au sein des différentes structures sous-corticales. L'IRM de diffusion est un outil puissant permettant justement d'obtenir des informations sur l'intégrité microstructurale des différentes structures permettant ainsi de conclure si l'atrophie ou les changements de formes observés sont la conséquence de processus physiopathologiques existants au sein même de la structure.

3.2. Modifications microstructurales

3.2.1. Imagerie de diffusion

3.2.1.1. Le phénomène de diffusion

Le mouvement Brownien correspondant à une agitation constante des molécules d'eau, a été découvert en 1827 par le botaniste anglais Brown. En 1855 Adolph Fick établit les lois de la diffusion qui ont plus tard été démontrées théoriquement par Albert Einstein. Il associa le mouvement des molécules d'eau à une marche au hasard. Dans un milieu homogène les directions de diffusion de ces molécules sont équiprobables, alors qu'elles ne le sont pas dans un milieu non homogène, suivant ainsi des directions privilégiées. En effet la diffusion des molécules d'eau dans les milieux biologiques est très fortement liée à leur structure. Dans le cerveau, la présence de structures telles que les membranes cellulaires, les fibres et les macromolécules va réduire la distance de diffusion des molécules d'eau. Ce phénomène appelée « Diffusion restreinte », est observable lorsque le coefficient de diffusion ne dépend plus uniquement de la viscosité du milieu mais également de la géométrie du milieu environnant (Stejskal 1965; Beaulieu 2002).

Si l'on s'intéresse à la diffusion des molécules d'eau dans les différentes structures du cerveau, on peut distinguer trois types de comportement en fonction du tissu. En effet la diffusion dans le liquide cérébro-spinal peut être assimilée à la diffusion en milieu homogène de faible viscosité. Le coefficient de diffusion sera donc important ($3,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) et la diffusion sera isotrope. La substance grise et la substance blanche étant de nature plus visqueuse, le coefficient de diffusion au sein de ces tissus sera moindre (de $0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ à $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$). Cependant, pour la substance blanche, la diffusion sera très anisotrope, principalement orientée par les réseaux de fibres, au contraire de la substance grise au sein de laquelle la diffusion pourra être considérée isotrope.

Il est donc intéressant de s'intéresser à la diffusion intracérébrale des molécules d'eau, dans la mesure où celles-ci peuvent nous apporter des informations sur les différents tissus ainsi que sur la géométrie de ces tissus. Le principe de l'IRM, basé sur la mesure des protons de l'eau, en fait l'outil de référence pour l'analyse de cette diffusion.

3.2.1.2. IRM et diffusion

L'imagerie de diffusion nous permet d'évaluer les déplacements des molécules d'eau au sein de l'encéphale par le calcul du coefficient de diffusion. Ce coefficient de diffusion est porteur d'informations sur les différentes structures des tissus environnant les particules d'eau étudiées. En effet plus le milieu sera restreint plus la diffusion sera lente, et plus le milieu sera « ouvert » ou fluide, plus la diffusion des molécules d'eau sera rapide (déplacement de la molécule plus important en un temps donné). En plus de cette information de « vitesse » de diffusion, une autre indication intéressante est celle de la direction du déplacement des molécules d'eau. Il est en effet possible de déterminer certaines informations sur la structure même des tissus notamment si le milieu est majoritairement composé de fibre ou pas (substance blanche ou substance grise). L'étude de la diffusion peut de plus nous apporter des informations sur la composition, ou l'intégrité microstructurale des tissus. En effet dans une structure particulière, la diffusivité d'une molécule d'eau va être relativement restreinte par son environnement, mais dans le cas d'une atteinte microstructurale, l'environnement va changer permettant à la molécule de se déplacer plus librement et donc va augmenter sa diffusivité.

Les séquences de diffusion sont rendues sensibles en faisant varier un gradient de champ de manière linéaire sur l'ensemble du volume d'étude. La fréquence de précession des spins étant directement proportionnelle à la puissance du champ (équation de Larmor), ce gradient permet de « coder » chacun des spins par sa vitesse de précession en fonction de sa position. Si on laisse le temps aux spins de précesser pendant un temps donné, ils vont acquérir une phase différente de celle qui leur a été imposée par le gradient de codage, et vont donc créer une augmentation du déphasage sur l'ensemble du volume. Ce déphasage est compensé par l'application du second pulse de 180° . Le déphasage des protons étant restés immobiles entre l'application des deux gradients est ainsi compensé. Cependant les molécules d'eau dans les tissus sont rarement stationnaires mais plutôt en mouvement constant. Si tous les spins se déplacent de la même façon pendant cette durée, ils subiront tous le même déphasage, ainsi le vecteur d'aimantation ne sera pas diminué. Dans le cas d'un déplacement aléatoire des molécules d'eau (cas de la diffusion), on obtient une « distribution de déplacement », chaque molécule d'eau ayant un déplacement qui lui est propre, et ainsi une « distribution de phase » sur l'ensemble du volume. Cette distribution de phase va conduire à une diminution du vecteur d'aimantation et donc à une diminution du signal. En effet, plus les déplacements seront importants, plus le déphasage sera grand entraînant ainsi une perte de signal plus importante (Figure 20).

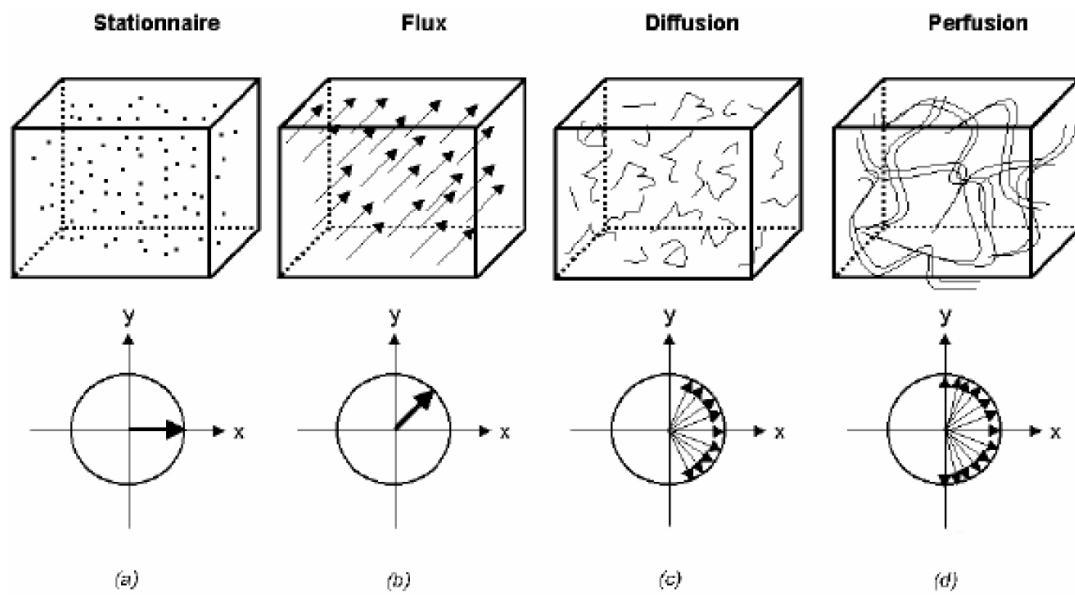


Figure 20 Effet des gradients de diffusion sur le vecteur d'aimantation : cas stationnaire (a), cas des flux (b), cas de diffusion (c), cas de perfusion (d). D'après Cassol et al., 2004 (Cassol 2004).

Les premières approches de diffusion par Carr et Purcell en 1954, utilisaient l'application d'un gradient de champ constant pendant toute la durée de l'expérimentation. Cependant en 1965 Stejskal et Tanner ont mis au point une séquence basée sur les séquences de spin-écho (compensation des déphasages par l'application d'un pulse de 180°), la séquence de spin-écho à gradient pulsé (PGSE, Figure 21) (Stejskal 1965). Les gradients de codage sont ainsi appliqués de façon bilatérale au pulse de 180° (un avant et un après). Cette séquence permet d'éviter les problèmes liés à l'augmentation de la bande passante et au choix de coupe associés à la technique n'utilisant qu'un seul gradient.

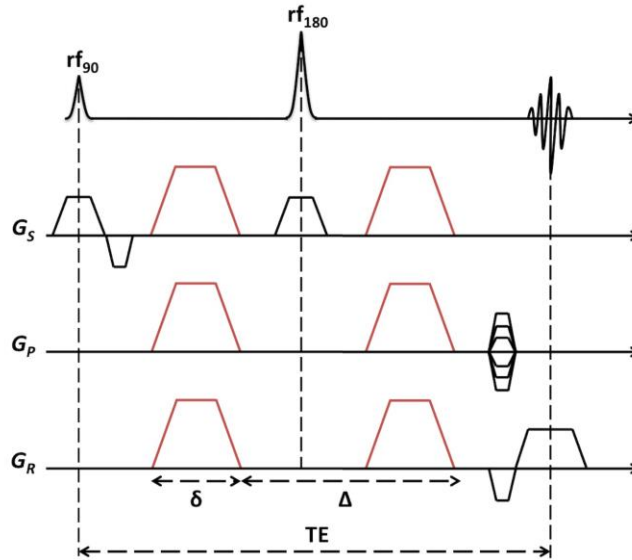


Figure 21 Séquence de spin-écho à gradient pulsé (PGSE). Après un pulse d'excitation de 90° (rf_{90}) une paire de gradients de diffusion (rouge) sont placés avant et après le pulse de compensation de déphasage (rf_{180}). G_s , G_p et G_r sont les gradients de sélection de coupe, de phase, et de lecture respectivement, TE est le temps d'écho, et δ et Δ représentent la durée des pulses et la séparation des deux pulses de diffusion.

Ces caractéristiques permettent de déterminer le coefficient de diffusion, le facteur « b ». La solution de diffusion à la séquence PGSE de Stejskal-Tanner dans le cas d'une diffusion dans un milieu anisotrope est donnée par (Stejskal 1965):

$$\frac{S(t)}{S_0} = \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \exp\left[-\int_0^t \vec{k}(t')^T D \vec{k}(t') dt'\right] \quad (3.1)$$

$$\vec{k}(t') = \gamma \int_0^{t'} \vec{G}(t') dt' \quad (3.2)$$

Avec :

- S_0 l'amplitude de l'aimantation transverse initiale après le pulse radiofréquence $\pi/2$
- D le coefficient de diffusion apparent (ADC) en mm^2/s
- γ le rapport gyromagnétique du spin du proton de l'eau (42MHz/Tesla)
- $G(t') = \{G_x(t'), G_y(t'), G_z(t')\}$, les composantes du gradient de champ magnétique de diffusion

Dans le cas d'un milieu isotrope, le signal au temps d'écho est donné par :

$$\begin{aligned} \frac{S(TE)}{S_0} &= \exp \left[-D \int_0^{TE} \vec{k}(t')^T \vec{k}(t') dt' \right] \\ &= \exp(-bD) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Avec « b » le facteur de diffusion (s/mm²), qui est défini selon (Stejskal 1965; Le Bihan et al. 1991) :

$$b = \int_0^{TE} \vec{k}(t')^T \vec{k}(t') dt' \quad (3.4)$$

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left(\int_0^t \vec{G}(t') dt' \right)^2 dt \quad (3.5)$$

Dans le cas d'une séquence écho de spin lors de laquelle les gradients de diffusion sont appliqués dans une direction, on peut calculer l'atténuation du signal au temps d'écho par la relation (Le Bihan et al. 1991) :

$$\ln \frac{S(2\tau)}{S(0)} = -\gamma^2 \cdot D \cdot G^2 [\delta^2 (\Delta - 3)] \quad (3.6)$$

Avec :

- G La force du gradient de champ appliqué (mT/m)
- δ La durée d'application des gradients de sensibilisation
- Δ La durée entre les débuts d'application des gradients de sensibilisation

L'équation (3.6) nous montre donc que le facteur de diffusion « b » dépend de trois facteurs différents :

- 1) G La puissance des gradients de champs (i.e. à quel point la phase dépend de la position du proton) ;
- 2) δ Le temps d'application des gradients
- 3) Δ L'intervalle de temps entre l'application du premier gradient et du second gradient.

Le facteur « b » est donc aussi intrinsèquement dépendant du temps accordé aux molécules d'eau pour diffuser avant application du second gradient. Plus ce temps alloué sera petit et les gradients de champ importants plus nous aurons la possibilité de mesurer de faibles diffusions. Le facteur « b » est donc une représentation numérique de la sensibilité de notre séquence de diffusion, et ainsi permet d'évaluer à quel « groupe » de molécules d'eau on va s'intéresser. Les faibles valeurs de b nous permettront d'investiguer par exemple l'eau extracellulaire, et les hautes valeurs de b nous permettront par exemple de nous intéresser au déplacement de l'eau intracellulaire. En effet à 1,5T, pour des valeurs de b comprises entre 300 et 1500 s/mm², les longueurs de diffusion correspondraient à des diffusions extracellulaires, et pour des valeurs de b supérieures à 6000 s/mm² elles correspondraient plus à ces diffusions intracellulaires. Cependant cette théorie est encore sujet à débat. En effet récemment Le Bihan et son équipe ont postulé l'hypothèse selon laquelle la variation du coefficient de diffusion serait une réflexion de la polarisation des molécules d'eau par les membranes des cellules, et donc de leur position par rapport à cette membrane. En effet il semblerait que la polarisation des molécules d'eau rendrait cette même eau plus visqueuse réduisant ainsi la mobilité des molécules (Le Bihan 2008).

Ainsi la mesure du coefficient de diffusion D est intéressante pour évaluer l'amplitude moyenne de la diffusion des protons de l'eau dans les tissus. Cependant le coefficient de diffusion apparent que nous mesurerons sera dépendant de la direction de gradient de champs utilisé. Plus les tissus seront ordonnés, plus D dépendra de cette direction. Il est donc nécessaire d'employer un modèle tridimensionnel, pour évaluer avec une meilleure précision la diffusion dans les tissus. Ce modèle est le modèle du tenseur de diffusion.

3.2.2. Le tenseur de diffusion

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) permet d'avoir une description plus précise du phénomène de diffusion. En effet ce tenseur nous permet d'estimer la diffusion des molécules d'eau dans l'ensemble des directions, en acquérant un minimum de 6 images pondérées en diffusion selon des directions non colinéaires. Avec ce tenseur de diffusion il est possible d'extraire deux indices qui vont permettre de connaître l'état microstructural de nos tissus. Le premier de ces indices est la fraction d'anisotropie, en effet la diffusion dans la substance blanche des molécules d'eau est extrêmement anisotrope, et une altération de ce réseau de fibre va entraîner une baisse de fraction d'anisotropie. Le second est la diffusivité moyenne, qui nous donne une estimation de l'état de l'intégrité microstructurale de nos tissus. En effet, plus le tissu va être altéré, plus la diffusion au sein de ce tissu va être importante, augmentant ainsi la diffusivité moyenne.

Le tenseur de diffusion permet de représenter la diffusion selon une ellipse dont l'axe principal représente la direction privilégiée de la diffusion. Mathématiquement le tenseur de diffusion (Basser, Mattiello, and LeBihan 1994a) est un tenseur du 2nd ordre positif symétrique pouvant être représenté dans l'espace vectoriel par une matrice 3x3 (eq. 3.7). Il apporte une approche systémique pour caractériser l'importance de l'anisotropie de diffusion en 3D, supposant une distribution gaussienne des déplacements.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

Le tenseur de diffusion étant symétrique et positif, il est nécessaire d'estimer 6 des coefficients, et donc de faire l'acquisition de 6 images pondérées en diffusion et une sans pondération en diffusion ($b=0$ s/mm²) (Basser and Pierpaoli 1998). L'écriture de la relation d'atténuation du signal RMN (eq. 3.6), devient (Le Bihan et al. 1991):

$$A = \frac{S_k}{S_0} = \exp(-b \cdot g_k^T \cdot D \cdot g_k) \quad (3.8)$$

Avec S_0 le signal obtenu sans gradient de diffusion, S_k le signal dans la direction k (entier de 1 à 6), D le tenseur de diffusion et $g_k = (x_k; y_k; z_k)$ la direction du vecteur gradient de diffusion normalisé.

b est une matrice dont les éléments s'écrivent (Basser, Mattiello, and LeBihan 1994b) :

$$b_{ij} = \gamma^2 \int_0^{TE} \left(\int_0^t \vec{G}_i(t') dt' \right) \left(\int_0^t \vec{G}_j(t') dt' \right) dt \quad (3.9)$$

Il est donc possible d'après l'équation (3.9) d'exprimer le coefficient de diffusion par rapport au tenseur de diffusion D. On obtient de cette façon un système de six équations à six inconnues à partir duquel il est possible de déterminer le tenseur de diffusion :

$$ADC_k = -\frac{1}{b} \ln \left(\frac{S_k}{S_0} \right) = (x_n \ y_n \ z_n) \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_n \\ y_n \\ z_n \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

Soit :

$$ADC_k = x_k^2 D_{xx} + y_k^2 D_{yy} + z_k^2 D_{zz} + 2x_k y_k D_{xy} + 2x_k z_k D_{xz} + 2y_k z_k D_{yz} \quad (3.11)$$

$$\begin{bmatrix} ADC_1 \\ ADC_2 \\ ADC_3 \\ ADC_4 \\ ADC_5 \\ ADC_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1^2 & y_1^2 & z_1^2 & 2x_1 y_1 & y_1 z_1 & z_1 x_1 \\ x_2^2 & y_2^2 & z_2^2 & 2x_2 y_2 & y_2 z_2 & z_2 x_2 \\ x_3^2 & y_3^2 & z_3^2 & 2x_3 y_3 & y_3 z_3 & z_3 x_3 \\ x_4^2 & y_4^2 & z_4^2 & 2x_4 y_4 & y_4 z_4 & z_4 x_4 \\ x_5^2 & y_5^2 & z_5^2 & 2x_5 y_5 & y_5 z_5 & z_5 x_5 \\ x_6^2 & y_6^2 & z_6^2 & 2x_6 y_6 & y_6 z_6 & z_6 x_6 \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

$$Y = X \cdot \beta \rightarrow \beta = X^{-1} \cdot Y \quad (3.13)$$

Les différents x_k , y_k , et z_k sont les coordonnées des vecteurs gradients de diffusion k, et sont connus. Il est nécessaire de choisir les directions des gradients de diffusion tels que la matrice X soit inversible. Généralement, pour obtenir le meilleur rapport signal sur bruit, les directions sont choisies de façon homogène dans l'espace.

On peut extraire du tenseur de diffusion obtenu, les valeurs propres et vecteurs propres, qui vont correspondre aux directions principales de diffusion et aux valeurs de diffusion associées (Figure 22). Ces différentes valeurs sont obtenues en résolvant l'équation suivante :

$$\begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{bmatrix} = \lambda_i \begin{bmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

Soit :

$$D \cdot v_i = \lambda_i \cdot v_i \quad (3.15)$$

Avec v_i vecteurs propres orthogonaux et λ_i les valeurs propres avec $i = 1, 2, 3$. Les valeurs propres sont classées par ordre décroissant $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$. On peut donc écrire le tenseur sous sa forme diagonalisée :

$$D = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

Il est possible de représenter la diffusion de ces molécules sous forme d'ellipsoïde dans un repère cartésien ayant pour origine le centre de gravité de l'ellipsoïde. On obtient ainsi une représentation visuelle et qualitative des déplacements que les molécules d'eau ont la possibilité d'effectuer en un temps donné (le temps entre la fin de l'application du premier gradient et le début de l'application du second t_{diff}). On peut obtenir l'équation de cette ellipsoïde simplement à partir des valeurs propres du tenseur de diffusion (Moseley et al. 1990) :

$$\frac{x'^2}{2\lambda_1^2 t_{diff}} = \frac{y'^2}{2\lambda_2^2 t_{diff}} = \frac{z'^2}{2\lambda_3^2 t_{diff}} = 1 \quad (3.17)$$

Si la diffusion est isotrope, on obtient des vecteurs de diffusion d'amplitudes égales et donc une représentation graphique correspondant à une sphère de rayon :

$$\frac{1}{\sqrt{2\lambda_1 t_{diff}}} = \frac{1}{\sqrt{2\lambda_1 t_{diff}}} = \frac{1}{\sqrt{2\lambda_1 t_{diff}}} \quad (3.18)$$

Cependant si le milieu est anisotrope, une direction sera favorisée par rapport aux deux autres, et nous obtiendrons ainsi une forme d'ellipsoïde dont l'axe le plus long représentera la direction principale de diffusion.

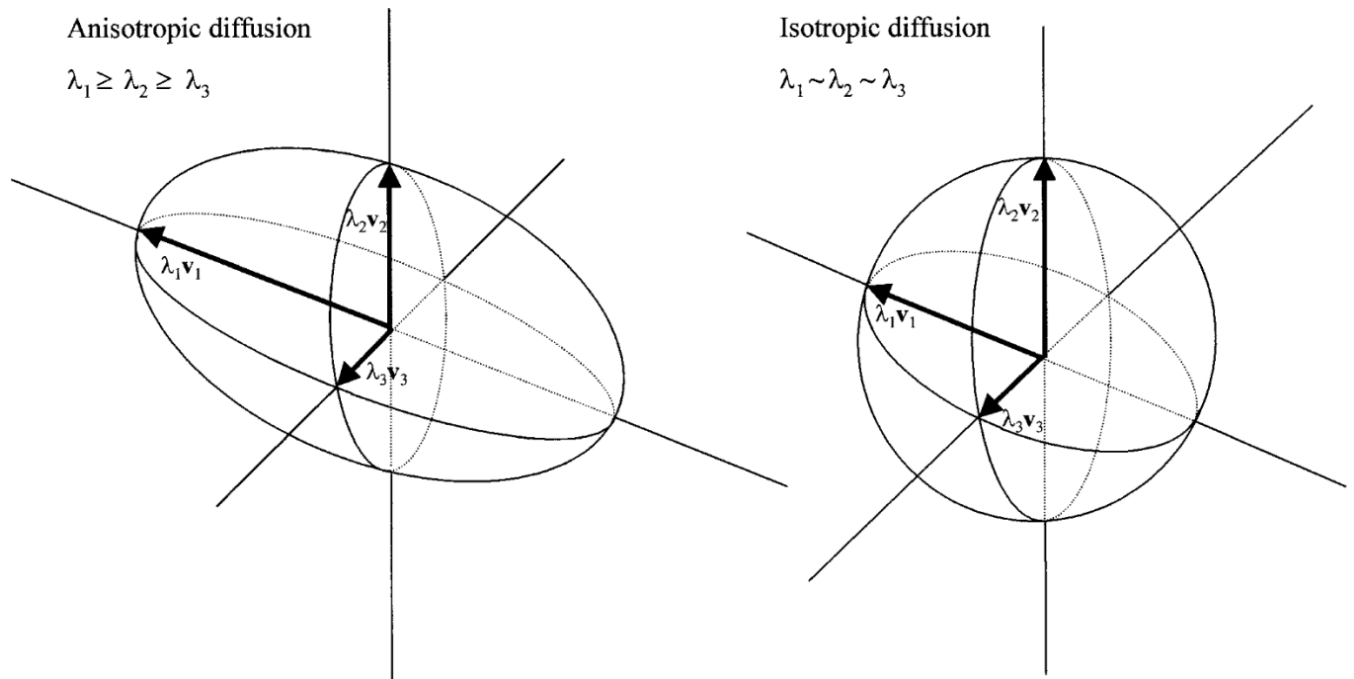


Figure 22 : Représentation graphique du tenseur de diffusion, à gauche dans un milieu anisotrope et à droite dans un milieu isotrope. D'après (Wiegell, Larsson, and Wedeen 2000).

Selon le type de diffusion, l'ellipsoïde pourra adopter trois formes différentes :

- Dans le cas d'une diffusion très anisotrope, une valeur propre sera nettement supérieure aux deux autres $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$, donnant ainsi à l'ellipsoïde la forme d'un cigare (Figure 23 à gauche).
- Dans le cas d'une diffusion isotrope (eau libre), l'ellipsoïde correspondra à une sphère de rayon $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$ (Figure 23 au centre)
- Dans le cas d'une diffusion s'effectuant principalement dans un plan, on a une valeur propre nettement inférieure aux deux autres, $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$, l'ellipsoïde va alors adopter la forme d'une galette, appelée « pancake » (Figure 23 à droite)



Figure 23 : Forme de l'ellipsoïde en fonction des valeurs propres. Gauche diffusion anisotrope ($\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$) forme de cigare, au centre diffusion isotrope ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) forme de sphère, à droite diffusion dans un plan ($\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$) forme de galette. D'après (Tournier et al. 2003).

3.2.2.1. Fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne

Toujours par l'intermédiaire des valeurs propres du tenseur de diffusion il est possible d'obtenir des informations quantitatives sur le phénomène de diffusion, par l'intermédiaire du calcul d'indices comme la fraction d'anisotropie (FA), ou la diffusivité moyenne (MD).

3.2.2.1.1. Fraction d'anisotropie (Fractional Anisotropy)

Dans la substance blanche plusieurs paramètres vont influencer sur la forme de l'ellipsoïde, notamment la densité de fibre, le degré de myélinisation, le diamètre des fibres et la direction des fibres dans le voxel. L'indice le plus utilisé est la fraction d'anisotropie (FA) (Pierpaoli and Basser 1996) :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (3.19)$$

Avec :

$$\bar{\lambda} = \text{Tr}(D)/3 \quad (3.20)$$

La FA varie entre 0 (pour une diffusion isotrope) et 1 dans un milieu totalement anisotrope.

3.2.2.1.2. Diffusivité moyenne (Mean diffusivity)

L'indice de diffusivité moyenne (MD) permet d'avoir une estimation de la diffusion des molécules d'eau au sein d'un voxel. Si le mouvement des molécules est restreint, la diffusivité moyenne sera faible (notamment dans la substance blanche, par exemple le corps calleux), à l'inverse si le mouvement des molécules est relativement libre (sans obstacle) la valeur de diffusivité moyenne sera plus élevée (par exemple dans les cavités cérébrales ou les ventricules)[Tableau 5].

Elle est définie comme la moyenne des coefficients diagonaux du tenseur de diffusion (Le Bihan et al. 1991) :

$$MD = \frac{\text{Tr}(D)}{3} = \frac{(D_{xx}D_{yy}D_{zz})}{3} = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad (3.21)$$

Avec $\text{Tr}(D)$: la trace du tenseur de diffusion, i.e. la somme des éléments diagonaux de la matrice.

	Diffusion moyenne (.10 ⁻³ mm ² /s)
LCR	3,19 ± 0,10
Substance grise (cortex frontal)	0,83 ± 0,05
Noyaux caudés	0,67 ± 0,02
Substance blanche	
Fibres pyramidales	0,71 ± 0,04
Corps calleux (<i>splenium</i>)	0,69 ± 0,05
Capsule Interne	0,64 ± 0,03
Centre semi-ovale	0,65 ± 0,02

Tableau 5 Mesures de diffusivité moyenne chez des sujets sains par imagerie du tenseur de diffusion. D'après Pierpaoli et al. 1996)

Elle permet ainsi d'obtenir une information sur l'état microstructural des différentes structures. En effet, si la diffusivité moyenne augmente d'un groupe de sujet à un autre, cela signifie que les molécules d'eau de cette structure ont la possibilité de diffuser sur une plus longue distance en un temps donné, et rencontre donc moins d'obstacles. On peut donc dire qu'une baisse de diffusivité moyenne va refléter une perte de l'intégrité microstructural.

3.2.3. Modifications macro et microstructurales dans la maladie d'Alzheimer

3.2.3.1. Modifications macrostructurales dans la maladie d'Alzheimer

L'utilisation de la méthode VBM pour l'évaluation des modifications macrostructurales globales a été très largement utilisée dans de nombreuses études et a ainsi pu démontrer sa reproductibilité sur un grand nombre d'IRM différentes (Ewers et al. 2006), ainsi que la concordance de ses résultats avec les autres méthodes d'imagerie, ou les études histopathologiques (J. L. Whitwell, Josephs, et al. 2008). Lorsqu'appliquée à la maladie d'Alzheimer, la méthode VBM nous donne les résultats attendus concernant l'atrophie du cortex de manière globale, plus prononcée pour les cortex médian et temporopariétal, tout en épargnant relativement le cortex sensorimoteur, le pôle occipital et le cervelet (Frisoni et al. 2002; G. B. Karas et al. 2003). L'évolution spatiale de la maladie d'Alzheimer démontrée par les études histopathologiques post-mortem a ainsi pu être mise en évidence par des études VBM de patients MCI évoluant vers une maladie d'Alzheimer, 3 ans avant le diagnostic clinique de la maladie (Jennifer L. Whitwell et al. 2007). Ainsi les modifications structurelles à un stade prodromique de la maladie sont confinées au sein du lobe temporal médian (LTM) et s'étendent avec l'évolution de la maladie, incluant le cortex temporal latéral et temporopariétal à un stade prodromique plus avancé, pour enfin inclure le cortex préfrontal lorsque le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est posé (J. L. Whitwell, Shiung, et al. 2008). Bien que l'atrophie du LTM soit observée dans toutes les études sur les stades prodromiques de la maladie d'Alzheimer, la présence d'atrophie au niveau des cortex temporal latéral et temporopariétal dépend des études (Ries et al. 2008). Une des explications possible est l'hétérogénéité des groupes de sujets prodromiques, l'atrophie de ces zones étant de plus en plus présente à mesure que le sujet s'approche d'une conversion vers la maladie d'Alzheimer (G. Chételat et al. 2005; Risacher et al. 2009).

Les études concernant les changements de forme dans la maladie d'Alzheimer se sont principalement concentrées sur l'étude de l'hippocampe. En utilisant différentes techniques d'analyses de forme, les résultats sont cohérents entre les études, démontrant principalement une atrophie de l'hippocampe plus importante chez les sujets Alzheimer au niveau dorsolatéral de la tête (CA1), ainsi qu'au niveau de la partie présubiculaire (L. Wang et al. 2003; Apostolova et al. 2006; Frisoni et al. 2006; Becker et al. 2006; Frisoni et al. 2008). L'atteinte médio-latérale de la queue de l'hippocampe étant aussi atrophiée, mais non spécifique à la maladie d'Alzheimer (Frisoni et al. 2008). Quelques études se sont aussi intéressées aux modifications de formes de l'amygdale dans la

maladie d'Alzheimer, et ont observé une atrophie localisée, plus importante pour les sujets avancés, dans les régions basomédiale et basolatérale de cette structure (E. Cavado et al. 2011; Enrica Cavado et al. 2014; Miller et al. 2015). Enfin une étude s'est intéressée à ces modifications de formes au sein de l'ensemble des structures sous-corticales ainsi qu'au niveau des ventricules. Les résultats obtenus lors de cette étude concernant l'hippocampe et l'amygdale sont en accord avec les résultats des études précédentes que ce soit pour les patients Alzheimer ou prodromiques. Ils ont de plus observés une modification de formes des ventricules latéraux, ainsi que des parties antéro et ventro-latérales du thalamus chez ces patients, sans modifications spécifiques du putamen ou du pallidum (Qiu et al. 2009).

3.2.3.2. Modifications microstructurales dans la maladie d'Alzheimer

Un très grand nombre d'études ont été effectuées sur les modifications microstructurales par IRM de diffusion dans la maladie d'Alzheimer. Cependant la grande majorité de ces études se sont principalement concentrées sur la substance blanche, ainsi que sur l'hippocampe, mais très peu sur les structures sous-corticales. Il a en effet été démontré que les sujets Alzheimer présentaient des différences dans l'anisotropie de la matière blanche, notamment au niveau des cortex frontaux (Bozzali et al. 2002; Head et al. 2004), pariétaux (Bozzali et al. 2002; Medina et al. 2006) et temporaux (Bozzali et al. 2002; Takahashi et al. 2002; Medina et al. 2006; Xie et al. 2006). Le résultat le plus robuste de ces études est la diminution de la fraction d'anisotropie au sein du cortex pariétal, qui reçoit de nombreuses connections efférentes du cortex entorhinal, de l'hippocampe et de l'amygdale. L'hippocampe est en effet connu pour être une des première structure affectée par la maladie d'Alzheimer (Braak et al. 1996). De ce fait de nombreuses études font état d'une atteinte microstructurale de cette structure, principalement par une augmentation de la diffusivité moyenne et plus rarement par une diminution de la fraction d'anisotropie et ce dès les stades précoces de la maladie (MCI pour « Mild Cognitive Impairment ») (Sandson et al. 1999; Kantarci et al. 2001; Fellgiebel et al. 2004; Ray et al. 2006; Hong et al. 2010; Fellgiebel and Yakushev 2011). L'atteinte microstructurale au sein de l'hippocampe de manière bilatérale n'est pas retrouvée dans toutes les études. En effet, certaines études montrent une augmentation bilatérale de la diffusivité moyenne (Kantarci et al. 2001; Cherubini et al. 2010), tandis que d'autres ne montrent cette augmentation qu'au sein de l'hippocampe gauche (Fellgiebel et al. 2004; B. Zhang et al. 2011). Cependant, certaines études sur des sujets Alzheimer n'ont pas montré de différences significatives de la diffusivité moyenne dans cette structure (Hanyu et al. 1998; Naggara et al. 2006). Cela peut-être expliqué par des choix spécifiques à l'étude, comme l'hétérogénéité des groupes de patients, le nombre de directions utilisées pour l'acquisition, l'intensité du champ b_0 , ou des différences sur la définition des

régions d'intérêts (i.e., régions d'intérêts prises au sein d'une structure sous-corticale, ou l'utilisation de l'intégralité de la structure).

A notre connaissance seulement deux études se sont intéressées aux changements microstructuraux des structures sous-corticales par imagerie du tenseur de diffusion. La première, conduite par le groupe de Rose et al. en 2008, a montré qu'en utilisant une approche « VBM » pour l'analyse des données de diffusion, une augmentation de la diffusivité moyenne était observée au sein de l'amygdale et de l'hippocampe en plus d'autres régions de substance blanche telles que le cortex entorhinal, le girus parahippocampal, temporal, frontal moyen, et cingulaire postérieur. Ils ont de plus observé que la fraction d'anisotropie au sein du thalamus était significativement plus faible chez les sujets Alzheimer (Rose, Janke, and Chalk 2008). La seconde étude, cette fois au niveau de régions d'intérêt, conduite par Cherubini et al. en 2010, a démontré que les sujets Alzheimer avaient une diffusivité moyenne significativement plus élevée au sein de l'hippocampe et de l'amygdale de manière bilatérale, ainsi qu'au sein du noyau caudé droit. Enfin, ils ont observé que la MD au sein de ces trois structures ainsi que celle du thalamus était supérieure chez les patients Alzheimer que chez les patients MCI (Cherubini et al. 2010).

Partie Expérimentale

Chapitre 4. Etude IRM multimodale des stades prodromiques de la maladie d'Alzheimer

4.1. Introduction

Cette étude IRM multimodale des stades prodromiques de la maladie d'Alzheimer (prod-MA) est la première étude présentée dans le présent manuscrit. Cette étude ancillaire est issue d'une étude clinique, qui a débuté en 2011, avant le début de ma thèse de doctorat. Nous nous sommes intéressés à l'utilisation de différents biomarqueurs issues de l'IRM multimodale (IRMm), chez des patients prod-MA. En effet, il a récemment été proposé que la maladie d'Alzheimer (MA), maladie neurodégénérative la plus fréquente chez les personnes âgées, pouvait être diagnostiquée dès les premiers stades de la maladie, i.e., dans les phases précliniques ou dans le cas de patients présentant des troubles modérés de la mémoire (Petersen et al. 1999; Albert et al. 2011).

Pris indépendamment chaque marqueur IRM a déjà fait l'objet de nombreuses études chez les patients Alzheimer, démontrant l'apport relatif de chacun d'entre eux.

En effet l'atrophie de l'hippocampe chez les patients prodromiques s'est révélé être le meilleur prédicteur structurel d'une progression vers la maladie d'Alzheimer (Apostolova et al. 2006). Cependant, l'atrophie de l'hippocampe est associée à un grand nombre de pathologies neurodégénératives, limitant de ce fait sa spécificité à la maladie d'Alzheimer (Wright et al. 2000; Scher et al. 2011; van de Pol et al. 2011). De très nombreuses études sur la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer ont concentré leurs recherches sur l'hippocampe. Cependant d'autres structures apparaissent intéressantes dans les patients prod-MA. Par exemple, le volume de l'amygdale pourrait être un prédicteur structurel aussi performant voir plus performant que le volume de l'hippocampe pour le diagnostic des phases précoces de la maladie d'Alzheimer (Gaël Chételat et al. 2002; Bell-McGinty et al. 2005; Klein-Koerkamp et al. 2014).

En plus des indices volumétriques et morphométriques, d'autres indices concernant la substance grise peuvent être extraits de l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) (cf. Chapitre 3). Le DTI est classiquement utilisé pour étudier les faisceaux de substance blanche, et mesurer le degré d'anisotropie par l'intermédiaire du calcul de la fraction d'anisotropie. Une autre utilisation du DTI est la mesure de la diffusivité moyenne dans la substance grise, qui permettrait l'étude de son

intégrité microstructurale (Syková 2004). En effet, une augmentation de la diffusivité moyenne serait le reflet d'une perte progressive des barrières restreignant le mouvement des molécules d'eau dans les compartiments tissulaires, associée à une perte neuronale dans la maladie d'Alzheimer (Kantarci et al. 2010). Des travaux ont démontré l'intérêt de mesurer ces indices DTI pour la description du vieillissement physiologique (Cherubini et al. 2009), mais aussi pour mesurer les changements pathologiques dans la maladie de Parkinson (Péran et al. 2010), et chez des patients en phase prodromique de la maladie d'Alzheimer (Cherubini et al. 2010). Une diffusivité moyenne supérieure chez les patients prodromiques a été observée dans les deux hippocampes (Kantarci et al. 2001; Fellgiebel et al. 2004; Cherubini et al. 2010). Il semble donc important de mesurer les indices DTI car ils peuvent apporter des informations complémentaires sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer notamment à un stade précoce.

La volumétrie, ou la diffusivité moyenne ne sont pas les seuls marqueurs utilisables dans des analyses par imagerie de résonance magnétique. Plusieurs méthodes ont été évaluées pour leur capacité à quantifier les dépôts de fer intracérébraux dans les maladies neurodégénératives. En effet, le dérèglement du métabolisme du fer, et l'accumulation du fer dans le cerveau sont impliqués dans la pathogénèse de nombreuses maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer (Luigi Zecca et al. 2004). Une étude récente conduite sur un noyau thalamique, le pulvinar, de patients atteints de la MA a démontré une baisse significative du signal T2*, qui serait associé avec les dépôts de fer (Moon et al. 2012). En 2009, Zhu et collègues ont utilisés de l'imagerie de phase et ont démontré que les patients Alzheimer présentaient un taux de fer significativement plus élevés dans le noyau dentelé, le noyau caudé, le putamen, le cortex pariétal, et l'hippocampe de manière bilatérale (Zhu et al. 2009). De manière similaire, une étude conduite avec un IRM de 14 Tesla sur des tissus hippocampiques de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a conclu que la variance dans la distribution des valeurs de R2* au sein de l'hippocampe est significativement différente entre patients et sujets sains (Antharam et al. 2012). Une conclusion intéressante de cette étude *post-mortem*, est que l'augmentation du dépôt de fer intracérébral semblerait apparaître avant les premiers signes d'atrophie.

Une approche particulièrement prometteuse pour le diagnostic de cette maladie est basée sur l'utilisation de l'IRM de manière multimodale, permettant ainsi d'obtenir lors d'un unique examen IRM, un ensemble de marqueurs IRM sensibles aux changements physiopathologiques. Cette approche IRM multimodale (IRMm) a déjà été utilisée avec succès au sein de notre groupe lors d'études sur le vieillissement physiologique ainsi que sur plusieurs maladies neurodégénératives. L'étude sur le vieillissement physiologique a en effet permis de mettre en avant une atrophie avec l'âge du putamen ainsi qu'un dépôt de fer plus prononcé au sein de cette structure par

l'intermédiaire de la relaxométrie $R2^*$ (Cherubini et al. 2009). Les autres études IRMm conduites sur les maladies neurologiques ou neurodégénératives telles que la Schyzophrénie (Spoletini et al. 2011), la maladie de Huntington (Sánchez-Castañeda et al. 2015), la maladie de Parkinson (Péran et al. 2010), et enfin la maladie d'Alzheimer (Cherubini et al. 2010), ont permis de mettre en avant l'intérêt d'une approche multimodale combinant plusieurs marqueurs IRM dans l'évaluation des modifications pathologiques liées à ces maladies. Par exemple l'étude sur la maladie d'Alzheimer a montré que les volumes de l'hippocampe et du thalamus diminuaient avec l'évolution de la maladie, alors que la diffusivité moyenne augmentait dans l'hippocampe, l'amygdale et le noyau caudé droit mais pas au sein du thalamus. Ils ont ainsi mis en avant l'hypothèse que plusieurs modèles de progression de la maladie existent à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, chez des sujets présentant des troubles légers de la mémoire.

Ainsi une approche mesurant les paramètres IRM sensibles à plusieurs caractéristiques tissulaires (i.e. atrophie, dépôt de fer, et dommages microstructuraux), dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, pourrait permettre d'étudier de manière sensible les changements pathologiques intervenant dans la phase prodromique de la MA. Respectivement aux études d'IRMm précédentes, nous avons décidé lors de ce travail de thèse d'associer un nouvel indice aux indices IRM précédemment utilisés : les changements de forme des structures sous-corticales et de l'hippocampe. Il est en effet possible d'évaluer à partir des images anatomiques T1, les modifications locales de formes entre sujets sains et sujets Alzheimer de ces structures par l'intermédiaire du logiciel FIRST décrit en détail dans le chapitre 2 de cette thèse. Cette analyse de la forme des noyaux sous-corticaux a déjà été utilisée avec succès pour discriminer patients atteints de la maladie de Parkinson de sujets contrôles (Nemmi et al. 2014). De plus, la forme des noyaux sous-corticaux est corrélée avec les symptômes moteurs de ces patients parkinsoniens. Les études conduites sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont majoritairement concentré leur intérêt sur l'hippocampe (Luca et al. 2009; Shen et al. 2012), mais très peu d'entre elles se sont intéressées aux autres structures sous-corticales (Qiu et al. 2009).

Pour ce travail, nous avons récupéré les données IRM préalablement acquises par les personnes en charge de ce protocole, dont l'investigateur principal était le Pr. Jérémie Pariente, et nous les avons analysées pour mesurer simultanément le volume, la forme, les indices DTI (FA et MD), et le taux de relaxation $T2^*$ ($R2^*$). Le protocole utilisé pour la mesure du taux de relaxométrie lors de cette étude n'est pas une adaptation du protocole mis au point par Patrice Péran en 2007 (Péran et al. 2007). En effet le transfert de ce protocole n'était pas encore effectif au début de cette étude, et le protocole étant déjà trop long, c'est une séquence avec un nombre de temps d'écho et d'acquisitions par temps d'écho relativement réduit qui a été utilisée. Nous avons mesuré ces

différents marqueurs dans sept structures sous-corticales (thalamus, noyaux caudé, putamen, pallidum, hippocampe, amygdala et accumbens) chez des patients présentant un stade prodromique de la maladie d'Alzheimer et des sujets sains. Ces structures sous-corticales ont été sélectionnées car elles sont toutes connues pour être affectées par au moins un des biomarqueurs étudiés ici, atrophie pour le thalamus, l'hippocampe, le noyau caudé, le putamen, le pallidum et l'amygdale (Gaël Chételat et al. 2002; Bell-McGinty et al. 2005; Apostolova et al. 2006; Li et al. 2013; Klein-Koerkamp et al. 2014), intégrité microstructurale pour l'hippocampe, le pallidum, le thalamus et le noyau caudé (Kantarci et al. 2001; Cherubini et al. 2010; Li et al. 2013), et les dépôts de fer pour le noyau caudé, le putamen, et l'hippocampe de façon bilatérale (Zhu et al. 2009). Le but de cette étude est d'évaluer les patterns de modifications micro- et macrostructurales chez des patients présentant des troubles de la mémoire dus à la maladie d'Alzheimer. L'acquisition de paramètres fournissant des informations sur les changements micro et macrostructuraux nous permet d'étudier les relations entre ces différents niveau de modifications et la physiopathologie de la maladie.

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. Participants

Tous les participants de cette étude ont donné leur consentement éclairé écrit. Cette étude a été approuvée par le comité local d'éthique (Comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre-Mer 1) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (référence A90605-58).

Pour cette étude ancillaire, 14 patients âgés de plus de 65 ans et dans la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer ont été inclus, ainsi que 14 sujets contrôles appariés. Tous les patients Alzheimer proviennent de la liste de patients de la Clinique de la Mémoire (Département de Neurologie), et présentaient une plainte mnésique d'au moins six mois avant d'être inclus. Après les évaluations de pré-inclusion, les patients furent inclus dans cette étude si ils répondaient aux critères pour un « trouble de la mémoire dû à la maladie d'Alzheimer » (Albert et al. 2011) : CDR = 0,5 ; Somme des trois rappels libres $\leq 17/48$, et/ou somme des trois rappels libres et indicés $\leq 40/48$ sur le FCSRT (Sarazin et al. 2007) ; et évidence d'une amyloïdopathie sur le CSF et/ou tomographie par émission de positrons (PET) par AV-45. Les patients présentant des hyper intensités sur l'imagerie pondérée en T2, ou avec des lésions ont été exclus [Tableau 6]. Une fois inclus, les participants ont été soumis à plusieurs tests neuropsychologiques comme le « Mini-Mental State Examination » (MMSE) pour l'état cognitif global du sujet, le « 4-instrumental Activities of Daily Living test » a été utilisé pour évaluer l'autonomie dans la vie de tous les jours, enfin la mémoire visuelle a été évaluée par le test de la figure de Rey-Osterrieth (ROCF) (Strauss, Sherman, and Spreen 2006).

Les sujets présentant un profil cognitif normal ont été inclus dans cette étude s'ils ne présentaient pas de plainte mnésique, ni d'historique de maladie d'ordre neurologique ou psychiatrique, ni de parents avec une maladie d'Alzheimer. Les critères d'exclusions de l'étude étaient la présence d'hyper intensités sur les IRM pondérés T2, ou tout trouble cognitif révélé lors des tests neuropsychologiques de pré ou post inclusion [scores supérieurs ou égaux à 2 déviations standards (SD), selon les normes standards]. Ils furent soumis aux mêmes tests neuropsychologiques et aux mêmes examens (IRM, PET) que les patients. Toute présence de maladie neurologique ou psychiatrique était aussi un critère d'exclusion. Pour plus de détails sur l'inclusion des patients, se référer à la publication de Saint-Aubert et al. (Saint-Aubert et al. 2013). Dans cette étude ancillaire nous n'avons conservé que les sujets ayant réalisés l'ensemble des séquences IRM.

	Patients	Sujets	
	Prod-MA	contrôles	p
Nombre de sujets	14	14	NA
Age	71.1±4.7	70.9±4.6	0.936
Sexe	7M/7F	6M/8F	0.717
Niveau d'éducation	11.0±2.9	11.9±2.8	0.436
Daily-life autonomy CDR scale	0.5±0.0	0.0±0.0	<.001*
FCSRT sum of free recalls (/48)	12.6±4.3	32.3±5.0	<.001*
FCSRT sum of free + cued recalls (/48)	32.4±10.0	46.5±2.1	<.001*
Rey-Osterrieth Complex Figure	8.6±5.8	19.9±6.6	<.001*
MMSE	25.8±1.5	28.4±0.8	<.001*

Tableau 6: Description de la population.

4.2.2. Acquisition des images

Tous les patients furent soumis à un examen d'IRM cérébral grâce à une Philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Nous avons acquis une image anatomique de haute résolution, par l'intermédiaire d'une séquence pondérée T1 en trois dimensions (résolution planaire 1 x 1 mm ; épaisseur de coupe 1mm ; 160 coupes), ainsi qu'une image pondérée T2 (résolution après reconstruction 0,45 x 0,45 x 3mm ; 43 coupes). Trois images 3D pondérées en T2* écho de gradient ont été acquises en utilisant une séquence d'écho planaire segmenté (segmented echo planar imaging SE-EPI, résolution planaire 1,8 x 1,8 x 1,8 mm, épaisseur de coupe 1,8mm, 66 coupes, taille de matrice 128 x 128 mm, temps de répétition (TR) 100ms), avec 3 temps d'échos (TE) différents : 12ms, 30ms et 40ms. La durée des séquences dédiées à la relaxométrie T2* a dû être considérablement réduite pour pouvoir être intégrée au protocole d'imagerie déjà long. Les images pondérées en diffusion ont été acquises par l'intermédiaire d'une séquence d'écho de spin EPI (TE/TR = 55/11031 ms ; bande passante = 3026,4 Hz/voxel ; matrice = 108 x 106 ; 56 coupes ; taille de voxel 2 x 2 x 2 mm) avec 32 directions distribuées de manière isotrope dans l'espace, et un gradient de diffusion défini à 1000 s/mm² et une image prise à b=0.

4.2.3. Analyse des images

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel FMRIB Software Library (FSL (Smith et al. 2004; Woolrich et al. 2009; Jenkinson et al. 2012)) 3.1.8 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), et des scripts MATLAB (version 7.10.0, The Mathworks Inc) développés au sein du laboratoire.

Pour la segmentation des six structures sous-corticales et de l'hippocampe, nous avons utilisé une méthode robuste, publiée (Patenaude et al. 2011) et ayant déjà été utilisée dans de nombreuses études au sein du laboratoire (Péran et al. 2010; Cherubini et al. 2010; Nemmi et al. 2014). Ainsi les structures ont été segmentées de façon automatique à partir des images T1 par l'intermédiaire de FIRST (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool) 5.0 (FSLv5), le thalamus, le noyau caudé, le putamen, le pallidum, l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens.

Pour minimiser les effets des mouvements de la tête pendant l'acquisition, les quatre images pondérées en T2* ont été corrigées par réaligement linéaire (fonction de coût : informations mutuelles) de chaque image sur l'image moyenne correspondant à la moyenne de ces 4 images. A partir de ces images et pour chaque sujet, nous avons appliqué voxel à voxel un fitting non linéaire par moindres carrés, des données acquises aux quatre TE pour obtenir une courbe de décroissance du signal [i.e., $S(t) = S_0 e^{-t/T_2^*}$ ou $t = \text{temps d'écho}$, $S = \text{signal mesuré}$, $S_0 = \text{constante multiplicative représentant le signal de l'image à un TE de 0ms}$, et $T_2^* = \text{temps de relaxation transversal effectif}$]. Les valeurs de T2* (et de $R_2^* = 1/T_2^*$) ont ensuite été calculées pour chaque voxel. L'image moyenne a finalement été réalignée sur le cerveau extrait des volumes T1 à l'aide de l'outil BET (Smith 2002), par l'intermédiaire d'une transformation affine (fonction de coût : informations mutuelles normalisées). A partir des images de diffusion, la fraction d'anisotropie (FA), et la diffusivité moyenne (MD) (FMRIB's Diffusion Toolbox –FSLv5) ont été calculées. L'image acquise à b0 a été réalignée sur le cerveau extrait des volumes T1, par l'intermédiaire d'une transformation affine (fonction de coût : informations mutuelles normalisées), la matrice de transformation a ensuite été appliquée aux cartes de MD et de FA. Nous obtenons donc des images T1, de R2*, de MD et de FA, dans le même espace, l'espace individuel.

4.2.3.1. Analyse par Région d'Intérêt

Pour l'analyse par région d'intérêt (ROI), quatre paramètres IRM ont été calculés pour chaque structure segmentée : le volume normalisé (i.e., le volume absolu de chaque structure multiplié par le facteur d'échelle entre l'espace individuel et l'espace standard, calculé par SIENAX (Smith 2002)), et la moyenne de la MD, de la FA et de R2*. Les paramètres et les méthodes pour leur extraction ont été calculés d'après précédents travaux (Péran et al. 2010). La figure 24 reprend les différentes étapes appliquées aux images pour en extraire les paramètres IRM (Figure 24).

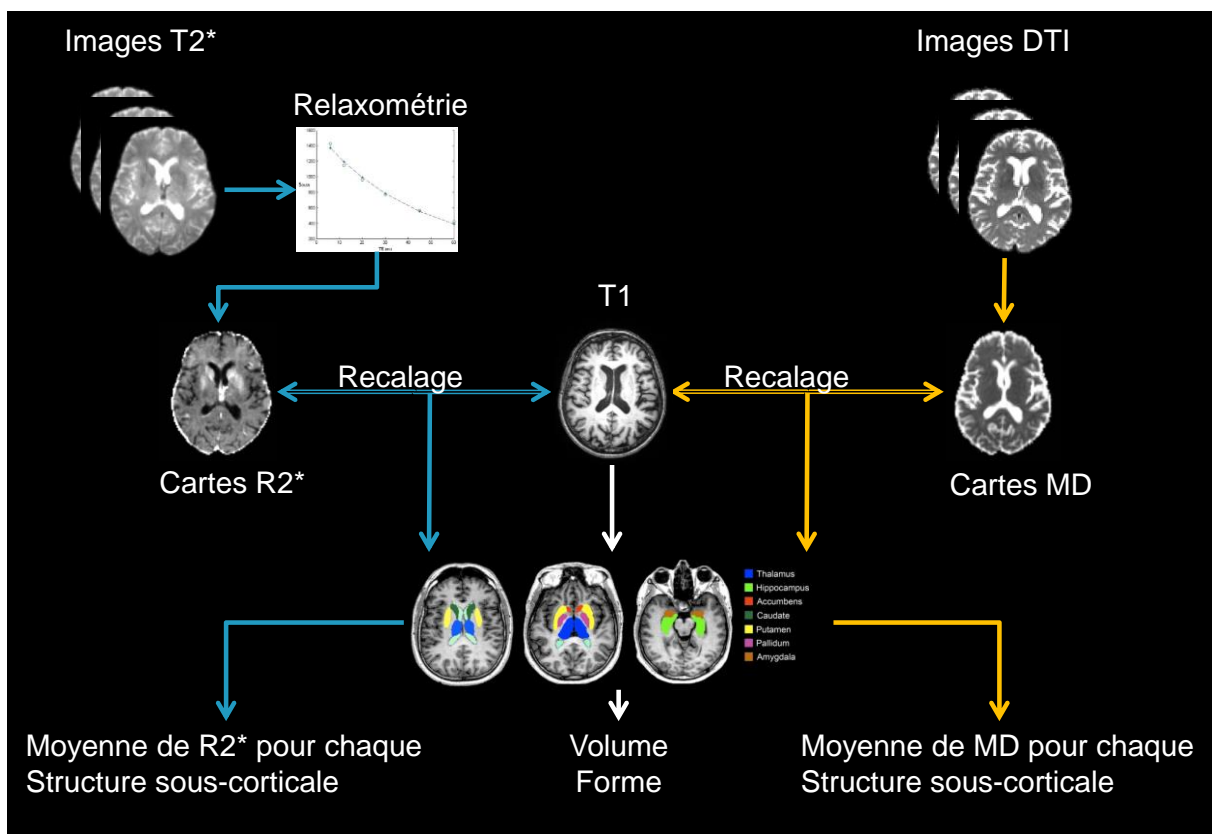


Figure 24 : Description des étapes pour l'extraction des valeurs moyennes de R2*, MD, du volume et de la forme pour chaque région d'intérêt.

4.2.3.2. Analyse de la forme

Par utilisation de modèles à maillages déformables, FIRST crée une surface composée de triangles dont les sommets sont appelés vertex pour chaque structure sous-corticale. Pour chaque structure sous-corticale, le nombre de triangle est fixe quel que soit le sujet, permettant ainsi des comparaisons entre groupes et sujets. L'étude des différences spatiales dans la position de chaque vertex dans les deux groupes, ou les corrélations entre les positions de chaque vertex et une autre

variable sont des exemples d'analyses de formes pouvant être réalisées en utilisant FIRST (Patenaude 2007; Patenaude et al. 2011). Bien que les sommets soient les mêmes quel que soit le sujet, la surface est dans l'espace natif du sujet, et ont donc une position/orientation arbitraire. Il convient donc d'aligner les différentes structures dans un espace commun avant les analyses. La surface moyenne du model FIRST [dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute) 152] est utilisée comme cible d'alignement pour les surfaces de chaque sujet. Les rotations et les translations sont supprimées de façon à minimiser l'erreur des moindres carrés entre les sommets de la surface d'un sujet et la surface moyenne.

4.2.3.3. Analyse cerveau entier voxel-à-voxel des paramètres quantitatifs (MD, FA et R2*) et VBM

Pour l'analyse voxel-à-voxel, pour la prise en compte des différences inter-sujet dans le volume global du cerveau, les images pondérées T1 de chaque sujet ont été alignées dans le template MNI en utilisant un alignement non-linéaire (fonction de coût : erreur des moindres carrés). Cette transformation spatiale a été appliquée à chacune des cartes précédemment alignée dans l'espace natif du sujet (R2*, FA et MD), pour chaque sujet.

L'étude de la densité de matière grise voxel-à-voxel a été conduite par l'intermédiaire d'un outil de la suite FSL, FSL-VBM v1.1 (Douaud et al. 2007), un protocole optimisé de VBM (C D Good et al. 2001). Brièvement, le cerveau de chaque sujet a dans un premier temps été extrait, puis segmenté en images de substance grise, substance blanche, et fluide cérébro-spinal (CSF). Les images de substance grise ont ensuite été réalignées de façon non-linéaire (Anderson, Jenkinson, and Smith 2007) sur le template ICBM-152, concaténées, et finalement moyennées. L'image résultante a ensuite été retournée selon l'axe x et ces deux images ont été moyennées entre elles de façon à créer un premier template de substance grise spécifique à l'étude. Les images de substance grise de chaque participant ont ensuite été réalignées de façon non-linéaire, sur le premier template spécifique à l'étude de façon à créer un second template. Ce template « non-linéaire » a finalement été utilisé pour réaligner toutes les cartes de substance grise. Les cartes de substance grise de chaque sujet ont été multipliées par les cartes de champs Jacobien, de façon à introduire une compensation (ou « modulation ») pour corriger les expansions ou contractions locales. Enfin, les images corrigées et réalignées ont été concaténées et lissées par un kernel Gaussien ($\sigma = 4\text{mm}$). Cette méthode est décrite en détail dans le chapitre 2 de cette thèse.

4.2.4. Analyses statistiques

4.2.4.1. Analyse de la forme

Après suppression des rotations et translations (en utilisant un recalage linéaire à 6 degrés de liberté), les comparaisons entre groupes ont été effectuées en utilisant un test de Fisher (Patenaude et al. 2011). Les significativités de ces tests ont été calculées en utilisant une simulation de Monte-Carlo avec une technique d'amélioration de cluster sans seuil (threshold-free cluster enhancement technique), implémentée dans le script « Randomise » de FSL (Nichols and Holmes 2002; Hayasaka 2003). Les valeurs de t obtenues avec les données non-permutées ont été comparées à la distribution nulle, calculée en utilisant 5000 permutations aléatoires. Pour les comparaisons de groupes, les images ont été seuillées à $p < .05$, et corrigées pour comparaisons multiples. Les résultats sont présentés comme le pourcentage de surface significative, et ont été considérés significatifs quand l'aire de la surface avec des changements de formes significatifs était supérieure à 5% de la surface totale de la structure considérée.

4.2.4.2. Analyse par ROI

Pour l'analyse par région d'intérêt, les volumes normalisés et moyenne de MD, FA et R2* des structures segmentées ont été calculés. Ils ont dans un premier temps été comparés avec une analyse de variance à mesures répétées (repeated measures ANOVA) à 4 facteurs, région anatomique, latéralité, modalité (volume, MD, FA, R2*), et avec le diagnostic comme prédicteur. Une autre analyse de variance à mesures répétées à 3 facteurs a ensuite été réalisée, région anatomique, latéralité, et le diagnostic comme prédicteur. Pour les interactions significatives dans la seconde analyse de variance à mesures répétées, un t-test entre groupes a été effectué.

Pour évaluer les interactions entre l'atrophie des structures sous-corticales et les modifications de leur intégrité microstructurale ou les dépôts en fer, une corrélation par rang de Spearman a été réalisée entre les moyennes de chaque paramètre quantitatif (MD, FA et R2*) et le volume de chaque région d'intérêt.

Pour évaluer les changements entre les paramètres quantitatifs (volume, MD, FA et R2*), et les scores cognitifs, des corrélations en rang de Spearman ont été réalisées entre les moyennes de la gauche et de la droite de chacun des paramètres et la somme des trois rappels libres, la somme des trois rappels libres et indicés sur le FCSRT, et les scores obtenus à la figure complexe de Rey-

Osterrieth (ROCF). Seules les corrélations restant significatives après suppressions des valeurs extrêmes ont été conservées.

Enfin pour évaluer l'intérêt de chaque marqueur pour la discrimination entre sujets prod-MA et contrôles, une régression logistique et une courbe ROC, ont été réalisées en utilisant les paramètres IRM et les structures qui ont révélé des changements significatifs lors de l'analyse par région d'intérêt. Toutes les combinaisons entre ces paires ont été testées pour déterminer la combinaison avec le plus haut pouvoir de discrimination. Une validation croisée répétée 10 fois a été réalisée pour calculer l'aire sous la courbe pour chaque combinaison. Les combinaisons avec une aire sous la courbe (AUC) supérieure à 95% sont reportées (Péran et al. 2010).

4.2.4.3. Analyse voxel-à-voxel

Des comparaisons intergroupes ont été réalisées avec les cartes de MD et de R2* pour chaque voxel, avec et sans masque des structures qui ont révélés des différences significatives lors de l'analyse volumétrique, par l'intermédiaire de t-tests non-paramétriques (tests de permutations, 5000 répétitions) et un seuil de significativité de $p < .05$ (corrigé par amélioration de cluster sans seuil) avec masque, et $p < .001$ sans. Pour l'analyse sans masque, les cartes ont été lissées par un kernel gaussien ($\sigma = 2$ mm).

Les comparaisons de substance grise intergroupe ont été réalisée par l'intermédiaire d'un t-test non-paramétrique (tests de permutations, 5000 répétitions) et ont été considérées significatives pour $p < .05$ (corrigé par amélioration de cluster sans seuil, et pour comparaisons multiples).

4.3. Résultats

La première analyse de variance à mesures répétées à 4 facteurs (région anatomique, latéralité, modalité et diagnostic comme prédicteur), a révélé une interaction significative de modalité x structure [$F(3,78) = 16.68; p < .001$].

4.3.1. Analyse par région d'intérêt : Volume

L'analyse de variance à mesures répétées a montré un effet principal significatif de diagnostic [$F(1,26) = 16.694; p < .001$], et une interaction significative de structure x diagnostic [$F(6,156) = 3.540; p < .003$]. Les t-tests ont montré un volume significativement plus faible chez les patients que chez les sujets contrôles pour les structures suivantes : le thalamus de façon bilatérale (droit : $p < .08$; gauche : $p < .05$), le putamen de façon bilatérale (droit : $p < .025$; gauche : $p < .009$), l'hippocampe bilatéralement (droit : $p < .005$; gauche : $p < .0001$), l'amygdale droite ($p < .007$), et le noyau accumbens gauche ($p < .03$) [Tableau 2](Figure 25).

Structure	Latéralité	Moyenne MA	Ecart-type MA	Moyenne Sujets sains	Ecart-type sujets sains	p
Thalamus	Droit	8888.16	622.37	9459.30	389.61	<.008
	Gauche	9359.32	686.09	9890.16	662.66	<.05
Caudate	Droit	4601.67	520.51	4735.18	568.47	n.s.
	Gauche	4147.76	616.79	4449.21	618.40	n.s.
Putamen	Droit	5337.11	573.16	5869.91	605.16	<.03
	Gauche	5439.62	385.45	5932.40	514.50	<.009
Pallidum	Droit	2506.98	438.29	2700.36	566.38	n.s.
	Gauche	2562.02	399.97	2796.99	682.85	n.s.
Hippocampe	Droit	3857.03	836.32	4673.19	528.33	<.005
	Gauche	3594.97	463.65	4610.65	454.72	<.0001
Amygdale	Droit	1318.06	339.16	1602.18	112.88	<.007
	Gauche	1212.21	274.30	1378.96	288.48	n.s.
Accumbens	Droit	314.10	102.97	387.63	118.28	n.s.
	Gauche	386.39	111.71	507.19	155.73	<.03

Tableau 7 : Résultats du test de Student pour les volumes normalisés [mm^3] des structures sous-corticales, pour les patients et les sujets contrôles. ns=non significatif.

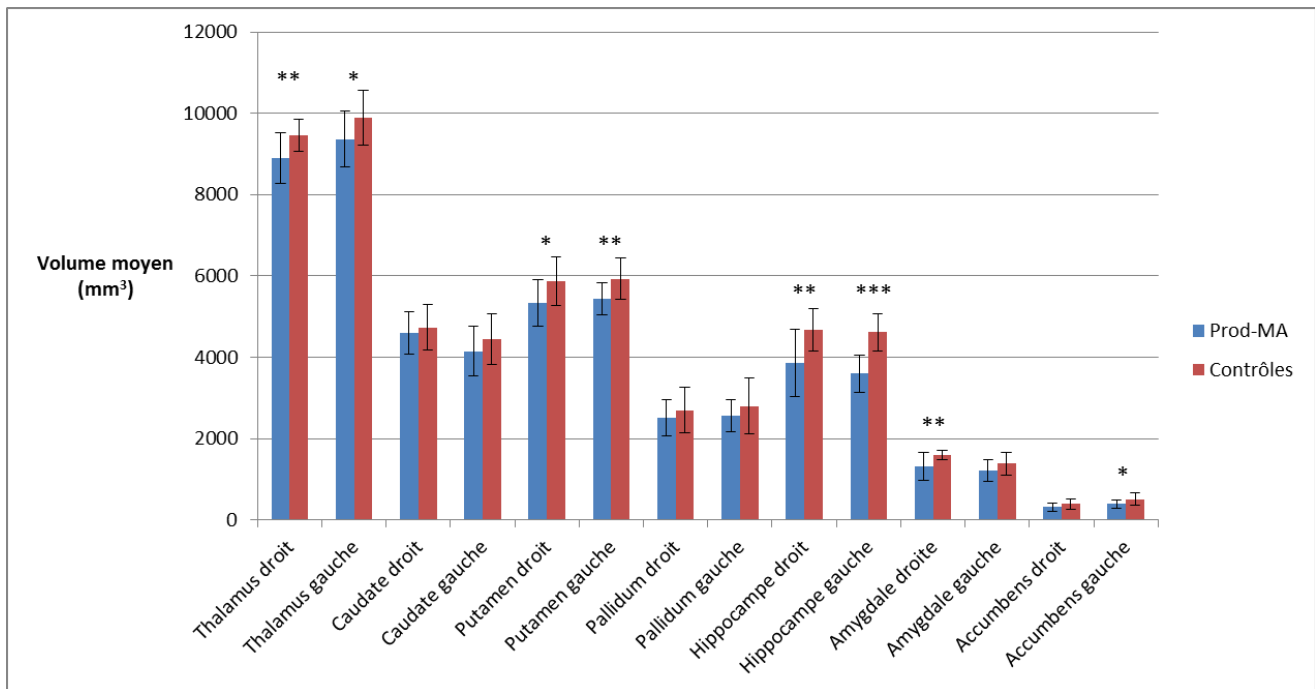


Figure 25 : Histogramme des résultats du test de Student pour les volumes normalisés [mm³] des structures sous-corticales, pour les patients et les sujets contrôles. * = p<.05, ** = p<.01, *** = p<.001.

4.3.2. Analyse de la forme

Après correction pour comparaisons multiples, les vues inférieures et supérieures des structures sous-corticales révèlent des changements de forme importants et symétriques de façon bilatérale au niveau de l'hippocampe. Le thalamus et le putamen sont aussi affectés par des changements de forme, mais de manière moins symétrique que les changements observés pour l'hippocampe (Figure 26). En effet, la surface du thalamus droit est affectée par des modifications de forme plus importantes (23%) que le thalamus gauche (7,3%). A l'opposé, le putamen de l'hémisphère gauche montre des changements de forme plus importants (14%) que celui de l'hémisphère droit (3%). Enfin les changements de forme de l'amygdale droite (1,8%) sont en dessous du seuil de significativité défini dans la partie analyse statistique (>5% de la surface totale de la structure). Ces résultats sont résumés dans le tableau 8 [Tableau 8].

Structure	Latéralité	Proportion de modification de la surface (p<.05)
Thalamus	Droit	23.0%
	Gauche	7.3%
Hippocampe	Droit	28.9%
	Gauche	40.3%
Putamen	Droit	3.0%
	Gauche	14.0%
Amygdale	Droit	1.8%
	Gauche	n.s.

Tableau 8 : Pourcentage de modification de surface significatif (p<.05) pour les deux thalami, les deux hippocampes, les deux putamens et l'amygdale droite. ns=non significatif.

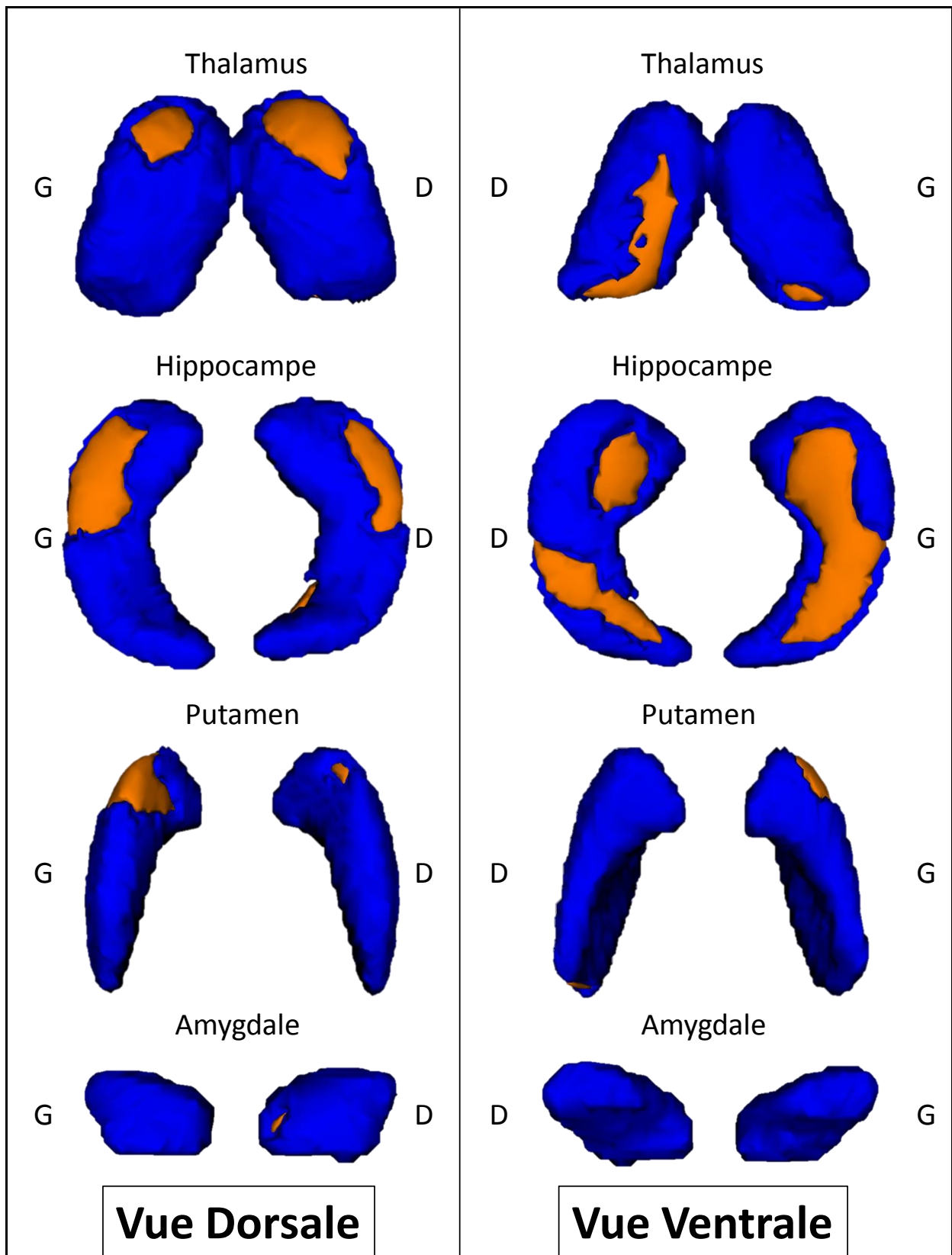


Figure 26 : Modification de la forme entre les sujets prod-MA et les sujets contrôles en vue dorsale et ventrale. Les aires en orange représentent les endroits avec des modifications significatives ($p < .05$ corrigé pour comparaisons multiples).

4.3.3. Analyse par région d'intérêt des paramètres microstructuraux MD, FA et R2*

4.3.3.1. MD

L'analyse de variance à mesures répétées effectuée sur les sept structures sous-corticales a révélé un effet principal significatif de diagnostic [$F(1,26) = 9.13$; $p < .006$], et une interaction significative structure x diagnostic [$F(6,156) = 3.12$; $p < .006$]. Les t-tests ont montré une MD significativement plus élevée dans l'hippocampe droit ($p < .05$) et gauche ($p < .01$) et l'amygdale droite ($p < .05$) chez les patients prodromiques comparés aux sujets contrôles [Tableau 9] (Figure 27).

Structure	Latéralité	Moyenne de MD pour les patients	Ecart-type pour les patients	Moyenne MD pour les sujets sains	Ecart-type pour les sujets sains	Valeur -t	p
Thalamus	Droit	9.09	0.57	9.06	0.37	0.20	n.s
	Gauche	9.07	0.71	8.94	0.29	0.66	n.s
Caudate	Droit	8.89	0.88	8.67	0.48	0.80	n.s
	Gauche	8.44	0.88	8.45	0.70	-0.05	n.s
Putamen	Droit	7.29	0.34	7.34	0.22	-0.42	n.s
	Gauche	7.27	0.27	7.21	0.27	0.65	n.s
Pallidum	Droit	7.43	0.47	7.35	0.20	0.55	n.s
	Gauche	7.28	0.48	7.28	0.33	-0.01	n.s
Hippocampe	Droit	11.92	1.72	10.65	0.57	2.62	.015*
	Gauche	11.25	1.03	10.33	0.60	2.88	.008**
Amygdale	Droit	9.11	1.21	8.37	0.56	2.09	.046*
	Gauche	8.66	1.74	8.08	0.43	1.22	n.s
Accumbens	Droit	7.65	0.55	7.63	0.32	0.16	n.s
	Gauche	7.54	0.56	7.45	0.40	0.48	n.s

Tableau 9 : Pourcentage de modification de surface significatif ($p < .05$) pour les deux thalami, les deux hippocampes, les deux putamens et l'amygdale droite. ns=non significatif. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

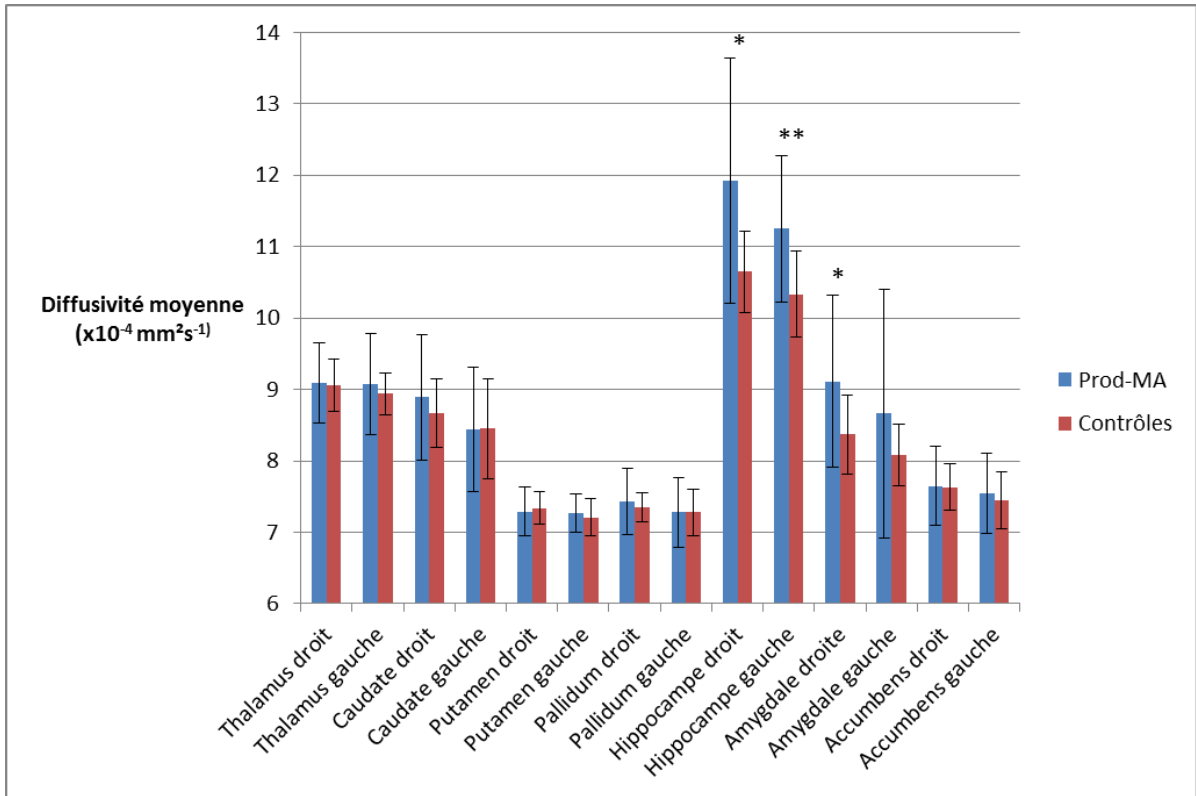


Figure 27 : Histogramme des résultats du test de Student pour la diffusivité moyenne ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) des structures sous-corticales, pour les patients et les sujets contrôles. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

4.3.3.2. FA et R2*

Aucune différence significative de fraction d'anisotropie ou de relaxométrie R2*, n'a été trouvée dans les régions d'intérêts étudiées.

4.3.3.3. Analyses de corrélations et analyse discriminante

4.3.3.3.1. Corrélations entre le volume et les paramètres quantitatifs

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les paramètres quantitatifs (MD, FA et R2*), et le volume pour les régions d'intérêts étudiées.

4.3.3.3.2. Corrélations entre les scores cognitifs et les paramètres quantitatifs

Les analyses de corrélations entre les scores cognitifs et les paramètres IRM ont révélé des corrélations significatives (après corrections de Bonferonni) entre les valeurs de R2* dans l'amygdale et la ROCF ($r=-0.68$; $p<.0125$). Des corrélations proches du seuil de significativité ($p<.05$) ont aussi été trouvées pour les valeurs de R2* dans l'hippocampe et la ROCF ($r=-0.54$), et pour la MD dans l'hippocampe et la ROCF ($r=-0.56$) (Figure 28). Aucune corrélation n'a été trouvée entre les valeurs de R2* et les valeurs de MD.

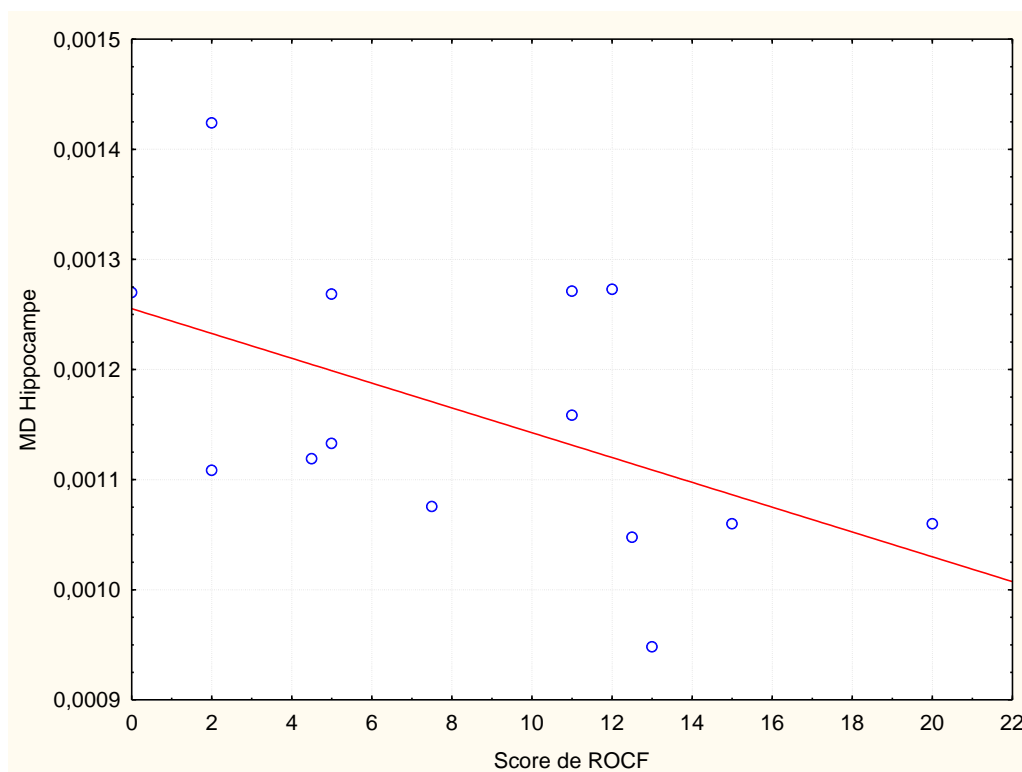


Figure 28 : Corrélation entre les valeurs de MD obtenues au sein de l'hippocampe et les scores obtenus à la figure de Rey-Osterrieth (ROCF).

L'analyse de régression logistique a révélé que le volume de l'hippocampe seul n'était pas suffisant pour obtenir un pouvoir de discrimination entre patients prodromiques et sujets contrôles supérieur à 95% (92% avec le volume de l'hippocampe gauche). Ce seuil a été atteint en combinant

deux marqueurs, le volume du thalamus droit et le volume de l'hippocampe gauche. En utilisant la diffusivité moyenne, ou le volume dans l'amygdale droite, une aire sous la courbe de respectivement 98% et 96% peut être atteinte en combinaison avec le volume du putamen gauche et de l'hippocampe gauche. Finalement, en combinant la MD soit de l'hippocampe gauche, soit de l'amygdale droite ou gauche, avec le volume du thalamus droit et le volume de l'hippocampe gauche, il est possible d'obtenir un pouvoir de discrimination de 96% (Figure 29).

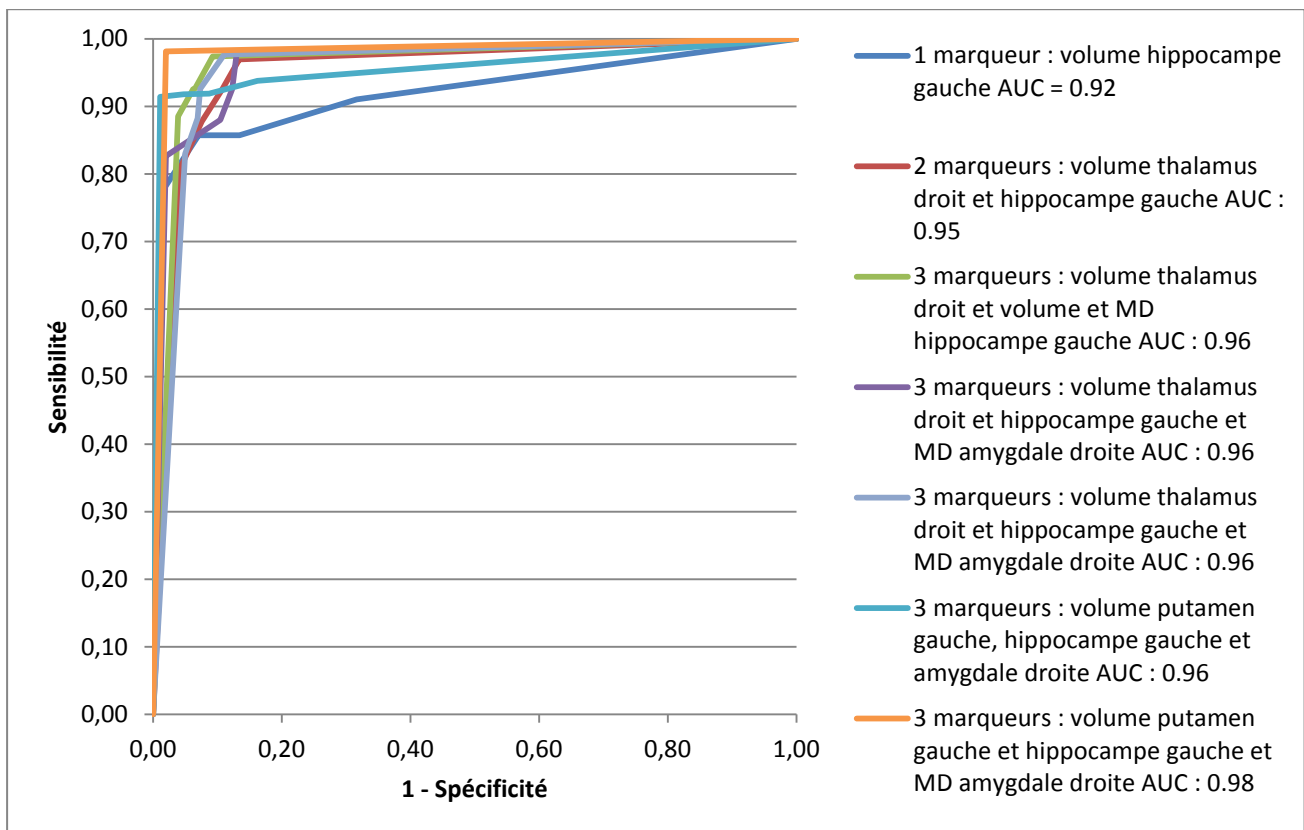


Figure 29 : Courbes ROCs de l'analyse discriminante entre sujets prod-MA et sujets contrôles pour différentes combinaisons de 1 à 3 marqueurs.

4.3.4. Analyse voxel-à-voxel

4.3.4.1. MD

Les résultats obtenus sur le cerveau entier révèlent principalement des valeurs de MD supérieures chez les sujets prodromiques que chez les sujets contrôles, dans les deux hippocampes et dans l'amygdale droite après correction par amélioration de cluster sans seuil ($p < .001$) (Tableau 10).

Après avoir masqué les quatre structures sélectionnées précédemment selon les résultats obtenus lors de l'analyse volumétrique (thalamus, hippocampe, putamen et amygdale), les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus sur le cerveau entier. Les tests de permutation ont montré des valeurs de MD significativement plus importantes chez les patients prodromiques que chez les sujets contrôles, dans l'hippocampe de manière bilatérale (droit : 167 voxels ; gauche : 104 voxels ; $p < .05$), après correction par amélioration de cluster sans seuil (Figure 30, tableau 10).

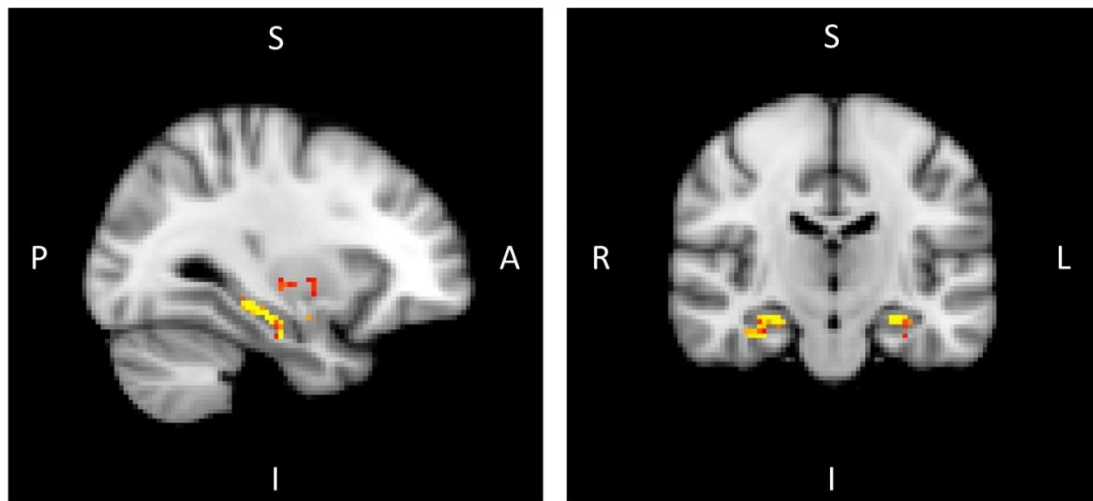


Figure 30 : Analyse voxel-à-voxel de la diffusivité moyenne avec masque composé des deux thalamus, des deux hippocampes, des deux putamens, et des deux amygdales avec un seuil de significativité de $p < .05$ (threshold free cluster enhancement corrected) chez les patients prod-MA versus les sujets contrôles. (A=Antérieur, I=Inférieur, L=Gauche, P=Postérieur, R=Droite, S=Supérieur)

Structure	Latéralité	Taille des clusters (voxel)	Coordonnées		
			X	Y	Z
Cerveau entier (sans masque)					
Amygdale	Right	241	26	-2	-18
Hippocampe	Left	339	-28	-14	-28
	Right	452	32	-12	-30
Avec masque					
Amygdale	Right	20	18	-4	-16
Hippocampe	Left	104	-28	-36	-8
	Right	167	28	-14	-24

Tableau 10 : Taille des clusters (voxel) obtenus par analyse voxel-à-voxel de la diffusivité moyenne avec masque (thalami, hippocampes, putamens, et les amygdales) et sans masque chez les sujets prod-MA versus les sujets contrôles.

4.3.4.2. R2*

Après masquage des 4 structures sous-corticales sélectionnées précédemment selon les résultats obtenus lors de l'analyse volumétrique (thalamus, hippocampe, putamen et amygdale), et après correction par amélioration de cluster sans seuil, les tests de permutations n'ont pas révélé de différence significative entre sujets prodromiques et sujets contrôles concernant le paramètre de relaxométrie R2*. Ce résultat est retrouvé lorsque l'analyse est effectuée sur le cerveau entier ($p < .05$).

4.3.4.3. VBM

Les comparaisons intergroupes par l'utilisation de t-tests non paramétriques ont révélé deux clusters symétriques comprenant l'hippocampe et l'amygdale dans chaque hémisphère après correction par comparaisons multiples ($p < .05$). Cette analyse a montré la présence d'une atrophie significative chez les patients prodromiques en comparaison avec les sujets contrôles principalement dans ces deux structures (Figure 31).

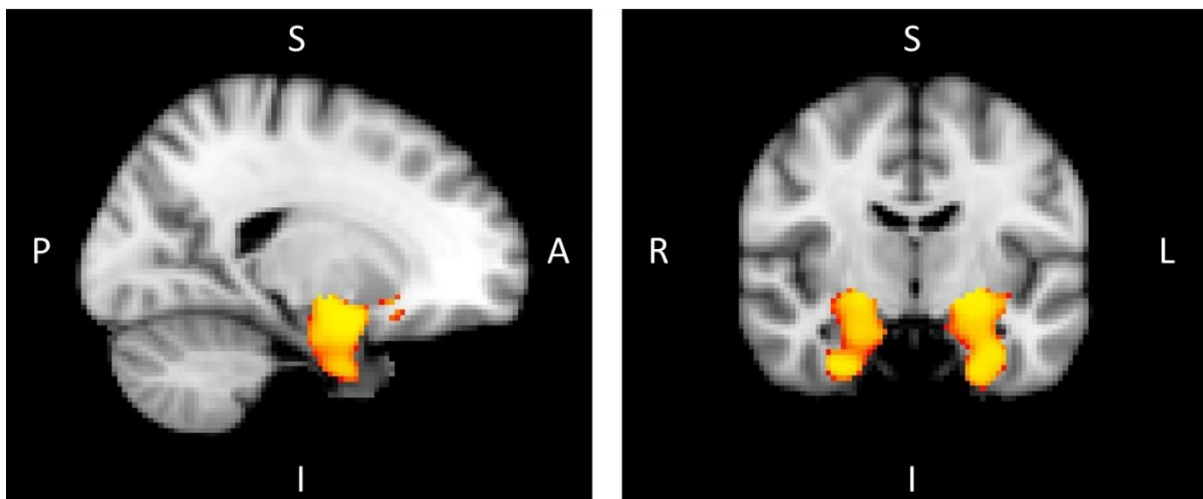


Figure 31 : Etude de la forme voxel-à-voxel chez les patients prod-MA par rapport aux sujets contrôles, corrigé pour comparaisons multiples ($p < .05$). (A=Antérieur, I=Inférieur, L=Gauche, P=Postérieur, R=Droite, S=Supérieur)

4.4. Discussion

Dans cette étude nous utilisons une combinaison de paramètres IRM sensibles aux modifications pathologiques [atrophie, volume local (i.e. modification de forme), dommages microstructuraux, et accumulation de fer] pour explorer l'hippocampe et plusieurs autres structures sous-corticales pour obtenir des informations complémentaires sur les modifications de formes chez les patients prod-MA. Notre étude nous a permis de quantifier les modifications dans les premiers stades de la maladie au niveau de l'hippocampe et de différentes structures sous-corticales d'intérêts, l'amygdale, le thalamus et le putamen. Nos résultats ont montré plusieurs patterns de modifications des indices IRM. Nos résultats suggèrent que des dommages cérébraux neurodégénératifs différents pourraient être liés à des processus physiopathologiques distincts à la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer.

La discussion est séparée en sept parties distinctes. Les quatre premières font état des modifications structurales observées dans cette étude, en suivant cette hypothèse d'existence de deux patterns distincts. Dans un premier temps nous discuterons de l'hippocampe et de l'amygdale, comme structures affectées selon le premier modèle, puis du thalamus et du putamen comme structures affectées selon le second modèle. Nous expliciterons ensuite ces deux patterns. Dans une sixième partie nous discuterons du pouvoir des différents marqueurs issus de l'IRM multimodale à discriminer sujets prod-MA de sujets sains. Enfin nous discuterons de l'apport de l'imagerie du fer dans la maladie d'Alzheimer.

4.4.1. Modifications structurales

4.4.1.1. Hippocampe

Nous débuterons donc cette discussion en abordant une des structures les plus décrites dans la littérature concernant la MA, l'hippocampe.

Les résultats volumétriques de notre étude ont logiquement confirmé une atrophie hippocampique chez les patients prod-MA comparés aux sujets contrôles (Gaël Chételat et al. 2002; Bell-McGinty et al. 2005). L'analyse VBM confirme la présence d'une atrophie en démontrant une forte réduction de densité de substance grise sur l'intégralité de l'hippocampe de manière bilatérale. Cependant il est intéressant de noter que l'ajout de l'étude de la forme nous a permis d'obtenir une

localisation plus précise de cette atrophie. En effet nos résultats montrent une atrophie spécifique à certaines zones de l'hippocampe. Bien que les patients ne soient qu'à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, ces modifications de formes sont en accord avec les résultats obtenus par Frisoni et al. en 2008, qui ont utilisé un IRM 3 tesla pour visualiser avec précision les modifications de forme de l'hippocampe chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Frisoni et al. 2008). Les résultats obtenus lors de l'analyse volumétrique confirment sans surprise l'atrophie hippocampique qui est généralement utilisée comme un des critères de diagnostic des prod-MA. Il faut noter cependant que les critères diagnostiques retenus pour cette étude ne considèrent pas l'atrophie de l'hippocampe comme un critère obligatoire. Les patients prod-MA ont donc pu être inclus dans l'étude sans atrophie avérée par analyse visuelle de l'hippocampe.

En plus de l'atrophie, nous avons observé une augmentation de la diffusivité moyenne dans l'hippocampe, suggérant une perte de l'intégrité microstructurale au sein de cette structure chez les sujets prod-MA. Ce résultat n'est pas toujours rapporté dans la littérature en particulier chez les patients à stade précoce (Fellgiebel et al. 2004; Cherubini et al. 2010). Cependant certains auteurs ont montré que l'augmentation de la MD dans l'hippocampe pouvait être un meilleur prédicteur de conversion prod-MA/maladie d'Alzheimer que l'atrophie de l'hippocampe (Fellgiebel et al. 2006). Cependant, une des critiques méthodologiques de la co-détection d'une atrophie et d'une augmentation de MD dans une analyse ROI pourrait être que ces deux modifications décrivent le même phénomène et que l'augmentation de la MD est due seulement à des effets de volume partiel intrinsèquement liés à l'atrophie. Cependant, l'augmentation de MD obtenue par l'analyse par ROI est confirmée par les résultats révélés par l'analyse voxel-à-voxel sur cerveau entier, qui confirme de plus que cette augmentation de MD est située au sein de l'hippocampe, loin de la surface de la structure. Ainsi la localisation anatomique des différences obtenues par l'analyse voxel-based nous suggère que l'augmentation de MD n'est pas un reflet de l'atrophie. L'absence de corrélation entre les valeurs de MD et le volume de cette région d'intérêt confirme l'absence de relation entre ces différents marqueurs. De plus, si l'augmentation de la diffusivité moyenne était due au volume partiel, nous aurions aussi trouvé une diminution de la fraction d'anisotropie liée au même phénomène. Ce qui n'est pas le cas.

Une étude précédente, comparant des patients au stade précoce de la maladie d'Alzheimer à des sujets contrôles, a montré une atrophie de l'hippocampe sans augmentation de la diffusivité moyenne (Cherubini et al. 2010), tandis que nos résultats nous montrent une atrophie avec modifications microstructurales de l'hippocampe. Ces différences au niveau de la MD de l'hippocampe peuvent être expliquées par différents critères d'inclusions, particulièrement au niveau de la définition du stade « précoce » de la maladie d'Alzheimer. La fraction d'anisotropie n'a pas

montrée de changement significatif dans l'hippocampe, bien que cela ait déjà été observé chez des patients Alzheimer (Ramani, Jensen, and Helpert 2006). D'après la littérature, une différence significative de la fraction d'anisotropie n'a jamais été observée entre des sujets prodromiques et des sujets contrôles.

Après avoir détecté des différences significatives entre groupes, nous nous sommes intéressés aux liens entre les marqueurs IRM dans l'hippocampe et les scores cliniques. Les analyses de corrélations ont montré des tendances à une corrélation négative significative entre le score obtenu au test de ROCF, et les valeurs de MD et R2* dans l'hippocampe. Une augmentation de la diffusivité moyenne étant le reflet d'une perte de l'intégrité microstructurale, il était attendu qu'elle soit corrélée aux scores obtenus aux tests de mémoire. Cette corrélation est intéressante car elle vient en complément d'une différence de MD au niveau du groupe. Cependant la corrélation avec les valeurs de R2* est plus difficile à expliquer dans le sens où aucune différence de groupe n'a été trouvée. Nous avons trouvé des corrélations significatives uniquement avec le test de ROCF. L'absence de corrélations avec les autres tests pourrait être expliquée par notre population. En effet nos patients étant à un stade prodromique de la maladie d'Alzheimer, les déficits mémoriels n'étaient peut-être pas assez prononcés.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative au niveau des dépôts de fer dans l'hippocampe lors de l'analyse par région d'intérêt. Ce résultat est confirmé par l'analyse voxel-à-voxel qui n'a révélé aucune sous-partie de l'hippocampe sensible aux dépôts de fer. Ce manque de différence significative n'est pas en accord avec nos hypothèses. En effet, ce résultat est en contradiction avec d'autres études qui ont montré un dépôt de fer plus important dans l'hippocampe de sujets atteints de la MA par le biais de méthodes histopathologiques (Antharam et al. 2012) ou *in vivo* par méthode FDRI avec des aimants de 0,5 et 1,5T (Raven et al. 2013). Ces différences peuvent être dues à la force du champ magnétique utilisé dans ces études. En effet, l'utilisation d'un champ plus élevé permet d'accroître la sensibilité aux dépôts de fer (Yao et al. 2009; Luccichenti et al. 2010). Une autre explication d'absence d'augmentation du R2* dans l'hippocampe dans notre étude pourrait être liée au type de patients. En effet, dans notre étude les patients étaient à un stade précoce de la MA alors que les patients des 3 études précédentes (Yao et al. 2009; Luccichenti et al. 2010; Raven et al. 2013) étaient à un stade avancé de la MA. Enfin, il est important de rappeler que le protocole utilisé pour la quantification des dépôts de fer dans cette étude n'était pas une adaptation du protocole mis au point par Patrice Péran en 2007 (Péran et al. 2007). Le transfert de ce protocole sur notre machine n'étant pas effectué au début des acquisitions, c'est une séquence tronquée et non-optimisée en terme de temps d'écho, ou en nombre d'acquisitions par temps d'écho qui a été utilisée. L'absence de résultats significatifs au niveau des dépôts de fer peut donc être une

conséquence de l'utilisation de ce protocole non optimisé. Les résultats concernant les dépôts de fer sont discutés par la suite dans une partie spécifique en fin de discussion.

4.4.1.2. Amygdale

La deuxième structure que nous avons étudiée est l'amygdale qui est affectée, comme l'hippocampe, dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer.

Nos résultats ont montré une diminution significative du volume de l'amygdale droite chez les sujets prodromiques comparés aux sujets contrôles. Ce résultat est conforté par une réduction de la densité de substance grise révélée par l'analyse VBM. Cette observation est en accord avec des études précédentes conduites sur des patients atteints de la MA, montrant une diminution du volume de l'amygdale par l'utilisation de différentes techniques comme l'approche VBM (Baron et al. 2001), ou bien une segmentation manuelle des ROI (Krasuski et al. 1998). Cependant, cette atrophie a rarement été observée chez des patients prodromiques comparés à des sujets contrôles (Li et al. 2013). L'analyse de la forme de l'amygdale n'a pas révélé de modifications de surface significatives, cependant ces résultats doivent être considérés avec précaution. En effet l'amygdale est une structure relativement petite et peut donc atteindre les limites de détection des méthodes de maillage à éléments finis avec un nombre de sommets définis. En effet bien que FSL soit une des méthodes les plus à même de segmenter avec précision la substance grise (Klauschen et al. 2009; Derakhshan et al. 2010), il a été observé que pour les structures ayant une taille aussi limitée que l'amygdale les techniques de segmentation telles que Free-surfer et FIRST atteignaient leurs limites et pouvaient présenter des erreurs de volumes plus ou moins importantes (Morey et al. 2009).

Comme pour l'hippocampe, nos résultats montrent une augmentation de la diffusivité moyenne localisée au niveau de l'amygdale chez les sujets prod-MA comparés à des sujets contrôles. Une étude récente sur des sujets prodromiques a elle aussi montré ce résultat (Cherubini et al. 2010). Rose et collègues (Rose, Janke, and Chalk 2008) ont utilisé une analyse voxel-à-voxel sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ont montré des clusters de MD plus élevée de manière bilatérale au sein de l'amygdale. Cependant, bien qu'une diffusivité moyenne plus élevée dans l'amygdale soit un résultat globalement connu chez des patients atteints de MA, il a rarement été observé chez des sujets prodromiques. Dans notre étude nous utilisons deux méthodes d'analyses complémentaires (une analyse par régions d'intérêts et une analyse voxel-à-voxel) et nous confirmons l'élévation de la diffusivité moyenne au sein de l'amygdale droite, mais chez des sujets prod-MA.

De la même manière que pour l'hippocampe, la fraction d'anisotropie n'a révélée aucune différence significative et nous n'avons trouvé aucun changement significatif révélant la présence d'un dépôt de fer anormal chez les sujets prod-MA, dans les analyses par régions d'intérêts ou voxel-à-voxel.

Les résultats concernant les analyses corrélatives entre $R2^*$ de l'amygdale et le score ROCF ont montré des corrélations négatives significatives. Ce résultat est intéressant car il est semblable à celui observé pour l'hippocampe. Cependant au contraire de l'hippocampe, nous n'avons pas observé de corrélation entre les valeurs de MD et les scores cognitifs. Toutefois cette structure étant d'une taille relativement petite, il faut prendre ces résultats avec précaution.

Nos analyses par régions d'intérêt et voxel-à-voxel démontrant l'absence de dépôt de fer dans l'amygdale chez les patients prod-MA, semblent être en accord avec des études réalisées *post-mortem* (Deibel, Ehmann, and Markesbery 1996). Cependant, un autre groupe a observé une élévation de ces dépôts avec une nouvelle technique basée sur l'imagerie de susceptibilité, au sein de cette structure, mais chez des patients Alzheimer (Acosta-Cabronero et al. 2013). Nous ne pouvons donc pas conclure avec certitude qu'il n'y a pas de dépôts de fer anormaux au sein de l'amygdale. Cependant il est important de souligner qu'il n'y a à l'heure actuelle aucune publication démontrant une élévation des dépôts de fer dans l'amygdale de sujets prodromiques.

4.4.1.3. Thalamus

Le thalamus n'est pas une structure classiquement impliquée dans les premiers stades de la MA.

Une atrophie significative bilatérale du thalamus chez les sujets prod-MA comparés aux sujets contrôles a été montré par l'analyse volumétrique. Ce résultat est en accord avec des études précédentes chez des patients MA (Jernigan et al. 1991; Callen et al. 2001) ainsi que chez des patients prodromiques (Baron et al. 2001; Gaël Chételat et al. 2002; G. B. Karas et al. 2004; G. Chételat et al. 2005; Chen and Herskovits 2006; Qiu et al. 2009; Pedro et al. 2012; Li et al. 2013).

L'analyse de la forme a permis de révéler une modification bilatérale de forme, dans le sens d'une atrophie locale, de façon presque symétrique sur la partie dorsale du thalamus, et de façon asymétrique sur la partie ventrale (Figure 26). La partie du thalamus présentant le plus de modification de forme est la partie ventrale. La présence d'une atrophie au sein de ce noyau sous-cortical est supportée par deux analyses : (1) l'analyse de la forme, qui représente les déformations

locales de la structure étudiée, et (2) l'analyse volumétrique par régions d'intérêts, représentant une atrophie plus globale des structures. Contrairement aux résultats obtenus avec l'analyse volumétrique, l'analyse VBM n'a détecté aucune réduction de densité de substance grise au sein du thalamus chez les patients prod-MA comparativement à des sujets contrôles. Cependant la méthode VBM, est connue pour être très sensible pour le cortex, mais moins efficace pour l'étude des structures sous-corticales (Nemmi et al. 2014), ce qui pourrait expliquer l'absence de modifications significatives de densité pour le thalamus malgré une atrophie globale.

Considérant les fortes modifications bilatérales tant au niveau de la forme que du volume du thalamus, ces résultats tendent à suggérer que des changements microstructuraux pourraient coexister au sein de cette structure. Cependant, nous n'avons trouvé aucune différence significative que ce soit pour la MD, la FA ou R2* au sein de cette structure, et ce, même au niveau des sites présentant une atrophie. Ces résultats sont en accord avec l'étude conduite par Cherubini et collaborateurs en 2010, mais uniquement chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer comparés à des sujets contrôles. L'anisotropie fractionnelle a été reportée plusieurs fois comme étant plus faible dans les thalamus chez les sujets présentant une maladie d'Alzheimer que chez les sujets contrôles (Rose, Janke, and Chalk 2008; Elisa et al. 2011), cependant nous ne trouvons aucune différence significative de FA dans le thalamus. Cette différence peut être expliquée par le fait que nous étudions des patients à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer ou par l'utilisation de schéma d'acquisitions différents pour les paramètres DTI (orientations et nombres des différentes directions). L'absence de différence concernant les dépôts de fer était plutôt attendue considérant le fait qu'aucune étude IRM n'a révélé de dépôt de fer anormal au sein du thalamus. La présence d'atrophie sans changement microstructuraux peut être expliquée par le fait que le thalamus soit une structure affectée tardivement par les processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.

4.4.1.4. Putamen

Enfin la dernière structure que nous avons étudiée est le putamen.

D'après l'analyse volumétrique par région d'intérêt, le putamen est atrophié significativement de manière bilatérale chez les sujets prod-MA comparés aux sujets contrôles. Ce résultat, confirmé par les résultats obtenus par l'analyse de la forme avec une extension de l'atrophie sur la partie ventrale du putamen gauche, a souvent été observé dans des études sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, mais rarement chez des patients prodromiques (Li et al. 2013). L'analyse VBM n'a pas permis de détecter de réduction de densité de matière grise au sein de cette structure chez

les sujets prod-MA comparés à des sujets contrôles ; cependant, comme évoqué précédemment, la technique VBM est connue pour être plus efficace pour l'étude du cortex que pour l'étude des structures sous-corticales (Nemmi et al. 2014).

A propos de l'intégrité microstructurale, nous n'avons trouvé aucune différence significative de diffusivité moyenne au sein du putamen. Ce résultat est en accord avec d'autres études DTI (Li et al. 2013). Il semblerait que l'atrophie du putamen de pair avec la conservation de son intégrité microstructurale soit une caractéristique fiable des stades précoces de la maladie d'Alzheimer.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative de fraction d'anisotropie ou de dépôt de fer dans notre analyse par région d'intérêt. Ce dernier résultat est supporté par notre analyse voxel-à-voxel conduite sur l'intégralité du cerveau sans considération « a priori ». Bien que ce résultat soit attendu, l'augmentation du dépôt de fer au sein du putamen n'ayant pas encore été observée dans la littérature, ce résultat doit être considéré avec précaution, la sensibilité au fer pouvant être améliorée en augmentant la puissance du champ de l'IRM (Yao et al. 2009; Luccichenti et al. 2010).

4.4.2. Patterns distincts de changements cérébraux

Globalement, nos résultats concernant les dommages cérébraux relevés par les différents marqueurs IRM de notre approche suggèrent que des processus physiopathologiques distincts sont présents à la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer. En effet, il est connu que l'hippocampe est une des premières structures affectées et la plus touchée par la maladie d'Alzheimer (Braak et al. 1996). Notre étude IRMm confirme *in vivo* une atrophie et une perte de l'intégrité microstructurale au sein de l'hippocampe (montrée par une élévation de la diffusivité moyenne), et ce dans une phase précoce de la maladie d'Alzheimer. L'amygdale fait elle aussi partie des premières structures affectées par la maladie (Braak et al. 1996; Poulin et al. 2011). Bien que ce soit toujours un sujet de débat, des études post-mortem ont décrit une atrophie significative de l'amygdale (Scott, DeKosky, and Scheff 1991), liée à une perte neuronale importante chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Scott et al. 1992). Il a de plus été démontré que l'amygdale est affectée à la fois par des plaques et des enchevêtrements neurofibrillaires chez des patients décédés pendant les premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Ces changements sont généralement décrits comme étant similaires aux changements affectant l'hippocampe (Price et al. 1991; Arriagada et al. 1992; Price and Morris 1999). Donc, de la même manière que pour l'hippocampe, l'amygdale semblerait être affectée par des processus physiopathologiques directs dans la maladie d'Alzheimer. Nos résultats

ont révélés le même pattern d'atrophie au sein de l'hippocampe et de l'amygdale, avec pour ces deux structures, perte de leur intégrité microstructurale, et vont donc dans le sens de cette hypothèse. A l'opposé, le thalamus et le putamen ne sont pas directement impliqués dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Nos résultats montrent une atrophie sans modifications microstructurales. Cet autre pattern de modifications pourrait être le reflet d'un processus physiopathologique indirect.

Finalement, ces résultats montrent l'importance de mesurer le volume des structures sous-corticales aussi bien que les indices microstructuraux lors de l'étude des modifications structurales dues à la maladie d'Alzheimer pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie. Une limitation importante de ce travail est la taille relativement réduite des groupes de patients et sujets contrôles étudiés. Ces résultats devront donc être confirmés sur une plus large cohorte de patients prod-MA.

4.4.3. Pouvoir discriminant des marqueurs IRM

Bien que l'atrophie de l'hippocampe chez les patients prod-MA soit largement considérée comme le meilleur prédicteur d'une conversion vers la maladie d'Alzheimer (Apostolova et al. 2006), les résultats obtenus avec l'analyse par régression logistique ont montré, que pris seul, le volume de l'hippocampe n'était pas suffisant pour discriminer efficacement sujets prod-MA des sujets contrôles (92%). En combinant le volume de l'hippocampe gauche et du thalamus droit le seuil de discrimination de 95% est atteint. Mais contrairement à ce que nous pensions, le volume de l'amygdale ou la diffusivité moyenne de l'amygdale seule, n'a pas prouvé être un meilleur prédicteur de conversion vers une maladie d'Alzheimer que le volume hippocampique. Cependant en combinant soit la diffusivité moyenne soit le volume de l'amygdale droite à deux autres facteurs, le volume de l'hippocampe et du putamen gauche, un pouvoir de discrimination de 98% peut être atteint.

4.4.4. Imagerie du fer et MA

Les dépôts en fer dans certaines structures sous-corticales de la maladie d'Alzheimer étant des résultats connus, notamment dans le putamen ou l'hippocampe, nous nous attendions lors de cette étude à observer une élévation des valeurs de $R2^*$ chez les sujets prod-MA. Cependant nous n'avons

trouvé aucun résultat significatif. Cette absence de résultats significatifs concernant les dépôts de fer pourrait s'expliquer par le fait que nos sujets prod-MA soient à un stade très précoce de la maladie d'Alzheimer, n'ayant pas eu le temps de développer des dépôts anormaux de fer au sein des structures sous-corticales. Cependant, nous pouvons aussi émettre l'hypothèse d'un manque de sensibilité de la séquence de relaxométrie utilisée. En effet la séquence utilisée lors de ce protocole, pour la quantification des dépôts de fer ne correspond pas au transfert sur notre machine du protocole développé et optimisé par Patrice Péran en 2007 (Péran et al. 2007) sur une IRM 3T de Siemens. Le transfert de ce protocole sur notre machine n'ayant pas encore été effectué au début des acquisitions, et le temps disponible pour l'ajout d'une séquence de relaxométrie étant relativement réduit, c'est une séquence tronquée et non-optimisée en terme de temps d'échos, seulement trois différents pour échantillonner la courbe de relaxométrie, ou en nombre d'acquisition par temps d'écho pour augmenter la qualité des images au travers d'un moyennage, qui a dû être utilisée.

Il existe plusieurs moyens pour augmenter la sensibilité à ces dépôts. La première méthode est l'augmentation de la puissance du champ comme évoqué au cours de cette discussion. La seconde méthode, plus abordable, est l'optimisation des séquences d'acquisitions des images pondérées T2* ainsi que le traitement de ces dernières pour le calcul du paramètre de relaxométrie R2*. Notre seconde étude se concentre donc sur l'optimisation des différents paramètres de séquences d'acquisitions des images de T2* ainsi que sur la méthode de calcul du taux de relaxation R2*.

Cette étude a fait l'objet d'une publication soumise à « Journal of Alzheimer's Disease ». Elle est actuellement en seconde révision. La publication telle qu'elle a été soumise est disponible en Annexe 1.

Chapitre 5. Optimisation de la relaxométrie R2* pour la mesure du fer intracérébral

L'utilisation du taux de relaxation R2* pour la mesure du fer intracérébral est une des méthodes les plus sensibles (voir chapitre 2). Il est cependant toujours possible et nécessaire d'améliorer la sensibilité de ces biomarqueurs en optimisant l'acquisition des images d'une part, et le traitement de celles-ci d'autre part. Dans cette optique, notre groupe, en collaboration avec le service de radiologie de l'IRCCS Santa Lancia du Pr. Umberto Sabatini, a déjà développé une méthode utilisant l'IRM à haut champ magnétique (3 tesla) et pouvant être facilement appliquée dans un contexte de recherche clinique. Cette approche repose sur :

- ✓ Une séquence d'acquisition classique (T2*-Echo Planar Imaging (T2*-EPI)) obtenue sur un seul imageur ;
- ✓ Une durée d'acquisition courte (12 minutes, comparable à celle utilisée en routine clinique, ce qui diminue les artefacts de mouvements) ;
- ✓ Une haute résolution spatiale (taille du voxel : 1.5x1.5x2 mm) ;
- ✓ Une acquisition et une analyse basées sur l'ensemble du cerveau évitant ainsi la définition a priori de régions cérébrales.

Cette méthode s'est avérée reproductible et sensible (Péran et al. 2007). De plus le lien entre concentration en fer et paramètre R2* a été validé indirectement (Péran et al. 2009)(Figure 32).

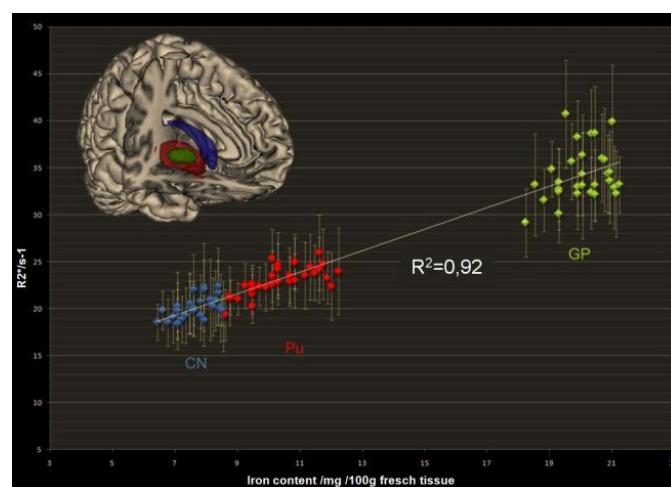


Figure 32 : Corrélation entre indice R2* et la concentration de fer estimée

Dès lors cette méthode a été utilisée dans différentes études cliniques sur le vieillissement physiologique (Cherubini et al. 2009), ainsi que lors d'une étude sur la maladie de Parkinson (Péran et al. 2010). Dans une optique d'amélioration de la sensibilité de ce biomarqueur, et riche des enseignements des différentes études précédentes, un des objectifs de ce travail de thèse était d'améliorer le protocole de relaxométrie développé en 2007.

La première étape afin d'améliorer le protocole de relaxométrie était de transposer le protocole qui a été réalisé sur une IRM Siemens Allegra de 3T en 2007 à une IRM d'un autre constructeur de 3T, une IRM Philips Achieva. Ce transfert a été réalisé et validé en interne par l'équipe 1 de l'UMR 825. Sur la base d'un protocole de relaxométrie reproduisant les paramètres de 2007, nous avons souhaité améliorer ce protocole de relaxométrie en optimisant différents paramètres disponibles sur l'IRM Philips Achieva. Cette optimisation a été réalisée en respectant un cahier des charges défini au préalable. Ce cahier des charges et ses contraintes ont été inspirées d'une part par le protocole de 2007 et d'autre part par l'expérience acquise lors des différentes études cliniques précédentes dans lesquelles le protocole de relaxométrie de 2007 a été utilisé (Cherubini et al. 2009; Péran et al. 2010; Cherubini et al. 2010).

Cette optimisation s'est donc déroulée en deux étapes distinctes :

La première étape a consisté à tester différentes résolutions spatiales, différentes antennes et différents facteurs SENSE sur un fantôme anthropomorphique, pour évaluer quels étaient les paramètres optimaux à utiliser.

Lors de la seconde étape, nos recherches se sont portées sur la partie traitement des images pour le calcul du taux de relaxation $R2^*$. Nous avons souhaité comparer la méthode utilisée comme référence, à savoir la méthode des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt, utilisée lors des études précédentes (Péran et al. 2007; Cherubini et al. 2009; Péran et al. 2009; Péran et al. 2010; Cherubini et al. 2010) à une autre méthode, la décomposition en valeur singulière pour savoir laquelle de ces deux méthodes permettait d'estimer avec le plus de justesse le taux relaxation. Cette étude a été conduite sur un sujet sain.

Enfin, nous avons évalué l'impact du nombre de mesures $T2^*$ sur la sensibilité à évaluer les changements $R2^*$. En effet, nous avons émis l'hypothèse que le faible nombre d'échos $T2^*$ dans l'étude NIMAD (chapitre 4) serait à l'origine de l'absence de modifications significatives $R2^*$. Grâce à un set de données acquises sur des sujets sains jeunes et des sujets âgés, nous avons décidé de calculer le taux de relaxation $R2^*$ avec un nombre différent de mesures en prenant le modèle du vieillissement physiologique comme source des modifications à tester. Nous allons dans un premier

temps présenter un rappel sur les paramètres d'acquisition et la qualité d'image en IRM, notamment sur le rapport signal sur bruit (RSB) et l'acquisition parallèle, puis nous présenterons successivement les trois parties de l'optimisation.

5.1. Rappels sur les paramètres d'acquisition et la qualité d'image en IRM

Ce chapitre a pour but de rappeler dans un premier temps l'intérêt de l'utilisation du rapport signal sur bruit dans les études d'imagerie par résonance magnétique ainsi que les différentes façons de le déterminer. L'analyse de ce critère permet de juger de manière objective la qualité d'un signal. Il est utilisé dans tous les domaines de traitement du signal (électronique, acoustique, optique, ...). Ainsi nous parlerons dans ce chapitre uniquement du rapport signal sur bruit dans le cas de l'analyse d'images IRM.

Dans une deuxième partie, nous présenterons l'acquisition parallèle des images qui est couramment utilisée en clinique et permet une diminution du temps d'acquisition grâce à l'utilisation des différents canaux de réception présents au sein d'une antenne. Nous présenterons aussi l'algorithme de reconstruction nécessaire à l'utilisation de l'imagerie parallèle disponible sur l'IRM utilisée au sein du laboratoire (Philips Achieva 3T), l'algorithme SENSE.

5.1.1. Rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit est un critère permettant d'évaluer objectivement la qualité des images acquises. Le bruit de ces images est aléatoire et provient principalement du patient (agitation thermique des protons qui vont engendrer des émissions parasites), mais aussi de la chaîne de mesure qui va ajouter un bruit appelé « bruit électronique » à l'image. Le signal réceptionné par l'antenne est relativement faible. Il est dépendant des propriétés des tissus étudiés, notamment leurs temps de relaxation longitudinal et transversal (T1 et T2), ainsi que de la densité de protons. Il est de plus influencé par le champ B0, les gradients de champs et les antennes. Enfin il dépend des paramètres intrinsèques à l'opérateur utilisés lors de l'acquisition de l'image, le champ de vue (FOV pour « field of view »), la taille de la matrice d'acquisition et l'épaisseur de coupe, qui à eux trois définissent la résolution de l'image (plus les dimensions du voxel sont faibles moins le signal est important), le temps d'écho (TE) et le temps de répétition (TR) qui vont permettre de définir le contraste de l'image, et enfin la bande passante.

Le rapport signal sur bruit s'exprime donc en fonction de tous ces paramètres sous la forme :

$$\frac{S}{B} = \frac{\sqrt{V_{vox}}\sqrt{N_{ph}}\sqrt{N_{ex}}\sqrt{N_{lec}}\sqrt{NSA}}{\sqrt{Bp}} B_0 \exp\left(-\frac{T_R}{T_1}\right) \exp\left(-\frac{T_E}{T_2}\right) \quad (5.1)$$

Avec :

- V_{vox} le volume du voxel
- N_{ph} le nombre de lignes de la matrice (nombre de pas de codage de phase)
- N_{ex} le nombre d'excitations (nombre de mesures)
- N_{lec} le nombre de pixels dans la direction du gradient de lecture
- Bp la bande passante
- NSA nombre d'images similaires moyennées entre elles
- B_0 l'intensité du champ magnétique constant
- T_R le temps de répétition
- T_E le temps d'écho
- T_1 le temps de relaxation longitudinal
- T_2 le temps de relaxation transversal

De manière expérimentale, il y a plusieurs façons de mesurer le rapport signal sur bruit. La méthode la plus couramment utilisée est la méthode basée sur la distribution du signal dans deux régions d'intérêts au sein d'une image, la première située dans un tissu d'intérêt de façon à déterminer l'intensité du signal, et la seconde placée dans le fond de l'image pour déterminer l'intensité du bruit (selon la méthode, en faisant la moyenne ou l'écart-type des valeurs de la région d'intérêt) (Henkelman 1985; Kaufman et al. 1989). Pour être applicable, cette méthode nécessite deux conditions. La première est une distribution homogène du bruit sur l'ensemble de l'image, et la seconde est que la distribution statistique du bruit soit connue pour déduire la distribution du bruit au sein des structures anatomiques d'intérêts. Pour les images acquises avec une antenne de volume en quadrature de phase avec un unique canal, suivi d'une reconstruction d'intensité, les conditions précédemment citées étaient remplies. Cependant l'utilisation de nouvelles antennes de surface en réseau phasé, de nouvelles techniques de reconstruction comme par exemple l'imagerie parallèle (Pruessmann et al. 1999), peuvent influencer la distribution spatiale et statistique du bruit. Par exemple, la distribution du bruit en imagerie parallèle est décrite par un facteur de géométrie (facteur g) qui varie dans l'espace et dépend de plusieurs paramètres comme par exemple la géométrie de l'antenne, la direction d'encodage de phase, et le facteur d'accélération (Pruessmann et al. 1999; de Zwart et al. 2004). Ceci peut conduire à une surestimation ou une sous-estimation du rapport signal sur bruit. De la même façon la distribution spatiale du bruit peut être influencée par

l'application de filtre de reconstruction ou de normalisation, et la distribution statistique peut elle aussi être influencée par la reconstruction d'image par méthode des moindres carrés pour les données acquises avec une antenne en réseau phasé. Ces effets sont particulièrement importants lorsque l'on utilise le rapport signal sur bruit pour comparer l'effet de différents paramètres qui influencent directement la distribution du bruit ou du signal.

Pour pallier à ces sur ou sous-estimations de bruit dans le cas d'utilisation d'imagerie parallèle ou filtres, plusieurs autres méthodes pour le calcul du rapport signal sur bruit ont été développées. La première de ces méthodes est la méthode de l'image de « différence ». Cette méthode est basée sur la différence entre deux images acquises de façon successive (Reeder et al. 2005). Une autre méthode basée sur le même principe d'estimation du RSB d'après deux images a été proposée par la « National Electrical Manufacturers Association » (NEMA) et est basée sur l'acquisition d'une image d'intensité et d'une image de bruit pur (NEMA 2008). Une autre méthode proposée est la reconstruction directe des images en unités de rapport signal sur bruit, elle est basée sur la mesure du bruit lors d'acquisitions supplémentaires (Kellman and McVeigh 2005). Enfin, une autre des méthodes les plus utilisées est basée sur le calcul du RSB voxel à voxel à travers l'acquisition successive de plusieurs images. Le RSB est ainsi calculé par le rapport entre la valeur moyenne du signal d'un voxel à travers les différentes acquisitions et l'écart-type entre ces valeurs.

5.1.2. Imagerie parallèle et antennes

La technologie d'imagerie parallèle en IRM est dans les dernières années passée du domaine de la recherche à une utilisation courante en clinique. Cette technique d'imagerie particulière permet de diminuer considérablement le temps d'acquisition en utilisant les différents canaux des antennes de réception. Ceci va permettre un échantillonnage plus large de l'espace des k (violation du critère de Nyquist), mais de revenir aux conditions de ce critère par l'intermédiaire des informations provenant des différents canaux de l'antenne de réception. Le principe de l'imagerie parallèle est assez simple. A titre d'exemple, si l'on utilise une antenne avec deux canaux de réception, la première étant placée à gauche du crâne et la seconde à droite, on obtient deux fois la même image, mais l'intensité va diminuer à mesure que l'on s'éloigne du canal de réception (Figure 33). Si le sens de codage est de la droite vers la gauche alors le temps d'acquisition sera de $N \times TR$ avec N le nombre de voxels. Il est donc possible de diviser le temps d'acquisition par deux en ne faisant l'acquisition que des $N/2$ voxels les plus proches de chaque canal. Le temps d'acquisition serait ainsi réduit d'un facteur 2 ($N/2 \times TR$), et nous obtiendrions les deux images présentant un artefact de repliement (troisième colonne de la figure 33). Ces deux images peuvent ensuite être combinées de

façon à reconstituer l'image de l'intégralité du crâne. Le problème de cette méthode est que l'image finale reconstruite présente des artefacts et des modulations d'intensités (dus aux sensibilités spécifiques à chaque canal de réception). Le but des algorithmes de reconstruction de l'imagerie parallèle est donc de fournir une image reconstruite la plus fidèle possible à l'image d'origine et présentant le moins d'artefacts de repliement.

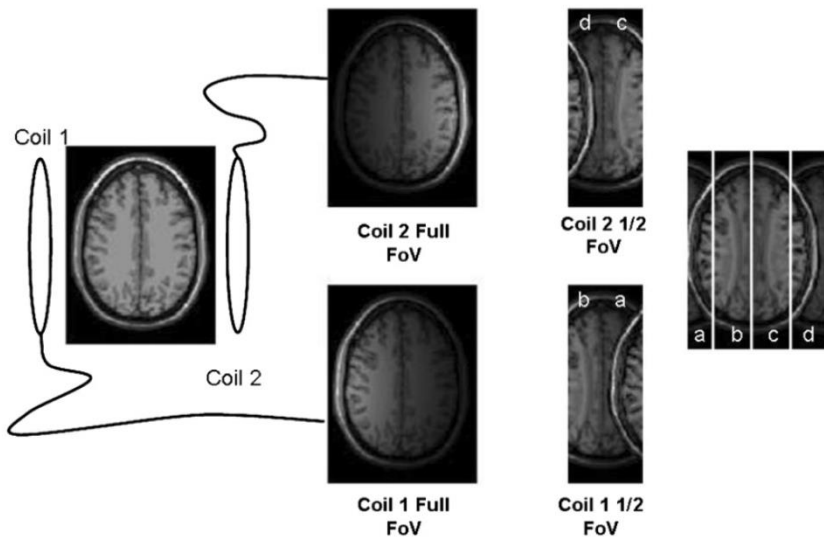


Figure 33: Acquisition d'une image avec deux canaux de réception. En deuxième colonne les images vues par chaque canal. En troisième colonne le résultat de l'acquisition des $N/2$ voxels avec un artefact de repliement. Enfin en quatrième colonne l'image reconstruite.

Il existe de nombreux algorithmes de reconstruction d'imagerie parallèle qui diffèrent en fonction des constructeurs, les principaux étant les méthodes SENSE (pour Sensitivity Encoding), SMASH, g-SMASH, et GRAPPA. La méthode SENSE est une technique dont l'application se fait dans le domaine de l'image. La méthode SMASH utilise à la fois le domaine de l'image et l'espace des k . Les deux autres méthodes (g-SMASH et GRAPPA) opèrent toutes deux uniquement dans l'espace des k . Les méthodes SENSE et GRAPPA fournissent des solutions exactes, contrairement aux méthodes SMASH et g-SMASH qui fournissent des approximations. Nous ne développerons dans cette partie que la méthode SENSE, étant celle proposée par les IRM de Philips.

5.1.2.1. Sensitivity Encoding (SENSE)

Dans sa forme la plus basique, la méthode SENSE développée par Pruessmann et collaborateurs en 1999, est applicable à des données cartésiennes sous-échantillonnées, ou l'espace des k reste inchangé, permettant ainsi de conserver la résolution de l'image, mais la distance entre les lignes adjacentes de l'espace des k est augmentée par un facteur « R ». Dans l'imagerie de Fourier standard, réduire la densité de l'échantillonnage conduit à une réduction du champ de vue (FOV :

field of view) et donc à la présence d'artefacts de repliement dans l'image finale comme présenté dans la partie précédente. Donc le signal provenant de « R » positions espacées équitablement le long de la direction sous-échantillonnée va être replié. La sensibilité des canaux de réception n'étant pas la même selon ces différentes positions, le poids donné à chacune des composantes du signal sera différent, ainsi que différent pour chaque canal de réception. Pour illustrer ces propos, nous donnons l'exemple d'un facteur d'accélération de 2 avec une antenne de 2 canaux. Pour un pixel situé aux coordonnées (x,y) dans l'image repliée, le signal mesuré par chacun des canaux de l'antenne est donné par les deux équations suivantes :

$$S_1(x, y) = C_1(x, y)\rho(x, y) + C_1\left(x, y + \frac{FOV}{2}\right)\rho\left(x, y + \frac{FOV}{2}\right) \quad (5.2)$$

$$S_2(x, y) = C_2(x, y)\rho(x, y) + C_2\left(x, y + \frac{FOV}{2}\right)\rho\left(x, y + \frac{FOV}{2}\right) \quad (5.3)$$

Avec :

- S l'intensité du signal d'un pixel de l'image sous-échantillonnée (signal replié)
- C la sensibilité de l'antenne à la position des deux pixels repliés
- ρ le signal de l'objet imagé aux positions des deux pixels, (x, y) et $\left(x, y + \frac{FOV}{2}\right)$, appelé aussi densité de spin de l'objet.

Ces équations sont représentées dans la figure 34 (Figure 34).

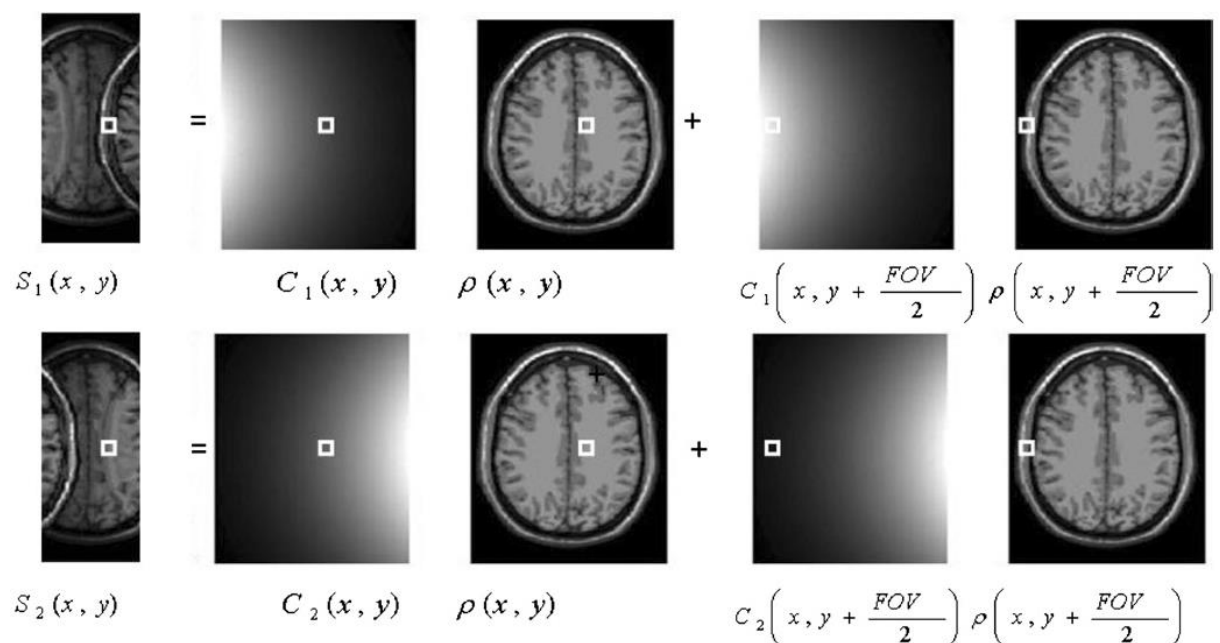


Figure 34 : Représentation visuelle des équations (5.2) et (5.3) du signal mesuré par chaque canal pour un voxel.

Si les sensibilités des canaux de l'antenne sont connues aux deux positions, et en considérant les deux équations simultanément, il est possible de les résoudre pour obtenir les deux composantes intrinsèques du signal. Si l'on élargit ce problème à « N » canaux et « R » le nombre de pixels se recouvrant, on peut écrire les équations précédentes selon le système :

$$S = C \times \rho \quad (5.4)$$

Avec :

- C une matrice avec « N » lignes correspondant au nombre de canaux utilisés, et « R » colonnes correspondant au nombre de pixels se recouvrant.

Si l'on généralise à n'importe quel nombre de canaux et de facteurs d'accélération, il est nécessaire pour rendre soluble ce problème de récolter les données avec au moins autant de canaux que le facteur d'accélération « R ». Une approche des moindres carrés peut ensuite être utilisée pour résoudre ce problème. Par l'intermédiaire de l'ajout d'une matrice de bruit Ψ dans la reconstruction il est possible de tenir compte des différences possibles en niveau de bruit, et des corrélations entre le bruit obtenu à travers les différents canaux. On peut estimer cette matrice à partir d'images obtenues sans signal de résonance magnétique. Si on appelle η_i le bruit provenant du canal i , la matrice Ψ_{ij} est donnée par :

$$\Psi_{ij} = \overline{\eta_i \eta_j^*} \quad (5.5)$$

La barre indiquant la moyenne temporelle. On a donc une reconstruction de la forme :

$$\rho' = (C^H \Psi^{-1} C)^{-1} C^H \Psi^{-1} S \quad (5.6)$$

Avec :

- ρ' la reconstruction de l'estimation de ρ
- C^H la conjuguée Hermitienne de C

Le gain de temps alloué par l'utilisation de l'imagerie parallèle est permis au détriment de la qualité de l'image et donc du rapport signal sur bruit. En effet en réduisant le nombre de codage de lignes de phase, le RSB va être réduit d'un facteur \sqrt{R} . De plus le RSB de chaque pixel va aussi être

influencée par la sensibilité du canal de réception à cette position précise (i.e. la facilité avec laquelle l'inversion de la matrice est réalisable). Il est donc nécessaire de prendre en compte deux facteurs lorsque l'on souhaite comparer le rapport signal sur bruit de l'image reconstruite à l'image d'origine, dans un premier temps le facteur d'accélération R , mais aussi le facteur de géométrie, qui va dépendre de la géométrie de l'antenne. Pour le rapport signal sur bruit d'un pixel « p », on a donc :

$$SNR_p^{rec} = \frac{SNR_p^{orig}}{g_p \sqrt{R}} \quad (5.7)$$

Ce facteur g est devenu une méthode standard pour évaluer les algorithmes d'imagerie parallèle. Lors de l'utilisation de l'algorithme SENSE, le facteur g à un pixel p peut être calculé à partir de l'équation :

$$g_p = \sqrt{[(C^H \Psi^{-1} C)^{-1}]_{p,p} [(C^H \Psi^{-1} C)]_{p,p}} \quad (5.8)$$

Lorsque qu'un sous-échantillonnage régulier est utilisé, seuls les pixels espacés régulièrement le long de la direction d'encodage de phase vont se superposer dans l'image résultante. Ceci permet de réduire le problème général à une série de petites équations qui peuvent être résolues séparément pour chaque pixel replié comme décrit dans l'équation (5.4). Pour un facteur d'accélération « R » cela revient à inverser N/R matrices de taille $R \times R$. Cette méthode de reconstruction groupe de pixel par groupe de pixel est la forme la plus simple de reconstruction d'imagerie parallèle, et est souvent appelée « SENSE simple ». Si le sous-échantillonnage n'est plus régulier le long de la direction d'encodage de phase, alors tous les pixels d'une ligne peuvent se replier les uns sur les autres. Dans ce cas, le problème devient plus complexe et la taille des matrices à inverser augmente, ainsi que la difficulté de calcul et le temps de reconstruction. Enfin dans le cas général d'un sous-échantillonnage variable dans toutes les directions de l'espace des k , chaque pixel peut se replier sur n'importe quel autre. Il est donc nécessaire d'inverser la matrice encodée dans son intégralité. Cette matrice étant relativement grande ($N^2 \times N^2$ pour une image carrée $N \times N$), il est nécessaire d'utiliser des méthodes itératives pour pouvoir résoudre ce problème sans se confronter aux problèmes de mémoire et de temps qu'une approche directe (calcul de la matrice inverse) apporterait. Par exemple, la méthode des gradients conjugués peut être utilisée pour résoudre des systèmes linéaires de la forme $Ax = b$, si la matrice A est définie positive (Hestenes and Stiefel 1952). Bien que ce ne soit généralement pas le cas, les équations d'origines peuvent être

modifiées pour que la matrice à inverser ($C^H\Psi^{-1}C$) remplisse ces conditions (Pruessmann et al. 2001).

$$(C^H\Psi^{-1}C)\rho = C^H\Psi^{-1}S \quad (5.9)$$

En pratique ce problème d'inversion peut être résolu de manière plus efficace, notamment par l'utilisation de transformées de Fourier, en utilisant par exemple l'algorithme de transformée de Fourier rapide (FFT pour « Fast Fourier Transform »). (Larkman and Nunes 2007)

5.2. Etude 1 : Choix des paramètres d'acquisition T2*

5.2.1. Introduction

Le transfert du protocole de 2007 réalisé sur une IRM Siemens Allegra de 3T à une IRM Philips Achieva de 3T a été réalisé et validé en interne par l'équipe 1 de l'UMR 825. Pour ce travail d'optimisation de la relaxométrie R2*, nous avons suivi le cahier des charges qui nous a été inspiré par le protocole de 2007 ainsi que par les différentes études cliniques précédentes :

- ✓ Une séquence d'acquisition classique (T2*-Echo Planar Imaging (T2*-EPI)) obtenue sur un seul imageur ;
- ✓ Une durée d'acquisition courte (12 minutes, comparable à celle utilisée en routine clinique, ce qui diminue les artefacts de mouvements) ;
- ✓ Une haute résolution spatiale (taille du voxel : 1.8x1.8x1.8 mm) ;
- ✓ Une acquisition et une analyse basées sur l'ensemble du cerveau évitant ainsi la définition a priori de régions cérébrales ;
- ✓ Une plage de temps d'écho à explorer fixée de 6 à 60 ms, les images acquises au-delà présentent des artefacts trop importants dus aux inhomogénéités, rendant les images inexploitable.

Nous avons comparé les différents paramètres constructeurs de l'IRM Philips Achieva 3T et deux antennes (8 ou 32 canaux), pour savoir lesquels permettaient d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit. Deux résolutions isotropes 1,5 et 1,8 mm, ont été testées afin de vérifier si l'augmentation du nombre des canaux nous permettait d'améliorer la résolution spatiale sans perte de RSB. Nous avons donc essayé de déterminer le couple résolution/antenne d'acquisition offrant le meilleur rapport signal sur bruit. Dans le but d'optimiser au mieux le temps alloué de 12 minutes, nous avons ensuite étudié quel était le nombre d'acquisitions à effectuer par TE pour différents temps d'échos pour conserver un faible niveau de bruit. L'augmentation du nombre de mesures, en plus de nous permettre d'augmenter le rapport signal sur bruit, permet aussi une meilleure et plus régulière estimation du mouvement du patient. Il est ainsi possible d'évaluer les effets de susceptibilité dus à ces mouvements. Enfin nous avons analysé la dégradation ou perte de signal dû au facteur d'accélération, le facteur de « sensitivity encoding » ou facteur SENSE d'accélération constructeur. Les analyses des dépôts de fer par IRM étant généralement étudiées soit au niveau du voxel, soit par

région d'intérêt. Nous avons décidé d'effectuer cette étude selon trois niveaux. Tout d'abord sur trois régions d'intérêts (ROI), puis 3 coupes de façon à avoir une analyse plus globale, et enfin sur l'ensemble des voxels du fantôme. Les résultats seront présentés dans cet ordre : régions d'intérêt, coupe, fantôme entier.

Ces analyses ont été effectuées sur un fantôme cérébral dans le but de ne pas perturber les analyses par le mouvement inhérent à un sujet contrôlé.

5.2.2. Matériels et méthodes : choix des paramètres d'acquisition

5.2.2.1. Acquisition des images sur fantôme

Les images IRM du fantôme cérébral ont été réalisées grâce à une philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands).

Ce fantôme est manufacturé à partir d'un substitut plastique d'os, et les tissus mous sont fabriqués à partir d'un polymère à base d'eau. La portion intracrânienne contient une grille 3D orthogonale de 8 cm par 8 cm à la base du crâne et 8 cm (latéralement) par 6 cm dans la partie supérieure du crâne. Elle est composée de 5x5x5 barreaux de 3 mm de diamètre espacés de 20 mm. Ce fantôme inclut aussi des zones remplies d'air à droite et à gauche de 3 mm de diamètre et 17 mm de long pour simuler le conduit auditif, ainsi qu'une inhomogénéité représentant une tumeur dans le lobe frontal, une cavité remplie d'air, et une cavité cubique au niveau du tronc cérébral. (Figure 35).

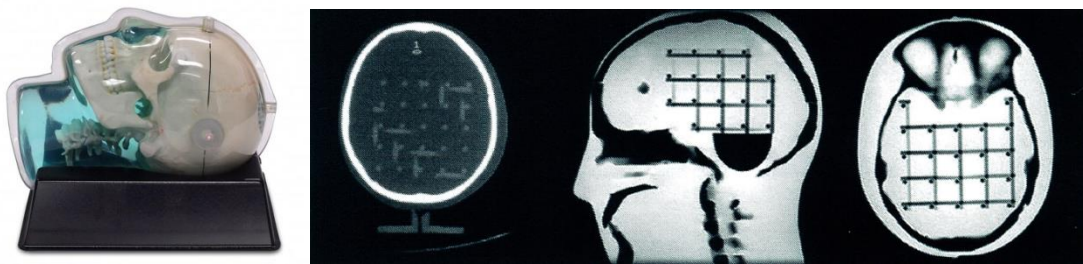


Figure 35 : Fantôme cérébral utilisé

5.2.2.1.1. Choix de l'antenne (32 canaux ou 8 canaux) et de la résolution (1,5mm ou 1,8mm)

Les images 3D pondérées en T2* écho de gradient ont été acquises en utilisant une séquence d'écho planaire segmenté (segmented echo planar imaging SE-EPI, résolution planaire). Les acquisitions ont été réalisées selon 12 temps d'écho (TE) différents : 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 ms) et avec un TR de 70 ms. Pour chaque TE, 3 images ont été acquises avec un facteur de Sensitivity Encoding (SENSE) de 2, qui est le paramètre défini par défaut par le constructeur lors des acquisitions. Ces acquisitions ont été répétées pour deux résolutions isotropes différentes : 1,8mm et 1,5mm, ainsi que pour deux antennes d'acquisition différentes : 8 canaux et 32 canaux. Nous avons donc réalisé 4 acquisitions, correspondant aux quatre couples résolution/antenne possible, soit :

- Résolution 1,8 mm isotrope, antenne 8 canaux
- Résolution 1,5 mm isotrope, antenne 8 canaux
- Résolution 1,8 mm isotrope, antenne 32 canaux
- Résolution 1,5 mm isotrope, antenne 32 canaux

Pour les images acquises avec une résolution de 1,8mm isotropes, 79 coupes ont été acquises avec une taille de matrice de 128 x 128 voxels. Pour la résolution de 1,5 mm isotrope, 95 coupes ont été acquises avec une taille de matrice de 128 x 128 voxels.

5.2.2.1.2. Choix du facteur de Sensitivity Encoding (SENSE : 1, 1,5 ou 2)

Une fois le couple résolution/antenne le plus performant déterminé, de nouvelles acquisitions avec les mêmes paramètres que précédemment, l'antenne et la résolution choisie, mais avec trois facteurs SENSE différents : 1, 1,5, et 2, ont été réalisées pour déterminer quel facteur permettait d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit pour ce couple particulier résolution/antenne.

5.2.2.1.3. Nombre de mesures par TE

Pour l'étude sur le nombre d'acquisitions à effectuer par TE, nous avons à nouveau utilisé les images acquises pour le choix de l'antenne et de la résolution mais uniquement pour le couple résolution/antenne le plus performant.

5.2.2.2. Analyses du rapport signal bruit

Pour chaque couple antenne/résolution, nous avons calculé le rapport signal sur bruit temporel à chaque temps d'écho. Pour ce faire les trois images acquises par TE ont dans un premier temps été moyennées entre elles, et la déviation standard entre ces trois images a été calculée. Un masque a ensuite été créé à partir de l'image moyenne par l'intermédiaire de l'outil de « brain extraction » implémenté dans le logiciel FSL. Ce masque a été appliqué à l'image de signal moyen et à l'image de déviation standard pour retirer les voxels n'appartenant pas à l'image du fantôme. Le rapport signal-sur-bruit a ensuite été calculé voxel à voxel en divisant l'image de moyenne masquée par l'image de déviation standard masquée. Cette méthode de calcul du rapport signal sur bruit a été choisie car elle a l'avantage de nous donner des informations sur le bruit intrinsèque à la zone étudiée, et non par rapport à un bruit de fond constant sur l'ensemble de l'image contrairement au rapport signal sur bruit spatial. Le processus de calcul du rapport signal sur bruit est résumé dans l'image suivante (Figure 36).

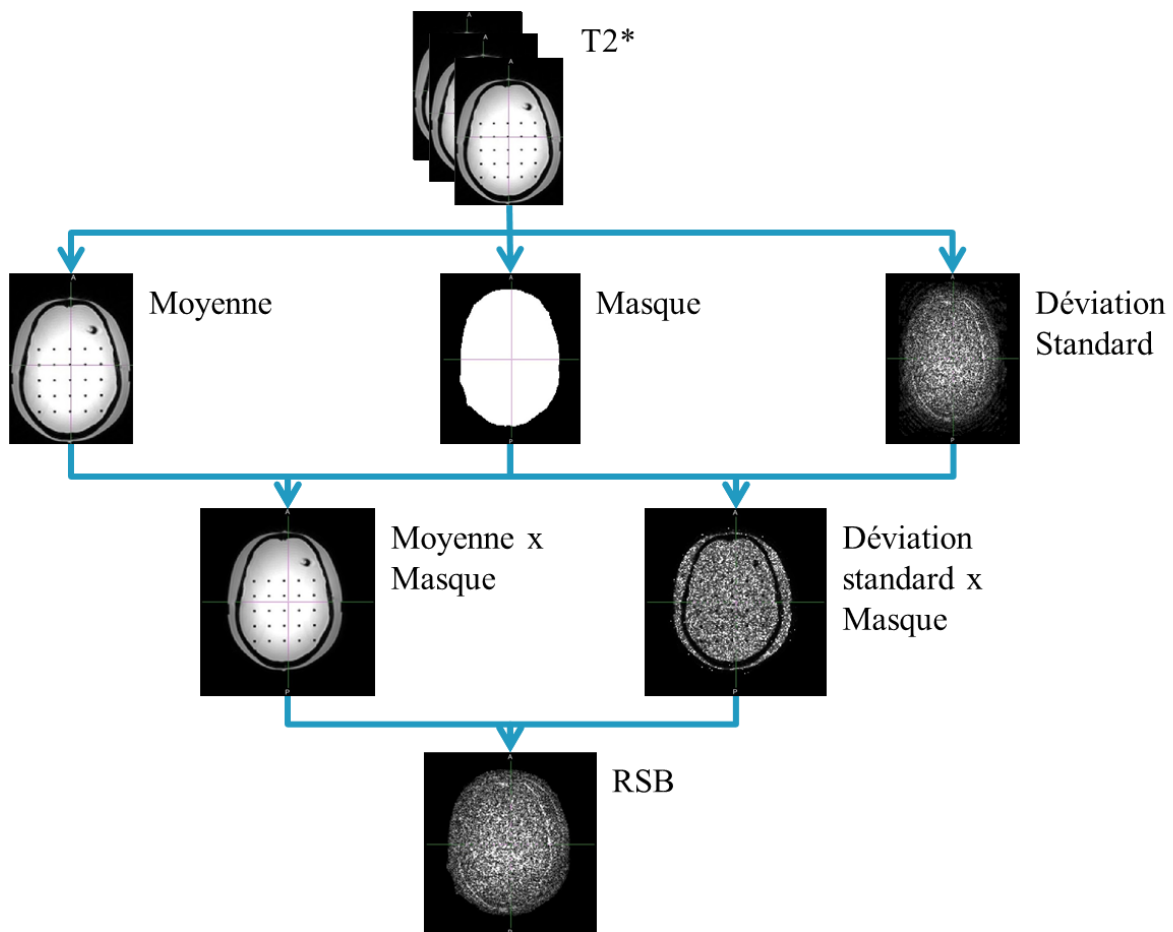


Figure 36 Méthode de calcul du rapport signal sur bruit voxel-à-voxel

5.2.2.2.1. Analyses du RSB par régions d'intérêts

Nous avons choisi trois régions d'intérêt (« region of interest », ROI) de façon à représenter au mieux le fantôme utilisé, ainsi que tous les cas possibles de signal pouvant être rencontrés lors de l'acquisition d'une image. Pour ce faire la première ROI a été choisie dans une zone totalement homogène (nommée « homogène »), dans la partie frontale du fantôme, la seconde a été prise dans la partie centrale de la grille pour représenter une zone comprenant un fort contraste (nommée « grille »), enfin la troisième ROI a été choisie à moitié dans la cavité cubique remplie d'air (nommée « inhomogénéité ») pour représenter une zone très fortement corrompue par les inhomogénéités locales de champs (Figure 37).

Nous avons décidé de garder un volume constant quelle que soit la résolution utilisée. Donc pour une résolution de 1,8mm isotrope nous avons pris des cubes de 10 voxels de côté correspondant à un cube de 1000 voxels. Pour la résolution de 1,5mm, nous avons pris des cubes de 12 voxels de côtés correspondant à des cubes de 1728 voxels. Ainsi chaque région d'intérêt à un volume de 5832 mm³.

Les positions des différentes ROI au sein de notre fantôme sont les suivantes [Tableau 11]:

	1,5 mm			1,8 mm		
	x	y	z	x	y	z
ROI Grille	58	116	46	45	91	39
ROI homogène	79	94	57	64	75	47
ROI Inhomogène	60	61	15	48	46	12

Tableau 11 : Positions des différentes régions d'intérêt.

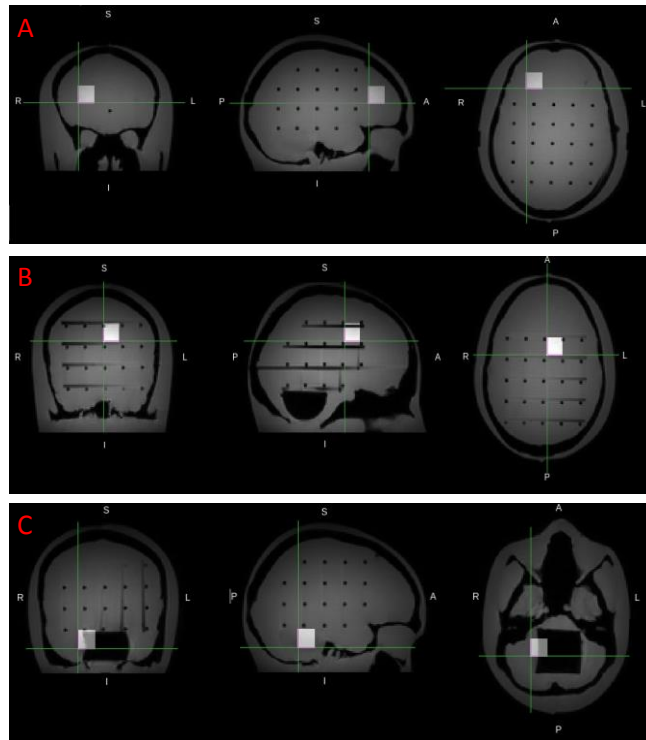


Figure 37 Position des différentes régions d'intérêts, en A région "Homogène", en B région "Grille" et en C région "Inhomogène".

Le rapport signal sur bruit au sein de chacune de ces régions d'intérêt a été moyenné. Les moyennes de rapport signal sur bruit obtenu pour chaque région d'intérêt et pour chaque TE ont finalement été comparées pour les quatre couples résolution/antenne, ainsi que pour les trois facteurs SENSEs, par des tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés.

5.2.2.2.2. Etude par coupes

Pour l'étude par coupes nous avons procédé de la même façon que pour le choix des régions d'intérêt. Nous avons choisi une première coupe dans la partie homogène du fantôme, une coupe dans la partie centrale de la grille, et une troisième au niveau de la cavité cubique du tronc cérébral. Les coupes choisies pour chaque résolution sont les suivantes [Tableau 12](Figure 38):

	ROI Grille (voxels)	ROI homogène (voxels)	ROI inhomogénéité (voxels)
Z pour 1,5 mm	21	47	76
Z pour 1,8 mm	13	39	68

Tableau 12 : Position des différentes coupes d'intérêt

Le rapport signal sur bruit au sein de chacune de ces coupes a été moyenné. Les moyennes de rapport signal sur bruit obtenues pour chaque coupe et pour chaque TE ont finalement été comparées pour les quatre couples résolution/antenne, ainsi que pour les trois facteurs SENSEs, par des tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés.

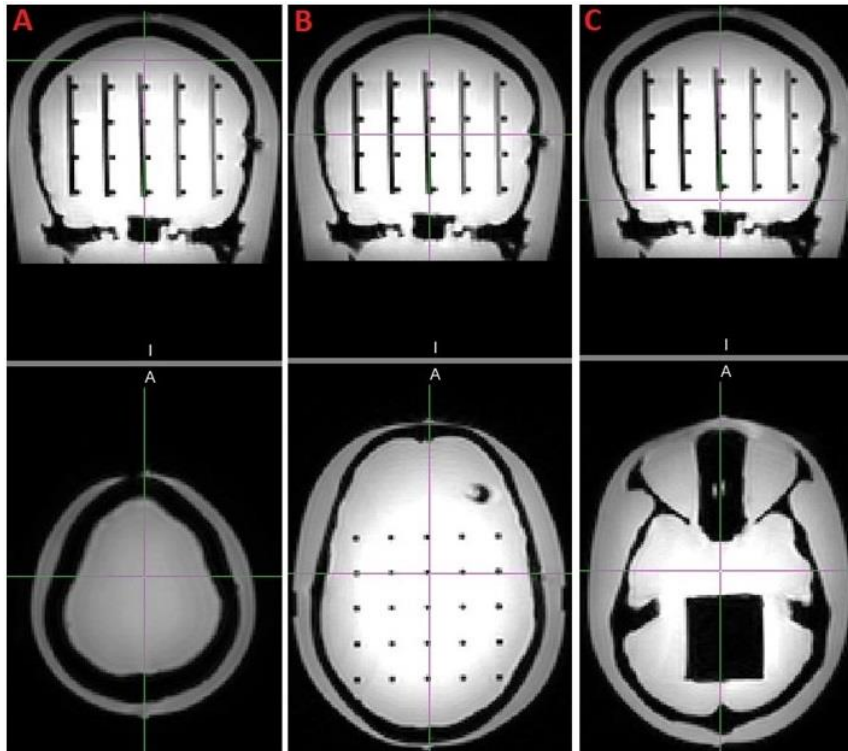


Figure 38 Position des trois coupes sélectionnées. En A la coupe "Homogène", en B la coupe "Grille" et en C la coupe "Inhomogène".

5.2.2.2.3. Analyse RSB par voxel

Dans le but de confirmer les résultats apportés par les deux études précédentes, nous avons réalisé une étude par voxel, sur l'ensemble du volume du fantôme. Pour étudier les différences entre les différents couples résolution/antenne, sans utiliser de méthode de recalage, et sans moyenner l'ensemble des valeurs des voxels, pour ne pas perdre d'information nous avons décidé d'étudier les histogrammes représentant le nombre de voxels en fonction de la valeur du rapport signal sur bruit pour l'ensemble des TE.

A titre d'exemple le graphique suivant représente le nombre de voxels en fonction du rapport signal sur bruit pour tous les TE étudiés à 1,5 mm pour une antenne de 8 canaux (Figure 39).

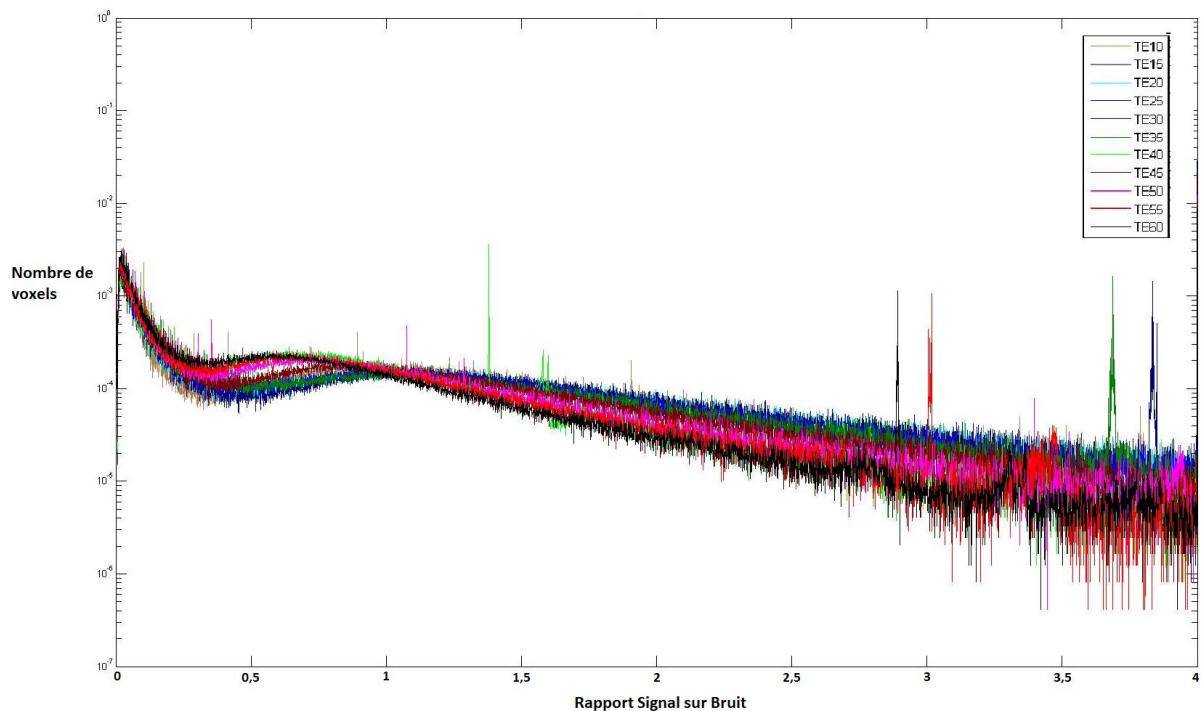


Figure 39 Histogramme du nombre de voxel en fonction du rapport signal sur bruit pour tous les TEs.

L'étude d'histogrammes tel que celui-ci pouvant se révéler compliquée, nous avons dans un premier temps cherché à savoir à quelle partie du signal appartenait la première partie de cet histogramme, avant la valeur d'intensité pour laquelle toutes les valeurs de rapport signal sur bruit s'inversent entre elles correspondant à une valeur de RSB de 1, ainsi que la seconde partie au-delà de ce point d'inflexion (de 1 à 4). Nous avons donc distingué, les voxels ayant un rapport signal sur bruit inférieur à 1 et les voxels ayant un rapport signal sur bruit supérieur à 1. (Figure 40).

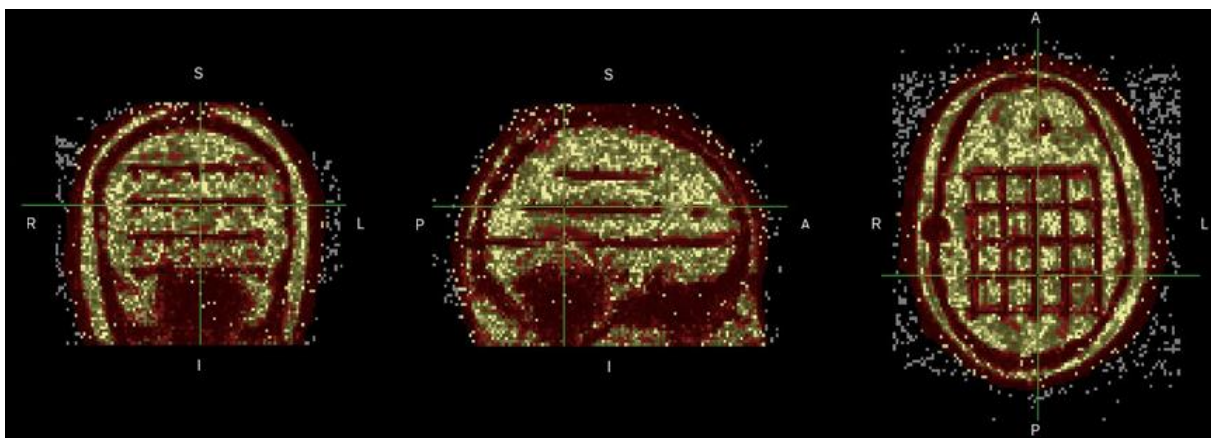


Figure 40 Image présentant les valeurs de RSB inférieures à 1 en rouge, et supérieures à 1 en jaune.

L'image résultante nous permet de voir en rouge les voxels appartenant à la partie du signal inférieure à 1 et en jaune la partie du signal supérieure à 1. Cela nous permet de comprendre que les voxels de la première partie de la courbe, correspondant aux parties de l'image où le bruit est plus

important que le signal (voxels en rouge), sont principalement situés aux niveau des interfaces, et que les voxels de la seconde partie, correspondant aux parties de l'image ayant un signal plus important que le bruit (voxels en jaune), sont situés dans les parties homogènes de notre fantôme.

Pour comparer nos histogrammes entre eux, nous avons donc séparé les histogrammes obtenus pour chaque couple résolution/antenne, en partie « bruit » et en partie « signal » correspondant respectivement aux parties de l'histogramme de RSB inférieure à 1 et supérieure à 1. Nous avons ensuite calculé le nombre de voxels correspondant à chacune de ces deux parties pour chaque TE, soit l'intégrale de chaque courbe. Pour pouvoir comparer les deux résolutions, nous avons normalisé le nombre de voxels obtenu par le nombre total de voxels de la matrice considérée. Ces résultats ont ensuite été comparés en utilisant des tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés.

Pour l'étude du facteur SENSE, l'acquisition ayant été faite avec une seule résolution, nous avons commencé par réaligner linéairement les acquisitions effectuées avec chacun des facteurs SENSE, nous avons ainsi pu faire la différence des cartes de rapport signal sur bruit pour chaque facteur SENSE. Nous avons donc quantifié le nombre de voxels supérieurs et inférieurs à zéro de façon à savoir quel facteur permettait d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit pour chacun des TE considérés.

5.2.2.2.4. Nombre de mesures par TE

Nous avons souhaité connaître le nombre de répétitions de mesures théoriques nécessaires pour obtenir une valeur d'écart-type (i.e. de bruit) correspondant à une valeur de 1% du signal de l'image (rapport signal sur bruit de référence). Nos images correspondant à la moyenne de trois images acquises à un même temps d'écho, nous avons dans un premier temps calculé le rapport signal sur bruit que nous aurions obtenu avec une seule mesure. A partir de ce résultat, nous avons déduit le nombre de mesures nécessaires pour garder un bruit constant de 1% du signal, sachant qu'il est égal au carré du quotient du rapport signal sur bruit de référence par le rapport signal sur bruit obtenu avec 1 mesure. Ce calcul a été effectué grâce à une moyenne des valeurs de rapport signal sur bruit obtenues dans les trois coupes pour avoir une représentation assez exacte du fantôme. Les acquisitions aux différents temps d'échos ont une durée relativement équivalente. Ainsi nous avons pu choisir quels étaient les temps d'écho à favoriser en fonction du rapport signal sur bruit, sur la plage de temps d'écho défini précédemment (6 à 60ms), tout en optimisant la distribution du nombre d'acquisitions pour rester sur un temps d'acquisition relativement court, fixé à 12 minutes.

5.2.3. Résultats : choix des paramètres d'acquisition

5.2.3.1. Choix de l'antenne (32 canaux ou 8 canaux) et de la résolution (1,5mm ou 1,8mm)

5.2.3.1.1. Etudes par régions d'intérêts

L'étude par régions d'intérêts des différents couples antenne/résolution nous montre que dans la région de la grille ainsi que dans la région homogène, l'antenne de 32 canaux permet d'avoir un rapport signal sur bruit significativement supérieur à celui obtenu avec l'antenne de 8 canaux pour une résolution de 1,5 mm. Cette augmentation de rapport signal sur bruit n'est cependant pas significative pour la résolution de 1,8 mm. Les rapports signal sur bruit obtenus avec l'antenne de 32 canaux pour les deux résolutions, et l'antenne de 8 canaux avec une résolution de 1,8 mm ne sont pas significativement différents dans les différentes régions du fantôme. Dans la région inhomogène cependant l'utilisation d'une antenne de 32 canaux ne permet pas de compenser la perte de signal engendrée par l'utilisation de la résolution de 1,5 mm. Ainsi les couples présentant le meilleur rapport signal sur bruit dans cette région sont l'antenne de 32 canaux ou de 8 canaux avec une résolution de 1,8 mm. Cependant le couple 8 canaux avec cette résolution bien qu'offrant un RSB légèrement supérieur n'est pas significatif par rapport à l'antenne de 32 canaux [Tableau 13].

	8cx_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,5 mm	32x_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	8cx_1,8 mm versus 32cx_1,5 mm	8cx_1,8 mm versus 32x_1,8 mm	32x_1,8 mm > 32cx_1,5 mm
grille	.003	.019	.023	n.s.	n.s.	n.s.
homogène	.003	.023	.029	n.s.	n.s.	n.s.
Inhomogène	.034	n.s.	.012	n.s.	n.s.	.034

Tableau 13 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau des régions d'intérêt.

5.2.3.1.2. Etude par coupes

Les tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés pour l'étude par coupes nous permet d'observer que pour la résolution de 1,5 mm, l'antenne de 32 canaux permet dans les trois coupes d'intérêt d'obtenir un rapport signal sur bruit significativement supérieur à celui obtenu avec l'antenne de 8 canaux. Cependant avec la résolution de 1,8 mm cette augmentation n'est significative que pour les coupes homogènes et non homogènes, mais pas pour la coupe comprenant

la grille. L'augmentation du rapport signal sur bruit obtenu avec l'antenne 32 canaux pour une résolution de 1,5 mm par rapport à celui obtenu avec l'antenne de 8 canaux et une résolution de 1,8 mm est significative dans les coupes homogènes et inhomogènes. Enfin l'utilisation de l'antenne de 32 canaux avec une résolution de 1,5 mm permet d'obtenir un rapport signal sur bruit significativement supérieur à celui obtenu avec la même antenne et une résolution de 1,8 mm uniquement au sein de la région homogène. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 14 [Tableau 14].

	8cx_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,5 mm	32x_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,8 mm	32x_1,8 mm > 8cx_1,8 mm	32cx_1,5 mm > 32x_1,8 mm
grille	.002	.012	.010	n.s.	n.s.	n.s.
homogène	.008	.002	n.s.	.002	.008	.008
Inhomogène	n.s.	.041	n.s.	.034	.050	n.s.

Tableau 14 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau des coupes d'intérêt.

Si l'on moyenne les rapports signal sur bruit obtenus avec les trois coupes, les résultats des tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés nous permet de confirmer l'augmentation significative du rapport signal sur bruit lors de l'utilisation de l'antenne de 32 canaux couplée à une résolution de 1,5 mm. On observe aussi que la différence de RSB entre les deux résolutions avec cette antenne de 32 canaux n'est pas significative sur l'ensemble des régions d'intérêt considérées [Tableau 15].

	8cx_1,5 mm versus 8cx_1,8 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,5 mm	32x_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,8 mm	8cx_1,8 mm versus 32x_1,8 mm	32cx_1,5 mm versus 32x_1,8 mm
Moyenne	n.s.	.005	.019	.019	n.s.	n.s.

Tableau 15 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions sur la moyenne des coupes.

5.2.3.1.3. Etude sur cerveau entier

Pour l'étude sur le cerveau entier, les tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés effectués pour le nombre de voxels ayant un rapport signal sur bruit supérieur à 1 nous permettent de confirmer les résultats obtenus lors des études précédentes à savoir l'augmentation significative du rapport signal sur bruit lors de l'utilisation d'une antenne de 32 canaux avec la résolution de 1,5 mm comparativement à l'antenne de 8 canaux. De plus on observe une fois de plus que l'augmentation du signal obtenue avec l'antenne de 32 canaux pour la résolution de 1,8 mm

n'est pas significative. Bien que l'antenne de 32 canaux couplée à une résolution de 1,5 mm apporte un RSB légèrement supérieur à celui obtenu avec la résolution de 1,8 mm et la même antenne, la différence entre les deux n'est pas significative [Tableau 16].

	8cx_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,5 mm	32x_1,8 mm > 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm > 8cx_1,8 mm	8cx_1,8 mm versus 32x_1,8 mm	32cx_1,5 mm versus 32x_1,8 mm
voxels RSB > 1	.012	.002	.005	.023	n.s.	n.s.

Tableau 16 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau du cerveau entier pour les voxels ayant un RSB supérieur à 1.

L'étude du nombre de voxels inférieurs à un RSB de 1 pour l'ensemble des couples antenne/résolution nous permet de contrôler notre méthode, et de confirmer les résultats obtenus lors de l'étude du nombre de voxels supérieurs à 1, avec un comportement inversé. Ainsi on observe que le couple permettant d'obtenir le moins de voxels atteints par un bruit supérieur au signal est l'antenne de 32 canaux avec une résolution de 1,5 mm, mais encore une fois la différence avec le nombre de voxels obtenus dans cette partie avec la même antenne mais pour une résolution de 1,8 mm n'est pas significative [Tableau 17].

	8cx_1,8 mm < 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm < 8cx_1,5 mm	32x_1,8 mm < 8cx_1,5 mm	32cx_1,5 mm < 8cx_1,8 mm	8cx_1,8 mm versus 32x_1,8 mm	32cx_1,5 mm versus 32x_1,8 mm
voxels RSB < 1	.012	0.002	.005	.023	n.s.	n.s.

Tableau 17 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents couples antennes/résolutions au niveau du cerveau entier pour les voxels ayant un RSB inférieur à 1.

5.2.3.2. Choix du facteur de Sensitivity Encoding (SENSE : 1, 1,5 ou 2)

5.2.3.2.1. Etudes par régions d'intérêts

L'étude par régions d'intérêts pour le facteur SENSE nous permet d'observer que le facteur SENSE de 1,5 nous permet d'obtenir dans deux des trois régions d'intérêts sélectionnées (homogène et inhomogène) un rapport signal sur bruit significativement supérieur au RSB obtenu avec le facteur SENSE de 2. Pour la région d'intérêt de la grille le RSB obtenu avec 1,5 bien que supérieur au RSB

obtenu avec 2, n'atteint pas le seuil de significativité ($p=.06$). Si on compare maintenant le RSB obtenu avec un facteur de 1 avec celui obtenu avec un facteur de 1,5, on s'aperçoit que bien que le RSB obtenu avec un facteur de 1,5 soit supérieur en moyenne au RSB obtenu sans facteur SENSE (facteur SENSE de 1), la différence n'est significative que pour la région inhomogène. Le RSB obtenu avec un facteur SENSE de 1 est significativement supérieur à celui obtenu avec un SENSE de 2 pour les régions de la grille et homogène. Enfin si l'on étudie la moyenne de RSB sur l'ensemble des régions d'intérêts, on retrouve le même comportement, à savoir, un RSB avec le SENSE de 1,5 supérieur au deux autres, mais uniquement de manière significative par rapport au facteur SENSE de 2 et un SENSE de 1 supérieur au SENSE de 2 [Tableau 18].

	SENSE 1,5 > SENSE 1	SENSE 1 > SENSE 2	SENSE 1,5 > SENSE 2
ROI grille	n.s.	.023	n.s.
ROI homogène	n.s.	.028	.008
ROI Inhomogène	.002	n.s.	.010
moyenne	n.s.	.023	.008

Tableau 18 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents facteurs SENSEs (1, 1,5 et 2) au niveau des régions d'intérêt.

5.2.3.2.2. Etude par coupes

L'étude du rapport signal sur bruit dans les coupes d'intérêts nous montre que dans les trois coupes sélectionnées, le rapport signal sur bruit obtenu avec le facteur SENSE de 1,5 est significativement supérieur à celui obtenu avec un facteur de 1. Cependant, bien que encore une fois supérieur au RSB obtenu avec le facteur SENSE de 2, la différence n'est significative que pour les coupes de la grille et homogène, mais pas pour la coupe inhomogène. La comparaison entre les facteurs 1 et 2 nous montre une différence significative en faveur du premier uniquement pour la région homogène. Enfin Si l'on étudie la moyenne de ces trois coupes, on observe un RSB significativement supérieur avec un SENSE de 1,5 [Tableau 19].

	SENSE 1,5 > SENSE 1	SENSE 1 > SENSE 2	SENSE 1,5 > SENSE 2
ROI grille	.023	n.s.	.005
ROI homogène	.023	.034	.004
ROI Inhomogène	.019	n.s.	n.s.
Moyenne	.019	n.s.	.005

Tableau 19 : Valeurs de p obtenues avec le test de Wilcoxon pour la comparaison des différents facteurs SENSEs (1, 1,5 et 2) au niveau des coupes d'intérêt.

5.2.3.2.3. Etude sur cerveau entier

Les résultats obtenus lors de la quantification de voxels supérieurs et inférieurs à zéro pour l'ensemble des voxels nous permet de nous rendre compte que le rapport signal sur bruit obtenu avec un facteur SENSE de 1,5 est supérieur à celui obtenu pour un facteur de 1, sur l'ensemble des 12 TE étudiés (Figure 41). Cependant on observe que pour un TE de 30ms, les deux facteurs SENSE permettent d'obtenir un rapport signal sur bruit relativement équivalent sur l'ensemble du cerveau. La comparaison du rapport signal sur bruit obtenu avec un facteur de 2 et obtenu avec un facteur de 1,5 nous permet d'observer que le facteur de 1,5 fourni un rapport signal sur bruit supérieur sur une plus grande partie de l'image que le facteur de 2 (Figure 42). Cependant cette tendance est inversée pour les TE de 15ms et 35ms, même si la proportion de voxels ayant un rapport signal sur bruit à ces deux TE pour le facteur de 2 est relativement faible. Enfin la comparaison du facteur 1 avec le facteur 2 nous montre que la différence de RSB entre ces deux paramètres dépend fortement du TE considéré (Figure 43). En effet, pour un TE de 30ms, de 40ms, et de 60ms, le facteur SENSE de 1 permet d'obtenir un RSB supérieur sur un nombre plus important de voxels. Pour les TE de 6ms, de 10ms, de 45ms et de 50ms, la proportion de voxels ayant un RSB supérieur avec le facteur SENSE de 2 est faible. Et enfin pour les autres TE, le facteur SENSE de 2 permet d'obtenir un plus grand nombre de voxels présentant un meilleur RSB.

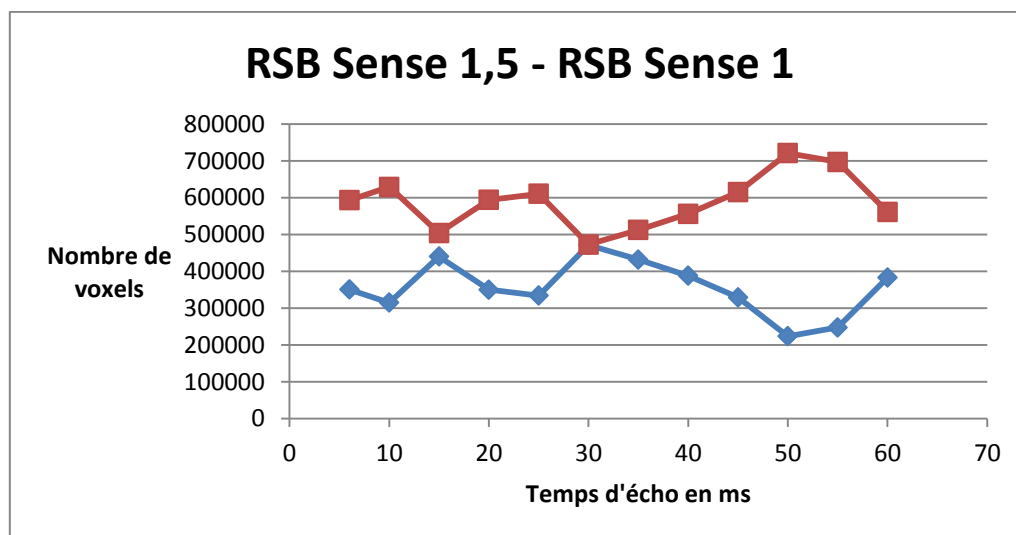


Figure 41 Différence des images de RSB obtenues avec un SENSE de 1,5 et de 1 en fonction du TE. En rouge les voxels supérieurs à 0 et en bleu les voxels inférieurs à 0.

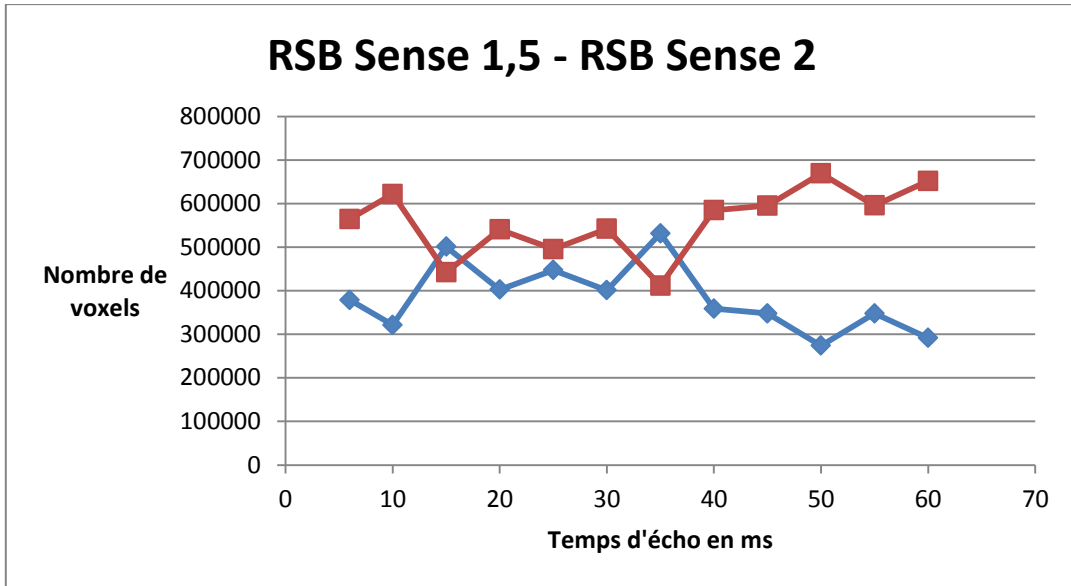


Figure 42 Différence des images de RSB obtenues avec un SENSE de 1,5 et de 2 en fonction du TE. En rouge les voxels supérieurs à 0 et en bleu les voxels inférieurs à 0.

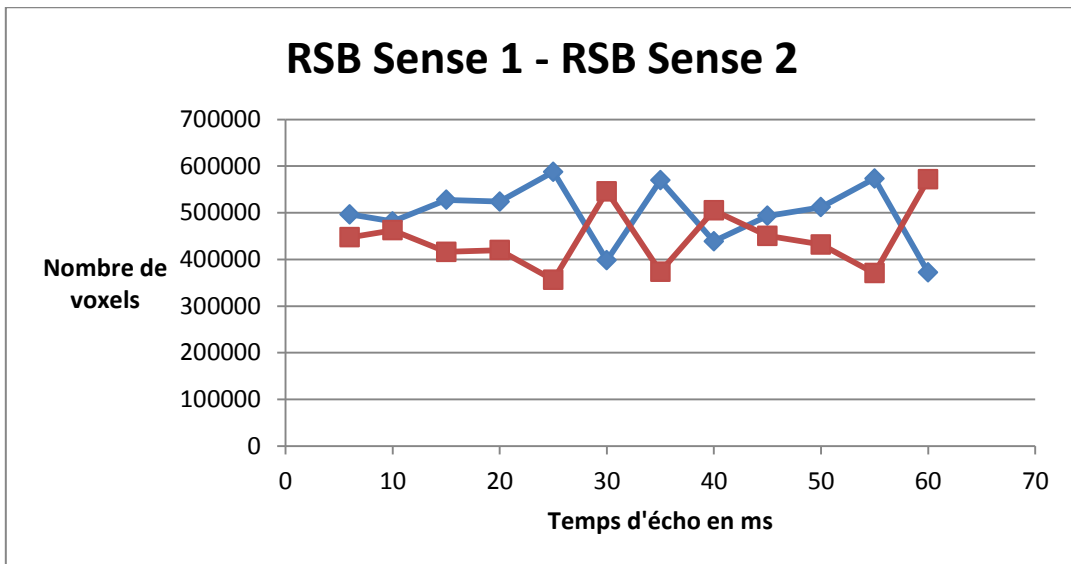


Figure 43 Différence des images de RSB obtenues avec un SENSE de 1 et de 2 en fonction du TE. En rouge les voxels supérieurs à 0 et en bleu les voxels inférieurs à 0.

5.2.3.3. Nombre d'acquisition à effectuer par temps d'écho

L'étude du nombre de mesures à effectuer par temps d'écho pour garder un niveau de bruit représentant 1% du signal nous montre que ce nombre de mesures augmente de façon exponentielle (Figure 44). En effet pour un TE inférieur à 30ms il est possible de ne faire qu'une seule mesure, de 35ms à 45ms il est nécessaire d'effectuer 2 mesures, et au-delà de 45ms, il est nécessaire de faire 3 mesures que l'on moyennera par la suite entre elles, de façon à contrebalancer la dégradation des images avec l'augmentation du temps d'écho. Cependant il est intéressant de noter que certains temps d'échos particuliers, notamment les temps d'échos de 20, 30, 45 et 55 ms, présentent une augmentation du rapport signal sur bruit, et donc logiquement une baisse du nombre de mesures nécessaire pour atteindre le seuil fixé. Il semble donc intéressant de favoriser ces temps d'échos lorsque l'on échantillonnera la courbe de relaxométrie pour des temps d'échos supérieurs à 30 ms.

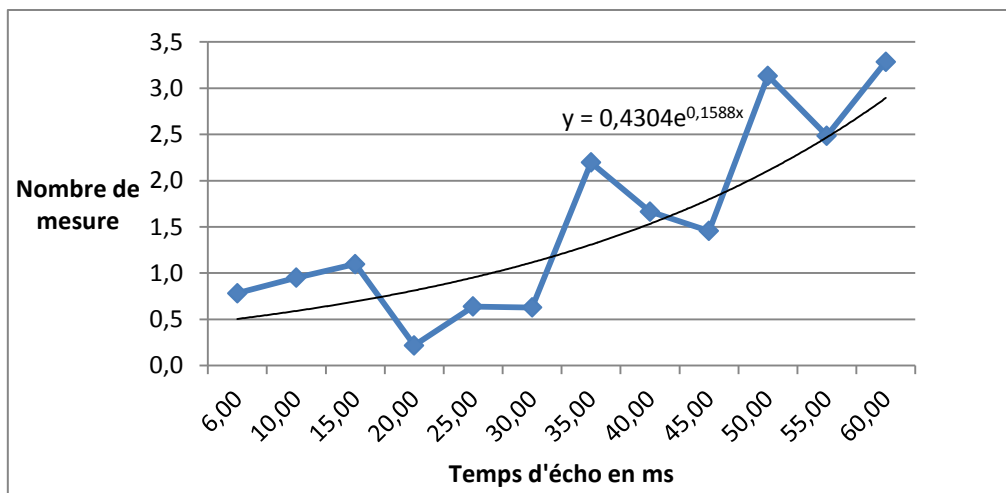


Figure 44 Nombre de mesures nécessaire pour obtenir un niveau de bruit fixé à 1% du signal en fonction du TE.

5.2.4. Conclusion : choix des paramètres d'acquisition

Les études effectuées dans cette partie d'optimisation de l'acquisition des images nous permettent de définir les paramètres optimaux pour la création d'une séquence de relaxométrie. En effet la première partie sur la sélection du couple antenne/résolution le plus performant nous a permis de voir que l'antenne de 32 canaux couplée à la résolution de 1,5 mm, ou à la résolution de 1,8 mm étaient les deux couples qui nous permettaient d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit quelle que soit l'étude (région d'intérêt, coupe, ou cerveau entier). En effet, dans la majorité des études effectuées, l'antenne de 32 canaux permettait de compenser la perte de signal due à une résolution plus faible, alors que le gain de rapport signal sur bruit apporté par l'utilisation de cette même antenne avec la résolution de 1,8 mm n'était pas significatif. Ainsi, il semblerait que l'utilisation de l'une des deux résolutions avec cette antenne de 32 canaux n'apporte pas de différence significative dans le rapport signal sur bruit obtenu. De fait, à rapport signal sur bruit égal, il semble plus avantageux d'utiliser la résolution la plus faible (1,5 mm), ne serait-ce que pour son intérêt anatomique.

L'étude sur le facteur SENSE, nous a montré que l'utilisation du facteur SENSE de 1,5 nous permettait d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit. Ceci a pu être observé au niveau des régions d'intérêts, et confirmé par les études sur coupes et sur le cerveau entier. Cette technique étant une technique d'imagerie parallèle, elle fait l'acquisition de plusieurs images repliées qu'elle va ensuite déplier lors d'une étape de post-traitement. Un faible facteur peut donc permettre d'augmenter la vitesse d'acquisition et ainsi en diminuer le temps, et utilisant plusieurs images, peut aussi permettre de diminuer le bruit de la même manière que lors du moyennage de plusieurs acquisition. Cependant, plus le facteur sera élevé, plus des artefacts peuvent apparaître, diminuant ainsi la qualité de l'image, et pouvant conduire à une augmentation du bruit. Il semblerait donc qu'un facteur SENSE de 1,5 soit le compromis idéal entre diminution du temps d'acquisition et augmentation du rapport signal sur bruit. Une augmentation ou une diminution de ce facteur conduisant à un sacrifice de l'un ou l'autre de ces paramètres.

Enfin le bruit augmentant de manière exponentielle avec l'augmentation du temps d'écho, l'étude du nombre de mesures nécessaires pour conserver le bruit à un niveau correspondant à 1% du signal nous montre qu'il est nécessaire de faire l'acquisition et le moyennage d'un nombre croissant d'images avec le TE. On voit donc qu'il faut réaliser une mesure pour un TE inférieur à 30ms, puis deux jusqu'à 45ms et 3 au-delà, et qu'il semble intéressant de favoriser certains temps

d'écho présentant un rapport signal sur bruit plus important que les temps d'échos avoisinant, notamment les TE de 20, 30, 45 et 55ms.

Ainsi en tenant compte des différents résultats obtenus lors de cette première partie, il est possible de définir une séquence de relaxométrie T2* qui sera optimisée en terme de nombre d'acquisitions par temps d'écho, de paramètres d'acquisitions, et dont le temps sera celui fixé à l'origine, 12 minutes [Tableau 20].

Antenne	Résolution	SENSE	TE06	TE10	TE20	TE30	TE45	TE50/55	DUREE
32 canaux	1,5 mm	S 1,5	1	1	1	2	3	3	12min

Tableau 20: Séquence de relaxométrie T2* de 12 minutes optimisée selon les résultats obtenus.

5.3. Etude 2 : Choix de la méthode de calcul du taux de relaxation R2*

5.3.1. Introduction

Une autre partie importante dans la détermination du taux de relaxation R2* est la manière dont il est calculé à partir des différentes images T2* acquises à différents temps d'écho. En effet, selon la méthode choisie pour effectuer l'approximation de la courbe mono-exponentielle décroissante de relaxation, le taux de relaxation obtenu sera différent. Dans l'étude publiée en 2007 de Péran et collaborateurs (Péran et al. 2007), un ajustement non linéaire, par la méthode des moindres carrés par l'intermédiaire de l'algorithme de Levenberg-Marquardt a été utilisée afin de calculer le taux de relaxation R2*. Cependant pour des matrices contenant plusieurs milliers de valeurs ces calculs peuvent devenir relativement lourds et longs. Dans le cadre d'une optimisation pour une application en clinique, il convient de réduire le temps de traitement des images. Notre problème pouvant se ramener à un système linéaire, nous avons choisi de comparer cette méthode des moindres carrés non linéaires, à la décomposition en valeur singulière pour évaluer si cette dernière est plus précise et plus rapide pour l'estimation du taux de relaxation R2* et ce indépendamment du type de tissus.

Cette étude a été conduite en deux parties. La première partie a été réalisée au niveau de voxels, se situant dans différentes régions présentant des concentrations en fer différentes. La seconde partie a été réalisée sur l'ensemble des voxels de coupes d'intérêts.

En introduction de ce travail, les principes des méthodes des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt et de la méthode de décomposition en valeurs singulières sont présentés dans le chapitre suivant.

5.3.1.1. Présentation des méthodes des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt et par décomposition en valeurs singulières

5.3.1.1.1. Méthode des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt

L'algorithme de Levenberg-Marquardt est l'algorithme d'optimisation le plus utilisé pour la résolution de problèmes des moindres carrés non-linéaires. Il agit comme une combinaison des méthodes de Gauss-Newton et de gradients. Ainsi, quand la solution actuelle est très éloignée de la solution correcte, l'algorithme va agir comme la méthode de gradient, lentement, mais avec une convergence assurée. Si la solution actuelle est proche de la solution correcte, il va agir comme la méthode de Gauss-Newton. Il est plus efficace que les autres algorithmes d'optimisation plus généraux tels que la méthode de Quasi-Newton ou la méthode du Simplexe, ce qui en fait la méthode recommandée pour la résolution de problème de régression non-linéaire des moindres carrés. La méthode est présentée en détail par Moré en 1977 (Moré 1977), et est résumée ci-après.

Soit un vecteur x contenant les paramètres à ajuster. Le x^{n+1} ième paramètre, après n itérations est défini par :

$$x_j^{n+1} = x_j^n + \Delta x_j^n \quad (5.10)$$

On souhaite minimiser les résidus R_i^n entre une équation $f(y_i, x)$ dépendant de y_i , l'ordonnée de la i ème donnée et de paramètre x , et les données obtenues expérimentalement d_i . Si le pas entre chaque itération est petit on peut définir la fonction $f(y_i, x)$ par son développement de Taylor au premier ordre :

$$\begin{aligned} f(y_i, x^{n+1}) &= f(y_i, x^n) + \sum_j \frac{\partial f(y_i, x^n)}{\partial x_j} (x_j^{n+1} - x_j^n) \\ &= f(y_i, x^n) + \sum_j J_{ij}^n \Delta x_j^n \end{aligned} \quad (5.11)$$

Avec J_{ij}^n la matrice Jacobienne :

$$J_{ij}^n = \frac{\partial f(y_i, x^n)}{\partial x_j} \quad (5.12)$$

Le résidu R_i^n , ce que l'on cherche à minimiser, est défini à une itération n donnée par la différence entre la fonction $f(y_i, x^{n+1})$ et les données expérimentales d_i , soit :

$$R_i^n = d_i - f(y_i, x^{n+1}) \quad (5.13)$$

$$R_i^n = d_i - \left[f(y_i, x^n) + \sum_j J_{ij}^n \Delta x_j^n \right] \quad (5.14)$$

On définit r_i^n les résidus obtenus avec les paramètres de l'itération précédente. Donc :

$$r_i^n = d_i - f(y_i, x^n) \quad (5.15)$$

$$R_i^n = r_i^n - \sum_j J_{ij}^n \Delta x_j^n \quad (5.16)$$

Nous souhaitons minimiser la somme de tous les résidus, de façon à ce que plus la somme est petite, plus le modèle sera fidèle aux données expérimentales. On a donc l'équation :

$$\sum_i (R_i^n)^2 = \sum_i \left(r_i^n - \sum_j J_{ij}^n \Delta x_j^n \right)^2 \quad (5.17)$$

Pour minimiser cette somme, on cherche à annuler sa dérivée selon la variable Δx_j^n . Les résidus, représentant le minimum, leurs dérivées s'annulent :

$$\sum_i \sum_j \frac{\partial (R_i^n)^2}{\partial \Delta x_j^n} = \sum_i \sum_j \frac{\partial (r_i^n)^2}{\partial \Delta x_j^n} = 0 \quad (5.18)$$

On sait que J_{ij}^n ne dépend pas de Δx_j^n , on obtient donc dans un premier temps :

$$-2 \sum_i \sum_j \sum_k \frac{\partial J_{ij}^n \Delta x_j^n}{\partial \Delta x_j^n} \left(r_i^n - \sum_j J_{ij}^n \Delta x_j^n \right) = 0 \quad (5.19)$$

Enfin si $j \neq k$ alors le terme $\frac{\partial \Delta x_j^n}{\partial \Delta x_k^n}$ est nul. On a donc :

$$\sum_i J_{ij}^n \left(r_i^n - \sum_j J_{ij}^n \Delta x_j^n \right) = 0 \quad (5.20)$$

Si on écrit cette équation sous forme matricielle on a :

$$J^T r^n - (J^T J) \Delta x^n = 0 \quad (5.21)$$

Soit :

$$\Delta x^n = (J^T J)^{-1} J^T r^n \quad (5.22)$$

L'algorithme de Levenberg-Marquardt introduit le paramètre λ , appelé pas d'apprentissage, ou paramètre d'amortissement. Il permet d'adapter l'algorithme à la forme de la fonction. Si les paramètres à ajuster sont proches de la solution, λ sera faible et l'algorithme se comportera selon la méthode de Gauss-Newton qui est efficace au voisin des minimas. A l'inverse si les paramètres sont éloignés de la solution, λ sera élevé, et l'algorithme se comportera selon la méthode du gradient simple qui est efficace loin des minimas.

$$\Delta x^n = ((J^T J) - \lambda I)^{-1} J^T r^n \quad (5.23)$$

On définit donc un pas d'apprentissage λ en début d'algorithme. A chaque itération l'erreur quadratique moyenne est calculée. On se retrouve donc face à trois cas possible :

- Si la modification des paramètres entraîne une diminution du coût, on accepte la modification et on se rapproche de la direction de Newton en diminuant λ (par exemple par un facteur 10) ;
- Si la modification des paramètres entraîne une augmentation du coût, on rejette la modification et on se rapproche de la direction de Newton en augmentant λ (par exemple par un facteur 10) et on calcule une nouvelle modification des paramètres avec le nouveau pas ;
- Si la modification des paramètres n'entraîne pas de modification du coût, on accepte la modification on ne modifie pas λ .

La seule grandeur à fixer avant l'apprentissage est donc la valeur initiale du pas. Cette méthode, bien que gourmande en calculs, est relativement stable. En effet s'il n'y a pas convergence des paramètres x , il n'y aura pas non plus de divergence car on rejette la modification des paramètres lorsque le pas d'apprentissage augmente (Marquardt 1963; Lourakis and Argyros 2004).

5.3.1.1.2. Décomposition en valeurs singulières

La décomposition en valeurs singulières (SVD), est une généralisation de la décomposition en éléments propres, qui peut être utilisée pour analyser les matrices (rectangles ou carrées). L'idée principale de la décomposition en valeur singulière est de décomposer une matrice en trois matrices simples, deux orthogonales et une matrice diagonale. C'est une des méthodes les plus précises et les plus stables pour la résolution de systèmes linéaires. De plus, elle n'utilise pas de raffinement itératif (Abdi 2007).

Si A est une matrice rectangulaire, sa décomposition en valeurs singulières est :

$$A = P\Delta Q^T \quad (5.24)$$

Avec :

- P les vecteurs propres normalisés de la matrice AA^T (i.e. $P^T P = I$). Les colonnes de P sont appelés les vecteurs propres gauches de A ;
- Q les vecteurs propres normalisés de la matrice $A^T A$ (i.e. $Q^T Q = I$). Les colonnes de Q sont appelés les vecteurs propres droits de A ;
- Δ la matrice diagonale des valeurs singulières, $\Delta = \Lambda^{1/2}$ avec Λ la matrice diagonale des valeurs propres de la matrice AA^T (et $A^T A$, étant les mêmes matrices).

La décomposition peut donc servir à résoudre un système d'équations linéaires. En effet pour résoudre le système :

$$Ax = B \quad (5.25)$$

On utilise la décomposition SVD pour obtenir :

$$P\Delta Q^T x = B \quad (5.26)$$

La solution x de ce système est donc :

$$x = Q\Delta^{-1}P^T B \quad (5.27)$$

Le produit : $Q\Delta^{-1}P^T$, est appelé pseudo-inverse de Moore-Penrose. Notre solution revient donc à :

$$x = pinv(A)B \quad (5.28)$$

La valeur du signal dans notre image acquise au $n^{\text{ième}}$ temps d'écho se calcule suivant l'équation exponentielle :

$$S_n = S_0 e^{-\frac{t_n}{T_2}} \quad (5.29)$$

Avec :

- t_n le TE de l'image acquise en position n
- S_0 le signal au temps $t = 0$
- S_n le signal au temps $t = t_n$

Au premier temps d'écho on a :

$$S_1 = S_0 e^{-\frac{t_1}{T_2}} \quad (5.30)$$

Avec :

- t_1 le TE le plus court
- S_1 le signal au temps au premier TE

On a donc :

$$\frac{S_1}{S_n} = \frac{e^{-\frac{t_1}{T_2}}}{e^{-\frac{t_n}{T_2}}} \quad (5.31)$$

Que l'on peut linéariser sous la forme :

$$\ln\left(\frac{S_1}{S_n}\right) = \ln\left(e^{-\frac{t_1}{T_2}}\right) - \ln\left(e^{-\frac{t_n}{T_2}}\right) \quad (5.32)$$

$$\ln\left(\frac{S_1}{S_n}\right) = \frac{t_n - t_1}{T_2} \quad (5.33)$$

Notre modèle linéaire à résoudre est donc le suivant :

$$\ln\left(\frac{S_1}{S_n}\right) \cdot T_2 = t_n - t_1 \quad (5.34)$$

On a donc bien un système de la forme $Ax = B$ avec :

$$A = \begin{bmatrix} \ln\left(\frac{S_1}{S_2}\right) \\ \vdots \\ \ln\left(\frac{S_1}{S_n}\right) \end{bmatrix} \text{ et } B = \begin{bmatrix} (t_2 - t_1) \\ \vdots \\ (t_n - t_1) \end{bmatrix} \text{ avec } B \text{ vecteur colonne de } n - 1 \text{ éléments.}$$

Notre solution est donc :

$$T_2 = \text{pinv}(A) \cdot B \quad (5.35)$$

5.3.2. Matériel et méthode : partie calcul de taux de relaxation

5.3.2.1. Acquisition des images

Ce travail a été conduit sur un sujet sain. Un seul sujet nous a semblé suffisant car la supériorité d'une technique d'ajustement ne dépend pas du sujet mais plutôt des valeurs de $T2^*$ obtenues au sein des différentes structures. Un sujet nous permet donc d'avoir un échantillon de voxels présentant des valeurs de $T2^*$ d'un cerveau humain en un nombre suffisant. Les deux méthodes de calcul utiliseront ce même set de données $T2^*$.

Un sujet a été soumis à un IRM cérébral grâce à une Philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Nous avons acquis une image anatomique de haute résolution, par l'intermédiaire d'une séquence pondérée T1 en trois dimensions (résolution planaire 1 x 1 mm ; épaisseur de coupe 1mm ; 160 coupes). Les images 3D pondérées en $T2^*$ écho de gradient ont été acquises en utilisant une séquence d'écho planaire « Fast Field Echo » (FFE-EPI, résolution planaire 1,8 x 1,8 x 1,8 mm, épaisseur de coupe 1,8mm, 79 coupes, taille de matrice 128 x 128 mm, temps de répétition (TR) 70ms, antenne de 8 canaux, facteur SENSE 1,5), avec 6 temps d'échos (TE) différents : 06ms, 12ms, 20ms, 30ms, 45ms et 60ms.

5.3.2.2. Analyses des images

Avant de comparer les deux types de méthode de calcul $R2^*$, nous avons procédé à différentes étapes de traitement des images $T2^*$. Ainsi, l'image $T2^*$ acquise au temps d'écho le plus court (6ms) a été réalignée de façon linéaire (fonction de coût : information mutuelle) sur l'image du T1 natif du sujet de façon à minimiser les effets de mouvements de la tête pendant l'acquisition. La matrice de transformation obtenue a ensuite été utilisée pour appliquer les mêmes déformations aux images $T2^*$ des autres temps d'écho. De cette façon, toutes les images $T2^*$ se retrouvent réalignées dans l'espace T1 du sujet. L'analyse des images a ensuite été réalisée à deux niveaux, dans un premier temps au niveau du voxel, puis au niveau de coupes d'intérêts. L'ajustement des données a enfin été réalisé par algorithme de Levenberg-Marquardt (LM), et par décomposition en valeurs singulières (SVD).

Pour l'étude au niveau du voxel, quatre voxels ont été choisis : un voxel dans le putamen et un dans le sinus caverneux, qui sont des régions relativement riches en fer, un voxel dans le thalamus et un voxel dans la substance blanche. Ces voxels ont été choisis car les structures cérébrales auxquels ils appartiennent présentent un dépôt de fer différent et donc une valeur $R2^*$ associée différente (Figure 45).

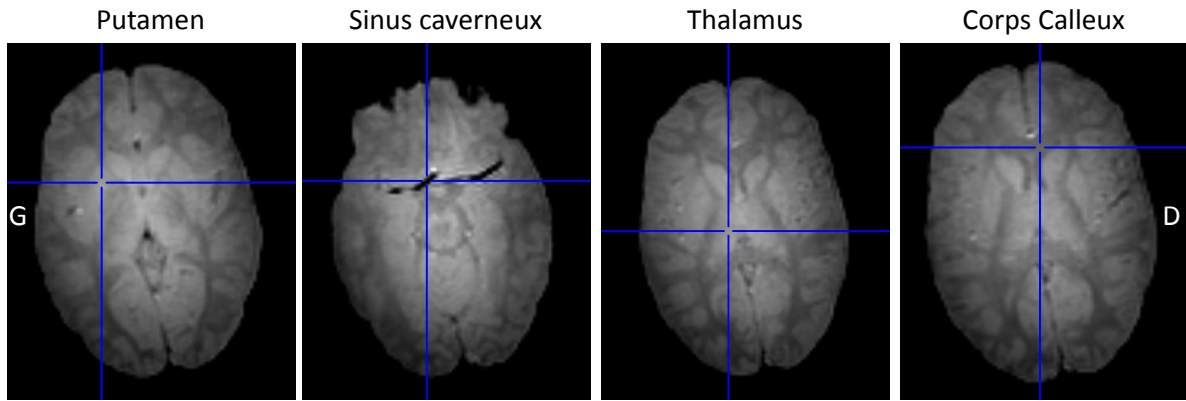


Figure 45 : Position des voxels sélectionnés pour l'étude au niveau des voxels (images T2*).

De la même façon les coupes choisies au nombre de trois ont été positionnées au niveau du corps calleux (Z=50), du putamen et du thalamus (Z=38), et enfin du sinus caverneux (Z=30)(Figure 46).

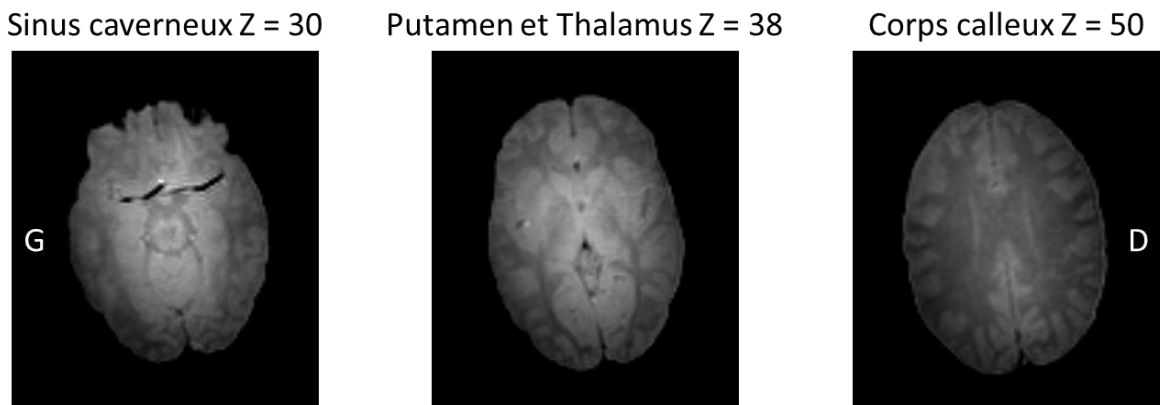


Figure 46 : Coupes sélectionnées pour l'étude au niveau des coupes (images R2*).

Pour l'ensemble de ces niveaux (voxel ou coupe), nous avons dans en premier temps comparé les résidus obtenus à chaque TE pour les deux méthodes d'ajustement de données (LM/SVD). Nous avons ensuite comparé l'erreur globale engendrée par chacune des méthodes, par l'intermédiaire du calcul de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) (eq. 5.36), et de l'erreur moyenne absolue (MAE) (eq. 5.37).

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (\hat{y}_t - y)^2}{n}} \quad (5.36)$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n |\hat{y}_t - y| \quad (5.37)$$

5.3.3. Résultats : partie calcul de taux de relaxation

5.3.3.1. Résultats au niveau du voxel

Les résultats obtenus lors de l'étude des résidus pour chacun des voxels, en fonction de la méthode nous montrent que l'algorithme de Levenberg-Marquardt semble plus performant dans le putamen, le thalamus et le sinus caverneux (Figure 47 ,48, 49, 50). Cependant on peut noter que pour des temps d'écho très importants, ici 60 ms, les résidus obtenus avec la méthode de décomposition en valeur singulière sont plus faibles que ceux obtenus avec l'autre méthode.

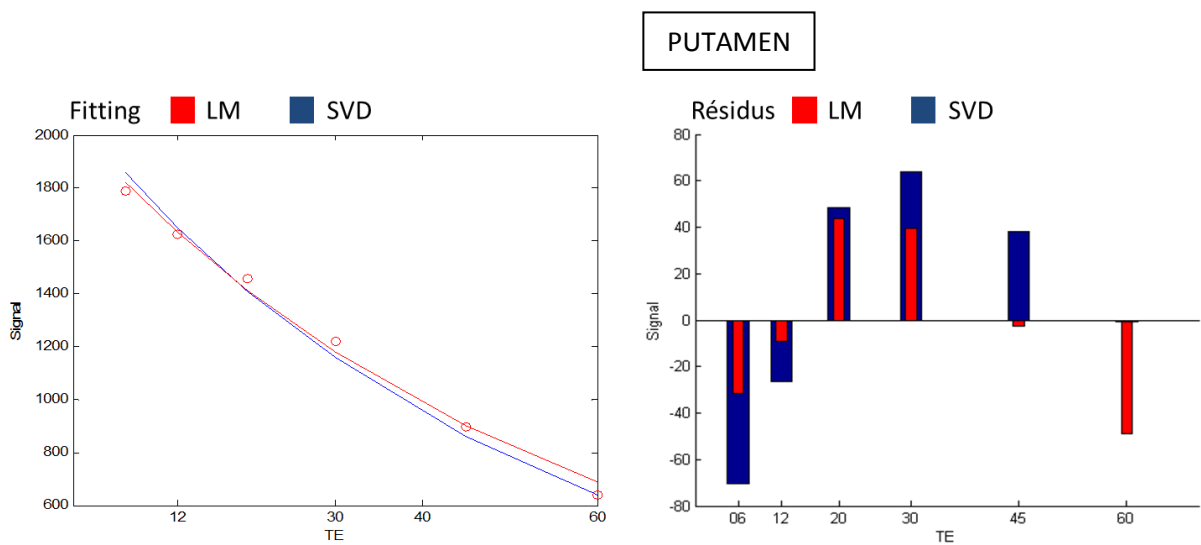


Figure 47 Résultats pour le voxel du Putamen. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.

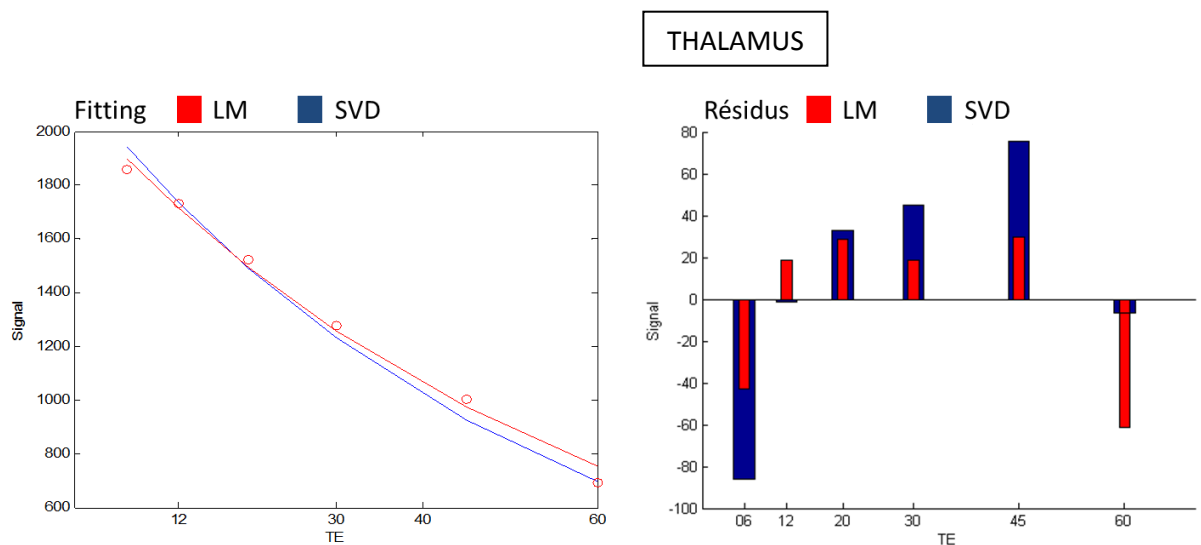


Figure 48 Résultats pour le voxel du Thalamus. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.

Sinus caverneux

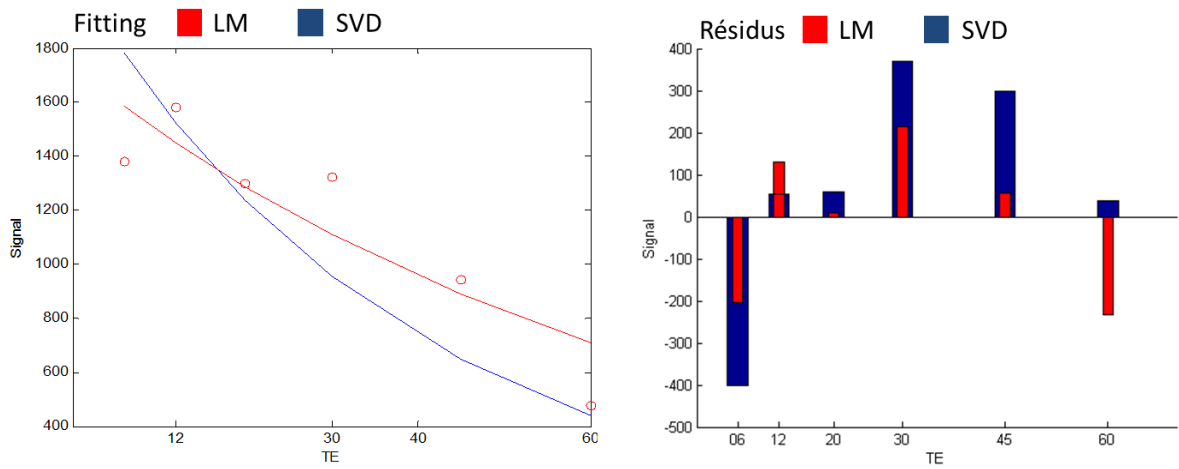


Figure 49 Résultats pour le voxel du sinus caverneux. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.

Corps calleux

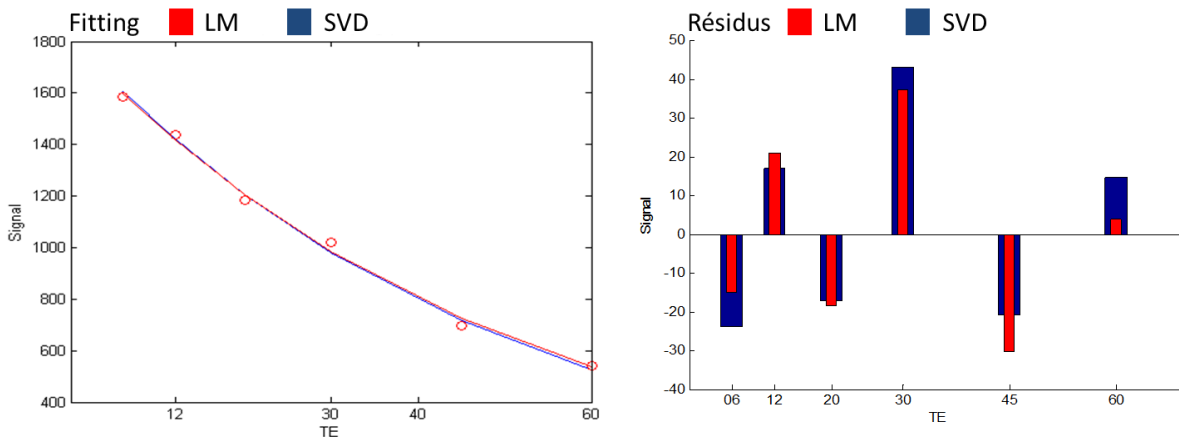


Figure 50 Résultats pour le voxel du corps calleux. A gauche : fitting selon la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs. A droite : Résidus obtenus avec la méthode LM en rouge et SVD en bleu selon les 6 TEs.

Malgré ces disparités entre voxels et TE, le calcul de l'erreur quadratique moyenne et de l'erreur moyenne absolue nous montre que sur l'ensemble des TEs et pour tous les voxels étudiés, l'algorithme de Levenberg-Marquardt nous permet d'obtenir une erreur de fitting plus faible que la décomposition en valeur singulière (Figure 51).

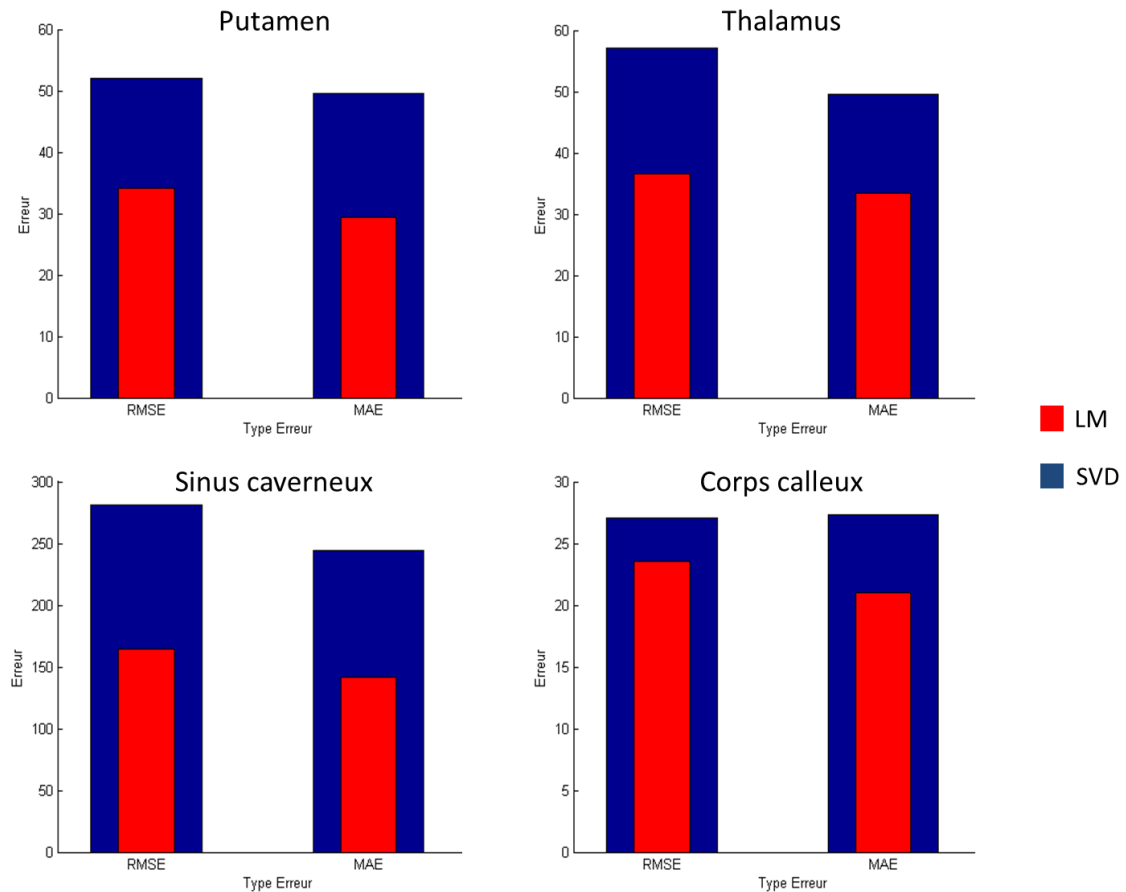


Figure 51 Erreur quadratique moyenne (RMSE) et erreur moyenne absolue (MAE) pour les 4 voxels d'intérêts, en haut à gauche le putamen, en haut à droite le thalamus, en bas à gauche le sinus caverneux, et en bas à droite le corps calleux. En rouge la méthode LM et en bleu la méthode SVD.

5.3.3.2. Résultats au niveau des coupes

Les résultats obtenus au niveau des coupes sont cohérents avec les résultats obtenus au niveau des voxels. En effet, dans un premier temps, l'étude des résidus au niveau des trois coupes sélectionnées nous permet de voir que pour la plupart des temps d'échos utilisés, l'algorithme de Levenberg-Marquardt permet d'obtenir les résidus les plus faibles. Cependant pour les TE de 12 et de 60ms, pour les trois coupes considérées, la proportion de voxels ayant le résidu le plus faible s'inverse en faveur de la méthode par décomposition en valeurs singulières (Figure 52). De plus lorsqu'on étudie la position des voxels dont les résidus sont les plus faibles avec l'une ou l'autre des méthodes en fonction du TE, on n'observe pas de structures particulières étant mieux résolue par l'une ou l'autre des méthodes, et ce pour l'ensemble des TE (Figure 53).

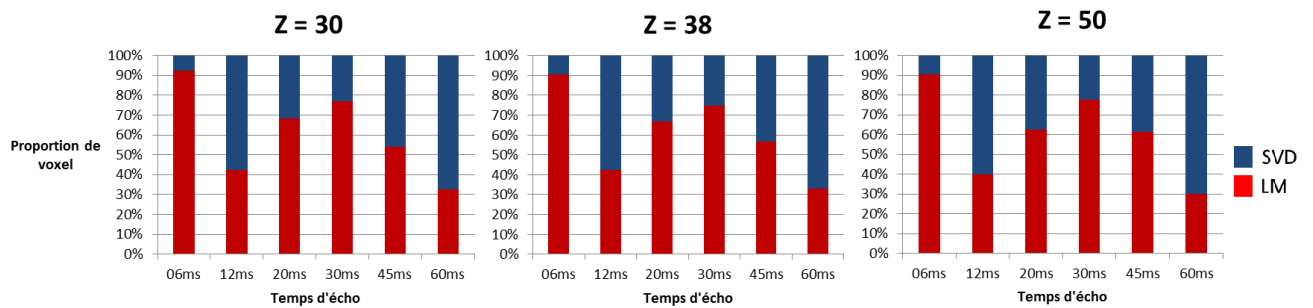


Figure 52: Proportion de voxels présentant les résidus les plus faibles pour chaque TE et chaque coupe. En rouge la méthode LM et en bleu la méthode SVD.

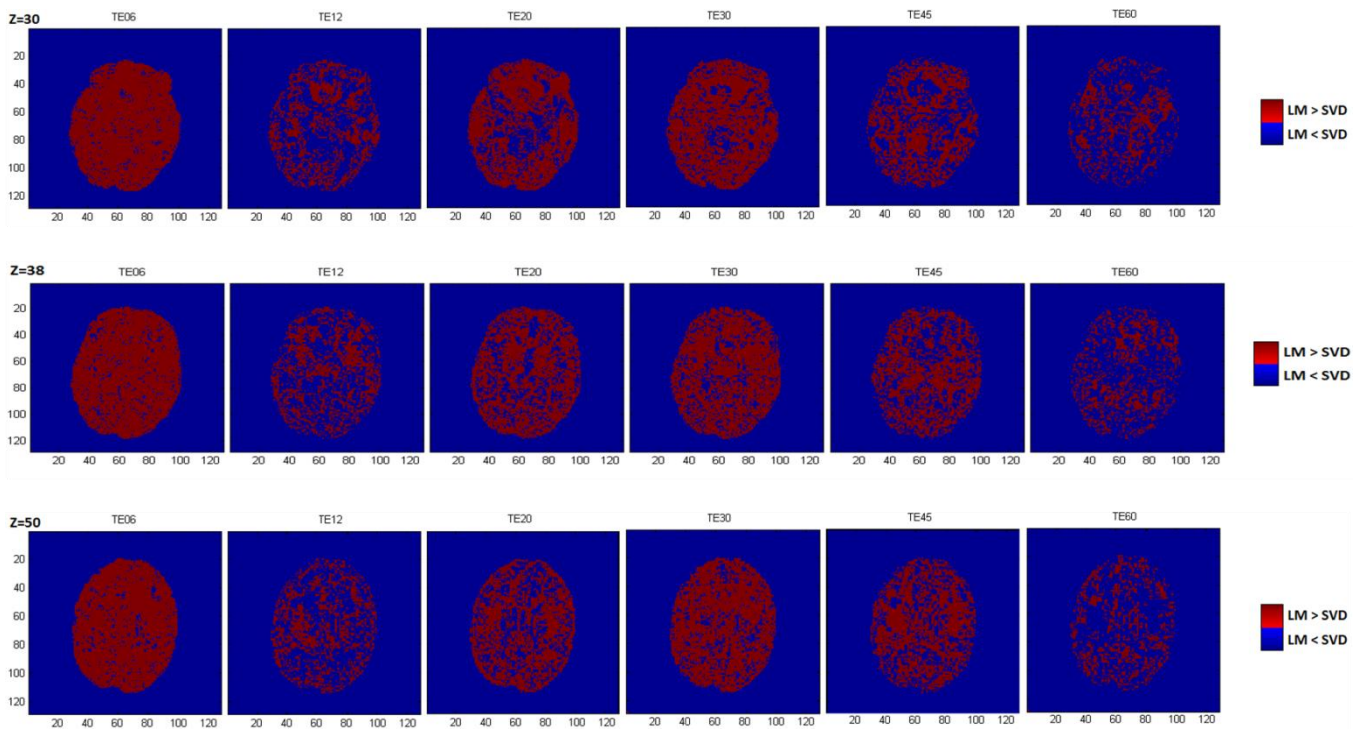


Figure 53 Evaluation des résidus en fonction de la méthode utilisée pour les trois coupes étudiées et pour les 6 TEs. En rouge les voxels présentant des résidus plus faibles avec la méthode LM et en bleu les voxel présentant un résidu plus faible avec la méthode SVD.

L'étude de l'erreur quadratique moyenne calculée sur l'ensemble des TEs nous montre que quelle que soit la coupe considérée sur les trois choisies, l'erreur quadratique moyenne est plus faible en utilisant l'algorithme de Levenberg-Marquardt que par décomposition en valeurs singulières (Figure 54).

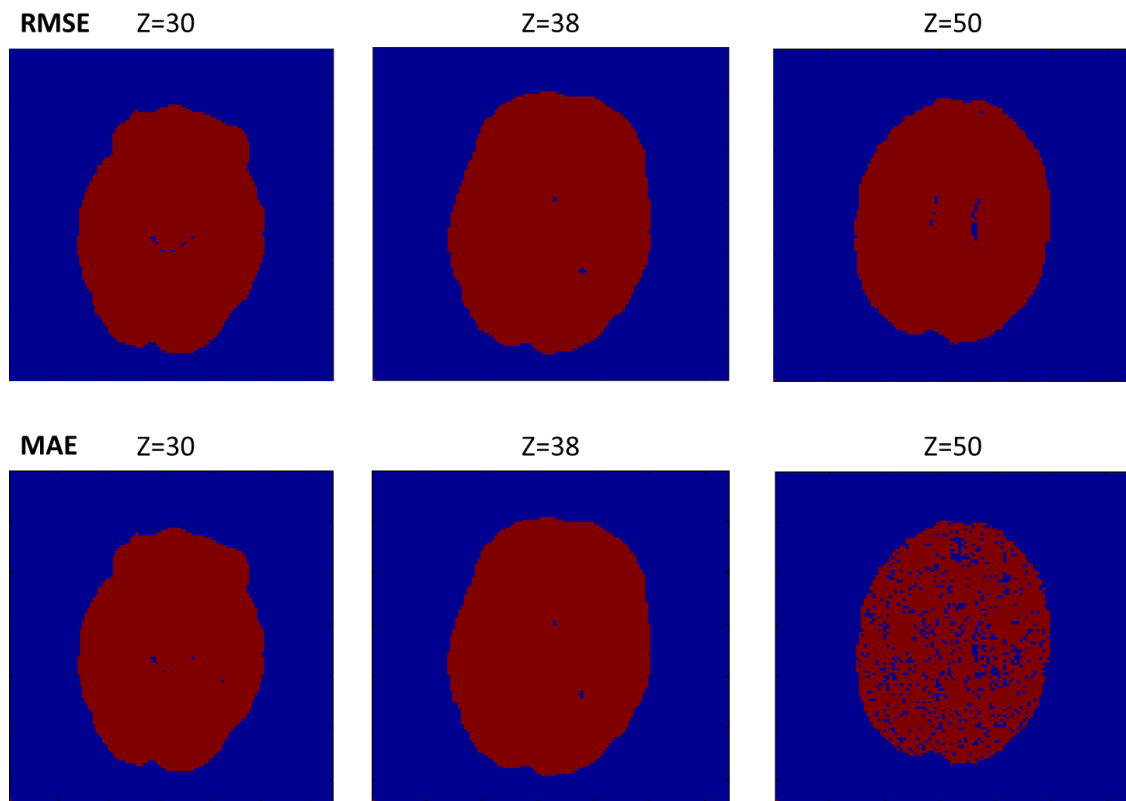


Figure 54 Evaluation de l'erreur quadratique moyenne (RMSE, en haut) et de l'erreur moyenne absolue (MAE, en bas) pour les trois coupes étudiées. En rouge les voxels présentant une valeur d'erreur plus faible avec la méthode LM, et en bleu les voxels présentant une valeur d'erreur plus faible par la méthode de SVD.

5.3.4. Conclusion

Les résultats obtenus dans cette étude du choix de la méthode de calcul du taux de relaxation à appliquer à nos images nous montrent, aussi bien au niveau des voxels d'intérêts que des coupes étudiées, que la méthode permettant d'obtenir l'estimation du paramètre de relaxométrie le plus précis est la méthode d'ajustement par algorithme de Levenberg-Marquardt. Cependant dans les régions pauvres en fer, i.e. la substance blanche, l'estimation du taux de relaxométrie semble aussi bien réalisée par l'algorithme de Levenberg-Marquardt que par la décomposition en valeurs singulières.

Il est intéressant de noter que pour des temps d'échos de 12ms et de 60ms, la proportion de voxels mieux résolus par la méthode de décomposition en valeurs singulières devient prédominante par rapport à la méthode de Levenberg-Marquardt. A 12ms, la proportion est relativement la même, mais pour un TE de 60ms, cette proportion devient très importante. Cela peut être dû aux inhomogénéités locales de champs qui rendent le signal plus bruité et conduisent ainsi à une perte plus conséquente de signal à ce TE. Les résultats obtenus à cette valeur de TE sont donc grandement influencés par les inhomogénéités et vont donc avoir une influence plus importante sur l'exactitude de l'ajustement. La méthode de LM semble donc moins influencée par les inhomogénéités de champs dans la mesure où, bien que l'erreur à ce temps d'écho soit plus grande, l'ajustement permet d'obtenir une courbe passant au plus près de l'ensemble des autres points avec une erreur moindre que celle obtenue avec la méthode SVD. La méthode LM donnerait donc une estimation de ce qu'aurait dû être la valeur à un TE de 60ms, si le signal avait été moins bruité.

Les études concernant les dépôts de fer se concentrant essentiellement sur les structures sous-corticales ou la substance grise, il convient d'utiliser la méthode Levenberg-Marquardt. Cependant si l'étude du $R2^*$ se porte sur la substance blanche, la facilité d'implémentation de la méthode de décomposition en valeurs singulière ainsi que le gain de temps qu'elle accorde peuvent la rendre plus intéressante pour une utilisation en clinique.

5.4. Etude du fer intracérébral de NIMAD : manque de sensibilité ?

5.4.1. Introduction

Nous avons émis l'hypothèse que le faible nombre d'échos T2* dans l'étude NIMAD (chapitre 4) serait à l'origine de l'absence de modifications significatives R2*. Grâce à un set de données acquises sur des sujets sains jeunes et des sujets âgés, nous avons décidé de calculer le taux de relaxation R2* avec un nombre différent de mesures en prenant le modèle du vieillissement physiologique comme source des modifications à tester. En effet, lors de l'étude NIMAD (chapitre 4) nous avons émis l'hypothèse d'un dépôt anormal au niveau de l'hippocampe (Antharam et al. 2012) qui pourrait être présent chez des patients présentant un stade précoce de la maladie d'Alzheimer. N'ayant obtenu aucune différence significative de R2* au sein de cette structure, une des interprétations de cette absence de différence est un manque de sensibilité du protocole d'acquisition des images de T2* utilisé lors de cette étude. En effet, le faible échantillonnage de la courbe de relaxométrie, i.e. un faible nombre d'échos utilisé pour définir le taux de relaxation R2* pourrait être à l'origine de ce manque de sensibilité. Nous avons approfondi plus longuement ces aspects interprétatifs lors de la discussion du chapitre 4.

Lors de ce travail, nous avons choisi de conduire une étude sur la sensibilité du R2* en fonction du nombre d'échos en utilisant le modèle du vieillissement physiologique comme source de modification. En effet comme montré dans le troisième chapitre, l'augmentation des dépôts de fer liée à l'âge, localisée notamment dans le putamen, est un processus physiologique connu, et a déjà fait l'objet d'études d'IRM démontrant cette évolution. Au contraire, des structures cérébrales profondes telles que le thalamus ou l'hippocampe ne présentent pas d'accumulation de fer significative liée à l'âge. C'est pour cette raison que le vieillissement physiologique nous est apparu comme un bon modèle pour étudier des modifications du R2* intracérébral.

Les données IRM proviennent d'une étude multicentrique, nous avons donc adapté notre séquence au matériel disponible sur les différents sites, ainsi qu'aux paramètres machines utilisables.

Nous avons donc choisi de comparer les valeurs moyennes de R2* ainsi que l'hétérogénéité de ces valeurs au sein de deux structures d'intérêts, le putamen et le thalamus. Ces deux structures ont été choisies car il a été montré que les valeurs de R2* au sein du putamen évoluaient linéairement avec l'âge, alors qu'aucune variation au sein du thalamus n'a été observée (Péran et al. 2009).

5.4.2. Matériel et méthode : Comparaison de la séquence adaptée à celle de l'étude NIMAD, dans une étude sur le vieillissement physiologique

5.4.2.1. Population :

33 sujets (19 hommes, 14 femmes) avec un âge moyen de 29 ans (± 6) et 31 sujets (12 hommes, 19 femmes) avec un âge moyen de 68 ans (± 6) ont été soumis à un IRM cérébral grâce à une Philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands) répartis sur le centre de Toulouse et sur le centre de Bordeaux [Tableau 21].

	Sujets Jeunes	Sujets Agés	p
Nombre de participants	33	31	NA
Age	29 \pm 6	68 \pm 6	<0,001
Sexe	19H/14F	12H/19F	0,135

Tableau 21 : Description de la population étudiée

5.4.2.2. Acquisition des images

Nous avons acquis une image anatomique de haute résolution, par l'intermédiaire d'une séquence pondérée T1 en trois dimensions (résolution planaire 1 x 1 mm ; épaisseur de coupe 1mm ; 160 coupes). Les images 3D pondérées en T2* écho de gradient ont été acquises en utilisant une séquence d'écho planaire « Fast Field Echo » (FFE-EPI, résolution planaire 1,8 x 1,8 x 1,8 mm, épaisseur de coupe 1,8mm, 79 coupes, taille de matrice 128 x 128 mm, temps de répétition (TR) 70ms, antenne de 8 canaux, facteur SENSE 1,5), avec 6 temps d'échos (TE) différents : 06ms, 12ms, 20ms, 30ms, 45ms et 60ms. 1 acquisition pour les TE de 06ms, 12ms, et 30ms a été réalisée, 2 acquisitions à 30ms, et enfin 5 acquisitions à 45 et 60ms.

Set T2*-original	TE (ms)	06	12	20	30	45	60
	Nombre d'acquisitions		1	1	1	2	5

Set T2*-NIMAD-like	TE (ms)	12	30	45
	Nombre d'acquisitions		1	1

Figure 55 : Séquences d'acquisition pour les sets T2*-original et T2*-NIMAD-like.

5.4.2.3. Analyse des images

Avant de comparer l'impact du nombre d'échos, nous avons procédé à différentes étapes de traitement des images T2*. Pour les images T2* présentant des mesures multiples, les images T2* ont été réalignées linéairement (fonction de coût : informations mutuelles) sur la première mesure. Les différentes mesures T2* recalées ont été moyennées pour chacun des temps d'écho. Ce set d'images T2* a ensuite été réaligné linéairement sur l'image acquise au temps d'écho le plus court (6ms). Le paramètre de relaxométrie R2* a enfin été calculé par méthode des moindres carrés par l'intermédiaire de l'algorithme de Levenberg-Marquardt en utilisant tous les échos moyennés. Pour reproduire les acquisitions T2* de l'étude NIMAD, nous n'avons considéré qu'une seule mesure (la première mesure dans le cas de mesures multiples) des temps d'écho de 12ms, 30ms et 45ms, de façon à se rapprocher de la séquence utilisée lors de l'étude NIMAD. Nous avons ainsi nommé ce sous set de données T2* : set T2*-NIMAD-like (Figure 55). Le set original sera nommé : set T2*-original (Figure 55). Ainsi nous allons pouvoir comparer l'influence du nombre d'échos sur la sensibilité à détecter les dépôts de fer.

5.4.2.3.1. Analyse par région d'intérêt

5.4.2.3.1.1 Comparaison des valeurs de R2* obtenues avec chacun des sets de données T2*

Pour l'analyse par ROI, nous avons dans un premier temps calculé les moyennes de R2* du putamen et du thalamus pour chaque carte de R2* obtenue. Nous avons ensuite effectué une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) à trois facteurs, les régions anatomiques (putamen, thalamus), les sets (set T2*-NIMAD-like et set T2*-original), et le groupe.

Dans le cas d'une absence d'effet de séquence, les valeurs de R2* ont été comparées avec une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) pour les régions anatomiques, avec le diagnostic (jeune, âgé) comme prédicteur. Une ANOVA a été effectuée pour chaque séquence. Pour les interactions significatives obtenues avec les ANOVA, un test post-hoc de Scheffé a été effectué.

5.4.2.3.1.2 Comparaison de l'hétérogénéité inter- et intra-sujet

Dans un second temps, nous avons calculé l'écart-type des valeurs de R2* au sein des deux mêmes structures (putamen, thalamus) pour chaque séquence. Nous les avons comparés avec une ANOVA avec la séquence utilisée en tant que facteur, et le diagnostic (jeune, âgé) comme prédicteur. Pour chaque interaction significative obtenue, un test post-hoc de Scheffé a été effectué.

5.4.3. Résultats : partie calcul de taux de relaxation

5.4.3.1. Analyse par région d'intérêt

5.4.3.1.1. Comparaison des valeurs de $R2^*$ obtenues avec chacune des séquences

La première analyse de variance à mesures répétées n'a montré aucun effet du set, ni d'interaction significative. Nous avons donc fait des ANOVAs séparées pour chacune des séquences.

Pour le set $T2^*$ -original, l'ANOVA a montré un effet principal significatif de l'âge [$F(1,63) = 22,104; p < .0001$], et un effet principal significatif de structure x âge [$F(1,63) = 46,993; p < .0001$]. Les tests post-hoc de Scheffé révèlent que les valeurs de $R2^*$ sont significativement plus élevées dans le putamen des sujets âgés que chez les sujets jeunes ($p < .0001$), mais ne montrent pas de différences significatives entre sujets jeunes et âgés au niveau des valeurs de $R2^*$ au sein du thalamus ($p = .78$). (Figure 56)

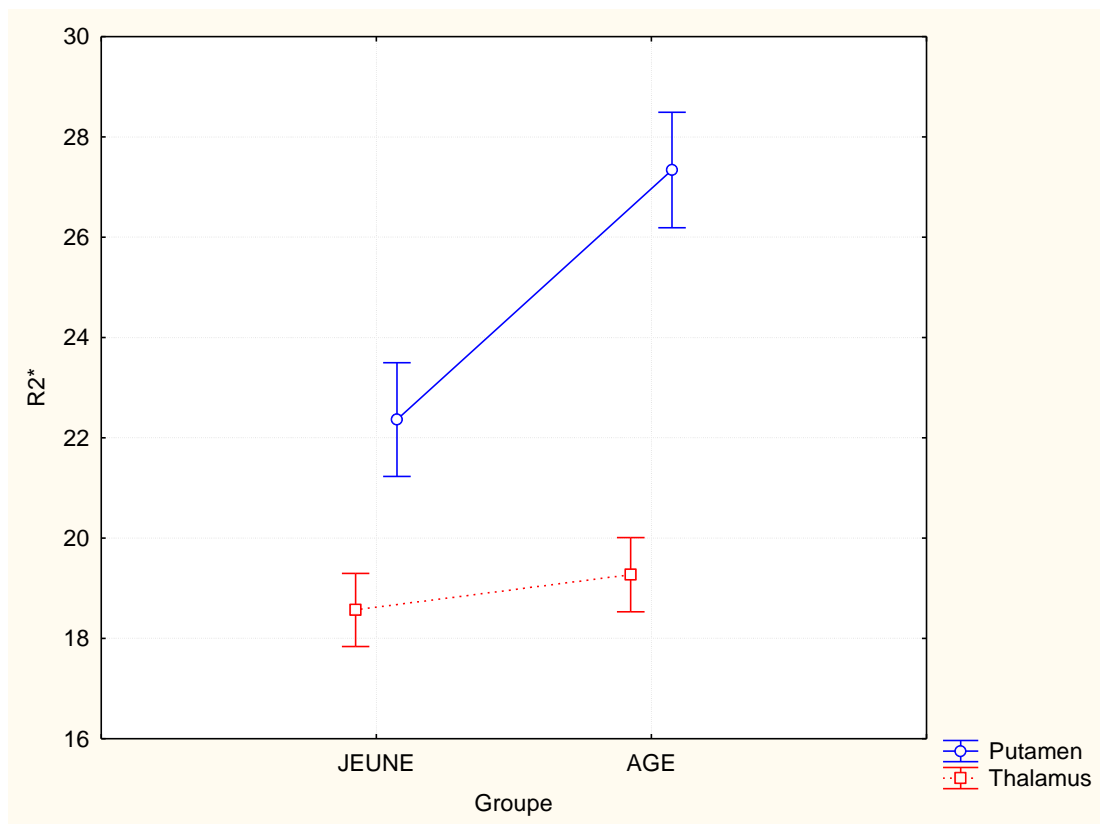


Figure 56 : Valeurs de $R2^*$ obtenues avec le set $T2^*$ -original dans le putamen (en bleu) et dans le thalamus (en rouge) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).

Pour le set T2*-NIMAD-like, l'ANOVA a montré un effet principal significatif de l'âge [$F(1,63) = 14,025; p < .0003$], et un effet principal significatif de structure x diagnostic [$F(1,63) = 38,632; p < .0001$]. Les tests post-hoc de Scheffé révèlent que les valeurs de $R2^*$ sont significativement plus élevées dans le putamen des sujets âgés que chez les sujets jeunes ($p < .0001$), mais ne montrent pas de différences significatives entre sujets jeunes et âgés au niveau des valeurs de $R2^*$ au sein du thalamus ($p = .94$). (Figure 57)

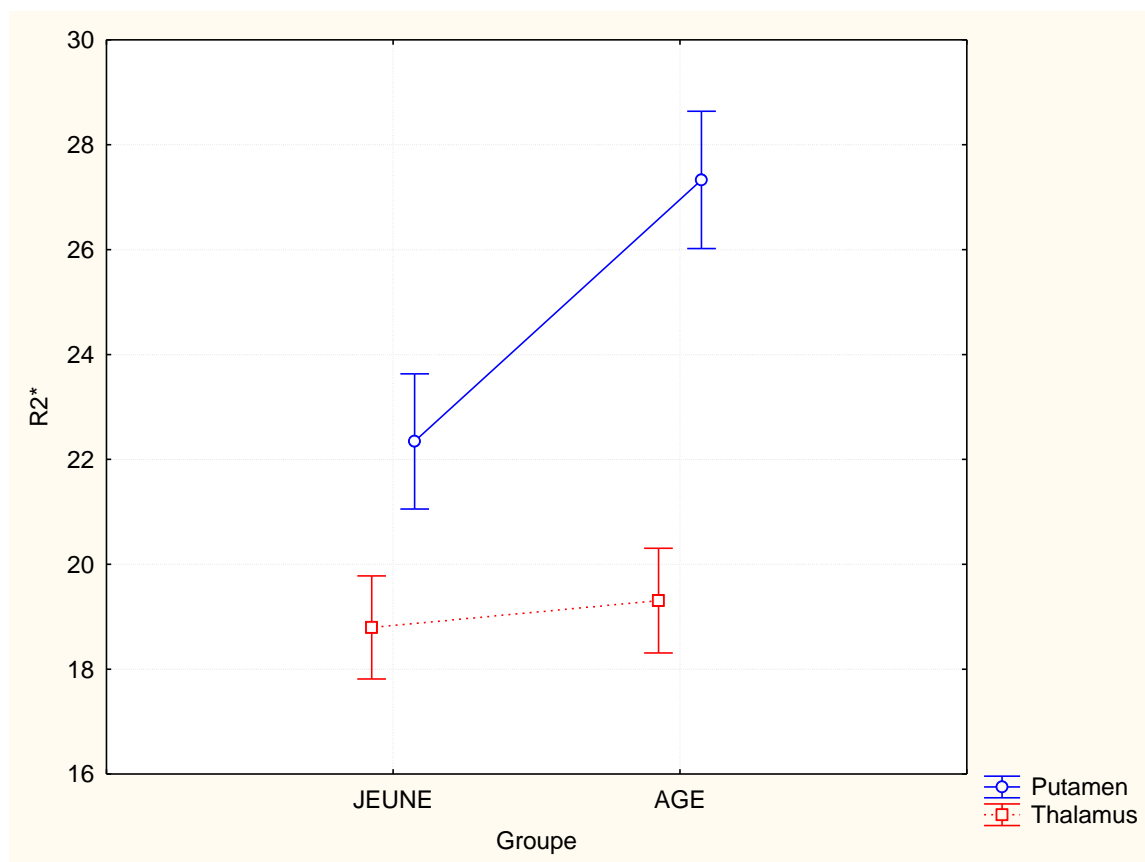


Figure 57 : Valeurs de $R2^*$ obtenues avec le set T2*-NIMAD-like dans le putamen (en bleu) et dans le thalamus (en rouge) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).

Ces résultats ne nous permettent pas de définir si une des deux méthodes est plus sensible que l'autre. Cependant les valeurs de p obtenues avec les deux méthodes semblent aller dans le sens d'une meilleure sensibilité de la séquence multi-échocs.

5.4.3.1.2. Comparaison de l'hétérogénéité inter- et intra-sujet

Pour le putamen, l'ANOVA a montré un effet principal significatif de diagnostic [$F(1,63) = 67,761; p < .0001$], un effet principal significatif du nombre d'échos [$F(1,63) = 104,270; p < .0001$] et un effet principal significatif de nombre d'échos x diagnostic [$F(1,63) = 18,413; p < .0001$]. Les tests post-hoc de Scheffé révèlent que l'hétérogénéité est significativement plus élevée dans le putamen des sujets âgés que chez les sujets jeunes ($p < .0001$). Les tests post-hoc de Scheffé nous permettent aussi d'observer que l'hétérogénéité observée au sein de cette structure est significativement plus élevée ($p < .002$) avec le set T2*-NIMAD-like qu'avec le set T2*-original. (Figure 58)

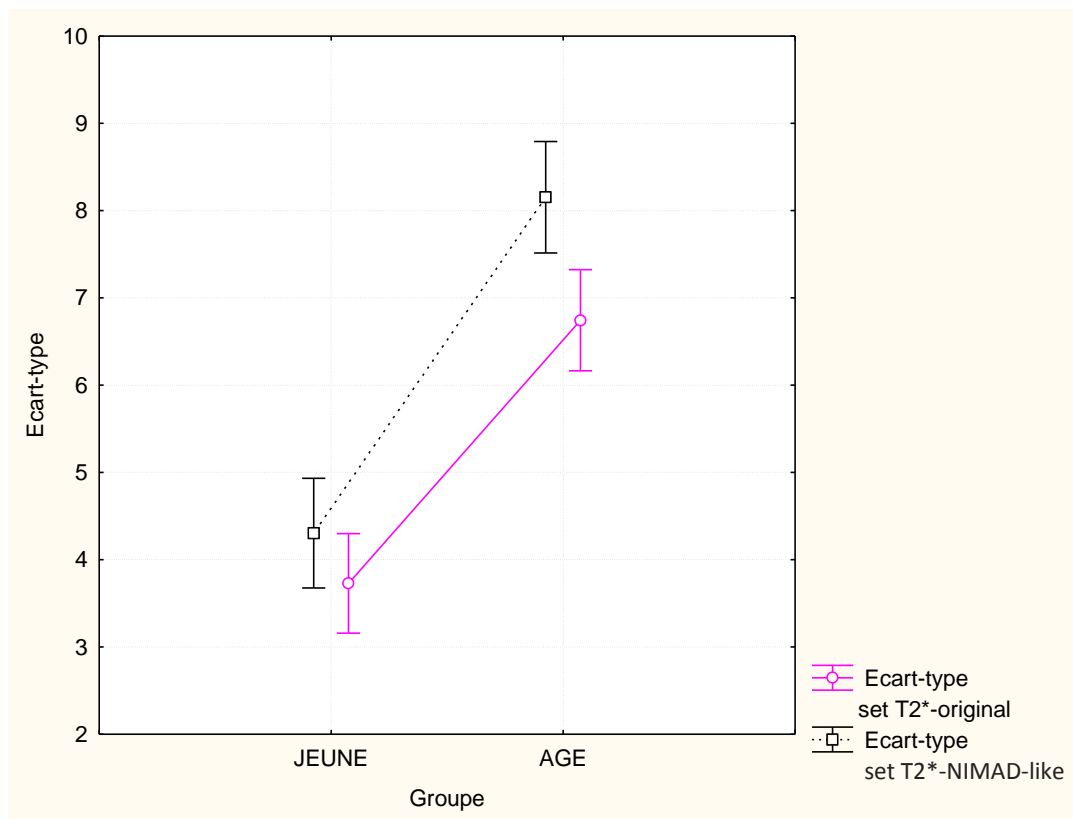


Figure 58 : Ecart-types obtenus dans le putamen avec le set T2*-NIMAD-like (en noir) et avec le set T2*-original (en violet) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).

Pour le thalamus, l'ANOVA a montré un effet principal significatif de diagnostic [$F(1,63) = 36,793; p < .0001$], et un effet principal significatif du nombre d'échos [$F(1,63) = 301,414; p < .0001$] mais pas d'interaction du nombre d'échos et du diagnostic. Les tests post-hoc de Scheffé révèlent que l'hétérogénéité est significativement plus élevée dans le thalamus des sujets âgés que chez les sujets jeunes ($p < .0001$). On observe de plus que l'hétérogénéité observée au sein de cette structure

est significativement plus élevée ($p < .0001$) avec le set T2*-NIMAD-like qu'avec le set T2*-original. (Figure 59)

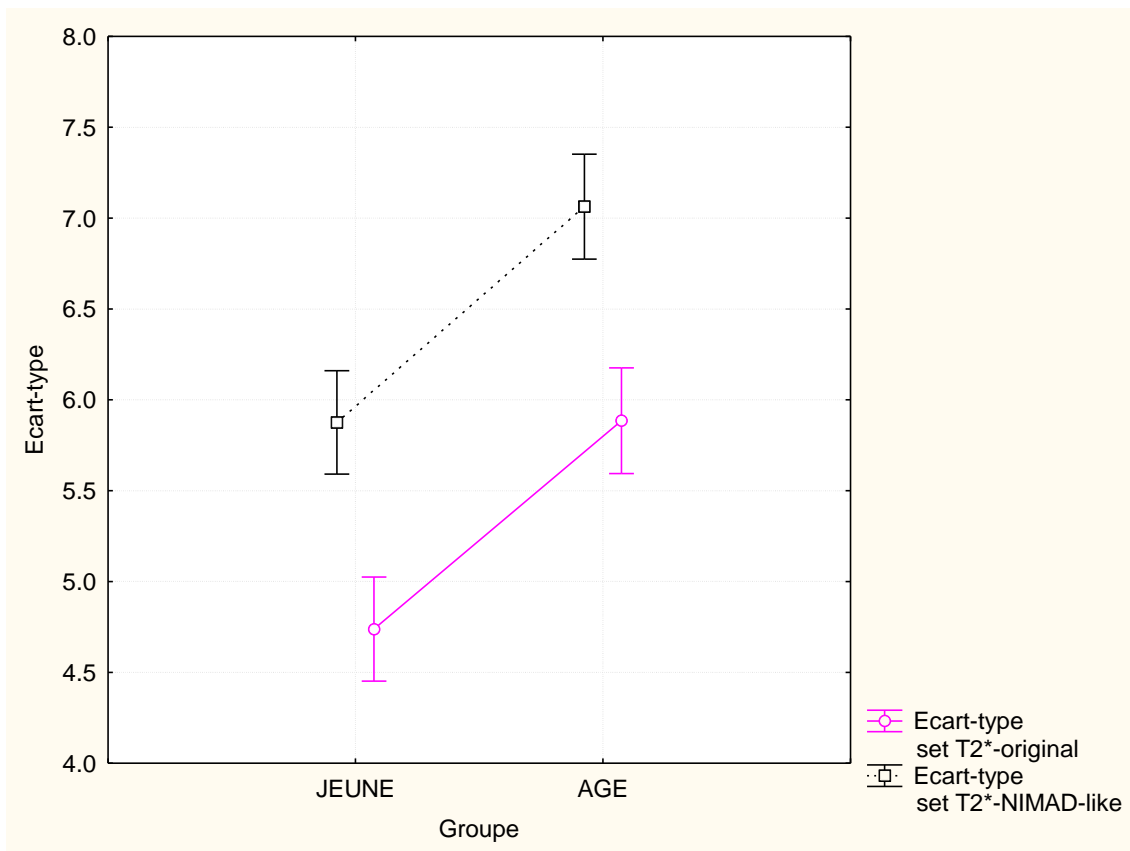


Figure 59 : Ecart-types obtenus dans le thalamus avec le set T2*-NIMAD-like (en noir) et avec le set T2*-original (en violet) pour les sujets jeunes (à gauche), et les sujets âgés (à droite).

Les graphiques suivants représentent un écart relatif au sein du putamen et du thalamus calculé de la manière suivante :

$$\left(\frac{(\text{écart} - \text{type set NIMAD}) - (\text{écart} - \text{type set Original})}{(\text{écart} - \text{type set NIMAD})} \right) * 100 \quad (5.38)$$

Cette valeur représente donc le pourcentage de différence d'homogénéité entre les deux types de sets de manière individuelle. Ici un pourcentage haut représentera une inhomogénéité des valeurs plus importante pour le set T2*-NIMAD-like que pour le set T2*-original.

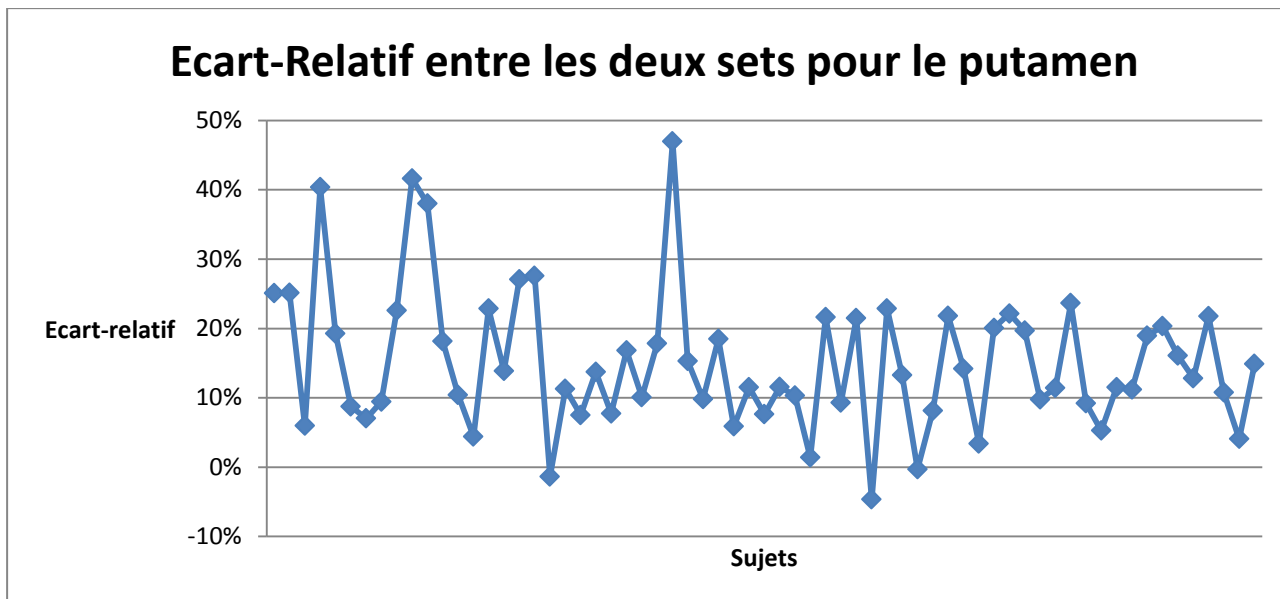


Figure 60 Ecart relatif (%) au sein du putamen pour chaque sujet.

On se rend donc bien compte que la majorité des sujets (61 sur 64) présentent un signal bien plus bruité au sein du putamen (15% d'écart-relatif en moyenne)(Figure 60). Pour le thalamus l'observation est la même avec cette fois un écart-relatif moyen de 18%, et pour l'ensemble des sujets (Figure 61).

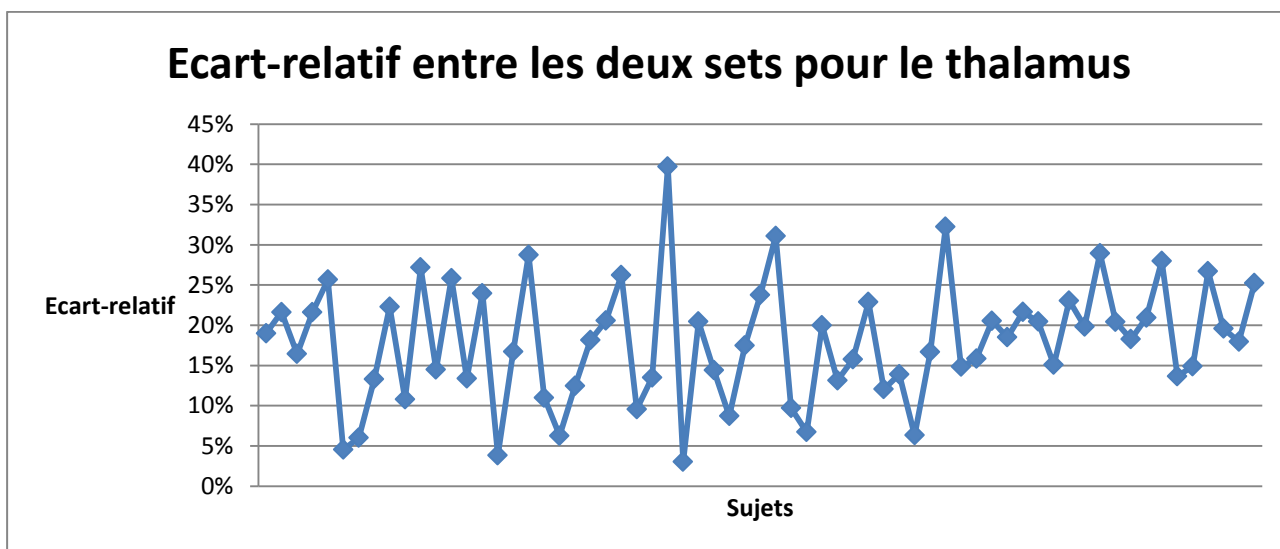


Figure 61 Ecart relatif (%) au sein du thalamus pour chaque sujet.

5.4.4. Conclusion

Les résultats obtenus lors de cette étude nous ont montré que lors de l'étude au niveau des régions d'intérêt, les valeurs de $R2^*$ au sein du putamen chez les sujets âgés étaient significativement plus élevées que celles des sujets jeunes, que ce soit lors de l'utilisation de la séquence composée de 3 échos (set $T2^*$ -NIMAD-like) ou de celle composée de 6 échos (set $T2^*$ -original), avec une significativité légèrement plus importante dans le cas du plus grand nombre d'échos.

L'étude de l'hétérogénéité des valeurs de $R2^*$ obtenues avec les deux séquences, au sein de chaque groupe de sujet ou entre groupes, nous permet dans un premier temps de voir que les résultats apportés par la séquence de 6 échos étaient moins hétérogènes que ce soit au niveau du groupe ou entre nos deux groupes de sujets que la séquence ne comprenant que 3 échos. L'utilisation d'une séquence ne comprenant qu'un faible nombre d'échos est donc plus sensible au bruit et pourrait conduire à l'obtention de résultats erronés lors de tests au niveau du voxel.

Cette étude nous montre donc que pour obtenir des valeurs de $R2^*$ moins sensibles au bruit et donc moins empreintes d'erreurs pouvant mener à des estimations biaisées, il convient d'utiliser un nombre d'échos plus important.

5.5. Discussion

Au cours de ce travail nous avons commencé par comparer différents paramètres d'acquisition pour obtenir le meilleur RSB possible au niveau des images de T2* acquises dans le but d'augmenter la sensibilité de la relaxométrie T2* aux dépôts de fer. Nous avons donc comparé deux résolutions et deux antennes d'acquisition pour déterminer le couple offrant les meilleures performances. Nous nous sommes ensuite posé la question du nombre optimal d'acquisitions à effectuer par temps d'écho pour conserver un niveau de bruit constant. Une fois les paramètres optimaux définis, nous avons cherché à savoir s'il était possible, en comparant deux méthodes de calcul du taux de relaxométrie, d'optimiser la justesse de ce calcul ainsi que le temps de traitement des données. Enfin nous avons souhaité répondre à l'hypothèse posée dans la discussion du chapitre précédent, à savoir si le faible nombre d'échos pouvait être à l'origine d'un manque de sensibilité pour l'évaluation des dépôts de fer. Ainsi cette discussion sera découpée en fonction des différentes questions que nous nous sommes posé au travers de ce chapitre.

5.5.1. Paramètres d'acquisition optimaux

La question principale concernant la résolution, était de savoir si l'utilisation d'une antenne avec un nombre plus important de canaux de réception, permettait une réduction de la résolution, sans perte de RSB. Nos résultats ont montré qu'avec une antenne de 32 canaux il était ainsi possible d'utiliser une résolution de 1,5mm sans perte de RSB par rapport à la résolution de 1,8mm. Ceci est en accord avec les résultats obtenus par d'autres groupes démontrant l'augmentation du RSB des images lors de l'utilisation d'une antenne avec un nombre plus important de canaux (Wiggins et al. 2006; Parikh et al. 2011). Il serait intéressant de poursuivre cette investigation avec des résolutions de plus en plus faibles. Cependant une diminution trop importante de la résolution aura à terme pour effet de diminuer le taux de relaxation et ainsi potentiellement son efficacité à quantifier les dépôts de métaux intracérébraux. Deux études différentes ont montré que cette limite de résolution se situait aux alentours de 700 μ m pour un aimant de 1,5T (Chung 1992).

Les résultats obtenus pour le facteur d'imagerie parallèle peuvent paraître surprenant dans le sens où, comme rappelé dans la partie sur l'imagerie parallèle, le RSB d'une image acquise à partir de l'imagerie parallèle, ne peut normalement pas être supérieur à l'image d'origine (eq. 5.7). Cependant l'utilisation d'acquisitions *EPI* va induire certains artefacts au sein de l'image acquise, notamment des artefacts de distorsions géométriques, des artefacts dus aux inhomogénéités du champ magnétique

principal, ou un flou de l'image. L'utilisation de l'imagerie parallèle sur de telles images va avoir pour effet de réduire considérablement ces différents artefacts et ainsi potentiellement induire une augmentation de RSB. Ainsi notre étude montre qu'un facteur d'accélération de 1,5 permet d'augmenter le RSB, probablement grâce à la diminution de ces artefacts. Cependant bien que l'amélioration des algorithmes et des antennes pour les acquisitions d'imagerie parallèle, permettent d'utiliser des facteurs de plus en plus importants, nous avons constaté que pour un facteur de 2, le bénéfice de la diminution des artefacts est contrebalancé par la perte de signal intrinsèque à ce type d'acquisition.

5.5.2. Nombre d'acquisition optimal par temps d'écho

Bien que relativement attendu, il est intéressant de voir que le nombre nécessaire d'acquisitions à effectuer pour garder un niveau de bruit constant avec l'augmentation du TE, augmente de manière exponentielle. En effet le signal diminuant de manière exponentielle, il semblait logique que le nombre de mesure à effectuer soit proportionnel à cette perte de signal. Cependant cette manière d'acquérir le signal dans les séquences multi-échos pour la relaxométrie T2*, est très peu répandue. En effet les séquences proposées par les constructeurs proposent généralement des mesures uniformes par temps d'écho. De plus une augmentation du nombre d'acquisitions avec le temps d'écho possède aussi certains autres avantages. En effet par cet intermédiaire, il est possible d'évaluer les mouvements du sujet, et ainsi si les mouvements et les déformations induites sont trop importantes, d'exclure l'image de l'acquisition sans mettre en péril la détermination du taux de relaxation R2*. Il est cependant difficile d'expliquer pourquoi certains temps d'échos présentent un RSB supérieur pour certains temps d'échos spécifiques. Il serait peut-être nécessaire de faire l'acquisition de plus d'images par temps d'écho pour avoir une meilleure estimation voxel à voxel du bruit, ou d'utiliser d'autres méthodes d'analyses du rapport signal sur bruit pour confirmer ou infirmer cette observation. Une hypothèse possible serait une moins bonne compensation des artefacts générés par l'acquisition EPI par l'imagerie parallèle pour les temps d'écho concernés.

5.5.3. Méthode de calcul du taux de relaxométrie

Le but de notre comparaison était d'évaluer la méthode permettant une évaluation la plus juste possible du taux de relaxométrie R2* tout en réduisant le temps de traitement des images.

Nous avons donc comparé la méthode généralement utilisée (moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt), à une autre méthode non-itérative et beaucoup moins chronophage (Décomposition en valeurs singulières). Cependant cette seconde méthode s'est révélée ne pas être à la hauteur de la première en terme de précision pour la détermination du taux $R2^*$. Bien que pour certains temps d'écho cette supériorité soit mitigée (12 et 60 ms), l'erreur globale sur l'ensemble des temps d'échos est bien inférieure avec la méthode des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt. Etant toutes deux des méthodes des moindres carrés, elles sont très sensibles aux valeurs extrêmes. Cependant il semblerait d'après nos résultats que l'algorithme de Levenberg-Marquardt soit plus performant dans la gestion de ces valeurs extrêmes. Il existe de nombreuses améliorations pour pallier à cette sensibilité extrême. Par exemple la plus utilisée est une pondération des différents éléments de la mesure, en fonction de leur écart par rapport aux autres mesures (Black and Rangarajan 1993). Il serait donc intéressant de poursuivre cette investigation en optimisant les différentes méthodes de calcul du taux de relaxation $R2^*$, pour rendre ce calcul le plus juste possible, et si possible pour une future application en clinique, le plus rapide possible.

5.5.4. Influence du nombre d'écho

Nous avons pu vérifier l'influence du nombre d'échos sur la mesure du taux de relaxométrie au sein de deux structures dans le modèle du vieillissement physiologique. Nos résultats ont montré que l'acquisition selon un nombre de temps d'écho plus important permettait d'obtenir des résultats moins sensibles au bruit. En effet l'échantillonnage de la courbe de relaxation sera mieux réalisé avec un plus grand nombre de temps d'écho, conduisant à une estimation du taux de relaxation moins sensible aux différents artefacts. Ce résultat est en accord avec une précédente étude conduite sur des volontaires sains, démontrant que l'utilisation de deux échos conduisait à la pire détermination possible du temps de relaxation ainsi qu'à une plus grande dispersion des résultats. L'utilisation d'un plus grand nombre d'échos permet donc une détermination de ce temps plus précise ainsi qu'une dispersion des solutions due au bruit moindre (Whittall, MacKay, and Li 1999).

5.5.5. Perspectives

Ce travail ouvre la porte à de nombreuses perspectives en plus de celles déjà évoquées dans les différentes parties de cette discussion. Dans un premier temps, il serait nécessaire de confirmer ces différents résultats par l'intermédiaire de différentes méthodes de calcul du RSB, et enfin de

tester l'efficacité de cette séquence comparativement à l'ancienne, dans l'étude d'une maladie neurodégénérative connue pour les dépôts de fer, comme par exemple la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Comme évoqué dans la première partie de cette discussion, il serait intéressant de voir quelle résolution peut être atteinte sans perte de RSB avec l'antenne de 32 canaux. Et si l'on pousse un peu plus loin cette perspective, une baisse de résolution ayant pour effet de diminuer la sensibilité aux inhomogénéités locale du champ, peut-être serait-il intéressant de voir l'effet d'une baisse de la résolution sur une région riche en fer comparativement à une région pauvre en fer. Ainsi il serait possible d'évaluer la sensibilité à la résolution et peut-être de quantifier les dépôts de fer de cette façon, dans la même idée que la FDRI mais en jouant cette fois-ci sur la résolution à la place de la puissance de champ.

D'autres perspectives plus évidentes sont par exemple des essais avec des aimants plus puissants, la sensibilité aux dépôts de fer augmentant linéairement avec la puissance de champ, ou encore l'utilisation d'autres techniques de quantifications comme par exemple la phase (SWI), le T1 ρ ou T2 ρ . En effet la méthode SWI semble être de plus en plus prometteuse notamment à haut champ (7T) (Yao et al. 2009; Shmueli et al. 2009), bien qu'avec l'IRM Achieva de Philips, il soit impossible de récupérer les images de phase dans le cas d'une utilisation d'un facteur d'accélération (SENSE).

Chapitre 6. Optimisation des directions des schémas d'acquisition de l'imagerie par tenseur de diffusion

Nous avons vu lors de l'étude précédente qu'il était possible d'améliorer les acquisitions de relaxométrie $T2^*$ sur la base du RSB des images obtenues, et ainsi permettre une meilleure évaluation du taux de relaxométrie $R2^*$. L'étude NIMAD nous a permis de mesurer l'importance de l'imagerie du tenseur de diffusion dans une étude multimodale. Les séquences de diffusion utilisées précédemment étant les séquences proposées par les constructeurs, nous nous sommes donc posé la question de la possibilité d'une amélioration de ces séquences, dans le but d'optimiser l'évaluation des paramètres quantitatifs tels que la MD, la FA, ainsi que de la tractographie.

Pour calculer le tenseur de diffusion, les images doivent être acquises avec un minimum de six directions non-colinéaires. Une distribution uniforme de ces directions dans l'espace est nécessaire pour obtenir une estimation précise du tenseur au sein de chaque voxel. Il est possible d'améliorer le RSB et donc la précision des informations d'intégrité microstructurale (diffusivité moyenne MD) et d'orientation des fibres (fraction d'anisotropie FA) en augmentant le nombre de mesures et/ou le nombre de directions acquises. Cependant le nombre optimum de direction à acquérir est un sujet de débat. Une étude a montré que tant que les directions étaient réparties selon les sommets d'un icosaèdre, il n'y avait aucun avantage à utiliser plus de 6 directions (Hasan, Parker, and Alexander 2001). Alors qu'un travail a démontré que le nombre optimum de directions à utiliser était compris entre 18 et 21 (Papadakis et al. 2000). Par simulation de Monte-Carlo, une étude a démontré qu'il était nécessaire d'acquérir au moins vingt directions uniques pour une estimation robuste de la fraction d'anisotropie, alors que 30 directions uniques étaient nécessaires pour obtenir l'orientation du tenseur et la diffusivité moyenne de manière fiable (Jones 2004). Enfin il a été montré que pour l'analyse de la FA ou la MD au sein de ROI, six directions étaient suffisantes, mais pour des études voxel-à-voxel, vingt-et-une directions étaient nécessaires pour une estimation correcte des différentes valeurs propres du tenseur de diffusion et donc de la FA et la MD, et 31 pour une estimation précise de l'orientation du tenseur de diffusion (Ni et al. 2006). Il est donc difficile de conclure sur le nombre optimum de directions. Cependant, le temps d'acquisition augmente linéairement avec l'augmentation de ce nombre de directions.

Les séquences généralement utilisées en clinique, et donc le nombre de directions utilisé ainsi que leur orientation, sont des séquences fournies par les constructeurs. Ces schémas de

directions, composés par exemple de 30 directions pour Siemens et de 32 directions pour Philips ont une durée d'acquisition relativement élevée, de l'ordre de 8 minutes (Figure 62). Ce temps d'acquisition peut représenter un problème dans le cas d'acquisitions DTI sur des sujets atteints de maladies neurodégénératives notamment la maladie de Parkinson. En effet si le sujet bouge, la totalité de l'acquisition de 8 minutes est perdue. Ces séquences constructeurs présentent certains autres inconvénients. Il est notamment impossible de rajouter des acquisitions d'images b0 au sein de ces séquences pour avoir une estimation du mouvement.

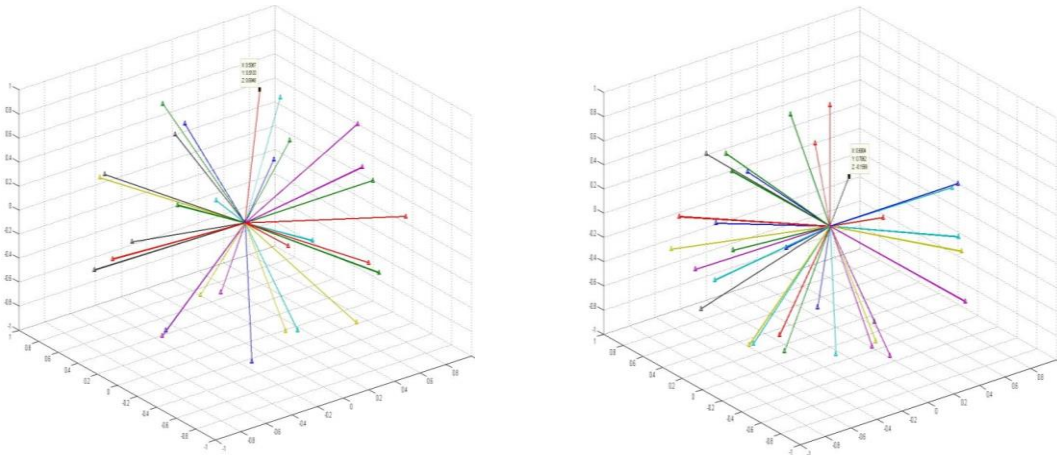


Figure 62 : Schémas d'acquisition constructeurs. A gauche 30 directions de Siemens, à droite 32 directions de Philips.

Pour résumer, il existe trois options envisageables pour la création de schémas d'acquisitions DTI. La première consiste en l'acquisition d'un faible nombre d'orientations, en un temps court. Cette solution peut être sous optimale comme présenté auparavant. La deuxième est d'acquérir un grand nombre de directions en un temps plus long, mais comme dit précédemment, un mouvement trop important du sujet pourrait rendre les images obtenues inutilisables. La troisième solution se présente comme un compromis, en acquérant un grand nombre de directions qui ne sont pas parfaitement uniformes, mais dont les différents sous-ensembles permettent une estimation correcte du tenseur de diffusion. C'est cette dernière solution que nous avons choisi.

Nous avons donc défini un cahier des charges à suivre pour cette optimisation :

- 1) Temps d'acquisition de chaque ensemble court (inférieur à 5 minutes) avec un b0 à chaque acquisition pour l'évaluation du mouvement ;
- 2) Directions réparties uniformément ;
- 3) Ensembles de directions indépendants mais complémentaires ;
- 4) Schémas d'acquisition permettant d'obtenir des résultats reproductibles à un mois.

Cette étude a débuté à la fin de ma thèse, je présente ici des résultats préliminaires mais prometteurs sur quatre participants.

6.1. Matériels et méthodes

6.1.1. Créations des sets de directions

Dans un premier temps nous avons dû créer nos sets de directions indépendants et complémentaires. Les acquisitions DTI au sein du laboratoire étant généralement réalisées en utilisant deux fois les sets constructeurs (2 fois 30 directions pour Siemens, et 2 fois 31 directions pour Philips, permettant ainsi d'obtenir un meilleur rapport signal sur bruit), nous avons décidé de diviser un set de 60 directions en 4 ensembles de 15 directions uniformément réparties. Ainsi nous avons mis au point un programme codé en matlab, nous permettant de créer 4 ensembles de 15 directions, chacun ayant des directions réparties uniformément, mais dont la fusion des différents sets entre eux nous permettra d'obtenir des ensembles de directions réparties le plus uniformément possible. Ainsi en fusionnant nos sets entre eux, on peut obtenir 4 ensembles de 30 directions différents, ou 1 ensemble de 60 directions, dont les directions sont réparties de façon la plus homogène possible.

Dans un premier temps l'algorithme génère 15 directions aléatoires. Le calcul de la longueur des arêtes se fait ensuite par triangulation de Delaunay, et par fonction de minimisation la distance entre chaque sommet est homogénéisée. Une fois ce premier set optimisé, on le réinjecte en lui appliquant une rotation selon les trois axes principaux de manière aléatoire, et par minimisation de la longueur des arêtes on cherche l'angle à appliquer à ce second set pour avoir 30 directions les plus uniformément réparties. Les angles sont réévalués à chaque nouvelle insertion du premier set de 15 directions optimisées avec une rotation aléatoire, jusqu'à obtenir un set de 60 directions le plus uniforme possible. Le critère d'arrêt de la fonction de minimisation est une différence de $1/1000^{\text{ème}}$ de degré entre deux optimisations.

Ce programme a été optimisé de façon à ce que l'opérateur puisse choisir le nombre d'ensembles et le nombre de directions à répartir de façon homogène.

6.1.2. Acquisition des images

Les acquisitions sur les quatre sujets sains ont été effectuées sur une IRM Philips de 3T (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Nous avons acquis une image anatomique de haute résolution, par l'intermédiaire d'une séquence pondérée T1 en trois dimensions (résolution planaire

1 x 1 mm ; épaisseur de coupe 1mm ; 170 coupes). Les images pondérées en diffusion ont été acquises par l'intermédiaire d'une séquence d'écho de spin EPI (TE = 76 ms ; bande passante = 2438,0 Hz/voxel ; matrice = 100 x 124 ; 75 coupes ; taille de voxel 2 x 2 x 2 mm, facteur d'accélération 1,5). Toutes les acquisitions ont été effectuées avec les mêmes paramètres, résolution identique, facteur d'accélération identique, ainsi les seules différences existant entre nos acquisitions sont le nombre et l'orientation des directions utilisées. Huit acquisitions DTI ont été réalisées :

- 1) Ensemble constructeur, Philips : 32 directions => 32dset1
- 2) Ensemble constructeur, Philips : 32 directions => 32dset2
- 3) Ensemble constructeur, Siemens : 30 directions => 30dset1
- 4) Ensemble constructeur, Siemens : 30 directions => 30dset2
- 5) Ensemble optimisé 1 : 15 directions => 15dset1
- 6) Ensemble optimisé 2 : 15 directions => 15dset2
- 7) Ensemble optimisé 3 : 15 directions => 15dset3
- 8) Ensemble optimisé 4 : 15 directions => 15dset4

Pour chaque acquisition un gradient de diffusion défini à 1000 s/mm² a été utilisé, et une image a été prise à b=0 s/mm².

Pour la reproductibilité, les mêmes acquisitions ont été effectuées sur deux des quatre sujets un mois plus tard.

6.1.3. Analyse des images

6.1.3.1. Calcul de la MD et de la FA pour les ensembles simples

Dans un premier temps les images de chaque ensemble ont été corrigées pour les courants de Foucault et les mouvements de tête du sujet par l'intermédiaire de l'outil « Eddy_correct » intégré au logiciel FSL, avec pour référence l'image acquise à b=0 s/mm². Les cartes de MD et de FA ont ensuite été calculées grâce à l'outil « DTIFIT » du logiciel FSL. L'image acquise à b0 a été réalignée sur le référentiel du MNI, par l'intermédiaire d'une transformation non linéaire (fonction de coût : erreur des moindres carrés), la matrice de transformation a ensuite été appliquée aux cartes de MD et de FA précédemment obtenues. Nous obtenons ainsi des images de MD et de FA, dans le même espace, le référentiel MNI.

6.1.3.2. Calcul de la MD et de la FA pour les ensembles fusionnés

Lors de la fusion des différents ensembles de directions, ayant à notre disposition plusieurs images de $b=0$ s/mm², nous avons exploré deux possibilités pour la correction des courants de Foucault et le calcul des indices de diffusion :

- 1) La première solution a consisté à faire la moyenne des images de b_0 de chaque ensemble, et d'ensuite recalculer les images de toutes les directions sur ce b_0 moyen, avant d'appliquer la correction des courants de Foucault et de mouvements et de calculer les cartes de MD et de FA.
- 2) La deuxième solution a consisté à effectuer la correction des courants de Foucault et des mouvements indépendamment pour chaque set et à calculer les cartes de MD et de FA en considérant l'ensemble des directions et les deux cartes de b_0 .

Pour la deuxième solution, un « $2b_0$ » sera ajouté aux noms des ensembles pour plus de clarté dans les figures. C'est cette deuxième solution qui a été choisie pour le calcul des ensembles de 60 directions. Ainsi dans les figures, un « $2b_0$ » sera rajouté devant la fusion des ensembles de 30 et 32 directions, et un « $4b_0$ » devant la fusion des ensembles de 15 directions. La fusion des sets constructeurs correspond à la fusion des deux acquisitions réalisées avec le même schéma.

6.1.3.3. Analyse par régions d'intérêts

L'analyse par régions d'intérêts a été conduite au sein de six régions d'intérêts dont les propriétés de diffusion sont différentes. Nous avons sélectionné :

- 1) Putamen droit et gauche
- 2) Thalamus droit et gauche
- 3) Hippocampe droit et gauche
- 4) Corps calleux
- 5) Substance blanche frontale
- 6) Substance blanche occipitale

Les régions d'intérêts des structures sous-corticales et de l'hippocampe ont été créées en appliquant les masques de ces structures du MNI aux différentes cartes de MD et de FA de nos sujets. Pour les régions d'intérêts du corps calleux et de la substance blanche, des régions d'intérêts cubiques de 10 voxels de côtés, pour un volume de 1000 voxels, ont été tracées manuellement.

Le rapport signal sur bruit au sein de ces structures pour chaque patient a ensuite été calculé comme le rapport de la moyenne des valeurs de MD au sein de cette structure et de l'écart-type de ces valeurs de MD. Les valeurs de RSB obtenues pour chaque structure ont ensuite été moyennées entre les quatre sujets, pour les structures sous-corticales et l'hippocampe la moyenne entre droite et gauche a aussi été réalisée. Nous avons procédé de même pour l'évaluation du RSB pour les cartes de FA.

Enfin nous avons calculé la variable centrée réduite (z-score) (eq. 6.1), de façon à évaluer la contribution à la moyenne de chaque ensemble de 30 directions créés à partir de la fusion des ensembles de 15 directions aux ensembles constructeurs (Philips : 32 directions, Siemens : 30 directions) et ainsi à pouvoir les comparer.

$$Z_{score} = \frac{X - M}{\sigma} \quad (6.1)$$

Avec :

- X la valeur de RSB d'un set en particulier
- M la moyenne de l'ensemble des sets (de 30 ou de 60 directions)
- σ l'écart-type sur l'ensemble des sets (de 30 ou de 60 directions)

Nous avons fait de même pour les ensembles de 60 directions créés à partir de la fusion des schémas constructeurs à la fusion des 4 ensembles de 15 directions.

6.1.3.4. Analyse cerveau entier

Pour l'analyse par cerveau entier, nous avons calculé le rapport signal sur bruit sur l'ensemble des voxels du cerveau en divisant la moyenne des valeurs de MD par l'écart-type entre ces mêmes valeurs de MD pour chaque sujet. Enfin nous avons moyenné les valeurs de RSB obtenues pour l'ensemble des quatre sujets. Nous avons ensuite fait de même pour les valeurs de FA. Ainsi nous obtenons une valeur de RSB représentant la qualité de la globalité de l'image pour chacun des schémas d'acquisition étudiés.

6.1.3.5. Analyse de performance des différents ensembles

Le but de cette étude étant d'estimer la performance de différents ensembles de directions en regard de leur temps d'acquisition respectif, nous avons décidé d'introduire un indice de performance dépendant justement de ce temps d'acquisition.

Ainsi nous définissons la performance d'un schéma d'acquisition selon la relation :

$$Performance = \frac{RSB}{\sqrt{t_{acq}}} \quad (6.2)$$

Avec t_{acq} le temps d'acquisition en seconde.

Nous avons donc calculé cet indice de performance pour la FA et la MD, séparément pour la substance grise et la substance blanche, en faisant la moyenne des valeurs de RSB obtenues dans les différentes régions d'intérêts utilisées pour l'analyse par régions d'intérêts.

6.1.3.6. Analyse de la reproductibilité

Pour l'analyse de reproductibilité, nous avons calculé les moyennes de MD et de FA au sein des régions d'intérêts utilisées lors de l'analyse par régions d'intérêts. Nous avons ainsi pu calculer le coefficient de variation (CoV) (eq. 6.3) entre les moyennes de MD/FA obtenues pour chaque sujet lors de la première session et les moyennes de MD/FA obtenues lors de la seconde session. Nous avons fait de même pour les moyennes de MD et de FA obtenues sur l'ensemble du cerveau.

$$CoV (\%) = \frac{\text{écart - type}}{\text{moyenne}} \times 100 \quad (6.3)$$

6.1.3.7. Etude prospective : RSB en fonction des directions pour différentes structures

En tant qu'évaluation d'une possible perspective concernant les schémas d'acquisition dits « efficace », nous avons cherché à savoir si certaines directions pouvaient permettre d'obtenir des images d'ADC possédant un meilleur rapport signal sur bruit en fonction de structures particulières.

Ainsi nous avons calculé le rapport signal sur bruit des images d'ADC pour chacune des 60 directions obtenues à partir de nos 4 schémas de 15 directions, sur un sujet, et pour trois structures d'intérêts (thalamus, putamen, hippocampe).

La méthode utilisée est la suivante :

- 1) Calcul de la moyenne des 4 images de b0 => A
- 2) Recalage des 4 images de b0 sur A et moyennage => B
- 3) Recalage de l'ensemble des images b1000 sur B => C
- 4) Recalage de B sur le T1 du sujet
- 5) Application de la matrice de transformation obtenue sur les images de C
- 6) Correction des courants de Foucault et du mouvement
- 7) Calcul de l'ensemble des cartes d'ADC selon la formule :

$$ADC = -\frac{(\log S/S_0)}{b} \quad (6.4)$$

- 8) Application du masque des structures sélectionnées sur l'ensemble des cartes d'ADC
- 9) Calcul du rapport signal sur bruit (moyenne sur déviation standard des valeurs au sein de la structure) pour chaque structure de chaque carte d'ADC

Seuls les résultats des ensembles de 15 et 30 directions sont présentés ici. Les résultats concernant les ensembles de 60 directions sont disponibles en Annexe 2. De la même manière, pour plus de clarté nous avons choisi de ne présenter ici que les figures de l'hippocampe et du corps calleux. Les figures concernant le putamen, le thalamus, la substance blanche frontale et occipitale, sont visibles en Annexe 2.

6.2. Résultats

6.2.1. Création des sets de directions

Notre programme nous a permis d'obtenir nos 4 ensembles de 15 directions indépendants et complémentaires, dont la fusion nous permet d'obtenir un ensemble de 60 directions le plus uniformément réparties dans l'espace. Ces ensembles sont représentés dans la figure 63 (Figure 63). Chaque schéma d'acquisition à une durée d'environ 4 minutes.

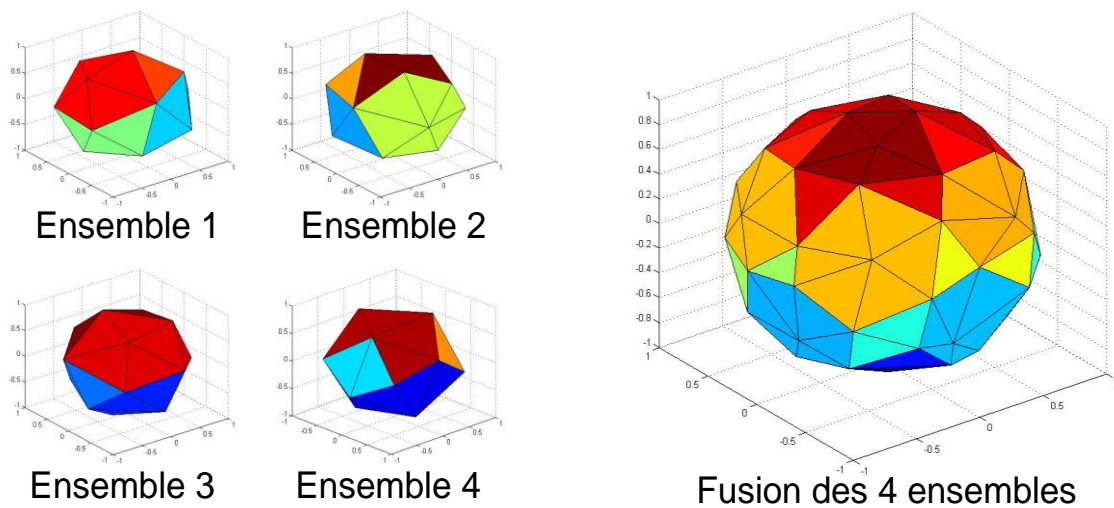


Figure 63 : A gauche : 4 ensembles de 15 directions créés à partir du programme matlab mis au point. A droite : Ensemble de 60 directions réparties le plus uniformément possible obtenu à partir de la fusion des 4 ensembles de 15 directions

6.2.2. Résultats de l'analyse par régions d'intérêts

6.2.2.1. Comparaison des ensembles de 30 directions

6.2.2.1.1. Diffusivité Moyenne

Les résultats obtenus avec les différents ensembles de 30 directions nous montrent que la fusion 2 à 2 des ensembles de 15 directions permet d'obtenir un rapport signal sur bruit dans les cartes de MD plus important pour l'ensemble des régions d'intérêts explorées. Cependant il est intéressant de noter que le schéma d'acquisition de Philips (32 directions), pour certaines régions spécifiques, comme le thalamus et le corps calleux, permet aussi d'obtenir des RSB supérieurs à la moyenne. Enfin, ces résultats nous permettent aussi de dire qu'à l'exception du putamen et de la substance blanche frontale, les résultats obtenus avec la fusion des ensembles contenant 2b0 (méthode 2), montrent un RSB plus faible qu'avec la fusion utilisant la moyenne des images de b0 (Figure 64). L'ensemble des figures est disponible en Annexe 2.

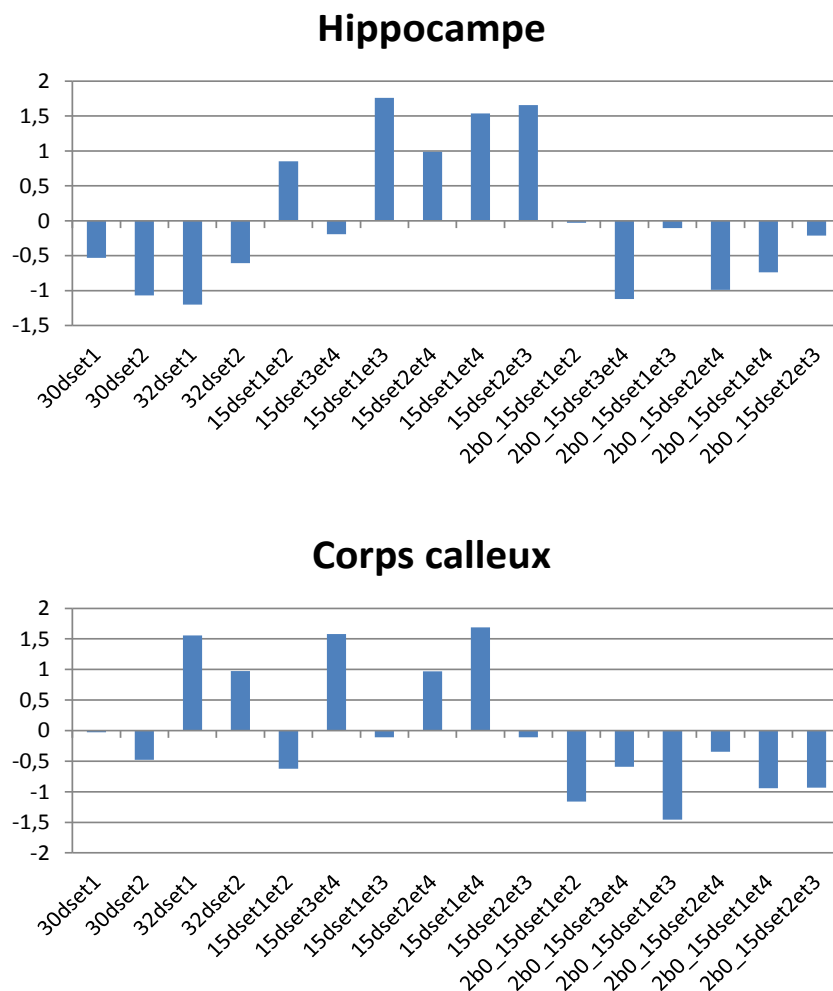


Figure 64 : Z-scores des valeurs de MD obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour l'hippocampe et le corps calleux.

6.2.2.1.2. Fraction d'anisotropie

Les résultats obtenus au niveau du rapport signal sur bruit pour les cartes de fraction d'anisotropies sont relativement homogènes et proches de la moyenne quelle que soit la structure étudiée pour les schémas d'acquisitions créés à partir de la fusion des ensembles de 15 directions. Cependant la différence de RSB entre les deux méthodes de calcul des cartes de FA est moins importante que pour la MD, les deux méthodes offrant des résultats comparables. Enfin le résultat le plus intéressant démontré par les z-scores, et la supériorité du RSB obtenu par l'intermédiaire des schémas d'acquisitions fournis par le constructeur Philips (32 directions) et ce pour l'ensemble des régions d'intérêts étudiées, à l'exception de la substance blanche occipitale, bien que pour cette dernière, le RSB obtenu avec ce schéma reste supérieur à la moyenne (Figure 65). L'ensemble des figures est disponible en Annexe 2.

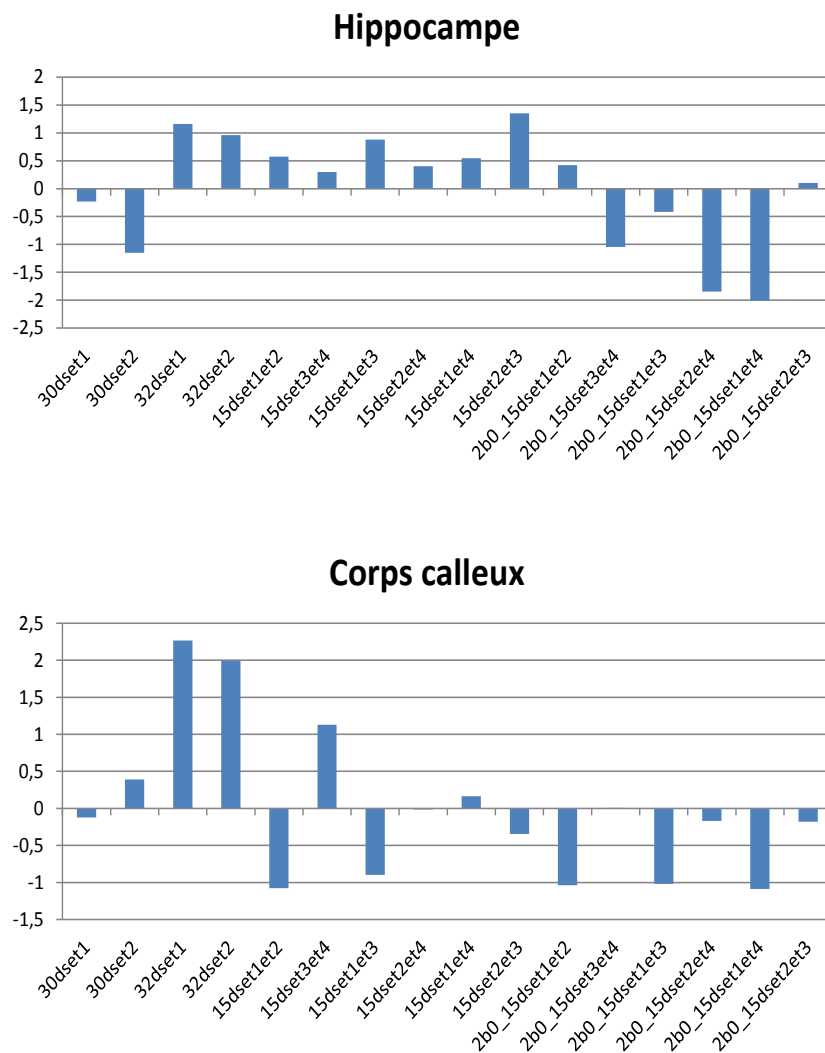


Figure 65 : Z-scores des valeurs de FA obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour l'hippocampe et le corps calleux.

6.2.3. Résultats de l'analyse cerveau entier

Les résultats obtenus pour l'analyse par cerveau entier nous permettent de confirmer la supériorité du rapport signal sur bruit pour les cartes de MD obtenus lors de l'utilisation des ensembles de 30 directions créés à partir des ensembles de 15 directions que nous avons déterminés. On peut de plus remarquer que le RSB obtenu avec les sets de 15 directions est équivalent à celui obtenu avec les ensembles constructeurs de 30 et 32 directions. Enfin il est intéressant de noter que l'utilisation de la méthode conservant les 2 images b0 (méthode 2), donne des résultats de RSB du niveau des ensembles de 15 directions seuls, et très inférieurs au RSB obtenu avec la fusion des schémas utilisant la moyenne des b0. Enfin il est intéressant de noter que l'utilisation de 60 directions ne permette pas d'obtenir un rapport signal sur bruit supérieur à l'utilisation de schémas d'acquisitions contenant moins de directions. (Figure 66)

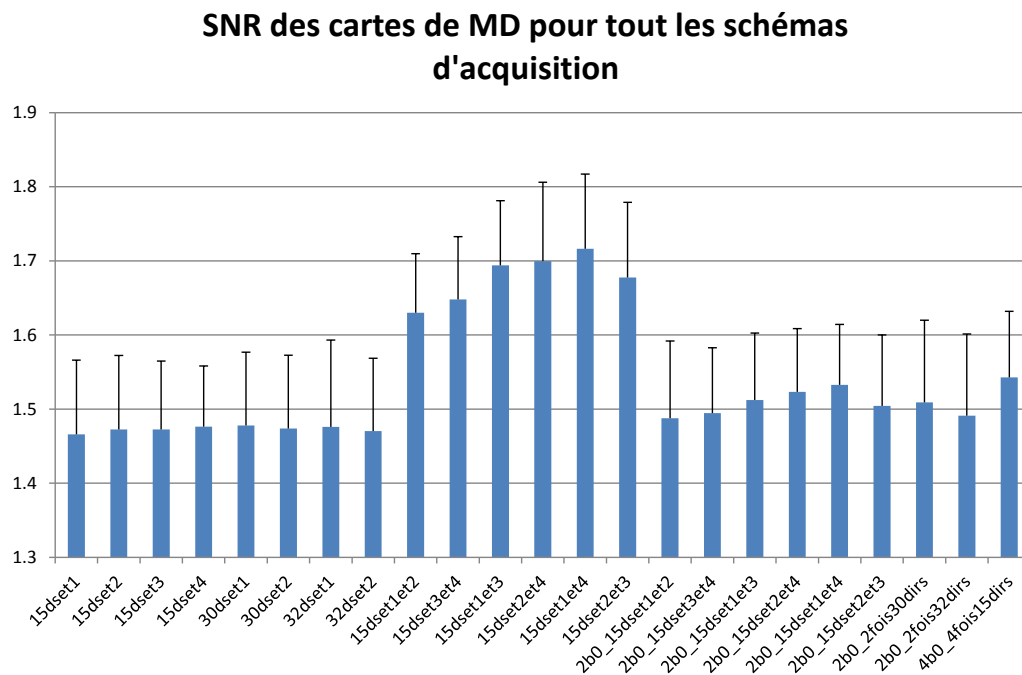


Figure 66 : RSB des cartes de MD pour l'ensemble des schémas d'acquisitions.

De la même manière, les résultats obtenus à partir des cartes de FA nous permettent de confirmer la supériorité du RSB lors de l'utilisation du schéma d'acquisition fourni par Philips. On peut aussi noter que les ensembles de 15 directions simples donnent de meilleurs résultats que l'ensemble des autres schémas (excepté celui de 32 directions). Enfin, de manière identique à ce qui a été observé pour les cartes de MD, il est intéressant de voir que l'utilisation de 60 directions ne permette pas d'obtenir un meilleur RSB que lors de l'utilisation d'ensembles contenant moins de directions. Cependant on peut noter que la fusion de deux ensembles de Philips, permet d'obtenir un RSB légèrement supérieur. (Figure 67)

SNR des cartes de FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition

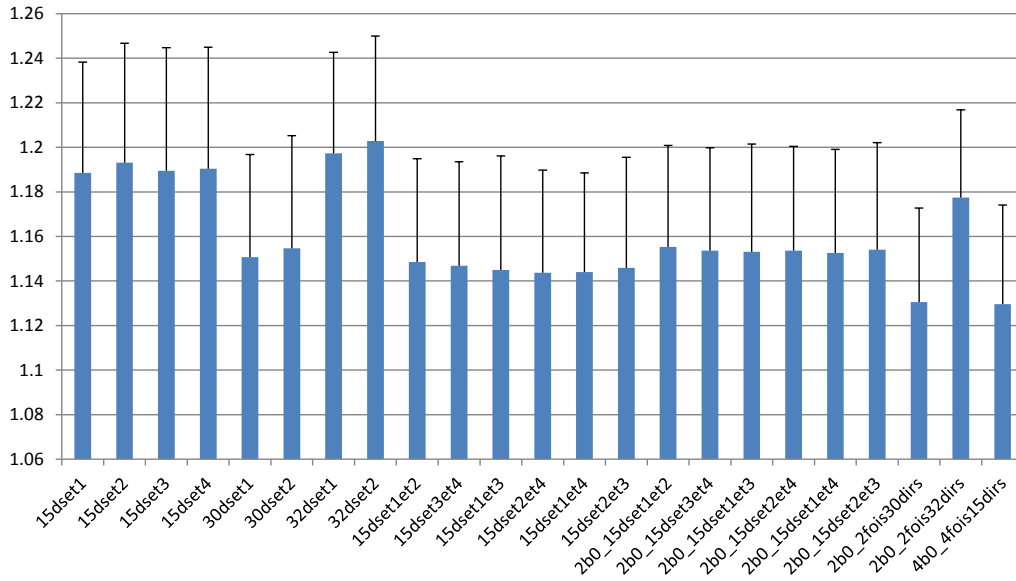


Figure 67 : RSB des cartes de FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition.

6.2.4. Performance des différents ensembles

Enfin l'étude de la performance des différents schémas d'acquisitions de 15 directions et de 30 et 32 directions (schémas constructeurs), nous permet de voir que, ramené au temps d'acquisition, les différents ensembles de 15 directions présentent un indice de performance supérieur à ceux obtenus par les schémas constructeurs. Ce résultat est retrouvé pour les cartes de MD et FA (Figures 68 et 69).

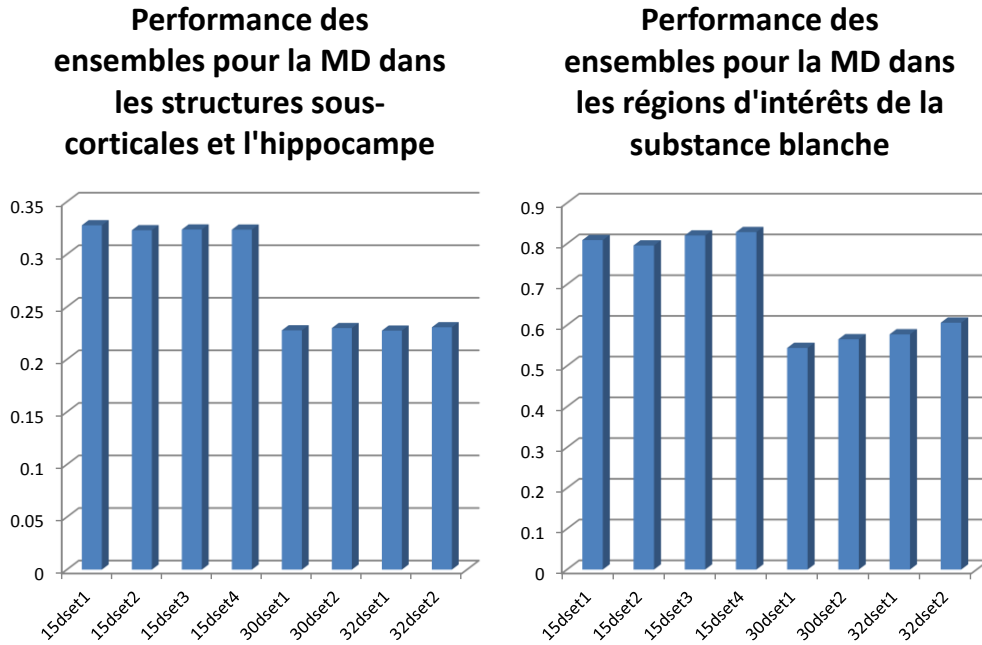


Figure 68 : Indice de performance des différents ensembles de 15 directions et des ensembles constructeur pour la MD, à gauche : les structures sous-corticales et l'hippocampe, et à droite : les régions d'intérêt de la substance blanche.

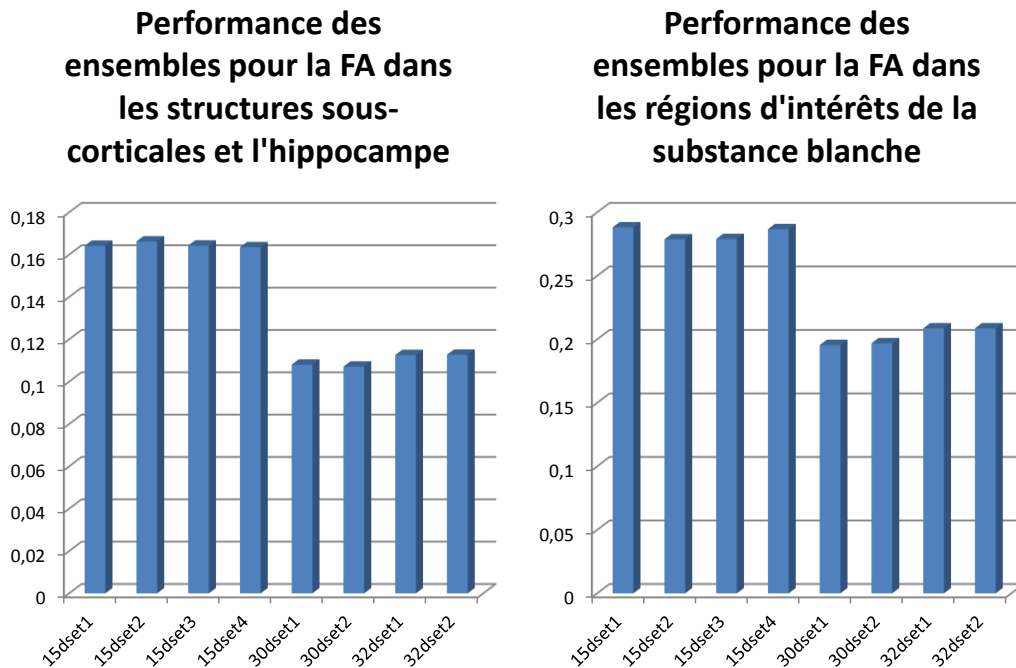


Figure 69 : Indice de performance des différents ensembles de 15 directions et des ensembles constructeur pour la FA, à gauche : les structures sous-corticales et l'hippocampe, et à droite : les régions d'intérêt de la substance blanche.

6.2.5. Résultats de l'étude de reproductibilité

6.2.5.1. Reproductibilité par régions d'intérêts

Un coefficient de variation inférieur à 5% entre mesures représente une excellente reproductibilité. Nos résultats de reproductibilité obtenus sur l'ensemble des régions d'intérêts, pour chacun des schémas d'acquisitions démontrent donc une excellente reproductibilité de l'ensemble des schémas d'acquisition utilisés. En effet seules de très rares valeurs parviennent à dépasser ce seuil de 5% (la plus haute atteignant 6%), et ce pour la diffusivité moyenne et la fraction d'anisotropie (Figure 70), pour l'ensemble des sujets analysés (ANNEXE 2). Cependant les résultats étant très hétérogènes selon les régions d'intérêts, les schémas d'acquisition et les sujets, il est impossible de déterminer si certains ensembles ont une meilleure reproductibilité que d'autres.

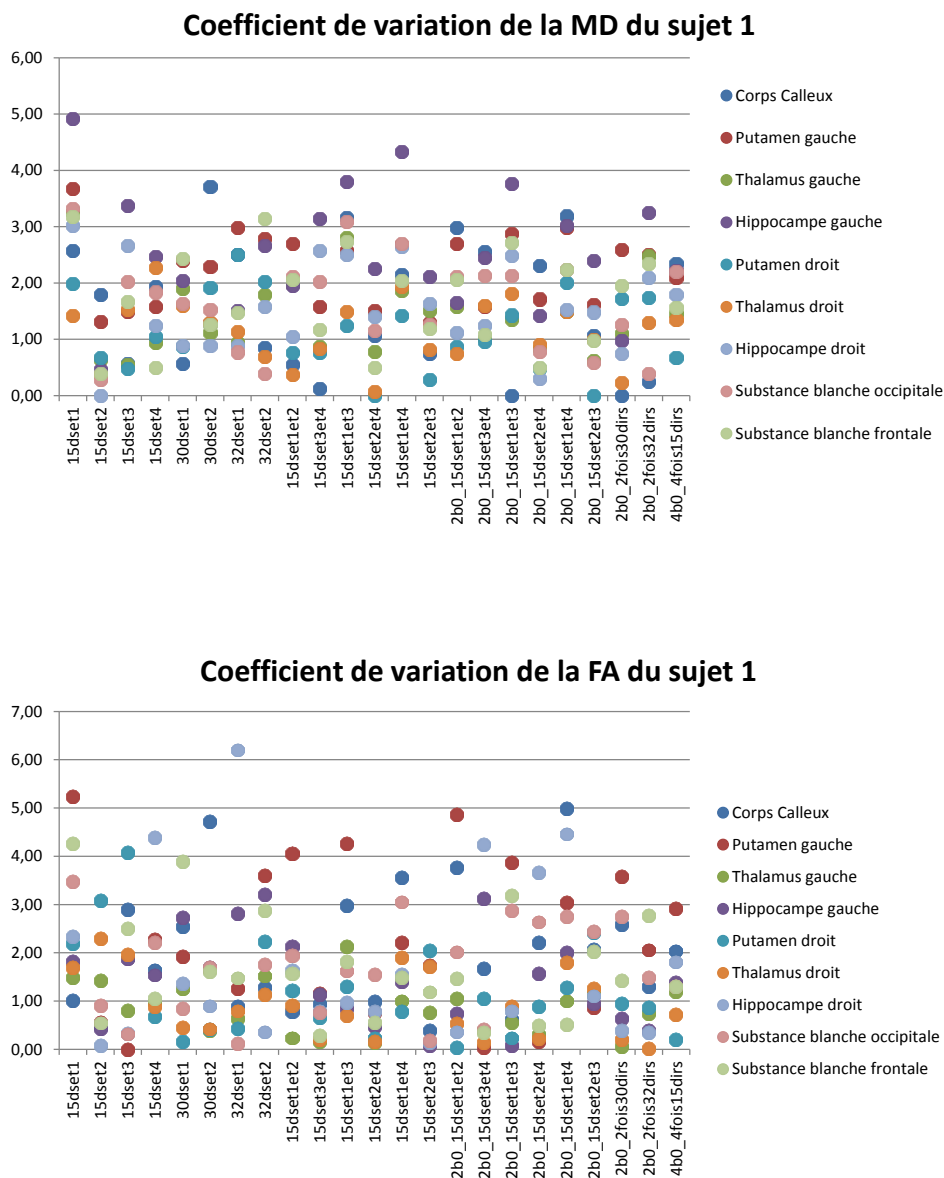


Figure 70 : Coefficient de variation de MD et FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition et des structures pour 1 sujet.

6.2.5.2. Reproductibilité cerveau entier

L'analyse de reproductibilité sur l'ensemble du cerveau nous permet de confirmer que l'ensemble des schémas d'acquisition dispose d'une excellente reproductibilité. Mais encore une fois aucun des ensembles ne semble se distinguer par rapport aux autres (Figure 71). Les résultats obtenus pour la MD et la FA sont semblables dans le sens où toutes les valeurs restent en dessous du seuil de 5% (ANNEXE 2).

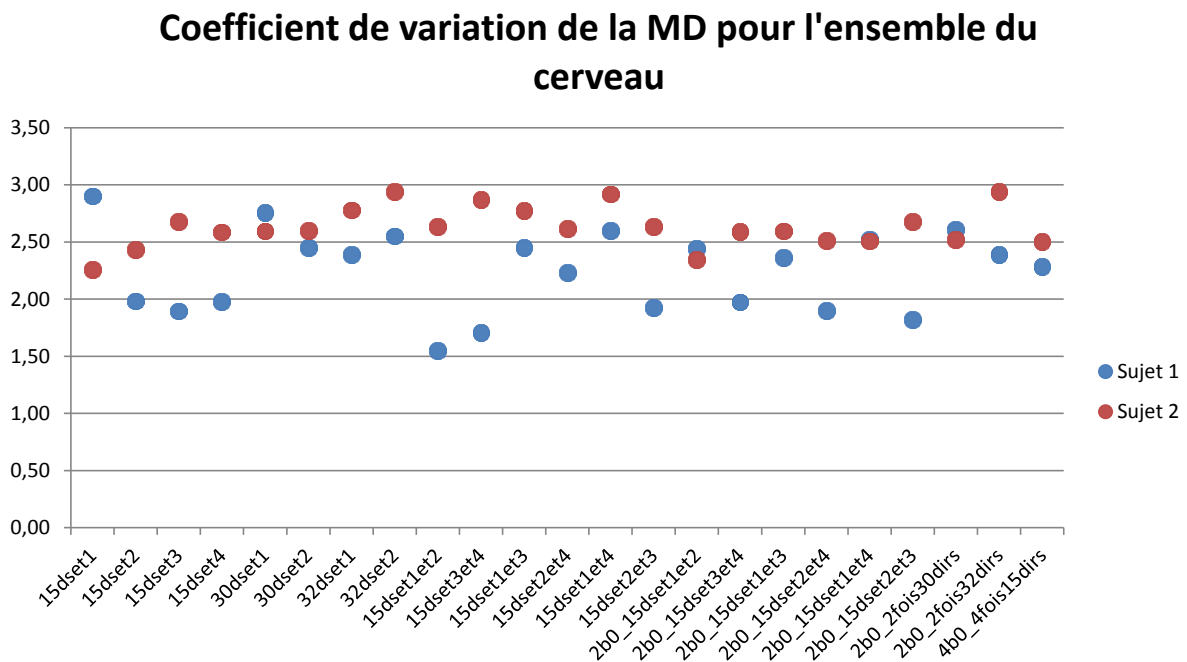


Figure 71 : Coefficient de variation de la MD sur le cerveau entier, pour l'ensemble des schémas d'acquisition et pour chaque sujet.

6.2.6. Résultats de l'étude prospective : RSB en fonction des directions pour différentes structures

Nous avons décidé de représenter toutes les directions sur un graphique, dont la couleur représente le RSB. Une couleur bleu foncée représente le RSB le plus faible, le rouge foncé représente le RSB le plus élevé. Ainsi, il est possible de voir qu'en fonction de la structure d'intérêt, les directions à privilégier sont différentes (Figure 72). Cependant ces résultats ne sont qu'exploratoires dans le sens où ce calcul n'a été fait que sur un sujet, et doivent donc être validés sur une plus grande population.

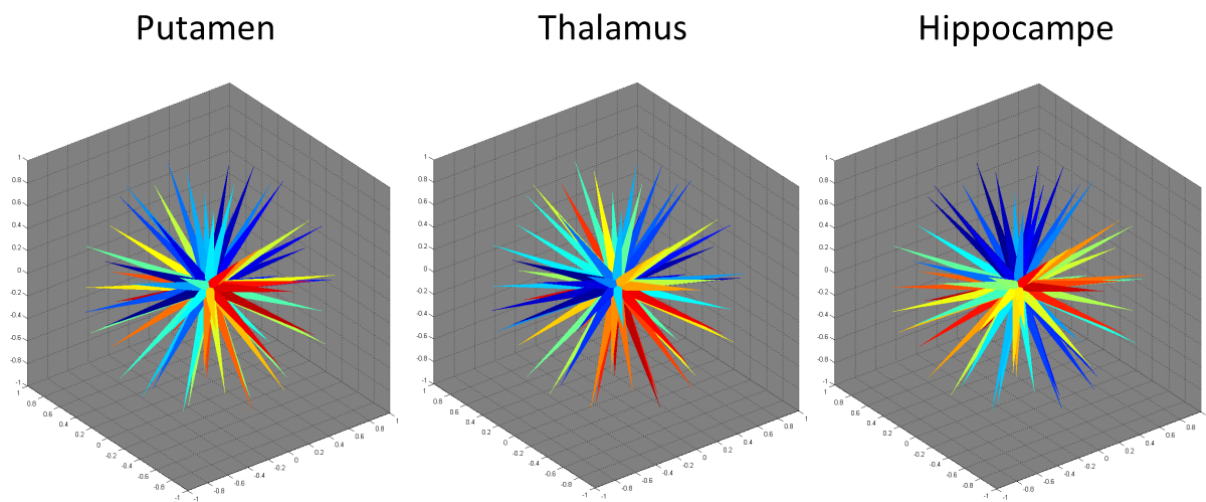


Figure 72 : RSB en fonction des 60 directions obtenues par combinaison des 4 ensembles de 15 directions, pour le putamen, le thalamus et l'hippocampe. En rouge les directions présentant le plus haut RSB et en bleu les directions avec le plus faible RSB.

6.3. Discussion

Dans ce travail nous avons choisi d'optimiser 60 directions, composées de 4 sous-ensembles de 15 directions. Les directions de nos sous-ensembles étant uniformément réparties, leur structure se rapproche de celle d'un icosaèdre. Ainsi notre schéma d'acquisition se rapproche de la proposition du groupe de Hasan selon laquelle il conviendrait de privilégier une répartition de directions selon un icosaèdre (Hasan, Parker, and Alexander 2001).

Au cours de cette étude préliminaire nous avons pu mettre en évidence le fait que nos schémas d'acquisition dont les directions étaient uniformément distribuées, permettaient d'obtenir des cartes de diffusivité moyenne avec un RSB plus élevé que les cartes obtenues avec les schémas proposés par les constructeurs. Cependant pour les cartes de fraction d'anisotropie, le phénomène était inversé, avec un meilleur rapport signal sur bruit obtenu avec les séquences de 32 directions proposées par Philips. Ainsi, bien que notre étude nous permette difficilement de conclure quant au nombre optimum de directions à utiliser, nous pouvons rajouter certaines nuances aux résultats obtenus par Hasan et collègues, ainsi qu'aux résultats de Jones selon lequel il serait nécessaire d'acquérir au moins vingt directions uniques pour une estimation robuste de la fraction d'anisotropie, alors que 30 directions uniques seraient nécessaires pour obtenir l'orientation du tenseur et la diffusivité moyenne de manière fiable (Hasan, Parker, and Alexander 2001; Jones 2004). En effet plus qu'un nombre de directions optimal en fonction de ce que l'on souhaite mesurer, nos résultats montrent que ce sont les orientations des directions qui sont les plus importantes. En effet, pour un nombre de directions identiques, les schémas de directions réparties de façon homogène permettent d'obtenir de meilleures cartes de diffusivité moyenne, alors que les schémas d'acquisitions présentant des orientations privilégiées permettent d'obtenir des cartes de fraction d'anisotropie présentant un meilleur rapport signal sur bruit.

Bien que le but premier de cette étude ne soit pas de déterminer un nombre optimal de directions à utiliser, nous pouvons cependant répondre en partie à cette question. En effet les résultats obtenus lors de l'étude sur cerveau entier nous montrent que le rapport signal sur bruit des images acquises avec des schémas de 60 directions n'est pas supérieur au rapport signal sur bruit des images acquises avec moins de directions. Pour la diffusivité moyenne, ce sont les ensemble de 30 directions obtenus à partir de la fusion des ensembles uniformes de 15 directions qui présentent le meilleur RSB. Pour la fraction d'anisotropie les résultats obtenus avec les ensembles de 60 directions sont inférieurs à ceux obtenus avec les ensembles uniformes de 15 directions, et encore plus inférieurs aux résultats obtenus avec les schémas de 32 directions proposés par Philips. Ainsi, à l'échelle de notre étude nous pouvons dire qu'acquérir plus de 32 directions ne semble pas

permettre l'amélioration des images de diffusivité moyenne et de fraction d'anisotropie. Notre hypothèse est donc en accord avec les résultats obtenus par les autres études (Papadakis et al. 2000; Jones 2004; Ni et al. 2006).

Le but de cette étude était de créer des schémas de directions bénéficiant d'un temps d'acquisition réduit en comparaison aux ensembles proposés par les constructeurs sans perte de qualité d'image. L'évaluation de l'indice de performance de ces nouveaux ensembles nous permet d'observer que ces nouveaux ensembles de 15 directions uniformément répartis, d'une durée de 4 minutes chacun, ont un indice de performance plus élevés que les ensembles constructeurs d'une durée de 8 minutes. Ainsi les ensembles optimisés ont une durée divisée par deux par rapport aux schémas d'acquisition traditionnellement utilisés, sans présenter de perte dans la qualité d'image, voir même une amélioration de cette qualité dans le cas de la fraction d'anisotropie. Un autre avantage de nos schémas d'acquisition est que la perte d'un ou de deux de ces sets lors d'une acquisition pour cause de mouvement trop important ou à cause d'un autre facteur, ne sera pas défavorable à la qualité de l'acquisition. Enfin, nos différents schémas ont aussi démontré leur reproductibilité lors d'études conduites à un mois d'écart. Ainsi ces ensembles de directions peuvent être utilisés lors d'études longitudinales.

Bien sur cette étude nécessite d'être poursuivi sur un plus grand nombre de sujets pour avoir la possibilité de conduire des analyses statistiques plus poussées et ainsi de confirmer les résultats observés lors des analyses sur les quatre sujets. Une autre perspective intéressante serait de quantifier les mouvements engendrés par ces différents schémas d'acquisitions, ainsi que de créer un indice pour l'évaluation de ces mouvements lors des acquisitions. Un indice de mouvement trop important conduisant au rejet pur et simple des images de l'ensemble de direction acquis.

Une analyse que nous n'avons pas abordée dans ce chapitre mais qui pourrait être intéressante est l'influence du nombre de direction sur les analyse de tractographie. En effet, l'utilisation de 60 directions uniformément réparties pourrait révéler tout son potentiel dans ce genre d'études et permettre une meilleure sensibilité quant à l'évaluation des différents réseaux de fibres.

Enfin la perspective la plus intéressante concerne les schémas d'acquisitions qualifiés d' « efficaces ». En effet les directions que nous avons créé pour nos schémas d'acquisition ont une norme unité et sont qualifiés de schémas de « sphère unité ». La plupart des schémas d'acquisition ayant plus de 6 directions sont basés sur ce modèle, ils utilisent des gradients d'encodage dont l'amplitude ne dépasse pas l'amplitude atteinte sur les axes physiques (x,y et z). Les schémas d'orientations « efficaces » quant à eux, utilisent de manière optimisée la puissance des gradients de champ disponible. Dans cette optique, nous avons débuté en parallèle à cette étude, une analyse du

rapport signal sur bruit au sein du putamen, du thalamus et de l'hippocampe, pour chacune des 60 directions obtenues à partir de nos 4 schémas de 15 directions, sur un sujet. Ainsi, nous avons remarqué qu'en fonction de la structure à investiguer, les directions à privilégier sont différentes, et donc que des schémas « efficaces » différents seraient nécessaires. Cependant ces résultats provenant d'une analyse effectuée sur un unique sujet, ils sont à prendre avec précaution et doivent au préalable être confirmés sur une cohorte de sujet plus importante.

Cette perspective pourrait ouvrir la porte à une imagerie de diffusion plus précise permettant d'investiguer avec plus de précision les dommages microstructuraux engendrés par les maladies neurodégénératives et permettant ainsi d'obtenir une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques au sein de ces structures, d'autant plus avec l'augmentation de la puissance des aimants en IRM.

Discussion Générale

Synthèse des résultats et discussion générale

Dans cette partie nous rappelons les principaux résultats apportés par ce travail de thèse. Puis nous présentons les limites et perspectives associées.

Lors de l'analyse des données IRMm de patients à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, nous avons montré que l'IRMm permettait d'identifier deux patterns de modifications distincts et spécifiques de la région sous-corticale étudiée. Le premier pattern de modifications associe atrophie et perte de l'intégrité microstructurale (augmentation de la MD). Le second pattern de modifications est défini par une simple atrophie sans autres types de modifications. L'hippocampe et l'amygdale sont affectés selon le premier pattern alors que le thalamus et le putamen sont affectés selon le second. Ces deux patterns de modifications identifiés par IRM pourraient représenter une atteinte physiopathologique spécifique de ces structures cérébrales. Une des interprétations pouvant expliquer ces deux patterns de modifications est que l'hippocampe et l'amygdale sont affectés de manière « directe » par la maladie ce qui se traduirait par une atrophie associée à une perte de l'intégrité microstructurale de ces structures. Au contraire, l'atteinte du thalamus et du putamen ne serait que le reflet des conséquences de l'atteinte des structures du premier groupe, évoquant plutôt un processus « indirect » et se traduisant donc par une simple atrophie. Nous nous attendions lors de cette étude à observer des différences entre les dépôts de fer chez les sujets contrôles et ceux des patients. Cependant l'absence de résultat en ce sens nous a été interprété de deux manières : soit les patients étudiés étaient à un stade trop précoce, soit la technique T2* utilisée n'a pas été suffisamment sensible.

Une des principales limites de notre analyse sur les sujets prodromiques, vient du nombre de patients que nous avons pu inclure. Nos groupes patients et sujets contrôles sont composés de 14 sujets, ce qui est relativement peu. Pour confirmer nos résultats il serait donc nécessaire dans un premier temps de reproduire cette analyse mais avec un nombre de sujets plus important, permettant des analyses statistiques plus poussées. Une difficulté que nous avons rencontrée au cours de nos analyses, est l'effet de volume partiel. En effet, étudiant des structures atteintes d'atrophie, il est difficile de ne pas imputer à cette perte de volume les résultats obtenus au niveau de la mesure de la diffusivité moyenne. Bien que l'analyse de la fraction d'anisotropie au sein de la

substance grise ne soit pas toujours opportune dans le sens où il est difficile de comprendre ce qu'une diminution ou une augmentation peut représenter physiologiquement, elle a justement démontré son utilité dans la réponse à la question du volume partiel comme contrôle de la MD. En effet, une absence de différence au niveau de la fraction d'anisotropie en présence d'une différence de diffusivité moyenne (et réciproquement), permet d'exclure un effet de volume partiel. Il est donc important, même au sein de la substance grise, d'évaluer ces deux indices de diffusion. Dans notre travail de thèse nous nous sommes concentrés sur différentes modalités, mais uniquement au sein de l'IRM. Cependant il pourrait être très intéressant d'évaluer les modifications physiopathologiques des sujets prodromiques à travers une étude multimodale combinant les paramètres IRM étudiés au cours de cette thèse, à d'autres modalités comme par exemple l'imagerie moléculaire (études des dépôts amyloïdes par tomographie par émission de positons, de la protéine tau etc.). Cela permettrait notamment de pouvoir confirmer nos résultats concernant les deux patterns de modifications physiopathologiques que nous avons pu trouver. Evidemment au regard de nos résultats concernant l'optimisation des séquences de relaxométrie et de diffusion, il serait intéressant de les intégrer au protocole d'imagerie multimodale. De plus il serait intéressant d'évaluer l'évolution des deux processus physiopathologiques avec l'avancement de la maladie jusqu'au diagnostic de la maladie d'Alzheimer lors d'une étude longitudinale.

Dans une deuxième partie de mon travail de thèse, je me suis intéressé à l'amélioration du recueil et du traitement de données de certains paramètres de l'IRMm. En comparant plusieurs paramètres d'acquisition pour l'optimisation de la relaxométrie $R2^*$, nous avons pu montrer que la diminution de rapport signal sur bruit due à l'utilisation d'une résolution plus faible pouvait être compensée par l'utilisation d'une antenne possédant plus de canaux de réception. Nous avons de plus montré, que contrairement à ce que proposent les constructeurs, c'est-à-dire une répartition uniforme des mesures par temps d'écho, il est nécessaire d'augmenter le nombre de mesures avec l'augmentation du temps d'écho, pour contrebalancer la perte exponentielle du signal. Pour poursuivre notre optimisation, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la précision et de la vitesse de calcul du taux de relaxométrie. Ainsi nous avons pu montrer que bien que plus rapide, la méthode de décomposition en valeurs singulières ne s'est pas révélée être à la hauteur de la méthode des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt en terme de précision. Enfin nous avons pu, lors d'une analyse sur le vieillissement physiologique, éprouver l'hypothèse posée par notre première étude, à savoir un manque de sensibilité aux dépôts de fer causée par un nombre d'échos insuffisant. En comparant l'acquisition faite avec trois échos, à celle avec six échos, nos résultats ont confirmé cette hypothèse. En effet l'influence du bruit diminuant avec l'augmentation

du nombre d'échos, il est préférable pour obtenir un meilleur échantillonnage de la courbe de relaxométrie, et donc une détermination du taux de relaxation $R2^*$ plus précise, d'augmenter le nombre d'échos utilisé. Suite à cette étude, nous nous sommes demandé s'il était possible d'appliquer le même raisonnement d'optimisation de séquence, aux séquences de diffusion.

Une des limites imputable à notre optimisation de la relaxométrie $R2^*$, est le fait que nous ne nous soyons basé que sur une seule méthode d'évaluation du rapport signal sur bruit. Il serait donc intéressant en première ouverture, de confirmer nos résultats avec d'autres méthodes. Une perspective intéressante dans l'étude des dépôts de fer intracérébraux, serait d'évaluer l'influence d'une baisse de la résolution sur des régions riches en fer et d'autres pauvres en fer. En effet une baisse de résolution ayant pour effet de diminuer la sensibilité aux inhomogénéités locales du champ, l'effet pourrait être différent entre les deux régions et ainsi peut-être serait-il possible de quantifier les dépôts de fer. Ce processus reprend les codes de la FDRI mais en modifiant cette fois-ci la résolution plutôt que la puissance du champ. Avec l'augmentation de la puissance de champ, il pourrait être intéressant d'évaluer l'apport de nouvelles techniques telles que la SWI et les techniques de $T1\rho$ ou $T2\rho$ pour la quantification des dépôts de fer. Enfin, il semblerait que dernièrement l'imagerie de diffusion ait révélé son potentiel pour l'étude des dépôts de fer. Il pourrait donc être intéressant pour gagner du temps en clinique en plus de peut-être permettre une évaluation plus précise des dépôts de fer, d'utiliser l'imagerie du tenseur de diffusion pour déterminer à la fois ces dépôts et les atteintes microstructurales des différentes structures sous-corticales.

Nous nous sommes donc demandé s'il était possible d'optimiser les différents sets de directions des acquisitions de diffusion dans le but de créer des ensembles plus court à acquérir que ceux proposés par les différents constructeurs, ainsi que pour permettre une meilleure estimation du mouvement. Ainsi nous avons pu déterminer 4 sets de 15 directions complémentaires mais indépendants, dont la durée est la moitié de celle des sets constructeurs sets, et dont les résultats sont reproductibles à un mois. A partir de ces ensembles nous avons montré que ces ensembles permettaient d'obtenir des cartes de diffusivité moyenne de meilleure qualité que celles obtenues avec les sets constructeurs pour un même nombre de directions, mais pas pour les cartes de fraction d'anisotropie. Ramenés à leur durée d'acquisition, les sets que nous avons créés présentent une meilleure performance. Nous avons de plus montré que pour l'étude de la FA et de la MD, il n'est pas nécessaire d'utiliser plus de 32 directions. Cependant pour un nombre de directions identiques, les schémas de directions réparties de façon homogène permettent d'obtenir de meilleures cartes de

diffusivité moyenne, alors que les schémas d'acquisitions présentant des orientations privilégiées semblent plus performants pour les cartes de fraction d'anisotropie.

Enfin concernant l'optimisation de l'imagerie du tenseur de diffusion, la principale limite est là aussi le nombre de sujets. En effet cette étude n'en étant qu'à ses débuts, nous n'avons pu inclure pour l'instant que quatre sujets. Les résultats seront donc à confirmer lorsque l'intégralité des sujets aura été incluse. Bien que nous ayons montré qu'il ne semblait pas nécessaire de faire l'acquisition de plus de 32 directions pour la détermination de la diffusivité moyenne ou de la fraction d'anisotropie, ceci peut ne pas être vrai pour les études de tractographie. En effet, faire l'acquisition de 60 directions indépendantes peut-être un plus pour des analyses de ce genre, la précision augmentant avec le nombre de directions. Une étude poussée en ce sens pourrait montrer que lorsque combinés, les 4 sets de 15 directions permettent d'effectuer une tractographie ayant une meilleure précision que les ensembles constructeurs. Une dernière perspective intéressante à ce travail d'optimisation du DTI serait l'évaluation de schémas d'acquisitions dit « efficaces ». En effet les derniers résultats prospectifs obtenus nous ont montré qu'en fonction de la structure d'intérêt, il pourrait être intéressant de privilégier certaines directions pour lesquelles il serait avantageux d'utiliser de manière optimisée la puissance des gradients de champ disponible. Cette dernière perspective pourrait permettre une imagerie de diffusion plus précise et ainsi obtenir des informations plus justes sur les modifications microstructurales engendrées par les différentes maladies neurodégénératives.

Conclusion

Générale

Conclusion générale

Un des objectifs de la neuroimagerie moderne est d'identifier des marqueurs qui puissent aider au diagnostic, au suivi de la progression des maladies, et à l'analyse de l'impact des traitements médicamenteux à long terme. En ce sens nous avons montré qu'une approche IRM multimodale permettant l'évaluation de plusieurs biomarqueurs au cours d'une seule et même acquisition, était nécessaire pour étudier avec précision les modifications physiopathologiques associées à une phase prodromique de la maladie d'Alzheimer. En effet nous avons pu montrer la coexistence de deux processus physiopathologiques distincts affectants différemment les structures sous-corticales et ce dès le stade prodromique de la maladie d'Alzheimer. A l'approche d'IRM multimodale classiquement utilisée, nous avons ajouté un nouveau biomarqueur, l'évaluation des modifications de forme locale au sein des structures sous-corticales et nous avons montré que ce marqueur permettait d'évaluer des atrophies locales avec précision et ce dès les stades les plus précoces de la maladie.

Pour une évaluation précise des biomarqueurs, nous avons pu montrer au cours de cette thèse, qu'il était possible et nécessaire d'optimiser les différentes séquences IRM permettant leur mesure. Ainsi nous avons pu optimiser une séquence de relaxométrie T2* pour la mesure du fer intracérébral en modifiant les paramètres d'acquisition. Nous avons ainsi mis en évidence la nécessité de l'augmentation du nombre de mesures avec le temps d'écho, ainsi que du nombre de temps d'écho à utiliser. Enfin nous avons débuté une optimisation des séquences de DTI pour l'évaluation des modifications microstructurales par l'intermédiaire de l'orientation des directions des différents sets d'acquisitions. Nous avons souhaité que ces différents sets soient temporellement courts pour réduire leur sensibilité aux mouvements pour l'étude des maladies neurodégénératives. Nos sets se sont révélés reproductibles et ont permis de montrer qu'il n'était pas nécessaire de faire l'acquisition de plus de 30 directions pour la détermination des indices de diffusivité moyenne et de fraction d'anisotropie.

Au travers de ces études nous avons donc vu qu'il était primordial pour l'étude des maladies neurodégénératives d'évaluer de nouveaux biomarqueurs, mais il est aussi capital de continuer à optimiser les différentes séquences permettant de quantifier ces derniers.

Références

- Abdi, Hervé. 2007. "Singular Value Decomposition (SVD) and Generalized Singular Value Decomposition." *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. Thousand Oaks (CA): Sage, 907–12.
- Acosta-Cabronero, Julio, Guy B. Williams, Arturo Cardenas-Blanco, Robert J. Arnold, Victoria Lupson, and Peter J. Nestor. 2013. "In Vivo Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) in Alzheimer's Disease." *PloS One* 8 (11): e81093. doi:10.1371/journal.pone.0081093.
- Albert, Marilyn S., Steven T. DeKosky, Dennis Dickson, Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Nick C. Fox, Anthony Gamst, et al. 2011. "The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7 (3): 270–79. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Anderson, M, M Jenkinson, and S Smith. 2007. "Non-Linear Registration, Aka Spatial Normalisation." FMRIB technical report TR07JA2. www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep.
- Antharam, Vijay, Joanna F Collingwood, John-Paul Bullivant, Mark R Davidson, Saurav Chandra, Albina Mikhaylova, Mary E Finnegan, Christopher Batich, John R Forder, and Jon Dobson. 2012. "High Field Magnetic Resonance Microscopy of the Human Hippocampus in Alzheimer's Disease: Quantitative Imaging and Correlation with Iron." *NeuroImage* 59 (2): 1249–60. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.019.
- Apostolova, Liana G., Rebecca A. Dutton, Ivo D. Dinov, Kiralee M. Hayashi, Arthur W. Toga, Jeffrey L. Cummings, and Paul M. Thompson. 2006. "Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps." *Archives of Neurology* 63 (5): 693–99. doi:10.1001/archneur.63.5.693.
- Aquino, Domenico, Alberto Bizzi, Marina Grisoli, Barbara Garavaglia, Maria Grazia Bruzzone, Nardo Nardocci, Mario Savoardo, and Luisa Chiapparini. 2009. "Age-Related Iron Deposition in the Basal Ganglia: Quantitative Analysis in Healthy Subjects." *Radiology* 252 (1): 165–72. doi:10.1148/radiol.2522081399.
- Aronen, H. J., U. A. Ramadan, T. K. Peltonen, A. T. Markkola, J. I. Tantt, J. Jääskeläinen, A. M. Häkkinen, and R. Sepponen. 1999. "3D Spin-Lock Imaging of Human Gliomas." *Magnetic Resonance Imaging* 17 (7): 1001–10.
- Arriagada, P. V., J. H. Growdon, E. T. Hedley-Whyte, and B. T. Hyman. 1992. "Neurofibrillary Tangles but Not Senile Plaques Parallel Duration and Severity of Alzheimer's Disease." *Neurology* 42 (3 Pt 1): 631–39.
- Ashburner, J., and K. J. Friston. 2000. "Voxel-Based Morphometry--the Methods." *NeuroImage* 11 (6 Pt 1): 805–21. doi:10.1006/nimg.2000.0582.
- . 2001. "Why Voxel-Based Morphometry Should Be Used." *NeuroImage* 14 (6): 1238–43. doi:10.1006/nimg.2001.0961.
- Baron, J.C., G. Chételat, B. Desgranges, G. Perchev, B. Landeau, V. de la Sayette, and F. Eustache. 2001. "In Vivo Mapping of Gray Matter Loss with Voxel-Based Morphometry in Mild Alzheimer's Disease." *NeuroImage* 14 (2): 298–309. doi:10.1006/nimg.2001.0848.
- Bartzokis, G., M. Aravagiri, W. H. Oldendorf, J. Mintz, and S. R. Marder. 1993. "Field Dependent Transverse Relaxation Rate Increase May Be a Specific Measure of Tissue Iron Stores." *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (4): 459–64.
- Bartzokis, G., J. L. Cummings, C. H. Markham, P. Z. Marmarelis, L. J. Treciokas, T. A. Tishler, S. R. Marder, and J. Mintz. 1999. "MRI Evaluation of Brain Iron in Earlier- and Later-Onset Parkinson's Disease and Normal Subjects." *Magnetic Resonance Imaging* 17 (2): 213–22.
- Bartzokis, George, Po H. Lu, Kathleen Tingus, Douglas G. Peters, Chetan P. Amar, Todd A. Tishler, J. Paul Finn, et al. 2011. "Gender and Iron Genes May Modify Associations between Brain Iron and Memory in Healthy Aging." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36 (7): 1375–84. doi:10.1038/npp.2011.22.
- Bartzokis, George, Todd A. Tishler, Po H. Lu, Pablo Villablanca, Lori L. Altshuler, Michele Carter, Danny Huang, Nancy Edwards, and Jim Mintz. 2007. "Brain Ferritin Iron May Influence Age- and

- Gender-Related Risks of Neurodegeneration." *Neurobiology of Aging* 28 (3): 414–23. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.005.
- Bartzokis, G, D Sultzer, J Cummings, L E Holt, D B Hance, V W Henderson, and J Mintz. 2000. "In Vivo Evaluation of Brain Iron in Alzheimer Disease Using Magnetic Resonance Imaging." *Archives of General Psychiatry* 57 (1): 47–53.
- Bartzokis, G., D. Sultzer, J. Mintz, L. E. Holt, P. Marx, C. K. Phelan, and S. R. Marder. 1994. "In Vivo Evaluation of Brain Iron in Alzheimer's Disease and Normal Subjects Using MRI." *Biological Psychiatry* 35 (7): 480–87.
- Bartzokis, G., and T. A. Tishler. 2000. "MRI Evaluation of Basal Ganglia Ferritin Iron and Neurotoxicity in Alzheimer's and Huntington's Disease." *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)* 46 (4): 821–33.
- Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan. 1994a. "MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging." *Biophysical Journal* 66 (1): 259–67. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
- Basser, P. J., J. Mattiello, and D. LeBihan. 1994b. "Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo." *Journal of Magnetic Resonance. Series B* 103 (3): 247–54.
- Basser, P. J., and C. Pierpaoli. 1998. "A Simplified Method to Measure the Diffusion Tensor from Seven MR Images." *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (6): 928–34.
- Batista-Nascimento, Liliana, Catarina Pimentel, Regina Andrade Menezes, and Claudina Rodrigues-Pousada. 2012. "Iron and Neurodegeneration: From Cellular Homeostasis to Disease." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012: 128647. doi:10.1155/2012/128647.
- Beaulieu, Christian. 2002. "The Basis of Anisotropic Water Diffusion in the Nervous System - a Technical Review." *NMR in Biomedicine* 15 (7-8): 435–55. doi:10.1002/nbm.782.
- Becker, James T., Simon W. Davis, Kiralee M. Hayashi, Carolyn Cidis Meltzer, Arthur W. Toga, Oscar L. Lopez, Paul M. Thompson, and Imaging Methods and Analysis in Geriatrics Research Group. 2006. "Three-Dimensional Patterns of Hippocampal Atrophy in Mild Cognitive Impairment." *Archives of Neurology* 63 (1): 97–101. doi:10.1001/archneur.63.1.97.
- Bell-McGinty, Sandra, Oscar L Lopez, Carolyn Cidis Meltzer, Joelle M Scanlon, Ellen M Whyte, Steven T Dekosky, and James T Becker. 2005. "Differential Cortical Atrophy in Subgroups of Mild Cognitive Impairment." *Archives of Neurology* 62 (9): 1393–97. doi:10.1001/archneur.62.9.1393.
- Bertram, Lars, and Rudolph E. Tanzi. 2008. "Thirty Years of Alzheimer's Disease Genetics: The Implications of Systematic Meta-Analyses." *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (10): 768–78. doi:10.1038/nrn2494.
- Bilgic, Berkin, Adolf Pfefferbaum, Torsten Rohlfing, Edith V. Sullivan, and Elfar Adalsteinsson. 2012. "MRI Estimates of Brain Iron Concentration in Normal Aging Using Quantitative Susceptibility Mapping." *NeuroImage* 59 (3): 2625–35. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.077.
- Bizzi, A., R. A. Brooks, A. Brunetti, J. M. Hill, J. R. Alger, R. S. Miletich, T. L. Francavilla, and G. Di Chiro. 1990. "Role of Iron and Ferritin in MR Imaging of the Brain: A Study in Primates at Different Field Strengths." *Radiology* 177 (1): 59–65. doi:10.1148/radiology.177.1.2399339.
- Black, Michael, and Anand Rangarajan. 1993. "On Line Processes, Outlier Rejection, and Robust Statistics." Technical Report YALEU-DCS-RR-993, Department of Computer Science, Yale University.
- Blázquez, L., D. De Juan, J. Ruiz-Martínez, J. I. Emparanza, A. Sáenz, D. Otaegui, A. Sistiaga, et al. 2007. "Genes Related to Iron Metabolism and Susceptibility to Alzheimer's Disease in Basque Population." *Neurobiology of Aging* 28 (12): 1941–43. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.009.
- Bloch, F. 1946. "Nuclear Induction." *Physical Review* 70 (7-8): 460–74. doi:10.1103/PhysRev.70.460.
- Bohic, S., J.-F. Gherzi-Egea, J. Gibon, P. Paoletti, J. Arnaud, S. Hunot, A. Boom, and A. Bouron. 2011. "[Biological roles of trace elements in the brain with special focus on Zn and Fe]." *Revue Neurologique* 167 (4): 269–79. doi:10.1016/j.neurol.2010.07.035.
- Bookstein, F. L. 2001. "'Voxel-Based Morphometry' Should Not Be Used with Imperfectly Registered Images." *NeuroImage* 14 (6): 1454–62. doi:10.1006/nimg.2001.0770.

- Borthakur, Arijitt, Matthew Sochor, Christos Davatzikos, John Q. Trojanowski, and Christopher M. Clark. 2008. "T1p MRI of Alzheimer's Disease." *NeuroImage* 41 (4): 1199–1205. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.030.
- Bourekas, E. C., G. A. Christoforidis, A. M. Abduljalil, A. Kangarlu, D. W. Chakeres, D. G. Spigos, and P. M. Robitaille. 1999. "High Resolution MRI of the Deep Gray Nuclei at 8 Tesla." *Journal of Computer Assisted Tomography* 23 (6): 867–74.
- Bozzali, M., A. Falini, M. Franceschi, M. Cercignani, M. Zuffi, G. Scotti, G. Comi, and M. Filippi. 2002. "White Matter Damage in Alzheimer's Disease Assessed in Vivo Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 72 (6): 742–46.
- Bozzali, M., M. Filippi, G. Magnani, M. Cercignani, M. Franceschi, E. Schiatti, S. Castiglioni, et al. 2006. "The Contribution of Voxel-Based Morphometry in Staging Patients with Mild Cognitive Impairment." *Neurology* 67 (3): 453–60. doi:10.1212/01.wnl.0000228243.56665.c2.
- Braak, H., E. Braak, and J. Bohl. 1993. "Staging of Alzheimer-Related Cortical Destruction." *European Neurology* 33 (6): 403–8.
- Braak, H., E. Braak, D. Yilmazer, R. A. de Vos, E. N. Jansen, and J. Bohl. 1996. "Pattern of Brain Destruction in Parkinson's and Alzheimer's Diseases." *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 103 (4): 455–90.
- Brar, Sonia, David Henderson, John Schenck, and Earl A. Zimmerman. 2009. "Iron Accumulation in the Substantia Nigra of Patients with Alzheimer Disease and Parkinsonism." *Archives of Neurology* 66 (3): 371–74. doi:10.1001/archneurol.2008.586.
- Burdette, S. C., and S. J. Lippard. 2003. "Meeting of the Minds: Metalloneurochemistry." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (7): 3605–10. doi:10.1073/pnas.0637711100.
- Callen, D. J., S. E. Black, F. Gao, C. B. Caldwell, and J. P. Szalai. 2001. "Beyond the Hippocampus: MRI Volumetry Confirms Widespread Limbic Atrophy in AD." *Neurology* 57 (9): 1669–74.
- Cassol, Emmanuelle. 2004. "Evaluation de L'imagerie Par Résonance Magnétique de Diffusion Dans La Sclérose En Plaques." Toulouse 3.
- Cavedo, E., M. Boccardi, R. Ganzola, E. Canu, A. Beltramello, C. Caltagirone, P. M. Thompson, and G. B. Frisoni. 2011. "Local Amygdala Structural Differences with 3T MRI in Patients with Alzheimer Disease." *Neurology* 76 (8): 727–33. doi:10.1212/WNL.0b013e31820d62d9.
- Cavedo, Enrica, Michela Pievani, Marina Boccardi, Samantha Galluzzi, Martina Bocchetta, Matteo Bonetti, Paul M. Thompson, and Giovanni B. Frisoni. 2014. "Medial Temporal Atrophy in Early and Late-Onset Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 35 (9): 2004–12. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.009.
- Chasteen, N. D., and P. M. Harrison. 1999. "Mineralization in Ferritin: An Efficient Means of Iron Storage." *Journal of Structural Biology* 126 (3): 182–94. doi:10.1006/jsbi.1999.4118.
- Chen, Rong, and Edward H. Herskovits. 2006. "Network Analysis of Mild Cognitive Impairment." *NeuroImage* 29 (4): 1252–59. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.020.
- Cherubini, Andrea, Patrice Péran, Carlo Caltagirone, Umberto Sabatini, and Gianfranco Spalletta. 2009. "Aging of Subcortical Nuclei: Microstructural, Mineralization and Atrophy Modifications Measured in Vivo Using MRI." *NeuroImage* 48 (1): 29–36. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.035.
- Cherubini, Andrea, Patrice Péran, Ilaria Spoletini, Margherita Di Paola, Fulvia Di Iulio, Gisela Elizabeth Hagberg, Giuseppe Sancesario, et al. 2010. "Combined Volumetry and DTI in Subcortical Structures of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 19 (4): 1273–82. doi:10.3233/JAD-2010-091186.
- Chételat, Gaël, Béatrice Desgranges, Vincent De La Sayette, Fausto Viader, Francis Eustache, and Jean-Claude Baron. 2002. "Mapping Gray Matter Loss with Voxel-Based Morphometry in Mild Cognitive Impairment." *Neuroreport* 13 (15): 1939–43.
- Chételat, G., B. Landeau, F. Eustache, F. Mézenge, F. Viader, V. de la Sayette, B. Desgranges, and J.-C. Baron. 2005. "Using Voxel-Based Morphometry to Map the Structural Changes Associated

- with Rapid Conversion in MCI: A Longitudinal MRI Study." *NeuroImage* 27 (4): 934–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.015.
- Chung, H. 1992. "Magnetic Field Distributions in Inhomogenous Materials: Image Voxel Size Distribution." In . Berkeley, CA.
- Collingwood, Joanna F., and Jon Dobson. 2007. *Nanoscale Iron Compounds Related to Neurodegenerative Disorders*. John Wiley & Sons, New Jersey.
- Connor, J. R., G. Pavlick, D. Karli, S. L. Menzies, and C. Palmer. 1995. "A Histochemical Study of Iron-Positive Cells in the Developing Rat Brain." *The Journal of Comparative Neurology* 355 (1): 111–23. doi:10.1002/cne.903550112.
- Connor, J. R., B. S. Snyder, J. L. Beard, R. E. Fine, and E. J. Mufson. 1992. "Regional Distribution of Iron and Iron-Regulatory Proteins in the Brain in Aging and Alzheimer's Disease." *Journal of Neuroscience Research* 31 (2): 327–35. doi:10.1002/jnr.490310214.
- Cootes, T.F., C.J. Taylor, D.H. Cooper, and J. Graham. 1995. "Active Shape Models-Their Training and Application." *Computer Vision and Image Understanding* 61 (1): 38–59. doi:10.1006/cviu.1995.1004.
- Cootes, Timothy F., Gareth J. Edwards, and Christopher J. Taylor. 1998. "Active Appearance Models." In *Computer Vision—ECCV'98*, 484–98. Springer.
- Cornett, C. R., W. R. Markesbery, and W. D. Ehmann. 1998. "Imbalances of Trace Elements Related to Oxidative Damage in Alzheimer's Disease Brain." *Neurotoxicology* 19 (3): 339–45.
- Davatzikos, Christos. 2004. "Why Voxel-Based Morphometric Analysis Should Be Used with Great Caution When Characterizing Group Differences." *NeuroImage* 23 (1): 17–20. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.05.010.
- Davies, R. Rhys, Victoria L. Scahill, Andrew Graham, Guy B. Williams, Kim S. Graham, and John R. Hodges. 2009. "Development of an MRI Rating Scale for Multiple Brain Regions: Comparison with Volumetrics and with Voxel-Based Morphometry." *Neuroradiology* 51 (8): 491–503. doi:10.1007/s00234-009-0521-z.
- Dedman, D. J., A. Treffry, J. M. Candy, G. A. Taylor, C. M. Morris, C. A. Bloxham, R. H. Perry, J. A. Edwardson, and P. M. Harrison. 1992. "Iron and Aluminium in Relation to Brain Ferritin in Normal Individuals and Alzheimer's-Disease and Chronic Renal-Dialysis Patients." *The Biochemical Journal* 287 (Pt 2) (October): 509–14.
- Deibel, M. A., W. D. Ehmann, and W. R. Markesbery. 1996. "Copper, Iron, and Zinc Imbalances in Severely Degenerated Brain Regions in Alzheimer's Disease: Possible Relation to Oxidative Stress." *Journal of the Neurological Sciences* 143 (1-2): 137–42.
- Derakhshan, Mishkin, Zografos Caramanos, Paul S. Giacomini, Sridar Narayanan, Josefina Maranzano, Simon J. Francis, Douglas L. Arnold, and D. Louis Collins. 2010. "Evaluation of Automated Techniques for the Quantification of Grey Matter Atrophy in Patients with Multiple Sclerosis." *NeuroImage* 52 (4): 1261–67. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.029.
- De Reuck, J. L., V. Deramecourt, F. Auger, N. Durieux, C. Cordonnier, D. Devos, L. Defebvre, et al. 2014. "Iron Deposits in Post-Mortem Brains of Patients with Neurodegenerative and Cerebrovascular Diseases: A Semi-Quantitative 7.0 T Magnetic Resonance Imaging Study." *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 21 (7): 1026–31. doi:10.1111/ene.12432.
- De Zwart, Jacco A., Patrick J. Ledden, Peter van Gelderen, Jerzy Bodurka, Renxin Chu, and Jeff H. Duyn. 2004. "Signal-to-Noise Ratio and Parallel Imaging Performance of a 16-Channel Receive-Only Brain Coil Array at 3.0 Tesla." *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (1): 22–26. doi:10.1002/mrm.10678.
- Dobson, Jon. 2002. "Investigation of Age-Related Variations in Biogenic Magnetite Levels in the Human Hippocampus." *Experimental Brain Research* 144 (1): 122–26. doi:10.1007/s00221-002-1066-0.
- Douaud, Gwenaëlle, Stephen Smith, Mark Jenkinson, Timothy Behrens, Heidi Johansen-Berg, John Vickers, Susan James, et al. 2007. "Anatomically Related Grey and White Matter

- Abnormalities in Adolescent-Onset Schizophrenia." *Brain: A Journal of Neurology* 130 (Pt 9): 2375–86. doi:10.1093/brain/awm184.
- Du, Yiping P., Renxin Chu, Dosik Hwang, Mark S. Brown, Bette K. Kleinschmidt-DeMasters, Debra Singel, and Jack H. Simon. 2007. "Fast Multislice Mapping of the Myelin Water Fraction Using Multicompartment Analysis of T2* Decay at 3T: A Preliminary Postmortem Study." *Magnetic Resonance in Medicine* 58 (5): 865–70. doi:10.1002/mrm.21409.
- Duyn, Jeff H., Peter van Gelderen, Tie-Qiang Li, Jacco A. de Zwart, Alan P. Koretsky, and Masaki Fukunaga. 2007. "High-Field MRI of Brain Cortical Substructure Based on Signal Phase." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (28): 11796–801. doi:10.1073/pnas.0610821104.
- Elisa, Canu, McLaren Donald G, Fitzgerald Michele E, Bendlin Barbara B, Zoccatelli Giada, Alessandrini Franco, Pizzini Francesca B, et al. 2011. "Mapping the Structural Brain Changes in Alzheimer's Disease: The Independent Contribution of Two Imaging Modalities." *Journal of Alzheimer's Disease*, no. s3: 263–74. doi:10.3233/JAD-2011-0040.
- Ewers, M., S. J. Teipel, O. Dietrich, S. O. Schönberg, F. Jessen, R. Heun, P. Scheltens, et al. 2006. "Multicenter Assessment of Reliability of Cranial MRI." *Neurobiology of Aging* 27 (8): 1051–59. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.032.
- Fahn, S., and G. Cohen. 1992. "The Oxidant Stress Hypothesis in Parkinson's Disease: Evidence Supporting It." *Annals of Neurology* 32 (6): 804–12. doi:10.1002/ana.410320616.
- Fellgiebel, Andreas, Paulo R Dellani, Dirk Greverus, Armin Scheurich, Peter Stoeter, and Matthias J Müller. 2006. "Predicting Conversion to Dementia in Mild Cognitive Impairment by Volumetric and Diffusivity Measurements of the Hippocampus." *Psychiatry Research* 146 (3): 283–87. doi:10.1016/j.psychresns.2006.01.006.
- Fellgiebel, Andreas, Paulo Wille, Matthias J. Müller, Georg Winterer, Armin Scheurich, Goran Vucurevic, Lutz G. Schmidt, and Peter Stoeter. 2004. "Ultrastructural Hippocampal and White Matter Alterations in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 18 (1): 101–8. doi:10.1159/000077817.
- Fellgiebel, Andreas, and Igor Yakushev. 2011. "Diffusion Tensor Imaging of the Hippocampus in MCI and Early Alzheimer's Disease." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 26 Suppl 3: 257–62. doi:10.3233/JAD-2011-0001.
- Fischl, Bruce, and Lawrence L. Wald. 2007. "Phase Maps Reveal Cortical Architecture." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (28): 11513–14. doi:10.1073/pnas.0704515104.
- Frisoni, G. B., R. Ganzola, E. Canu, U. Rub, F. B. Pizzini, F. Alessandrini, G. Zoccatelli, A. Beltramello, C. Caltagirone, and P. M. Thompson. 2008. "Mapping Local Hippocampal Changes in Alzheimer's Disease and Normal Ageing with MRI at 3 Tesla." *Brain* 131 (12): 3266–76. doi:10.1093/brain/awn280.
- Frisoni, G. B., F. Sabattoli, A. D. Lee, R. A. Dutton, A. W. Toga, and P. M. Thompson. 2006. "In Vivo Neuropathology of the Hippocampal Formation in AD: A Radial Mapping MR-Based Study." *NeuroImage* 32 (1): 104–10. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.015.
- Frisoni, G. B., C. Testa, A. Zorzan, F. Sabattoli, A. Beltramello, H. Soininen, and M. P. Laakso. 2002. "Detection of Grey Matter Loss in Mild Alzheimer's Disease with Voxel Based Morphometry." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 73 (6): 657–64.
- Gerlach, M., A. X. Trautwein, L. Zecca, M. B. Youdim, and P. Riederer. 1995. "Mössbauer Spectroscopic Studies of Purified Human Neuromelanin Isolated from the Substantia Nigra." *Journal of Neurochemistry* 65 (2): 923–26.
- Good, Catriona D., Rachael I. Scahill, Nick C. Fox, John Ashburner, Karl J. Friston, Dennis Chan, William R. Crum, Martin N. Rossor, and Richard S. J. Frackowiak. 2002. "Automatic Differentiation of Anatomical Patterns in the Human Brain: Validation with Studies of Degenerative Dementias." *NeuroImage* 17 (1): 29–46.

- Good, C D, I S Johnsrude, J Ashburner, R N Henson, K J Friston, and R S Frackowiak. 2001. "A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains." *NeuroImage* 14 (1 Pt 1): 21–36. doi:10.1006/nimg.2001.0786.
- Graham, S. J., P. L. Stanchev, and M. J. Bronskill. 1996. "Criteria for Analysis of Multicomponent Tissue T2 Relaxation Data." *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (3): 370–78.
- Greve, Douglas N. 2011. "An Absolute Beginner's Guide to Surface-and Voxel-Based Morphometric Analysis." In *ISMRM 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Québec, Canada*, 7–13.
- Haacke, E. Mark, Yanwei Miao, Manju Liu, Charbel A. Habib, Yashwanth Katkuri, Ting Liu, Zhihong Yang, Zhijin Lang, Jiani Hu, and Jianlin Wu. 2010. "Correlation of Putative Iron Content as Represented by Changes in R2* and Phase with Age in Deep Gray Matter of Healthy Adults." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 32 (3): 561–76. doi:10.1002/jmri.22293.
- Haacke, E. Mark, Yingbiao Xu, Yu-Chung N. Cheng, and Jürgen R. Reichenbach. 2004. "Susceptibility Weighted Imaging (SWI)." *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (3): 612–18. doi:10.1002/mrm.20198.
- Haacke, E. M., J. Garbern, Y. Miao, C. Habib, and M. Liu. 2010. "Iron Stores and Cerebral Veins in MS Studied by Susceptibility Weighted Imaging." *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology* 29 (2): 149–57.
- Hallgren, B., and P. Sourander. 1958. "THE EFFECT OF AGE ON THE NON-HAEMIN IRON IN THE HUMAN BRAIN." *Journal of Neurochemistry* 3 (1): 41–51. doi:10.1111/j.1471-4159.1958.tb12607.x.
- Hanyu, H, H Sakurai, T Iwamoto, M Takasaki, H Shindo, and K Abe. 1998. "Diffusion-Weighted MR Imaging of the Hippocampus and Temporal White Matter in Alzheimer's Disease." *Journal of the Neurological Sciences* 156 (2): 195–200.
- Haris, Mohammad, Erin Mc Ardle, Matthew Fenty, Anup Singh, Christos Davatzikos, John Q. Trojanowski, Elias R. Melhem, Christopher M. Clark, and Arijitt Borthakur. 2009. "Early Marker for Alzheimer's Disease: Hippocampus T1rho (T_{1ρ}) Estimation." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 29 (5): 1008–12. doi:10.1002/jmri.21735.
- Haris, Mohammad, Anup Singh, Kejia Cai, Christos Davatzikos, John Q. Trojanowski, Elias R. Melhem, Christopher M. Clark, and Arijitt Borthakur. 2011a. "T1rho (T1ρ) MR Imaging in Alzheimer' Disease and Parkinson's Disease with and without Dementia." *Journal of Neurology* 258 (3): 380–85. doi:10.1007/s00415-010-5762-6.
- . 2011b. "T1rho (T1ρ) MR Imaging in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease with and without Dementia." *Journal of Neurology* 258 (3): 380–85. doi:10.1007/s00415-010-5762-6.
- Haris, Mohammad, Santosh K. Yadav, Arshi Rizwan, Anup Singh, Kejia Cai, Deepak Kaura, Ena Wang, et al. 2015. "T1rho MRI and CSF Biomarkers in Diagnosis of Alzheimer's Disease." *NeuroImage. Clinical* 7: 598–604. doi:10.1016/j.nicl.2015.02.016.
- Hasan, K. M., D. L. Parker, and A. L. Alexander. 2001. "Comparison of Gradient Encoding Schemes for Diffusion-Tensor MRI." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 13 (5): 769–80.
- Hautot, D., Q. A. Pankhurst, N. Khan, and J. Dobson. 2003. "Preliminary Evaluation of Nanoscale Biogenic Magnetite in Alzheimer's Disease Brain Tissue." *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society* 270 Suppl 1 (August): S62–64. doi:10.1098/rsbl.2003.0012.
- Hayasaka, S. 2003. "Validating Cluster Size Inference: Random Field and Permutation Methods." *NeuroImage* 20 (4): 2343–56. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.08.003.
- Head, Denise, Randy L. Buckner, Joshua S. Shimony, Laura E. Williams, Erbil Akbudak, Thomas E. Conturo, Mark McAvoy, John C. Morris, and Abraham Z. Snyder. 2004. "Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (4): 410–23.
- Heimann, Tobias, and Hans-Peter Meinzer. 2009. "Statistical Shape Models for 3D Medical Image Segmentation: A Review." *Medical Image Analysis* 13 (4): 543–63. doi:10.1016/j.media.2009.05.004.

- Henkelman, R. M. 1985. "Measurement of Signal Intensities in the Presence of Noise in MR Images." *Medical Physics* 12 (2): 232–33.
- Hestenes, Magnus Rudolph, and Eduard Stiefel. 1952. "Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems."
- Hollingworth, Paul, Denise Harold, Lesley Jones, Michael J. Owen, and Julie Williams. 2011. "Alzheimer's Disease Genetics: Current Knowledge and Future Challenges." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26 (8): 793–802. doi:10.1002/gps.2628.
- Hong, Y. J., B. Yoon, Y. S. Shim, A. H. Cho, S. C. Lim, K. J. Ahn, and D. W. Yang. 2010. "Differences in Microstructural Alterations of the Hippocampus in Alzheimer Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Diffusion Tensor Imaging Study." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 31 (10): 1867–72. doi:10.3174/ajnr.A2207.
- Hulvershorn, Justin, Arijitt Borthakur, Luke Bloy, Eugene E. Gualtieri, Ravinder Reddy, John S. Leigh, and Mark A. Elliott. 2005. "T1rho Contrast in Functional Magnetic Resonance Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (5): 1155–62. doi:10.1002/mrm.20698.
- Hwang, Dosik, Dong-Hyun Kim, and Yiping P. Du. 2010. "In Vivo Multi-Slice Mapping of Myelin Water Content Using T2* Decay." *NeuroImage* 52 (1): 198–204. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.023.
- Iancu, T. C. 1992. "Ferritin and Hemosiderin in Pathological Tissues." *Electron Microscopy Reviews* 5 (2): 209–29.
- Jenkinson, Mark. 2003. "Fast, automated, N-Dimensional Phase-Unwrapping Algorithm." *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (1): 193–97. doi:10.1002/mrm.10354.
- Jenkinson, Mark, Christian F Beckmann, Timothy E J Behrens, Mark W Woolrich, and Stephen M Smith. 2012. "FSL." *NeuroImage* 62 (2): 782–90. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- Jernigan, T. L., D. P. Salmon, N. Butters, and J. R. Hesselink. 1991. "Cerebral Structure on MRI, Part II: Specific Changes in Alzheimer's and Huntington's Diseases." *Biological Psychiatry* 29 (1): 68–81.
- Jomova, Klaudia, Dagmar Vondrakova, Michael Lawson, and Marian Valko. 2010. "Metals, Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders." *Molecular and Cellular Biochemistry* 345 (1-2): 91–104. doi:10.1007/s11010-010-0563-x.
- Jones, Derek K. 2004. "The Effect of Gradient Sampling Schemes on Measures Derived from Diffusion Tensor MRI: A Monte Carlo Study." *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (4): 807–15. doi:10.1002/mrm.20033.
- Kantarci, K., R. Avula, M. L. Senjem, A. R. Samikoglu, B. Zhang, S. D. Weigand, S. A. Przybelski, et al. 2010. "Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease: Neurodegenerative Patterns Characterized by DTI." *Neurology* 74 (22): 1814–21. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e0f7cf.
- Kantarci, K, C R Jack Jr, Y C Xu, N G Campeau, P C O'Brien, G E Smith, R J Ivnik, et al. 2001. "Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Regional Diffusivity of Water." *Radiology* 219 (1): 101–7. doi:10.1148/radiology.219.1.r01ap14101.
- Karas, G. B., E. J. Burton, S. a. R. B. Rombouts, R. A. van Schijndel, J. T. O'Brien, P. h Scheltens, I. G. McKeith, D. Williams, C. Ballard, and F. Barkhof. 2003. "A Comprehensive Study of Gray Matter Loss in Patients with Alzheimer's Disease Using Optimized Voxel-Based Morphometry." *NeuroImage* 18 (4): 895–907.
- Karas, G. B., P. Scheltens, S. a. R. B. Rombouts, P. J. Visser, R. A. van Schijndel, N. C. Fox, and F. Barkhof. 2004. "Global and Local Gray Matter Loss in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease." *NeuroImage* 23 (2): 708–16. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.006.
- Karas, G., J. Sluimer, R. Goekoop, W. van der Flier, S. a. R. B. Rombouts, H. Vrenken, P. Scheltens, N. Fox, and F. Barkhof. 2008. "Amnesic Mild Cognitive Impairment: Structural MR Imaging Findings Predictive of Conversion to Alzheimer Disease." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 29 (5): 944–49. doi:10.3174/ajnr.A0949.
- Kaufman, L., D. M. Kramer, L. E. Crooks, and D. A. Ortendahl. 1989. "Measuring Signal-to-Noise Ratios in MR Imaging." *Radiology* 173 (1): 265–67. doi:10.1148/radiology.173.1.2781018.

- Kauwe, J. S. K., S. Bertelsen, K. Mayo, C. Cruchaga, R. Abraham, P. Hollingworth, D. Harold, et al. 2010. "Suggestive Synergy between Genetic Variants in TF and HFE as Risk Factors for Alzheimer's Disease." *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 153B (4): 955–59. doi:10.1002/ajmg.b.31053.
- Kellman, Peter, and Elliot R. McVeigh. 2005. "Image Reconstruction in SNR Units: A General Method for SNR Measurement." *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (6): 1439–47. doi:10.1002/mrm.20713.
- Klauschen, Frederick, Aaron Goldman, Vincent Barra, Andreas Meyer-Lindenberg, and Arvid Lundervold. 2009. "Evaluation of Automated Brain MR Image Segmentation and Volumetry Methods." *Human Brain Mapping* 30 (4): 1310–27. doi:10.1002/hbm.20599.
- Klein-Koerkamp, Yanica, Rolf A Heckemann, Kylee T Ramdeen, Olivier Moreaud, Sandrine Keignart, Alexandre Krainik, Alexander Hammers, Monica Baciú, Pascal Hot, and For The Alzheimer'sdisease Neuroimaging Initiative. 2014. "Amygdalar Atrophy in Early Alzheimer's Disease." *Current Alzheimer Research* 11 (3): 239–52.
- Krasuski, J S, G E Alexander, B Horwitz, E M Daly, D G Murphy, S I Rapoport, and M B Schapiro. 1998. "Volumes of Medial Temporal Lobe Structures in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment (and in Healthy Controls)." *Biological Psychiatry* 43 (1): 60–68.
- Kumar, Anil, Dieter Welti, and Richard R. Ernst. 1975. "NMR Fourier Zeugmatography." *Journal of Magnetic Resonance* 213 (2): 495–509. doi:10.1016/j.jmr.2011.09.019.
- Langkammer, Christian, Nikolaus Krebs, Walter Goessler, Eva Scheurer, Franz Ebner, Kathrin Yen, Franz Fazekas, and Stefan Ropele. 2010. "Quantitative MR Imaging of Brain Iron: A Postmortem Validation Study." *Radiology* 257 (2): 455–62. doi:10.1148/radiol.10100495.
- Larkman, David J., and Rita G. Nunes. 2007. "Parallel Magnetic Resonance Imaging." *Physics in Medicine and Biology* 52 (7): R15–55. doi:10.1088/0031-9155/52/7/R01.
- Lauterbur, Paul C. 1973. "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance." *Nature* 242 (5394): 190–91.
- Le Bihan, D. 2008. "Membranes, Eau et Diffusion: Potentiel Pour La Neuroimagerie." *Congrès GRAMM, Lyon* 1290 (1-24): 57.
- Le Bihan, D., R. Turner, C. T. Moonen, and J. Pekar. 1991. "Imaging of Diffusion and Microcirculation with Gradient Sensitization: Design, Strategy, and Significance." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 1 (1): 7–28.
- Li, Ya-di, Hui-jin He, Hai-bo Dong, Xiao-yuan Feng, Guo-ming Xie, and Ling-jun Zhang. 2013. "Discriminative Analysis of Early-Stage Alzheimer's Disease and Normal Aging with Automatic Segmentation Technique in Subcortical Gray Matter Structures: A Multicenter in Vivo MRI Volumetric and DTI Study." *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* 54 (10): 1191–1200. doi:10.1177/0284185113492971.
- Loeffler, D. A., J. R. Connor, P. L. Juneau, B. S. Snyder, L. Kanaley, A. J. DeMaggio, H. Nguyen, C. M. Brickman, and P. A. LeWitt. 1995. "Transferrin and Iron in Normal, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease Brain Regions." *Journal of Neurochemistry* 65 (2): 710–24.
- Lourakis, Manolis, and Antonis Argyros. 2004. "The Design and Implementation of a Generic Sparse Bundle Adjustment Software Package Based on the Levenberg-Marquardt Algorithm." Technical Report 340, Institute of Computer Science-FORTH, Heraklion, Crete, Greece.
- Luca, Ferrarini, Frisoni Giovanni B, Pievani Michela, Reiber Johan H.C, Ganzola Rossana, and Milles Julien. 2009. "Morphological Hippocampal Markers for Automated Detection of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Converters in Magnetic Resonance Images." *Journal of Alzheimer's Disease*, no. 3: 643–59. doi:10.3233/JAD-2009-1082.
- Luccichenti, Giacomo, Elisabetta Giugni, Patrice Péran, Andrea Cherubini, Carmen Barba, Umberto Bivona, Rita Formisano, and Umberto Sabatini. 2010. "3 Tesla Is Twice as Sensitive as 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Diffuse Axonal Injury in Traumatic Brain Injury Patients." *Functional Neurology* 25 (2): 109–14.

- Macerollo, A., R. Perry, M. Stamelou, A. Batla, A. A. Mazumder, M. E. Adams, and K. P. Bhatia. 2014. "Susceptibility-Weighted Imaging Changes Suggesting Brain Iron Accumulation in Huntington's Disease: An Epiphenomenon Which Causes Diagnostic Difficulty." *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 21 (2): e16–17. doi:10.1111/ene.12298.
- MacKay, A., K. Whittall, J. Adler, D. Li, D. Paty, and D. Graeb. 1994. "In Vivo Visualization of Myelin Water in Brain by Magnetic Resonance." *Magnetic Resonance in Medicine* 31 (6): 673–77.
- Marquardt, Donald W. 1963. "An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters." *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics* 11 (2): 431–41. doi:10.1137/0111030.
- Medina, David, Leyla DeToledo-Morrell, Fabio Urresta, John D. E. Gabrieli, Michael Moseley, Debra Fleischman, David A. Bennett, Sue Leurgans, David A. Turner, and Glenn T. Stebbins. 2006. "White Matter Changes in Mild Cognitive Impairment and AD: A Diffusion Tensor Imaging Study." *Neurobiology of Aging* 27 (5): 663–72. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.026.
- Michaeli, Shalom, Gülin öz, Dennis J. Sorce, Michael Garwood, Kamil Ugurbil, Stacy Majestic, and Paul Tuite. 2007. "Assessment of Brain Iron and Neuronal Integrity in Patients with Parkinson's Disease Using Novel MRI Contrasts." *Movement Disorders* 22 (3): 334–40. doi:10.1002/mds.21227.
- Miller, Michael I., Laurent Younes, J. Tilak Ratnanather, Timothy Brown, Huong Trinh, David S. Lee, Daniel Tward, et al. 2015. "Amygdalar Atrophy in Symptomatic Alzheimer's Disease Based on Diffeomorphometry: The BIOCARD Cohort." *Neurobiology of Aging* 36 Suppl 1 (January): S3–10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.032.
- Modica, C. M., R. Zivadinov, M. G. Dwyer, N. Bergsland, A. R. Weeks, and R. H. B. Benedict. 2015. "Iron and Volume in the Deep Gray Matter: Association with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 36 (1): 57–62. doi:10.3174/ajnr.A3998.
- Moon, Won-Jin, Hee-Jin Kim, Hong Gee Roh, Jin Woo Choi, and Seol-Heui Han. 2012. "Fluid-Attenuated Inversion Recovery Hypointensity of the Pulvinar Nucleus of Patients with Alzheimer Disease: Its Possible Association with Iron Accumulation as Evidenced by the t2(*) Map." *Korean Journal of Radiology: Official Journal of the Korean Radiological Society* 13 (6): 674–83. doi:10.3348/kjr.2012.13.6.674.
- Moré, J. n.d. "J. 1977. 'The Levenberg-Marquardt Algorithm: Implementation and Theory.'" *Lecture Notes in Mathematics*, 105–16.
- Morey, Rajendra A., Christopher M. Petty, Yuan Xu, Jasmeet Pannu Hayes, H. Ryan Wagner, Darrell V. Lewis, Kevin S. LaBar, Martin Styner, and Gregory McCarthy. 2009. "A Comparison of Automated Segmentation and Manual Tracing for Quantifying Hippocampal and Amygdala Volumes." *NeuroImage* 45 (3): 855–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.033.
- Morris, C. M., J. M. Candy, A. B. Keith, A. E. Oakley, G. A. Taylor, R. G. Pullen, C. A. Bloxham, A. Gocht, and J. A. Edwardson. 1992. "Brain Iron Homeostasis." *Journal of Inorganic Biochemistry* 47 (3–4): 257–65.
- Moseley, M. E., Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. S. Asgari, M. F. Wendland, J. Tsuruda, and D. Norman. 1990. "Diffusion-Weighted MR Imaging of Anisotropic Water Diffusion in Cat Central Nervous System." *Radiology* 176 (2): 439–45. doi:10.1148/radiology.176.2.2367658.
- Naggara, Olivier, Catherine Oppenheim, Dorothee Rieu, Nadine Raoux, Sebastian Rodrigo, Gianfranco Dalla Barba, and Jean-François Meder. 2006. "Diffusion Tensor Imaging in Early Alzheimer's Disease." *Psychiatry Research* 146 (3): 243–49. doi:10.1016/j.psychresns.2006.01.005.
- Naj, Adam C., Gyungah Jun, Christiane Reitz, Brian W. Kunkle, William Perry, Yo Son Park, Gary W. Beecham, et al. 2014. "Effects of Multiple Genetic Loci on Age at Onset in Late-Onset Alzheimer Disease: A Genome-Wide Association Study." *JAMA Neurology* 71 (11): 1394–1404. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1491.
- Nakada, Tsutomu, Hitoshi Matsuzawa, Hironaka Igarashi, Yukihiro Fujii, and Ingrid L. Kwee. 2008. "In Vivo Visualization of Senile-Plaque-like Pathology in Alzheimer's Disease Patients by MR

- Microscopy on a 7T System." *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 18 (2): 125–29. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00179.x.
- Namekata, K., M. Imagawa, A. Terashi, S. Ohta, F. Oyama, and Y. Ihara. 1997. "Association of Transferrin C2 Allele with Late-Onset Alzheimer's Disease." *Human Genetics* 101 (2): 126–29.
- NEMA, MS. 2008. "Determination of signal-to-noise Ratio (SNR) in Diagnostic Magnetic Resonance Imaging." *NEMA Standard Publication MS*, 1–2008.
- Nemmi, Federico, Umberto Sabatini, Olivier Rascol, and Patrice Péran. 2014. "Parkinson's Disease and Local Atrophy in Subcortical Nuclei: Insight from Shape Analysis." *Neurobiology of Aging*, July. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.010.
- Nestrasil, I., S. Michaeli, T. Liimatainen, C. E. Rydeen, C. M. Kotz, J. P. Nixon, T. Hanson, and Paul J. Tuite. 2010. "T1p and T2p MRI in the Evaluation of Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 257 (6): 964–68. doi:10.1007/s00415-009-5446-2.
- Nichols, Thomas E., and Andrew P. Holmes. 2002. "Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging: A Primer with Examples." *Human Brain Mapping* 15 (1): 1–25. doi:10.1002/hbm.1058.
- Ni, H., V. Kavcic, T. Zhu, S. Ekholm, and J. Zhong. 2006. "Effects of Number of Diffusion Gradient Directions on Derived Diffusion Tensor Imaging Indices in Human Brain." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 27 (8): 1776–81.
- Ogg, R. J., J. W. Langston, E. M. Haacke, R. G. Steen, and J. S. Taylor. 1999. "The Correlation between Phase Shifts in Gradient-Echo MR Images and Regional Brain Iron Concentration." *Magnetic Resonance Imaging* 17 (8): 1141–48.
- Pankhurst, Quentin, Dimitri Hautot, Nadeem Khan, and Jon Dobson. 2008. "Increased Levels of Magnetic Iron Compounds in Alzheimer's Disease." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 13 (1): 49–52.
- Papadakis, N. G., C. D. Murrills, L. D. Hall, C. L. Huang, and T. Adrian Carpenter. 2000. "Minimal Gradient Encoding for Robust Estimation of Diffusion Anisotropy." *Magnetic Resonance Imaging* 18 (6): 671–79.
- Parikh, P. T., G. S. Sandhu, K. A. Blackham, M. D. Coffey, D. Hsu, K. Liu, J. Jesberger, M. Griswold, and J. L. Sunshine. 2011. "Evaluation of Image Quality of a 32-Channel versus a 12-Channel Head Coil at 1.5T for MR Imaging of the Brain." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 32 (2): 365–73. doi:10.3174/ajnr.A2297.
- Patenaude, Brian. 2007. "Bayesian Statistical Models of Shape and Appearance for Subcortical Brain Segmentation." D.Phil. Thesis, University of Oxford.
- Patenaude, Brian, Stephen M Smith, David N Kennedy, and Mark Jenkinson. 2011. "A Bayesian Model of Shape and Appearance for Subcortical Brain Segmentation." *NeuroImage* 56 (3): 907–22. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046.
- Pedro, Tatiane, Marina Weiler, Clarissa L. Yasuda, Anelyssa D'Abreu, Benito P. Damasceno, Fernando Cendes, and Marcio L. F. Balthazar. 2012. "Volumetric Brain Changes in Thalamus, Corpus Callosum and Medial Temporal Structures: Mild Alzheimer's Disease Compared with Amnesic Mild Cognitive Impairment." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 34 (3-4): 149–55. doi:10.1159/000342118.
- Péran, Patrice, Andrea Cherubini, Francesca Assogna, Fabrizio Piras, Carlo Quattrocchi, Antonella Peppe, Pierre Celsis, et al. 2010. "Magnetic Resonance Imaging Markers of Parkinson's Disease Nigrostriatal Signature." *Brain: A Journal of Neurology* 133 (11): 3423–33. doi:10.1093/brain/awq212.
- Péran, Patrice, Andrea Cherubini, Giacomo Luccichenti, Gisela Hagberg, Jean-François Démonet, Olivier Rascol, Pierre Celsis, Carlo Caltagirone, Gianfranco Spalletta, and Umberto Sabatini. 2009. "Volume and Iron Content in Basal Ganglia and Thalamus." *Human Brain Mapping* 30 (8): 2667–75. doi:10.1002/hbm.20698.
- Péran, Patrice, Gisela Hagberg, Giacomo Luccichenti, Andrea Cherubini, Valentina Brainovich, Pierre Celsis, Carlo Caltagirone, and Umberto Sabatini. 2007. "Voxel-Based Analysis of R2* Maps in

- the Healthy Human Brain." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 26 (6): 1413–20. doi:10.1002/jmri.21204.
- Petersen, R C, G E Smith, S C Waring, R J Ivnik, E G Tangalos, and E Kokmen. 1999. "Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome." *Archives of Neurology* 56 (3): 303–8.
- Pfefferbaum, Adolf, Elfar Adalsteinsson, Torsten Rohlfing, and Edith V. Sullivan. 2009. "MRI Estimates of Brain Iron Concentration in Normal Aging: Comparison of Field-Dependent (FDRI) and Phase (SWI) Methods." *NeuroImage* 47 (2): 493–500. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.006.
- Pierpaoli, C., and P. J. Basser. 1996. "Toward a Quantitative Assessment of Diffusion Anisotropy." *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (6): 893–906.
- Poptani, H., U. Duvvuri, C. G. Miller, A. Mancuso, S. Charagundla, N. W. Fraser, J. D. Glickson, J. S. Leigh, and R. Reddy. 2001. "T1rho Imaging of Murine Brain Tumors at 4 T." *Academic Radiology* 8 (1): 42–47. doi:10.1016/S1076-6332(03)80742-0.
- Poulin, Stéphane P., Rebecca Dautoff, John C. Morris, Lisa Feldman Barrett, Bradford C. Dickerson, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2011. "Amygdala Atrophy Is Prominent in Early Alzheimer's Disease and Relates to Symptom Severity." *Psychiatry Research* 194 (1): 7–13. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.014.
- Price, J. L., P. B. Davis, J. C. Morris, and D. L. White. 1991. "The Distribution of Tangles, Plaques and Related Immunohistochemical Markers in Healthy Aging and Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 12 (4): 295–312.
- Price, J. L., and J. C. Morris. 1999. "Tangles and Plaques in Nondemented Aging and 'Preclinical' Alzheimer's Disease." *Annals of Neurology* 45 (3): 358–68.
- Prinster, A., M. Quarantelli, G. Orefice, R. Lanzillo, A. Brunetti, C. Mollica, E. Salvatore, et al. 2006. "Grey Matter Loss in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Voxel-Based Morphometry Study." *NeuroImage* 29 (3): 859–67. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.034.
- Pruessmann, K. P., M. Weiger, P. Börner, and P. Boesiger. 2001. "Advances in Sensitivity Encoding with Arbitrary K-Space Trajectories." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (4): 638–51.
- Pruessmann, K. P., M. Weiger, M. B. Scheidegger, and P. Boesiger. 1999. "SENSE: Sensitivity Encoding for Fast MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 42 (5): 952–62.
- Pulliam, Joseph F., C. Darrell Jennings, Richard J. Kryscio, Daron G. Davis, Dianne Wilson, Thomas J. Montine, Frederick A. Schmitt, and William R. Markesbery. 2003. "Association of HFE Mutations with Neurodegeneration and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease and Correlation with APOE." *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 119B (1): 48–53. doi:10.1002/ajmg.b.10069.
- Purcell, E. M., H. C. Torrey, and R. V. Pound. 1946. "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid." *Physical Review* 69 (1-2): 37–38. doi:10.1103/PhysRev.69.37.
- Qiu, Anqi, Christine Fennema-Notestine, Anders M. Dale, Michael I. Miller, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2009. "Regional Shape Abnormalities in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease." *NeuroImage* 45 (3): 656–61.
- Quintana, C., J. M. Cowley, and C. Marhic. 2004. "Electron Nanodiffraction and High-Resolution Electron Microscopy Studies of the Structure and Composition of Physiological and Pathological Ferritin." *Journal of Structural Biology* 147 (2): 166–78. doi:10.1016/j.jsb.2004.03.001.
- Ramani, Anita, Jens H. Jensen, and Joseph A. Helpert. 2006. "Quantitative MR Imaging in Alzheimer Disease." *Radiology* 241 (1): 26–44. doi:10.1148/radiol.2411050628.
- Raven, Erika P., Po H. Lu, Todd A. Tishler, Panthea Heydari, and George Bartzokis. 2013. "Increased Iron Levels and Decreased Tissue Integrity in Hippocampus of Alzheimer's Disease Detected in Vivo with Magnetic Resonance Imaging." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 37 (1): 127–36. doi:10.3233/JAD-130209.
- Ray, Kimberly M., Huali Wang, Yong Chu, Ya-Fang Chen, Alberto Bert, Anton N. Hasso, and Min-Ying Su. 2006. "Mild Cognitive Impairment: Apparent Diffusion Coefficient in Regional Gray

- Matter and White Matter Structures." *Radiology* 241 (1): 197–205. doi:10.1148/radiol.2411051051.
- Reeder, Scott B., Bernd J. Wintersperger, Olaf Dietrich, Titus Lanz, Andreas Greiser, Maximilian F. Reiser, Gary M. Glazer, and Stefan O. Schoenberg. 2005. "Practical Approaches to the Evaluation of Signal-to-Noise Ratio Performance with Parallel Imaging: Application with Cardiac Imaging and a 32-Channel Cardiac Coil." *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (3): 748–54. doi:10.1002/mrm.20636.
- Ries, Michele L., Cynthia M. Carlsson, Howard A. Rowley, Mark A. Sager, Carey E. Gleason, Sanjay Asthana, and Sterling C. Johnson. 2008. "Magnetic Resonance Imaging Characterization of Brain Structure and Function in Mild Cognitive Impairment: A Review: MRI CHARACTERIZATION OF THE BRAIN IN MCI." *Journal of the American Geriatrics Society* 56 (5): 920–34. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01684.x.
- Risacher, Shannon L., Andrew J. Saykin, John D. West, Li Shen, Hiram A. Firpi, Brenna C. McDonald, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). 2009. "Baseline MRI Predictors of Conversion from MCI to Probable AD in the ADNI Cohort." *Current Alzheimer Research* 6 (4): 347–61.
- Rodella, L. F., F. Ricci, E. Borsani, A. Stacchiotti, E. Foglio, G. Favero, R. Rezzani, C. Mariani, and R. Bianchi. 2008. "Aluminium Exposure Induces Alzheimer's Disease-like Histopathological Alterations in Mouse Brain." *Histology and Histopathology* 23 (4): 433–39.
- Rorden, Chris, Hans-Otto Karnath, and Leonardo Bonilha. 2007. "Improving Lesion-Symptom Mapping." *Journal of Cognitive Neuroscience* 19 (7): 1081–88. doi:10.1162/jocn.2007.19.7.1081.
- Rose, Stephen E, Andrew L Janke, and Jonathan B Chalk. 2008. "Gray and White Matter Changes in Alzheimer's Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 27 (1): 20–26. doi:10.1002/jmri.21231.
- Rossi, Maija, Hanna Ruottinen, Seppo Soimakallio, Irina Elovaara, and Prasun Dastidar. 2013. "Clinical MRI for Iron Detection in Parkinson's Disease." *Clinical Imaging* 37 (4): 631–36. doi:10.1016/j.clinimag.2013.02.001.
- Saini, S., R. B. Frankel, D. D. Stark, and J. T. Ferrucci. 1988. "Magnetism: A Primer and Review." *AJR. American Journal of Roentgenology* 150 (4): 735–43. doi:10.2214/ajr.150.4.735.
- Saint-Aubert, Laure, Emmanuel J Barbeau, Patrice Péran, Federico Nemmi, Celine Vervueren, Helene Mirabel, Pierre Payoux, et al. 2013. "Cortical Florbetapir-PET Amyloid Load in Prodromal Alzheimer's Disease Patients." *EJNMMI Research* 3 (1): 43. doi:10.1186/2191-219X-3-43.
- Salmond, C. H., J. Ashburner, F. Vargha-Khadem, A. Connelly, D. G. Gadian, and K. J. Friston. 2002. "Distributional Assumptions in Voxel-Based Morphometry." *NeuroImage* 17 (2): 1027–30.
- Salvador, Gabriela A. 2010. "Iron in Neuronal Function and Dysfunction." *BioFactors (Oxford, England)* 36 (2): 103–10. doi:10.1002/biof.80.
- Sampietro, M., L. Caputo, A. Casatta, M. Meregalli, A. Pellagatti, J. Tagliabue, G. Annoni, and C. Vergani. 2001. "The Hemochromatosis Gene Affects the Age of Onset of Sporadic Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 22 (4): 563–68.
- Sánchez-Castañeda, Cristina, Ferdinando Squitieri, Margherita Di Paola, Michael Dayan, Martina Petrollini, and Umberto Sabatini. 2015. "The Role of Iron in Gray Matter Degeneration in Huntington's Disease: A Magnetic Resonance Imaging Study." *Human Brain Mapping* 36 (1): 50–66. doi:10.1002/hbm.22612.
- Sandson, T. A., O. Felician, R. R. Edelman, and S. Warach. 1999. "Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 10 (2): 166–71. doi:17099.
- Sarazin, M, C Berr, J De Rotrou, C Fabrigoule, F Pasquier, S Legrain, B Michel, et al. 2007. "Amnesic Syndrome of the Medial Temporal Type Identifies Prodromal AD: A Longitudinal Study." *Neurology* 69 (19): 1859–67. doi:10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7.

- Savelieff, Masha G., Sanghyun Lee, Yuzhong Liu, and Mi Hee Lim. 2013. "Untangling Amyloid-B, Tau, and Metals in Alzheimer's Disease." *ACS Chemical Biology* 8 (5): 856–65. doi:10.1021/cb400080f.
- Schafer, A. 2008. "Calculation of Susceptibility Maps from Phase Image Data."
- Schenck, John F. 1996. "The Role of Magnetic Susceptibility in Magnetic Resonance Imaging: MRI Magnetic Compatibility of the First and Second Kinds." *Medical Physics* 23 (6): 815. doi:10.1118/1.597854.
- Schenck, John F., and Earl A. Zimmerman. 2004. "High-Field Magnetic Resonance Imaging of Brain Iron: Birth of a Biomarker?" *NMR in Biomedicine* 17 (7): 433–45. doi:10.1002/nbm.922.
- Scher, Ann I., Yuan Xu, Esther S. C. Korf, Stephen W. Hartley, Menno P. Witter, Philip Scheltens, Lon R. White, et al. 2011. "Hippocampal Morphometry in Population-Based Incident Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: The HAAS." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 82 (4): 373–76. doi:10.1136/jnnp.2008.165902.
- Schjeide, Brit-Maren M., Matthew B. McQueen, Kristina Mullin, Jason DiVito, Meghan F. Hogan, Michele Parkinson, Basavaraj Hooli, et al. 2009. "Assessment of Alzheimer's Disease Case-Control Associations Using Family-Based Methods." *Neurogenetics* 10 (1): 19–25. doi:10.1007/s10048-008-0151-3.
- Schultheiss-Grassi, P. P., R. Wessiken, and J. Dobson. 1999. "TEM Investigations of Biogenic Magnetite Extracted from the Human Hippocampus." *Biochimica Et Biophysica Acta* 1426 (1): 212–16.
- Scott, S. A., S. T. DeKosky, and S. W. Scheff. 1991. "Volumetric Atrophy of the Amygdala in Alzheimer's Disease: Quantitative Serial Reconstruction." *Neurology* 41 (3): 351–56.
- Scott, S. A., S. T. DeKosky, D. L. Sparks, C. A. Knox, and S. W. Scheff. 1992. "Amygdala Cell Loss and Atrophy in Alzheimer's Disease." *Annals of Neurology* 32 (4): 555–63. doi:10.1002/ana.410320412.
- Senjem, Matthew L., Jeffrey L. Gunter, Maria M. Shiung, Ronald C. Petersen, and Clifford R. Jack. 2005. "Comparison of Different Methodological Implementations of Voxel-Based Morphometry in Neurodegenerative Disease." *NeuroImage* 26 (2): 600–608. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.005.
- Sepulcre, Jorge, Jaime Sastre-Garriga, Mara Cercignani, Gordon T. Ingle, David H. Miller, and Alan J. Thompson. 2006. "Regional Gray Matter Atrophy in Early Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Voxel-Based Morphometry Study." *Archives of Neurology* 63 (8): 1175–80. doi:10.1001/archneur.63.8.1175.
- Sethi, K. D., R. J. Adams, D. W. Loring, and T. el Gammal. 1988. "Hallervorden-Spatz Syndrome: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Correlations." *Annals of Neurology* 24 (5): 692–94. doi:10.1002/ana.410240519.
- Shen, Kai-kai, Jurgen Fripp, Fabrice Mériaudeau, Gaël Chételat, Olivier Salvado, Pierrick Bourgeat, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2012. "Detecting Global and Local Hippocampal Shape Changes in Alzheimer's Disease Using Statistical Shape Models." *NeuroImage* 59 (3): 2155–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.014.
- Shmueli, Karin, Jacco A. de Zwart, Peter van Gelderen, Tie-Qiang Li, Stephen J. Dodd, and Jeff H. Duyn. 2009. "Magnetic Susceptibility Mapping of Brain Tissue in Vivo Using MRI Phase Data." *Magnetic Resonance in Medicine* 62 (6): 1510–22. doi:10.1002/mrm.22135.
- Skowrońska, Marta, Tomasz Litwin, Karolina Dzieżyc, Agata Wierzchowska, and Anna Członkowska. 2013. "Does Brain Degeneration in Wilson Disease Involve Not Only Copper but Also Iron Accumulation?" *Neurologia I Neurochirurgia Polska* 47 (6): 542–46.
- Smith, Stephen M. 2002. "Fast Robust Automated Brain Extraction." *Human Brain Mapping* 17 (3): 143–55. doi:10.1002/hbm.10062.
- Smith, Stephen M., Mark Jenkinson, Mark W Woolrich, Christian F Beckmann, Timothy E J Behrens, Heidi Johansen-Berg, Peter R Bannister, et al. 2004. "Advances in Functional and Structural MR Image Analysis and Implementation as FSL." *NeuroImage* 23 Suppl 1: S208–19. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.

- Spoletini, Ilaria, Andrea Cherubini, Giulia Banfi, Ivo Alex Rubino, Patrice Peran, Carlo Caltagirone, and Gianfranco Spalletta. 2011. "Hippocampi, Thalami, and Accumbens Microstructural Damage in Schizophrenia: A Volumetry, Diffusivity, and Neuropsychological Study." *Schizophrenia Bulletin* 37 (1): 118–30. doi:10.1093/schbul/sbp058.
- Stejskal, E. O. 1965. "Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow." *The Journal of Chemical Physics* 43 (10): 3597. doi:10.1063/1.1696526.
- Strauss, E, EMS Sherman, and O Spreen. 2006. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford: Oxford University Press.
- Syková, E. 2004. "Extrasynaptic Volume Transmission and Diffusion Parameters of the Extracellular Space." *Neuroscience* 129 (4): 861–76. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.06.077.
- Szumowski, Jerzy, Erhan Bas, Kirsten Gaarder, Erwin Schwarz, Deniz Erdogmus, and Susan Hayflick. 2010. "Measurement of Brain Iron Distribution in Hallevorden-Spatz Syndrome." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 31 (2): 482–89. doi:10.1002/jmri.22031.
- Takahashi, Satoshi, Hisashi Yonezawa, Junko Takahashi, Masako Kudo, Takashi Inoue, and Hideo Tohgi. 2002. "Selective Reduction of Diffusion Anisotropy in White Matter of Alzheimer Disease Brains Measured by 3.0 Tesla Magnetic Resonance Imaging." *Neuroscience Letters* 332 (1): 45–48.
- Thinness, Friedrich P. 2010. "Opening Cell Membrane-Standing Type-1 VDAC/porin Channels by Trivalent Aluminium—a Factor in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Alzheimer's Disease?" *Molecular Genetics and Metabolism* 101 (2-3): 299–300. doi:10.1016/j.ymgme.2010.06.004.
- Tournier, J.-Donald, Fernando Calamante, David G. Gadian, and Alan Connelly. 2003. "Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Fibre Tracking Using a Front Evolution Algorithm." *NeuroImage* 20 (1): 276–88.
- Triantafyllou, Christina, Lawrence L. Wald, and Richard D. Hoge. 2011. "Echo-Time and Field Strength Dependence of BOLD Reactivity in Veins and Parenchyma Using Flow-Normalized Hypercapnic Manipulation." *PloS One* 6 (9): e24519. doi:10.1371/journal.pone.0024519.
- Van de Pol, Laura, Hermann-Josef Gertz, Philip Scheltens, and Henrike Wolf. 2011. "Hippocampal Atrophy in Subcortical Vascular Dementia." *Neuro-Degenerative Diseases* 8 (6): 465–69. doi:10.1159/000326695.
- Van Gelderen, Peter, Jacco A. de Zwart, Jongho Lee, Pascal Sati, Daniel S. Reich, and Jeff H. Duyn. 2012. "Nonexponential T2* Decay in White Matter." *Magnetic Resonance in Medicine* 67 (1): 110–17. doi:10.1002/mrm.22990.
- Van Landeghem, G. F., C. Sikström, L. E. Beckman, R. Adolfsson, and L. Beckman. 1998. "Transferrin C2, Metal Binding and Alzheimer's Disease." *Neuroreport* 9 (2): 177–79.
- Van Rensburg, S. J., M. E. Carstens, F. C. Potocnik, A. K. Aucamp, and J. J. Taljaard. 1993. "Increased Frequency of the Transferrin C2 Subtype in Alzheimer's Disease." *Neuroreport* 4 (11): 1269–71.
- Van Rooden, Sanneke, Nhat Trung Doan, Maarten J. Versluis, Jeroen D. C. Goos, Andrew G. Webb, Ania M. Oleksik, Wiesje M. van der Flier, et al. 2015. "7T T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Reveals Cortical Phase Differences between Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 36 (1): 20–26. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.006.
- Van Rooden, Sanneke, Maarten J. Versluis, Michael K. Liem, Julien Milles, Andrea B. Maier, Ania M. Oleksik, Andrew G. Webb, Mark A. van Buchem, and Jeroen van der Grond. 2014. "Cortical Phase Changes in Alzheimer's Disease at 7T MRI: A Novel Imaging Marker." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 10 (1): e19–26. doi:10.1016/j.jalz.2013.02.002.
- Wallis, Lauren I., Martyn N. J. Paley, Jacqueline M. Graham, Richard A. Grunewald, Emma L. Wignall, Harriet M. Joy, and Paul D. Griffiths. 2008. "MRI Assessment of Basal Ganglia Iron Deposition in Parkinson's Disease." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 28 (5): 1061–67. doi:10.1002/jmri.21563.

- Wang, Dan, Yan-Ying Li, Jian-Hua Luo, and Yue-Hua Li. 2014. "Age-Related Iron Deposition in the Basal Ganglia of Controls and Alzheimer Disease Patients Quantified Using Susceptibility Weighted Imaging." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 59 (2): 439–49. doi:10.1016/j.archger.2014.04.002.
- Wang, Lei, Jeffrey S. Swank, Irena E. Glick, Mokhtar H. Gado, Michael I. Miller, John C. Morris, and John G. Csernansky. 2003. "Changes in Hippocampal Volume and Shape across Time Distinguish Dementia of the Alzheimer Type from Healthy Aging." *NeuroImage* 20 (2): 667–82. doi:10.1016/S1053-8119(03)00361-6.
- Wang, Y., S. R. Butros, X. Shuai, Y. Dai, C. Chen, M. Liu, E. M. Haacke, J. Hu, and H. Xu. 2012. "Different Iron-Deposition Patterns of Multiple System Atrophy with Predominant Parkinsonism and Idiopathic Parkinson Diseases Demonstrated by Phase-Corrected Susceptibility-Weighted Imaging." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 33 (2): 266–73. doi:10.3174/ajnr.A2765.
- Wansapura, J. P., S. K. Holland, R. S. Dunn, and W. S. Ball. 1999. "NMR Relaxation Times in the Human Brain at 3.0 Tesla." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 9 (4): 531–38.
- Waragai, Masaaki, Nobuyuki Okamura, Katsutoshi Furukawa, Manabu Tashiro, Shozo Furumoto, Yoshihito Funaki, Motohisa Kato, et al. 2009. "Comparison Study of Amyloid PET and Voxel-Based Morphometry Analysis in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease." *Journal of the Neurological Sciences* 285 (1-2): 100–108. doi:10.1016/j.jns.2009.06.005.
- Ward, Roberta J., Fabio A. Zucca, Jeff H. Duyn, Robert R. Crichton, and Luigi Zecca. 2014. "The Role of Iron in Brain Ageing and Neurodegenerative Disorders." *The Lancet. Neurology* 13 (10): 1045–60. doi:10.1016/S1474-4422(14)70117-6.
- Watt, Andrew D., Victor L. Villemagne, and Kevin J. Barnham. 2013. "Metals, Membranes, and Amyloid-B Oligomers: Key Pieces in the Alzheimer's Disease Puzzle?" *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 33 Suppl 1: S283–93. doi:10.3233/JAD-2012-129017.
- Whittall, K. P., A. L. MacKay, and D. K. Li. 1999. "Are Mono-Exponential Fits to a Few Echoes Sufficient to Determine T2 Relaxation for in Vivo Human Brain?" *Magnetic Resonance in Medicine* 41 (6): 1255–57.
- Whitwell, Jennifer L., Scott A. Przybelski, Stephen D. Weigand, David S. Knopman, Bradley F. Boeve, Ronald C. Petersen, and Clifford R. Jack. 2007. "3D Maps from Multiple MRI Illustrate Changing Atrophy Patterns as Subjects Progress from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease." *Brain: A Journal of Neurology* 130 (Pt 7): 1777–86. doi:10.1093/brain/awm112.
- Whitwell, J. L., K. A. Josephs, M. E. Murray, K. Kantarci, S. A. Przybelski, S. D. Weigand, P. Vemuri, et al. 2008. "MRI Correlates of Neurofibrillary Tangle Pathology at Autopsy: A Voxel-Based Morphometry Study." *Neurology* 71 (10): 743–49. doi:10.1212/01.wnl.0000324924.91351.7d.
- Whitwell, J. L., M. M. Shiung, S. A. Przybelski, S. D. Weigand, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen, and C. R. Jack. 2008. "MRI Patterns of Atrophy Associated with Progression to AD in Amnesic Mild Cognitive Impairment." *Neurology* 70 (7): 512–20. doi:10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2.
- Wiegell, M. R., H. B. Larsson, and V. J. Wedeen. 2000. "Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging." *Radiology* 217 (3): 897–903. doi:10.1148/radiology.217.3.r00nv43897.
- Wiggins, G.C., C. Triantafyllou, A. Potthast, A. Reykowski, M. Nittka, and L.L. Wald. 2006. "32-Channel 3 Tesla Receive-Only Phased-Array Head Coil with Soccer-Ball Element Geometry." *Magnetic Resonance in Medicine* 56 (1): 216–23. doi:10.1002/mrm.20925.
- Williams, R. J. P. 2003. "The Biological Chemistry of the Brain and Its Possible Evolution." *Inorganica Chimica Acta* 356: 27–40.
- Witoszynskij, Stephan, Alexander Rauscher, Jürgen R. Reichenbach, and Markus Barth. 2009. "Phase Unwrapping of MR Images Using Phi UN--a Fast and Robust Region Growing Algorithm." *Medical Image Analysis* 13 (2): 257–68. doi:10.1016/j.media.2008.10.004.

- Woolrich, Mark W, Saad Jbabdi, Brian Patenaude, Michael Chappell, Salima Makni, Timothy Behrens, Christian Beckmann, Mark Jenkinson, and Stephen M Smith. 2009. "Bayesian Analysis of Neuroimaging Data in FSL." *NeuroImage* 45 (1 Suppl): S173–86. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
- Wright, I.C., P.K. McGuire, J.-B. Poline, J.M. Traverso, R.M. Murray, C.D. Frith, R.S.J. Frackowiak, and K.J. Friston. 1995. "A Voxel-Based Method for the Statistical Analysis of Gray and White Matter Density Applied to Schizophrenia." *NeuroImage* 2 (4): 244–52. doi:10.1006/nimg.1995.1032.
- Wright, I. C., S. Rabe-Hesketh, P. W. Woodruff, A. S. David, R. M. Murray, and E. T. Bullmore. 2000. "Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 157 (1): 16–25.
- Xie, S., J. X. Xiao, G. L. Gong, Y. F. Zang, Y. H. Wang, H. K. Wu, and X. X. Jiang. 2006. "Voxel-Based Detection of White Matter Abnormalities in Mild Alzheimer Disease." *Neurology* 66 (12): 1845–49. doi:10.1212/01.wnl.0000219625.77625.aa.
- Yao, Bing, Tie-Qiang Li, Peter van Gelderen, Karin Shmueli, Jacco A de Zwart, and Jeff H Duyn. 2009. "Susceptibility Contrast in High Field MRI of Human Brain as a Function of Tissue Iron Content." *NeuroImage* 44 (4): 1259–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.029.
- Youdim, M. B. 1988. "Iron in the Brain: Implications for Parkinson's and Alzheimer's Diseases." *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York* 55 (1): 97–101.
- Zecca, L., M. Gallorini, V. Schünemann, A. X. Trautwein, M. Gerlach, P. Riederer, P. Vezzoni, and D. Tampellini. 2001. "Iron, Neuromelanin and Ferritin Content in the Substantia Nigra of Normal Subjects at Different Ages: Consequences for Iron Storage and Neurodegenerative Processes." *Journal of Neurochemistry* 76 (6): 1766–73.
- Zecca, Luigi, Moussa B H Youdim, Peter Riederer, James R Connor, and Robert R Crichton. 2004. "Iron, Brain Ageing and Neurodegenerative Disorders." *Nature Reviews. Neuroscience* 5 (11): 863–73. doi:10.1038/nrn1537.
- Zhang, Bing, Jian-ge Zhang, Hui Zhao, Xin Zhang, Ming Li, Lai Qian, Kun Wang, et al. 2011. "Evaluation of Apparent Diffusion Coefficient Mappings in Amnesic Mild Cognitive Impairment Using an Image Analysis Software Brain Search." *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* 52 (10): 1147–54. doi:10.1258/ar.2011.100430.
- Zhang, Jiuquan, Yanling Zhang, Jian Wang, Ping Cai, Chunxia Luo, Zhongming Qian, Yongming Dai, and Hua Feng. 2010. "Characterizing Iron Deposition in Parkinson's Disease Using Susceptibility-Weighted Imaging: An in Vivo MR Study." *Brain Research* 1330 (May): 124–30. doi:10.1016/j.brainres.2010.03.036.
- Zhou, Kun, Maxim Zaitsev, and Shanglian Bao. 2009. "Reliable Two-Dimensional Phase Unwrapping Method Using Region Growing and Local Linear Estimation." *Magnetic Resonance in Medicine* 62 (4): 1085–90. doi:10.1002/mrm.22074.
- Zhu, Wen-Zhen, Wei-de Zhong, Wei Wang, Chuan-Jia Zhan, Cheng-Yuan Wang, Jian-Pin Qi, Jian-Zhi Wang, and Ting Lei. 2009. "Quantitative MR Phase-Corrected Imaging to Investigate Increased Brain Iron Deposition of Patients with Alzheimer Disease." *Radiology* 253 (2): 497–504. doi:10.1148/radiol.2532082324.
- Ziolko, Scott K., Lisa A. Weissfeld, William E. Klunk, Chester A. Mathis, Jessica A. Hoge, Brian J. Lopresti, Steven T. DeKosky, and Julie C. Price. 2006. "Evaluation of Voxel-Based Methods for the Statistical Analysis of PIB PET Amyloid Imaging Studies in Alzheimer's Disease." *NeuroImage* 33 (1): 94–102. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.063.

Annexes

Annexe 1

Article soumis :

Multimodal magnetic resonance
imaging in mild cognitive impairment
due to Alzheimer's disease patients

Multimodal Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's disease patients at prodromal stage

Pierre Eustache_{a,b}, Federico Nemmi_c, Laure Saint-Aubert_d, Jeremie Pariente_{a,b,e},

Patrice Péran_{a,b}

Affiliation:

a: Inserm, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, UMR 825; CHU Purpan – Pavillon Baudot,

Place du Dr Baylac, F-31024, Toulouse, Cedex 3, France

b: Université de Toulouse, UPS, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, UMR 825; CHU

Purpan – Pavillon Baudot, Place du Dr Baylac, F-31024, Toulouse, Cedex 3, France

c: Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, 171 77 Solna, Sweden

d: Translation Alzheimer Neurobiology, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society,

Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

e: Service de neurologie, pôle neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHU

Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse, France

Running title: Multimodal MRI in MCI due to AD patients

Correspondence address

Pierre Eustache, MSc

UMR 825 Inserm/ Université Toulouse III-Paul Sabatier

CHU Purpan-PavillonBaudot

Place du Dr Joseph Baylac

31024 Toulouse CEDEX 3

France

Phone : +330562746193

Mail: pierre.eustache@inserm.fr

ABSTRACT

One objective of modern neuroimaging is to identify markers that can aid in diagnosis, monitor disease progression, and impact long-term drug analysis. In this study, physiopathological modifications in seven subcortical structures of patients with mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease (AD) were characterized by simultaneously measuring quantitative magnetic resonance parameters that are sensitive to complementary tissue characteristics (e.g., volume atrophy, shape changes, microstructural damage, and iron deposition). Fourteen MCI patients and fourteen matched, healthy subjects underwent 3T-magnetic resonance imaging with whole-brain, T1-weighted, T2*-weighted, and diffusion-tensor imaging scans. Volume, shape, mean R2*, mean diffusivity (MD), and mean fractional anisotropy (FA) in the thalamus, hippocampus, putamen, amygdala, caudate nucleus, pallidum, and accumbens were compared between MCI patients and healthy subjects. Comparisons were then performed using voxel-based analyses of R2*, MD, FA maps, and voxel-based morphometry to determine which subregions showed the greatest difference for each parameter. With respect to the micro- and macro-structural patterns of damage, our results suggest that different and distinct physiopathological processes are present in the prodromal phase of AD. MCI patients had significant atrophy and microstructural changes within their hippocampi and amygdalae, which are known to be affected in the prodromal stage of AD. This suggests that the amygdala is affected in the same, direct physiopathological process as the hippocampus. Conversely, atrophy alone was observed within the thalamus and putamen, which are not directly involved in AD pathogenesis. This latter result may reflect another mechanism, whereby atrophy is linked to indirect physiopathological processes.

Keywords: Mild-Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, MRI, iron, multimodal, DTI, shape, volumetry, brain, subcortical structures

INTRODUCTION

In the past few decades, it has been proposed that Alzheimer's disease (AD), the most common neurodegenerative disease, might be reliably diagnosed at earlier stages, i.e., in preclinical phases or at the point of mild cognitive impairment (MCI) [1]. In particular, MCI with a high likelihood of progression to full-blown AD is a subtype of MCI (MCI-due-to-AD), supported by both neuropsychological and neuropathological evidence, and represents the highest risk factor for developing dementia over time [2].

A particularly promising approach in neurodegenerative research is based on the innovative use of acutely sensitive imaging techniques, i.e., magnetic resonance imaging (MRI), which can provide reliable diagnostic markers of early structural modifications. Indeed, atrophy within the hippocampus in MCI patients has been consistently reported as the best structural predictor of conversion to AD [3]. However, hippocampal atrophy is associated with a wide range of other neurological pathologies, thus limiting its specificity for AD [4–6]. While a number of studies have focused their analysis on the hippocampus, we suggest that amygdalar volume may be as useful as hippocampal volume for the diagnosis of early AD and could be, in addition, an independent marker of cognitive decline [7–9].

Recently, it has been showed that, apart from volume and grey-matter density, another useful metric, the shape of the subcortical structure, can be extracted from T1 images. The shape analysis of subcortical nuclei has already been used to successfully discriminate Parkinson's disease patients from healthy controls, and correlated with motor symptoms [10]. The studies conducted

with AD patients, however, have focused mainly on the hippocampus [11,12], and only a few have investigated other subcortical structures [13].

Complementary to volumetric and morphometric indexes, another sensitive MRI biomarker is the microstructural changes measured by diffusion tensor imaging (DTI). DTI has classically been used to evaluate white matter bundles and measures the degree of anisotropy using a fractional anisotropy (FA) index. Another use of DTI parameters is the measurement of mean diffusivity (MD) in grey matter, which is thought to reflect microstructural integrity [14]. In fact, elevated MD and decreased FA are thought to be a reflection of the progressive loss of barriers that restrict the motion of water molecules in tissue compartments—a phenomenon known to be associated with neuronal loss and disruption of myelin sheaths in AD [15]. Previous works have demonstrated the interest of measuring these DTI indexes to describe physiological aging [16], and also to measure pathological changes in Parkinson's disease [17] and MCI [18]. Higher MD in patients with MCI has been found within both the left and right hippocampi [18,19], or only within the left hippocampus when using manual region-of-interest (ROI) computations [20]. This result has also been found when considering MCI subjects versus healthy controls [21], leading to the conclusion that it is important to measure DTI indexes as they can provide additional information about early degeneration in AD. However, there is some conflict with this conclusion, as some studies report no significant difference in MD within the hippocampus when comparing AD patients to healthy controls [22,23]. These discrepancies could be caused by several factors, such as heterogeneity within the patient group, different DTI acquisition schemes (i.e., number of directions, intensity of the b₀ field), or differences in how ROIs are defined (i.e., ROIs within subcortical structures or the entire structure).

Volumetry, shape, and MD are not the only markers available in MRI-based analyses. Several MRI methods have been evaluated for their ability to quantify brain iron deposits in neurodegenerative diseases. Indeed, iron metabolism dysregulation and iron accumulation in the brain are implicated in the pathogenesis of many neurodegenerative diseases, including AD (reviewed by Zecca *et al.* [24]). A recent study conducted on the pulvinar nucleus of AD patients found a significant drop in the T2* signal, which could be associated with iron deposits [25]. In 2009, Zhu and colleagues used phase-corrected MR imaging and found that, relative to controls, AD patients had a significant increase of the iron content in their dentate nucleus, caudate nucleus, putamen, parietal cortex, and bilateral hippocampi [26]. Similarly, a 14-T study conducted on post-mortem hippocampal tissues of AD patients concluded that the variance in the distribution of R2* values in the region of interest within the hippocampus was significantly different between AD patients and controls [27]. One interesting conclusion of this post-mortem study is that the increase of iron deposits seemed to preclude the incidence of significant atrophy.

An approach measuring MR parameters sensitive to complementary tissue characteristics (e.g., volume atrophy and shape, iron deposition, and microstructural damage) in the early stages of AD could have great potential for investigating pathological changes. This approach is feasible, as multimodal MRI was previously used to characterize the physiological aging of deep grey matter nuclei in healthy subjects [16] or to quantify pathological changes in Parkinson's disease patients [17].

In the present study, we simultaneously measured volume, shape, DTI scalars, and T₂* relaxation rates in seven deep, grey matter structures (thalamus, caudate nucleus, putamen,

pallidum, hippocampus, amygdala, and accumbens) in patients with MCI-due-to-AD and healthy controls. These subcortical structures have been selected because they are all known to be affected by at least one of the biomarkers investigated in this study, which are atrophy (for all of the structures) [7,8,3,28,9]; microstructural integrity (for the hippocampus, pallidum, thalamus, and caudate) [19,18,28]; and iron deposits (for the caudate nucleus, putamen, and bilateral hippocampi) [26]. The nucleus accumbens was also investigated because it was recently noted by Liu *et al.* that the volume of this structure was decreased in MCI compared to controls [29]. Furthermore, in 2015, Yi *et al.* demonstrated that the volume loss of the nucleus accumbens was associated with an increased risk of progression from MCI to AD [30].

The aim of this work was to investigate the pattern of macro- and micro-structural pathophysiological changes in a cohort of patients with MCI-due-to-AD. By acquiring parameters pertaining to both micro- and macro-structure, we were also able to study the relationship between these different parameters and how they relate to disease pathophysiology. These findings would be relevant for a better understanding of AD progression in several different structures of the brain.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Study participants included 14 patients older than 65 years of age and in the prodromal stage of AD and 14 matched, healthy controls. All AD patients came from the outpatient memory clinic (Neurology Department, University Hospital, Toulouse, France) and presented with a memory complaint at least six months prior to enrollment (Table 1). All participants gave their written

informed consent. This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-MER 1) and the French Agency for Safety and Security of Medical Devices (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, reference A90605-58).

Pre-inclusion assessment

Magnetic resonance imaging.

A brain MRI was performed on all participants using a Philips 3T (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). A high-resolution anatomical image, using a three-dimensional (3D) T1-weighted sequence (in-plane resolution: 1 x 1 mm; slice thickness: 1 mm; 160 contiguous slices) and a T2-weighted sequence (reconstructed resolution: 0.45 x 0.45 x 3 mm³; 43 slices) were obtained. Three consecutive T2*-weighted, gradient-echo, whole-brain volumes were acquired using a segmented echo-planar imaging sequence [in-plane resolution: 1.8 x 1.8, slice thickness: 1.8 mm, 66 slices, matrix size: 128 x 128 mm, repetition time: (TR) 100 ms] with three different echo times (TE) (12 ms, 30 ms, and 40 ms). Diffusion-weighted volume measurements were acquired using a spin-echo EPI (TE/TR = 55/11,031 ms; bandwidth = 3,026.4 Hz/voxel; matrix = 108 x 106; 56 slices; voxel size: 2.00 x 2.00 x 2.01 mm³) with 32 isotropically distributed orientations for the diffusion-sensitizing gradients at a b-value of 1,000 s/mm² and a b = 0 images.

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) scan.

Scans were performed on a Biograph 6 TruePoint Hirez (Siemens Medical Solutions, Munich, Germany) hybrid PET/computed tomography (CT) scanner (3D-detection mode, producing images with 1 x 1 x 1.5 mm voxels and a spatial resolution of approximately 5-mm full width at half

maximum at the field of view centered). Cerebral emission scans began an average of 20 min after the injection of 1.85 MBq/kg weight of FDG and lasted for 10 min. Both CT and PET scans were acquired. PET data were corrected for partial volume effects. Two independent nuclear medicine physicians with extensive experience in reading FDG-PET scans, and blind to clinical information, examined all FDG-PET scans at inclusion. A three-point scale was used for rating FDG-PET profiles (0 = normal, 1 = temporo-parietal hypometabolism suggestive of AD, 2 = other). Inter-rater agreement was estimated by calculating κ and its 95% CI.

Cerebrospinal fluid (CSF) biomarker sampling.

CSF samples were obtained by a lumbar puncture in the patient group. The samples were centrifuged for 10 min at 1,500 rpm at 4 °C to remove cells, aliquoted to 0.4-mL samples in polypropylene tubes, and stored at -80 °C until analysis. CSF biomarker levels of total tau (T-Tau), phosphor-tau (P-Tau), A β 42, and A β 40 were measured using a sandwich ELISA method (Innogenetics, Gent, Belgium) according to the manufacturer's instructions. We also calculated ratios derived from single biomarkers, including the Innostest Amyloid Tau Index (IATI), combining A β 42 and T-Tau concentrations as follows: $IATI = A\beta 42 / [240 + (1.18 \times T-Tau)]$, and the A β 42 / A β 40 ratio.

Inclusion and exclusion criteria

Following pre-inclusion assessment, patients were enrolled in the present study if they met the following criteria for MCI-due-to-AD [2]: CDR = 0.5; the sum of the three free recalls $\leq 17/48$, and/or the sum of the three free and cued recalls $\leq 40/48$ on the FCSRT [31], and one or more of the following features: medial temporal lobe atrophy in at least one hemisphere (Scheltens score for > 1

for at least one visual rater); temporo-parietal hypometabolism pattern on cerebral FDG-PET scan (score = 1 for at least one visual rater); and/or, when P-Tau \geq 60 pg/mL or IATI $>$ 0.8, the A β 42 / A β 40 ratio was calculated and a score $<$ 0.045 was considered to be compatible with AD diagnosis. Patients with significant white matter T2 hyperintensities (F&S score $>$ 2 for at least one visual rater) were excluded.

Cognitively normal subjects were included if they had no memory complaint, no neurological or psychiatric disease history, and no first-degree relatives with AD. They were excluded if they showed significant white matter hyperintensities on their T2-weighted MR images (F&S score $>$ 2 for at least one visual rater) or any cognitive impairment on the pre- or post-inclusion neuropsychological assessment (test scores below -2 standard deviations according to the norms). Control patients underwent the same neuropsychological assessment and the same imaging examination (i.e., MRI, PET) as MCI patients. Any neurological or psychiatric disease history was grounds for exclusion. For more details, see [32].

Neuropsychological tests

Once screened and consented, patients underwent several neuropsychological tests, including the Mini-Mental State Examination (MMSE) to assess global cognitive state, the 4-Instrumental Activities of Daily Living test to assess daily-life autonomy, and the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) to assess visual memory [33].

Imaging and analysis

Seven bilateral structures were automatically segmented from T1 images using FIRST [34,35] (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool) 5.0 (FSLv5), which included the thalamus, caudate nucleus, putamen, pallidum, hippocampus, amygdala, and accumbens.

Data were analyzed using the FMRIB Software Library (FSL [36–38]) 3.1.8 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) and locally written MATLAB (version 7.10.0, The Mathworks Inc.) scripts. To minimize the effects of head movements during acquisition, the four T2*-weighted images were corrected by applying a full affine (mutual information cost function) alignment of each image to a mean image that corresponded to the average of the four T2*-weighted images. From these images and for each subject, we performed a voxel-by-voxel, non-linear, least-squares fitting of the data acquired at the four TEs to obtain a mono-exponential signal decay curve [i.e., $S(t) = S_0 e^{-t/T_2^*}$, where t = echo time, S = measured data, S_0 = multiplicative constant, and T_2^* = effective transverse relaxation time]. The T_2^* (and $R_2^* = 1/T_2^*$) values were thus calculated for each voxel. The mean image was finally registered on the brain-extracted [39] T1-weighted volume using a full-affine transformation (normalized mutual information cost function). From the diffusion-weighted volumes, fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) (FMRIB's Diffusion Toolbox –FSLv5) were calculated. The mean b0 image was registered on the brain-extracted T1-weighted volume using a full-affine transformation (normalized mutual information cost function), and the transformation matrix was then applied to the maps of MD and FA. Thus, T1-weighted, R_2^* , MD, and FA maps were within the individual spatial space.

Region-based analysis.

For the region of interest (ROI) analysis, four MRI-derived parameters were calculated for each segmented structure: normalized volume (i.e., the absolute volume of each structure multiplied by the scaling between the individual brain and the standard space calculated by SIENAX [39], part of FSL [38]), and the averages of MD, FA, and R2*. The parameters and the methods for their extraction were calculated in accordance to previous work [17].

Shape analysis.

Using a deformable mesh model, FIRST creates a surface composed by a set of triangles for each subcortical structure. This network is composed of a set of triangles, and the apex of each adjoining triangle is called a vertex. For each structure, the number of vertices is fixed across subjects, allowing vertices comparisons between groups and subjects. The investigation of differences in the spatial location of each vertex in two groups or the correlation between vertex position and another variable are examples of the types of shape analyses that can be performed using FIRST [34,35]. Although the vertices retain correspondence, the surfaces reside in native image spaces and thus have an arbitrary orientation/position. Therefore, the surfaces have to be aligned to a common space prior to any analysis. The mean surface from the FIRST model [in MNI (Montreal Neurological Institute) 152 space] is used as the target to which the surfaces from individual subjects are then aligned. Pose (rotation and translation) is removed to minimize the sum-of-squares differences between the corresponding vertices of a subject's surface and the mean surface.

Voxel-based analysis of mean diffusivity, fractional anisotropy, and R2*.

For voxel-based analysis, in order to take into account the inter-subject differences in brain global volume, the T1-weighted images of each subject were registered on the MNI template using a

non-linear registration (sum-of-squared differences cost function). This spatial transformation was applied to each map previously registered in the native space of the subject (R2*, FA, and MD) for each subject.

Voxel-based morphometry (VBM).

VBM was performed using the implemented FSL tool, FSL-VBM v1.1 [40] and an optimized VBM protocol [41]. Briefly, all the T1 images were first brain extracted and then segmented into images of grey matter (GM), white matter (WM), and CSF. GM images were then non-linearly registered [42] to the grey matter ICBM-152 template, concatenated, and averaged. The resulting image was then flipped along the x-axis and both images were averaged again to create the first GM template. Then, GM images of all participants were non-linearly registered to this study-specific template and, using the same final steps, a second “non-linear” GM template was generated. This “non-linear” template was then finally used to register all the GM images and the registered images of all subjects were multiplied by the Jacobian of the warp field, in order to introduce a compensation (or “modulation”) to correct for local expansion or contraction. The corrected, registered images were then concatenated and smoothed by a Gaussian kernel ($\sigma = 4$ mm).

Statistical analysis

Shape analysis.

After pose removal using 6DOF registration, group comparisons of vertices were carried out using F-statistics [35]. The significance of these tests was calculated using a MonteCarlo simulation combined with a threshold-free cluster enhancement technique, as implemented in the FSL Randomise script

[43,44]. T-values obtained in the non-permuted data were compared against a null distribution calculated using 5,000 random permutations of the data. For the groups comparison, the images were thresholded at $P < .05$ and corrected for multiple comparisons. Results are presented as the percentage of significant surface and were considered relevant when the surface changes represented more than 5% of the total surface of the structure.

Region-based analysis.

For region-based analysis, the normalized volumes and averages of MD, FA, and $R2^*$ of the segmented areas were calculated. First, they were compared with a repeated measures analysis of variance (ANOVA) using a 4-factor design, anatomical region, lateralization, modality (volume, MD, FA, $R2^*$) and diagnostic as categorical predictor. Then for each modality, a repeated measures ANOVA was conducted using a 3-factor design, which included two between-structures factors [i.e., anatomical region and lateralization (left and right hemisphere)] and one between-subject factor (diagnostic). For the significant interactions in the second repeated measures ANOVA, a between-groups t-test was conducted.

To assess the relationship between the atrophy of subcortical areas and their modifications in microstructural integrity or in iron deposition, a Spearman's rank order correlation was performed within the patient group and between the average of each quantitative parameters (MD, FA, and $R2^*$) and the volume for each region of interest.

To investigate changes between quantitative parameters (volume, MD, and $R2^*$) and cognitive measures, Spearman's rank order correlations were performed within the patient group, between the mean left and right measurements for each of these parameters and the sum of the

three free recalls, sum of the three free and cued recalls on the FCSRT, and scores obtained at the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF). Only correlations which stayed significant after removing extreme values were kept.

Finally, logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curves were carried out using MR parameters and structures that were significant according to the region-of-interest analysis. All combinations among these pairs were tested to determine the combinations with the best discriminating power. A repeated 10-fold cross-validation was performed to calculate the area under the ROC curve for each combination. Combinations with areas under the curve > 95% are reported.

Voxel-based analysis.

Inter-group comparisons were performed on R2* and MD maps for each voxel, with and without masking for structures that showed significant differences in the volumetric analysis, using non-parametric t-tests (permutation tests; 5,000 repetitions) and with a significance threshold of $P < .05$ (Threshold-Free Cluster Enhancement corrected) with mask and $P < 0.001$ throughout. For the whole-brain analyses, maps were smoothed using a Gaussian kernel ($\sigma = 2$ mm).

Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curves were carried out using clusters of voxels that were significant according to the voxel-based analysis. All combinations among these pairs were tested to determine the combinations with the best discriminating power. A repeated 10-fold cross-validation was performed to calculate the area-under-the-ROC curve for each combination. Combinations with areas under the curve > 95% are reported.

Voxel-based morphometry.

Grey-matter density inter-group comparisons were performed using non-parametric t-tests (permutation tests, 5,000 repetitions) and were considered significant for $P < 0.05$ (Threshold-Free Cluster Enhancement and multiple-comparisons corrected).

RESULTS

The first repeated measures ANOVA using a 4-factor design [anatomical region, lateralization, modality (volume, MD, FA, $R2^*$), and diagnostic as a categorical predictor] revealed a significant main effect of modality x diagnosis [$F(3,78) = 16.68$; $P < 0.001$], structure x diagnosis [$F(6,156) = 3.55$; $P < 0.001$], and modality x structure x diagnosis [$F(18,468) = 3.54$; $P < 0.001$]. There was no effect of modality alone. A *post hoc* Scheffé test of structure x diagnosis revealed a significant difference in the hippocampus between control subjects and MCI patients ($P < 0.05$). A second *post hoc* Scheffé test of modality x structure x diagnosis revealed a significant difference between MCI-due-to-AD and controls in the hippocampal volume ($P < 0.001$).

Region-based analysis: Volumetry

The repeated measures ANOVA analyses showed a significant main effect of diagnosis [$F(1,26) = 16.694$; $P < 0.001$], and a significant main effect of structure x diagnosis [$F(6,156) = 3.540$; $P < 0.003$]. T-tests showed a statistically significant reduced volume in patients, compared to controls, for the following structures: the thalamus bilaterally (right: $P < 0.08$; left: $P < 0.05$), the putamen bilaterally (right: $P < 0.025$; left: $P < 0.009$), the hippocampus bilaterally (right: $P < 0.005$; left: $P < 0.0001$), the right amygdala ($P < 0.007$), and the left accumbens ($P < 0.03$) (Table 2).

Shape analysis

After correcting for multiple comparisons, inferior and superior views revealed bilateral localized and symmetrical shape differences throughout the hippocampus. The thalamus and putamen also had some shape differences, but the changes were not as symmetric as they were for the hippocampus (Figure 1). Indeed, the surface of the right thalamus showed more local changes (23%) than the left thalamus (7.3%). Inversely, the putamen of the left hemisphere showed greater shape modifications (14%) than the right hemisphere (3%). The surface changes within the right amygdala (1.8%) were under the significance threshold, which was defined as a change greater than or equal to 5%. These results are summarized in Table 3.

Region-based analysis of microstructural parameters: mean diffusivity, fractional anisotropy, and

R2*

Mean diffusivity.

The repeated measures ANOVA conducted on the seven brain structures showed a main effect for diagnosis [$F(1,26) = 9.13$; $P < 0.006$] and an interaction of structure x diagnosis [$F(6,156) = 3.12$; $P < 0.006$]. T-tests showed significantly higher MD values in the right ($P < 0.05$) and left ($P < 0.01$) hippocampi and in the right amygdala ($P < 0.05$) in MCI-due-to-AD patients compared to healthy controls (Table 4).

Fractional anisotropy.

No significant differences in fractional anisotropy were found in the regions included in this study.

R2*.

No significant differences in relaxometry R2* were found in the regions included in this study.

Correlations and predictive analysis.

There were no significant correlations between quantitative parameters (MD, FA, and R2*) and the volume for the regions included in this study. Correlation analysis between cognitive scores and MRI parameters revealed a statistically significant correlation (after Bonferroni correction) between the R2* in the amygdala and the ROCF ($r = -0.68$; $P < 0.0125$). Trends towards significance ($P < 0.05$) were also found for R2* in the hippocampus and the ROCF ($r = -0.54$), and for the MD in the hippocampus and the ROCF ($r = -0.56$). No correlation was found between R2* and MD.

Logistic regression analysis showed that the hippocampal volume alone was not sufficient to discriminate at a rate greater than 95% between MCI-due-to-AD and controls (92% with volume of the left hippocampus). Of note, the 95% threshold was reached with the combination of two markers, volume of the right thalamus and volume of the left hippocampus. Using the MD or volume in the right amygdala, an area-under-the-curve (AUC) of 98% was reached when this value is combined to the left putaminal and hippocampal volumes. Finally, when combining either the MD of the left hippocampus, the right amygdala, or the left amygdala with the volume of the right thalamus and volume of the left hippocampus, we obtained an AUC of 96%.

Voxel-based analyses

Mean diffusivity.

After masking the four structures selected previously according to volumetric analysis (thalamus, hippocampus, putamen, and amygdala), permutation tests showed higher MD values in MCI-due-to-AD patients compared to controls within the bilateral hippocampus structures (right: 167 voxels; left: 104 voxels; $P < 0.05$) after threshold-free, cluster-enhancement correction (Figure 2 and Table 4).

Whole-brain results were quite consistent with the results obtained using the four-structure mask, showing mainly higher MD values in MCI-due-to-AD patients compared to healthy controls, in both hippocampi and in the right amygdala after threshold-free, cluster-enhancement correction ($P < 0.001$) (Table 5).

R2*.

After masking the four structures selected previously according the volumetric analysis (thalamus, hippocampus, putamen, and amygdala) and after threshold-free, cluster-enhancement correction, permutation tests did not show any significant differences between MCI-due-to-AD patients compared to controls, with respect to R2*. Even without masking and after threshold-free cluster-enhancement correction ($P < 0.05$), this result was consistent and no clusters were significant.

Voxel-based morphometry

Using non-parametric t-tests, the inter-group comparison grouped two clusters symmetrically, the hippocampus and amygdala in each hemisphere, after correcting for multiple comparisons ($P < 0.05$). This analysis revealed the presence of significant grey matter atrophy mainly in these two structures in MCI-due-to-AD patients compared to healthy subjects (Figure 3).

Predictive analysis

Logistic regression analysis (based on the cluster of voxels that was significant according to the voxel-based analysis) confirmed that the left VBM cluster (left hippocampus plus left amygdala) alone does not strongly discriminate (AUC of 92%) between MCI-due-to-AD patients and controls, using our threshold of >95% discrimination. However, when considering only a single marker, this marker was the most powerful one. With two markers [the mean diffusivity of the right amygdala without mask and the left cluster obtained using the VBM (left hippocampus plus left amygdala)], a high degree of discrimination (AUC of 94%) was reached. Conversely, an AUC of 93% was achieved using the MD of the left hippocampus (masked) and the left cluster of the VBM. Finally, combining either the MD of the right amygdala (masked) with left VBM cluster, the MD of the right amygdala (not masked) with the right VBM cluster (right hippocampus plus right amygdala), or both of the VBM clusters, we obtained an AUC of 92%.

DISCUSSION

In this study, we used a combination of MRI parameters sensitive to pathological changes [atrophy, local volume (i.e., shape changes), microstructural damages, and iron accumulation] to explore the hippocampus and other subcortical structures in order to obtain complementary information about shape modifications in MCI-due-to-AD patients. Our study enabled us to follow the premises of the disease through different subcortical structures of interest, including the hippocampus, amygdala, thalamus, and putamen. We found several concomitant patterns of changes in different MRI-related parameters that may be related to AD pathogenesis. Our results suggest that

distinct physiopathological processes are evident even in the prodromal phase of AD. These patterns are described throughout the discussion.

A notable conclusion from this work was a characterization of the profile of changes in the concomitant modifications of volume and MD. Our volumetry results confirmed the presence of significant hippocampal atrophy in MCI-due-to-AD patients, compared with controls [7,8]. The volumetry analysis also revealed a significant loss of volume in the right amygdala of MCI-due-to-AD subjects, compared to controls. This observation is in accordance with previous studies conducted on AD patients, showing a volume reduction of the amygdala using different techniques like voxel-based morphometry [45], or a manual segmentation of regions of interest [46]. The shape analysis confirmed the presence of local atrophy within the hippocampus and revealed surface changes that were almost symmetrical. More interestingly, the shape analysis revealed that this atrophy was not global, but specific to certain aspects of the hippocampal structure. Although patients were at an early stage of the disease, these shape modifications were consistent with results obtained by several groups demonstrating atrophy in the dorsolateral part of the hippocampal head (CA1), and in the presubiculum area in AD patients [47–50]. For the amygdala, the shape analysis showed a significant local atrophy, but the extent of this atrophy was under our threshold of 5% of the total surface and this result has rarely been observed in prodromal AD patients versus controls [28]. However, some studies investigating the shape of the amygdala conducted at more advanced stages of the disease have identified a local atrophy in the basomedial and basolateral areas of this structure [51–53]. It should be noted, however, that the limited extent of the atrophy observed with a shape analysis has to be considered carefully, as the amygdala is a small structure that could reach the limit-of-

detection of the mesh method with a defined number of vertices. Our study supports these former results by demonstrating a strong reduction of the grey-matter density within the entire, bilateral hippocampus and amygdala using a voxel-based morphometry analysis. In addition to the former parameters related to atrophy, we observed an increase of MD in the hippocampus and the amygdala, suggesting a loss of microstructural integrity within these structures in MCI-due-to-AD patients. Although this observation of an elevated MD within the hippocampus is not consistently reported in the literature [18,20], some authors have shown that an increase of MD within this particular structure can be a better predictor of MCI converters than hippocampal atrophy [54]. Regarding the amygdala, an increase in MD is a widely known result in AD patients [19,22,55], but has not yet been observed in MCI subjects. The results from our region-based analysis are quite consistent with these studies and are confirmed by a whole-brain, voxel-based analysis, which further confirmed that the increase of MD (and, thus, the presence of microstructural changes) occurs deep within those structures, far from the border and not on the surface of the structure. This led us to conclude that the microstructural changes observed were not a reflection of the macrostructural changes that could induce a methodological bias (i.e., partial-volume effect). The lack of correlation between the MD value and volumes in those regions supports the lack of a relationship between markers. In addition, if the increase of MD was due to partial volume, we would have also found a decrease of FA. On the contrary, our findings showed a specific increase of MD without a concomitant decrease in FA. Previous studies comparing patients in the early stages of AD to non-diseased controls showed hippocampus atrophy without MD changes, and MD changes in the amygdala without atrophy [18], while our results found both atrophy and MD changes. These

discrepancies could be explained by different inclusion criteria, particularly with respect to the definition of “early” AD. It was also interesting to note that the FA did not reveal any significant variations in the hippocampus and the amygdala. This result was expected, as FA is a marker of fiber orientation and is typically used to assess white-matter integrity. It, according to literature, has never revealed any significant differences in those two structures between prodromal AD patients and healthy subjects, but changes were observed in full-blown AD patients [56].

In terms of the linkage between structural changes and memory scores, correlation analyses showed a negative significant correlation between ROCF score and $R2^*$ in the amygdala. This result is interesting as the amygdala is involved in the memory process. A trend to a negative significant correlation of ROCF scores with both hippocampal MD and $R2^*$ values was also observed. As elevation of mean diffusivity and $R2^*$ are a reflection of the structural degeneration, it was expected that they would be linked to memory scores. This correlation concerning the MD is interesting because it is complementary to the difference that we found at the group level. However, the correlation with $R2^*$ is more difficult to explain, as we did not find any significant group differences regarding this parameter and only found significant correlations with the ROCF test. The absence of correlation with other memory tests could be explained by looking at our population and the fact that our patients were at a prodromal stage of AD, so memory impairments may not have been remarkable.

When looking at iron deposits, we did not find any significant changes in the region-based analysis when considering both the hippocampus and the amygdala. This result was confirmed by our voxel-based analysis, which did not reveal hippocampal or amygdalar sub-parts sensitive to iron

deposits. Regarding the hippocampus, this result contrasts with previous studies, which found the presence of iron deposits in the hippocampus of AD patients using histopathological-based methods [27] or *in vivo* approaches [57]. This discrepancy could be due to the strength of the magnetic field used in our study, since a higher field is known to increase the sensitivity to iron species [58,59]. Alternatively, our results could also be due to our patients having only an early stage of the disease or a smaller sample size. Larger studies focused on improving the sensitivity of this approach will be necessary to conclude if the 3T magnet has the ability to detect iron deposits in the hippocampus of MCI-due-to-AD patients. The lack of iron changes in the amygdala in MCI-due-to-AD seems to be in accordance with a previous post-mortem study [60]. However, as the current MRI approach was not able to detect iron deposits in the hippocampus such as was previously reported [57], we cannot conclusively state that there were no iron deposits in the amygdala. While this is true, we would like to point out that there has not been any previous literature documenting an increase of iron in the amygdala of prodromal AD patients.

As the hippocampus is known to be one of the first structures affected by the AD [61], it was interesting that we found the presence of hippocampal atrophy *in vivo*, along with loss of microstructural integrity (revealed by an elevation of MD) even at a prodromal stage of AD. The amygdala is also known to be affected in the first stages of the AD [61,62] and, while still a matter of debate, post-mortem studies have identified significant atrophy within this structure [63]. Furthermore, it has been demonstrated that the amygdala is affected both by neurofibrillary tangles and plaques in post-mortem patients who were in the first stages of AD. The modifications are generally described as similar to those affecting the hippocampus [64–66]. So, in the same way as the

hippocampus, the amygdala seems to be affected by direct physiopathological processes in AD. Our results have revealed the same pattern of atrophy within the hippocampus and the amygdala, along with, for both of these structures, a loss of microstructural integrity. Thus, these results are in agreement with the former prevailing theories of AD etiology.

Contrary to previous results demonstrating that the profile of subcortical changes resulted from a concomitant modification of both volume and MD, the results discussed below concern only a modification of volume. Indeed, looking at volume, we found the presence of significant atrophy bilaterally throughout the thalamus in MCI-due-to-AD patients compared with controls. This finding has rarely been studied in MCI subjects, as most of these studies focus solely on the hippocampus [13,67]. Even more rarely, this observation was found in prodromal patients versus control [28]. Different techniques have been used more frequently, however, to document atrophy in later-stage AD patients versus controls, such as voxel-based morphometry [45] or a manual segmentation of regions of interest [46]. These results are consistent with the supposed role of thalamic atrophy in memory deficits inherent in AD [68]. The volumetric region-based analysis also revealed a significant bilateral atrophy of the putamen in MCI-due-to-AD patients. However, the left putamen had a greater volume loss than the right. This result has been widely described by other studies of AD patients, but rarely for patients in the prodromal stage [28]. Our shape analysis also revealed a bilateral local volume modification that was almost symmetrical on the dorsal part of the thalami and strongly asymmetrical on the ventral part. Of note, the ventral part of the right thalamus was the region with the most surface changes. The shape analysis also demonstrated extended-shape changes on the left putamen. The former result of local atrophy of the ventrolateral part of the

thalamus has already been observed in a study of shape modifications induced by AD at a mild cognitive impairment stage and also at a later stage of the disease [13]. Atrophy in the aforementioned nuclei is supported by two independent (although derived from the same images) analyses: (1) the shape analysis, which represented a local deformation of the analyzed structure; and (2) the volumetric analysis by region of interest, which reflected more a global atrophy of the structures.

Contrary to the results obtained with the volumetric analysis, the VBM analysis did not detect any reduction of grey-matter density within the thalami or the putamen of MCI-due-to-AD patients compared to controls. But, while known to be efficient for the cortex, this VBM technique is less sensitive for sub-cortical structures [10]. Noting strong bilateral modifications in both volume and shape of the thalamus and of the left putamen, one could assume that these changes may be linked to microstructural changes; however, we did not find a significant increase of MD, FA, or R2* within those structures, even at the sites of atrophy. The result of an elevation of MD within the thalamus has already been reported by Cherubini *et al.* in 2010, but only for AD patients against controls. On the other hand, the absence of an increase in putaminal MD is in agreement with a previous DTI study [28]. Furthermore, while FA was previously found to be reduced within the thalamus in the literature [69,70], we did not report any change in FA in any of the structures investigated. This latter result is supported by our voxel-based analysis, which was conducted on the entire brain without any *a priori* consideration. This discrepancy could be explained by the use of a different acquisition scheme for the DTI parameters (directions and number of directions) or by the fact that we were studying AD patients in the very early stages of their disease. The absence of a difference in R2*,

while expected given the fact that no previous MRI study has revealed increased iron deposits within the thalamus or the putamen, should be taken carefully since the sensitivity to iron could be enhanced with an increased field [58,59]. Further, the presence of atrophy without microstructural changes might be explained by the fact both of these structures are part of the structures that are affected last by AD. It seems that thalamic and left putaminal atrophy in the presence of conserved microstructural integrity is a reliable feature of early-stage AD.

In the present work, we also conducted a discriminant analysis between MCI-due-to-AD patients and controls based on MRI markers. While atrophy within the hippocampus in MCI patients has been consistently reported as the best structural predictor of conversion to AD [3], the results obtained with logistic regression analysis showed that, taken alone, the hippocampal volume was not sufficient to discriminate healthy subjects from MCI-due-to-AD patients (92% AUC). From the region-based analysis, combining left hippocampal and right thalamic volume, a threshold of 95% AUC was reached. However, contrary to what we expected, the amygdalar volume or MD alone did not prove to be a better predictor than the hippocampal volume. But, when combining either MD or the volume of the right amygdala with two other markers, such as the volume of the left hippocampus and putamen, a discrimination rate of 98% was reached. From the voxel-based analysis, the best threshold of discrimination (94%) was achieved by combining two markers, the MD of the right amygdala without mask and the left cluster obtained with VBM (left hippocampus plus left amygdala).

Taken together, our study highlights the different micro- and macro-structural patterns of damage that are present in the prodromal phase of AD and suggest that different and possible

distinct physiopathological processes are taking place. Indeed, it is well known that the hippocampus is one of the first and most significantly affected structures in AD [61], and our study recapitulates this by finding atrophy and modifications of hippocampal microstructural integrity, even in patients with the earliest phases of AD. The amygdala is also affected in the first stage of AD [61,62]. Even though this is still a matter of debate, post-mortem studies have described significant atrophy within the amygdala [63], which was linked to substantial neuronal loss in AD patients [71]. It has been further shown that the amygdala is affected by both plaques and neurofibrillary tangle pathology in patients who died with mild stages of AD. These changes are noted to be generally similar to the changes that occur within the hippocampus [64–66]. So, similar to the hippocampus, the amygdala could be affected by direct physiopathological processes in AD. Our results support this hypothesis, as we observe the same pattern of atrophy with a concomitant modification of microstructure in both structures. Conversely, the thalamus and the putamen are not directly involved in AD pathogenesis. Our results showed atrophy without microstructural modifications. These findings could reflect another pattern of changes affecting these structures, such as through an indirect physiopathological pathway. A possible hypothesis related to such an indirect mechanism might be that the thalamus could be linked to the deafferentation between the hippocampus and thalamus, which are part of the same circuit (Papez circuit [72]). The cause for the observation of putaminal indirect damage remains unclear. Nevertheless, the interpretation about the hypothesis of an indirect mechanism remains to be further investigated.

Finally, these results highlight the importance of measuring volumetry along with microstructural indices when investigating the structural changes related to AD. The main limitation

of this work is the small cohort, which led to the study having limited statistical power. Hence, these results should be confirmed on larger cohort of highly selected MCI-due-to-AD patients. Furthermore, prospective longitudinal studies following large cohorts of patients with MCI-due-to-AD through their conversion to AD will be crucial to confirm the existence of these two physiopathological processes (direct and indirect), and to accurately document the brain modifications that occur as a result of the progression of the disease.

References

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* **56**, 303–308.
- [2] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 270–279.
- [3] Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM (2006) Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch. Neurol.* **63**, 693–699.
- [4] Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **157**, 16–25.
- [5] Scher AI, Xu Y, Korf ESC, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, White LR, Thompson PM, Toga AW, Valentino DJ, Launer LJ (2011) Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 373–376.
- [6] van de Pol L, Gertz H-J, Scheltens P, Wolf H (2011) Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener. Dis.* **8**, 465–469.
- [7] Chételat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron J-C (2002) Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* **13**, 1939–1943.
- [8] Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, Scanlon JM, Whyte EM, Dekosky ST, Becker JT (2005) Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* **62**, 1393–1397.
- [9] Klein-Koerkamp Y, Heckemann RA, Ramdeen KT, Moreaud O, Keignart S, Krainik A, Hammers A, Baciú M, Hot P, For The Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (2014) Amygdalar atrophy in early Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* **11**, 239–252.
- [10] Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Péran P (2014) Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiol. Aging.*
- [11] Luca F, B FG, Michela P, H.C RJ, Rossana G, Julien M (2009) Morphological Hippocampal Markers for Automated Detection of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Converters in Magnetic Resonance Images. *J. Alzheimers Dis.* 643–659.
- [12] Shen K, Fripp J, Mériaudeau F, Chételat G, Salvado O, Bourgeat P, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012) Detecting global and local hippocampal shape changes in Alzheimer's disease using statistical shape models. *NeuroImage* **59**, 2155–2166.
- [13] Qiu A, Fennema-Notestine C, Dale AM, Miller MI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009) Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage* **45**, 656–661.
- [14] Syková E (2004) Extrasynaptic volume transmission and diffusion parameters of the extracellular space. *Neuroscience* **129**, 861–876.
- [15] Kantarci K, Avula R, Senjem ML, Samikoglu AR, Zhang B, Weigand SD, Przybelski SA, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS, Ferman TJ, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR (2010) Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology* **74**, 1814–1821.
- [16] Cherubini A, Péran P, Caltagirone C, Sabatini U, Spalletta G (2009) Aging of subcortical nuclei: microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. *NeuroImage* **48**, 29–36.
- [17] Péran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, Celsis P, Rascol O, Démonet J-F, Stefani A, Pierantozzi M, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G, Sabatini U (2010)

- Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain J. Neurol.* **133**, 3423–3433.
- [18] Cherubini A, Péran P, Spoletini I, Di Paola M, Di Iulio F, Hagberg GE, Sancesario G, Gianni W, Bossù P, Caltagirone C, Sabatini U, Spalletta G (2010) Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis. JAD* **19**, 1273–1282.
- [19] Kantarci K, Jack CRJ, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC (2001) Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology* **219**, 101–107.
- [20] Fellgiebel A, Wille P, Müller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, Schmidt LG, Stoeter P (2004) Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **18**, 101–108.
- [21] Scola E, Bozzali M, Agosta F, Magnani G, Franceschi M, Sormani MP, Cercignani M, Pagani E, Falautano M, Filippi M, Falini A (2010) A diffusion tensor MRI study of patients with MCI and AD with a 2-year clinical follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 798–805.
- [22] Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K (1998) Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* **156**, 195–200.
- [23] Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, Raoux N, Rodrigo S, Dalla Barba G, Meder J-F (2006) Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* **146**, 243–249.
- [24] Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, Connor JR, Crichton RR (2004) Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 863–873.
- [25] Moon W-J, Kim H-J, Roh HG, Choi JW, Han S-H (2012) Fluid-attenuated inversion recovery hypointensity of the pulvinar nucleus of patients with Alzheimer disease: its possible association with iron accumulation as evidenced by the t2(*) map. *Korean J. Radiol. Off. J. Korean Radiol. Soc.* **13**, 674–683.
- [26] Zhu W-Z, Zhong W, Wang W, Zhan C-J, Wang C-Y, Qi J-P, Wang J-Z, Lei T (2009) Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology* **253**, 497–504.
- [27] Antharam V, Collingwood JF, Bullivant J-P, Davidson MR, Chandra S, Mikhaylova A, Finnegan ME, Batich C, Forder JR, Dobson J (2012) High field magnetic resonance microscopy of the human hippocampus in Alzheimer's disease: quantitative imaging and correlation with iron. *NeuroImage* **59**, 1249–1260.
- [28] Li Y, He H, Dong H, Feng X, Xie G, Zhang L (2013) Discriminative analysis of early-stage Alzheimer's disease and normal aging with automatic segmentation technique in subcortical gray matter structures: a multicenter in vivo MRI volumetric and DTI study. *Acta Radiol. Stockh. Swed. 1987* **54**, 1191–1200.
- [29] Liu Y, Pajananen T, Zhang Y, Westman E, Wahlund L-O, Simmons A, Tunnard C, Sobow T, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Muehlboeck S, Evans A, Spenger C, Lovestone S, Soininen H, AddNeuroMed Consortium (2010) Analysis of regional MRI volumes and thicknesses as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **31**, 1375–1385.
- [30] Yi H-A, Möller C, Dieleman N, Bouwman FH, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM, Vrenken H (2015) Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*
- [31] Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* **69**, 1859–1867.
- [32] Saint-Aubert L, Barbeau EJ, Péran P, Nemmi F, Vervueren C, Mirabel H, Payoux P, Hitzel A, Bonneville F, Gramada R, Tafani M, Vincent C, Puel M, Dechaumont S, Chollet F, Pariente J (2013) Cortical florbetapir-PET amyloid load in prodromal Alzheimer's disease patients. *EJNMMI Res.* **3**, 43.

- [33] Strauss E, Sherman E, Spreen O (2006) *A Compendium of Neuropsychological Tests*, Oxford University Press, Oxford.
- [34] Patenaude B (2007) Bayesian Statistical Models of Shape and Appearance for Subcortical Brain Segmentation.
- [35] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M (2011) A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* **56**, 907–922.
- [36] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM (2012) FSL. *NeuroImage* **62**, 782–790.
- [37] Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM (2009) Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* **45**, S173–186.
- [38] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* **23 Suppl 1**, S208–219.
- [39] Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* **17**, 143–155.
- [40] Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, James S, Voets N, Watkins K, Matthews PM, James A (2007) Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain J. Neurol.* **130**, 2375–2386.
- [41] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* **14**, 21–36.
- [42] Anderson M, Jenkinson M, Smith S (2007) Non-linear registration, aka Spatial normalisation.
- [43] Nichols TE, Holmes AP (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum. Brain Mapp.* **15**, 1–25.
- [44] Hayasaka S (2003) Validating cluster size inference: random field and permutation methods. *NeuroImage* **20**, 2343–2356.
- [45] Baron JC, Chételat G, Desgranges B, Percey G, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F (2001) In Vivo Mapping of Gray Matter Loss with Voxel-Based Morphometry in Mild Alzheimer’s Disease. *NeuroImage* **14**, 298–309.
- [46] Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, Schapiro MB (1998) Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol. Psychiatry* **43**, 60–68.
- [47] Frisoni GB, Ganzola R, Canu E, Rub U, Pizzini FB, Alessandrini F, Zoccatelli G, Beltramello A, Caltagirone C, Thompson PM (2008) Mapping local hippocampal changes in Alzheimer’s disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. *Brain* **131**, 3266–3276.
- [48] Wang L, Swank JS, Glick IE, Gado MH, Miller MI, Morris JC, Csernansky JG (2003) Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging. *NeuroImage* **20**, 667–682.
- [49] Apostolova LG, Dinov ID, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM (2006) 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Brain J. Neurol.* **129**, 2867–2873.
- [50] Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, Meltzer CC, Toga AW, Lopez OL, Thompson PM, Imaging Methods and Analysis in Geriatrics Research Group (2006) Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* **63**, 97–101.
- [51] Cavado E, Boccardi M, Ganzola R, Canu E, Beltramello A, Caltagirone C, Thompson PM, Frisoni GB (2011) Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology* **76**, 727–733.
- [52] Cavado E, Pievani M, Boccardi M, Galluzzi S, Bocchetta M, Bonetti M, Thompson PM, Frisoni GB (2014) Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* **35**, 2004–2012.

- [53] Miller MI, Younes L, Ratnanather JT, Brown T, Trinh H, Lee DS, Tward D, Mahon PB, Mori S, Albert M, BIOCARD Research Team (2015) Amygdalar atrophy in symptomatic Alzheimer's disease based on diffeomorphometry: the BIOCARD cohort. *Neurobiol. Aging* **36 Suppl 1**, S3–S10.
- [54] Fellgiebel A, Dellani PR, Greverus D, Scheurich A, Stoeter P, Müller MJ (2006) Predicting conversion to dementia in mild cognitive impairment by volumetric and diffusivity measurements of the hippocampus. *Psychiatry Res.* **146**, 283–287.
- [55] Ray KM, Wang H, Chu Y, Chen Y-F, Bert A, Hasso AN, Su M-Y (2006) Mild cognitive impairment: apparent diffusion coefficient in regional gray matter and white matter structures. *Radiology* **241**, 197–205.
- [56] Ramani A, Jensen JH, Helpert JA (2006) Quantitative MR imaging in Alzheimer disease. *Radiology* **241**, 26–44.
- [57] Raven EP, Lu PH, Tishler TA, Heydari P, Bartzokis G (2013) Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected in vivo with magnetic resonance imaging. *J. Alzheimers Dis. JAD* **37**, 127–136.
- [58] Yao B, Li T-Q, Gelderen P van, Shmueli K, de Zwart JA, Duyn JH (2009) Susceptibility contrast in high field MRI of human brain as a function of tissue iron content. *NeuroImage* **44**, 1259–1266.
- [59] Luccichenti G, Giugni E, Péran P, Cherubini A, Barba C, Bivona U, Formisano R, Sabatini U (2010) 3 Tesla is twice as sensitive as 1.5 Tesla magnetic resonance imaging in the assessment of diffuse axonal injury in traumatic brain injury patients. *Funct. Neurol.* **25**, 109–114.
- [60] Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR (1996) Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *J. Neurol. Sci.* **143**, 137–142.
- [61] Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J (1996) Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **103**, 455–490.
- [62] Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* **194**, 7–13.
- [63] Scott SA, DeKosky ST, Scheff SW (1991) Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction. *Neurology* **41**, 351–356.
- [64] Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL (1991) The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **12**, 295–312.
- [65] Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* **42**, 631–639.
- [66] Price JL, Morris JC (1999) Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **45**, 358–368.
- [67] Pedro T, Weiler M, Yasuda CL, D'Abreu A, Damasceno BP, Cendes F, Balthazar MLF (2012) Volumetric brain changes in thalamus, corpus callosum and medial temporal structures: mild Alzheimer's disease compared with amnesic mild cognitive impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **34**, 149–155.
- [68] Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboué MC, Benali K, Landeau B, Lechevalier B, Eustache F (1998) The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain J. Neurol.* **121 (Pt 4)**, 611–631.
- [69] Rose SE, Janke AL, Chalk JB (2008) Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **27**, 20–26.
- [70] Elisa C, G MD, E FM, B BB, Giada Z, Franco A, B PF, K RG, Alberto B, C JS, B FG (2011) Mapping the Structural Brain Changes in Alzheimer's Disease: The Independent Contribution of Two Imaging Modalities. *J. Alzheimer's Dis.* 263–274.

- [71] Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW (1992) Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **32**, 555–563.
- [72] Papez JW (1994) A proposed mechanism of emotion. 1937. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **7**, 103–112.

Tables

Table 1. Population description

	MCI-due-to-AD patients	Control subjects	P value
Number of participants	14	14	NA
Age	71.1 ± 4.7	70.9 ± 4.6	0.936
Gender	7M/7F	6M/8F	0.717
Level of education	11.0 ± 2.9	11.9 ± 2.8	0.436
Daily-life autonomy CDR scale	0.5 ± 0.0	0.0 ± 0.0	<0.001*
FCSRT sum of free recalls (/48)	12.6 ± 4.3	32.3 ± 5.0	<0.001*
FCSRT sum of free + cued recalls (/48)	32.4 ± 10.0	46.5 ± 2.1	<0.001*
Rey-Osterrieth Complex Figure	8.6 ± 5.8	19.9 ± 6.6	<0.001*
MMSE	25.8 ± 1.5	28.4 ± 0.8	<0.001*

Abbrev: CDR, clinical dementia rating; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE, Mini-Mental State Examination

Table 2: Normalized volumes and standard deviation [mm³] of the subcortical areas in MCI-due-to-AD patients (AD) and healthy controls (HC).

Structure	Lateralization	Mean AD	Standard Deviation AD	Mean HC	Standard Deviation HC	<i>P</i> value (vol AD vs. vol HC)*
Thalamus	Right	8888.16	622.37	9459.30	389.61	<0.008
	Left	9359.32	686.09	9890.16	662.66	<0.05
Caudate	Right	4601.67	520.51	4735.18	568.47	n.s.
	Left	4147.76	616.79	4449.21	618.40	n.s.
Putamen	Right	5337.11	573.16	5869.91	605.16	<0.03
	Left	5439.62	385.45	5932.40	514.50	<0.009
Pallidum	Right	2506.98	438.29	2700.36	566.38	n.s.
	Left	2562.02	399.97	2796.99	682.85	n.s.
Hippocampus	Right	3857.03	836.32	4673.19	528.33	<0.005
	Left	3594.97	463.65	4610.65	454.72	<0.0001
Amygdala	Right	1318.06	339.16	1602.18	112.88	<0.007
	Left	1212.21	274.30	1378.96	288.48	n.s.
Accumbens	Right	314.10	102.97	387.63	118.28	n.s.
	Left	386.39	111.71	507.19	155.73	<0.03

Abbrev: NS, non significant; AD, Alzheimer's disease

*Last column computed using a Student's t-test.

Table 3: Percentage of significant surface changes

Structure	Lateralization	Percent of surface changes
Thalamus	Right	23.0%
	Left	7.3%
Hippocampus	Right	28.9%
	Left	40.3%
Putamen	Right	3.0%
	Left	14.0%
Amygdala	Right	1.8%
	Left	0%

Table 4: Mean Diffusivity (MD) [$\times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$] of the subcortical areas in MCI-due-to-AD patients and healthy controls.

Structure	Lateralization	Mean MD for AD subjects ($\times 10^{-3}$)	Mean MD for healthy subjects	t-value	P value
Thalamus	Right	9.09	9.06	0.20	n.s
	Left	9.07	8.94	0.66	n.s
Caudate	Right	8.89	8.67	0.80	n.s
	Left	8.44	8.45	-0.05	n.s
Putamen	Right	7.29	7.34	-0.42	n.s
	Left	7.27	7.21	0.65	n.s
Pallidum	Right	7.43	7.35	0.55	n.s
	Left	7.28	7.28	-0.01	n.s
Hippocampus	Right	11.92	10.65	2.62	0.015*
	Left	11.25	10.33	2.88	0.008**
Amygdala	Right	9.11	8.37	2.09	0.046*
	Left	8.66	8.08	1.22	n.s
Accumbens	Right	7.65	7.63	0.16	n.s
	Left	7.54	7.45	0.48	n.s

Abbrev: NS, not significant; MD, mean diffusivity; AD, Alzheimer's disease

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Table 5: Size of the clusters (voxel) obtained by voxel-based analysis of mean diffusivity with mask (thalami, hippocampi, both putamen, both amygdala) and without mask in MCI-due-to-AD patients versus healthy control.

Structure	Lateralization	Cluster size (voxel)	Coordinates		
			X	Y	Z
With mask					
Amygdala	Right	20	18	-4	-16
Hippocampus	Left	104	-28	-36	-8
	Right	167	28	-14	-24
Whole brain					
Amygdala	Right	241	26	-2	-18
Hippocampus	Left	339	-28	-14	-28
	Right	452	32	-12	-30

Figure Legends

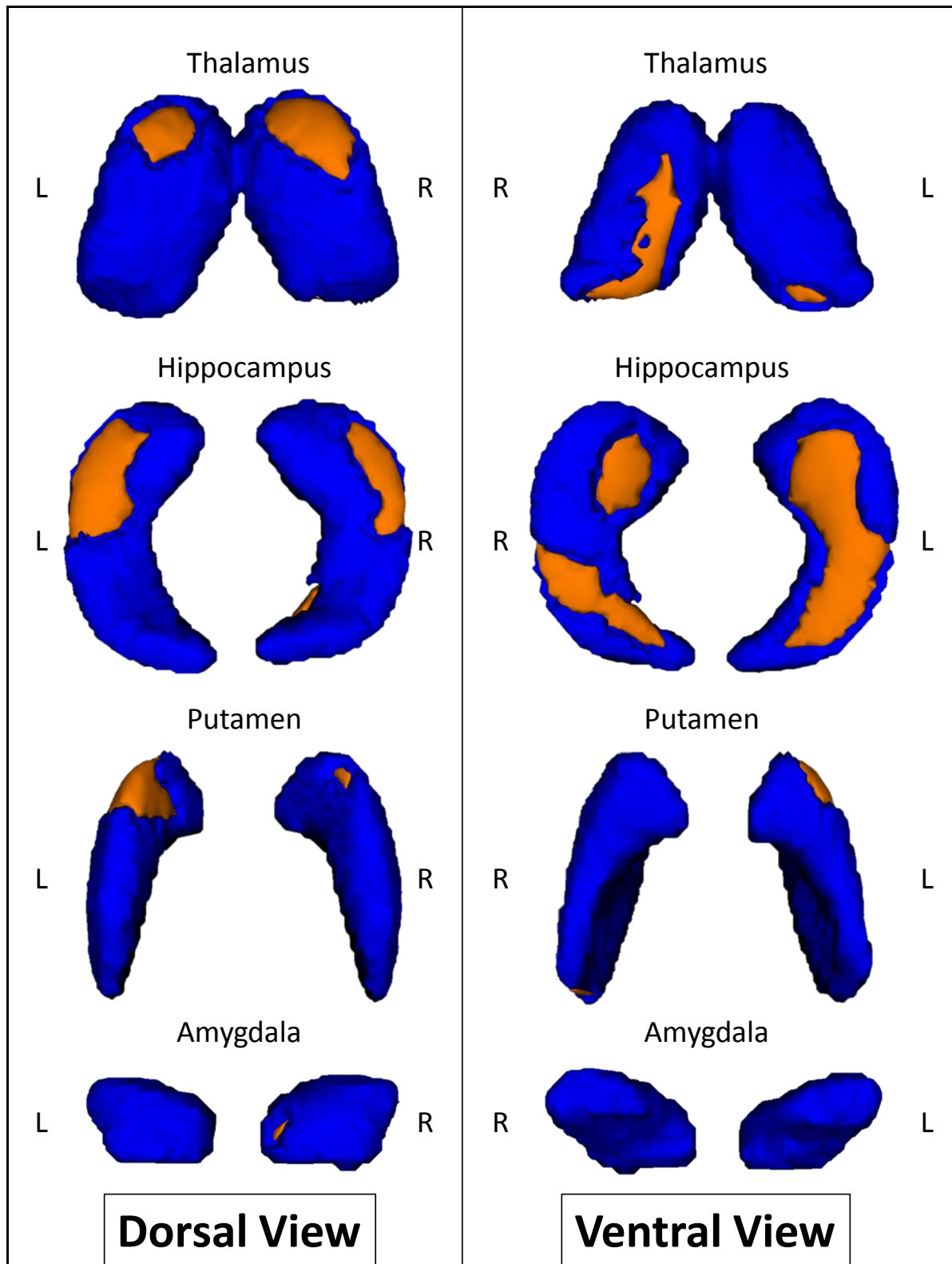


Figure 1 : Shape modifications between MCI due to AD patients and healthy controls in dorsal and ventral views. Areas in orange represent localization with significant shape modification ($p < .05$ corrected for multiple comparisons)

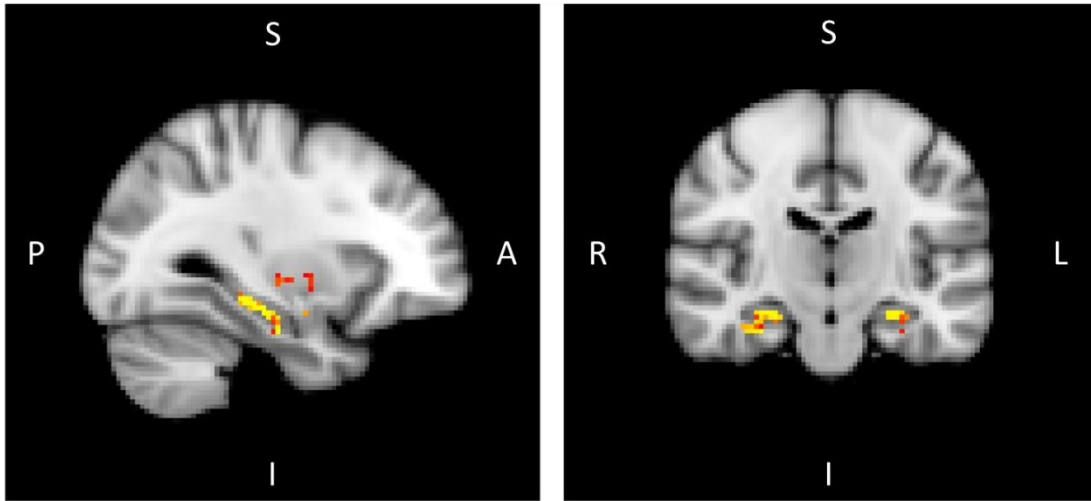


Figure 2 : Voxel-based analysis of mean diffusivity with mask composed of both thalami, both hippocampi, both putamen, and both amygdala with threshold of significance $p < .05$ threshold free cluster enhancement corrected in MCI due to AD patients versus healthy control. (A=Anterior, I=Inferior, L=Left, P=Posterior, R=Right, S=Superior)

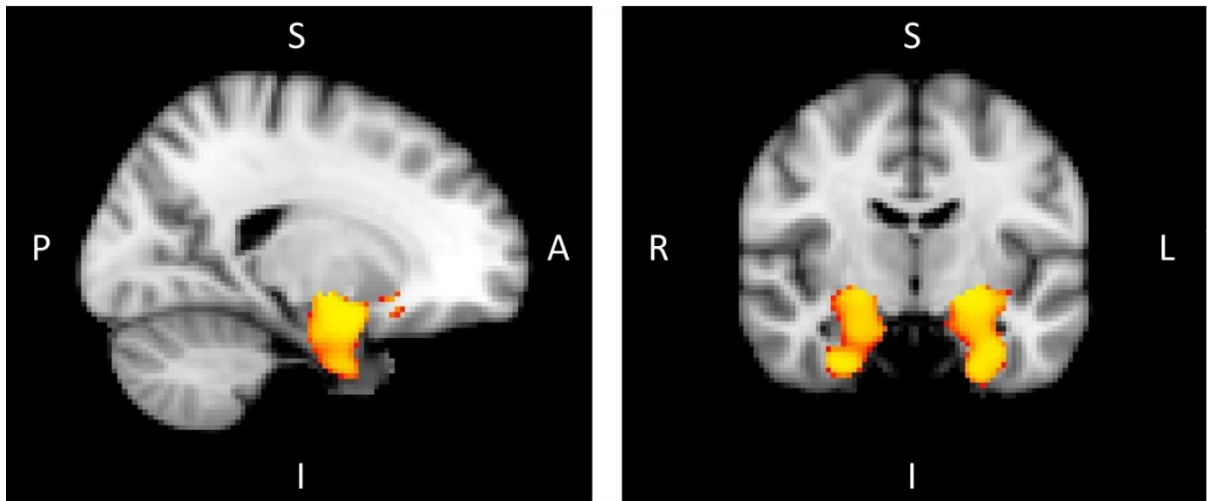


Figure 3 : Voxel-based morphometry in MCI due to AD patients versus healthy controls corrected for multiple comparison

($p < .05$). (A=Anterior, I=Inferior, L=Left, P=Posterior, R=Right, S=Superior)

Annexe 2

Optimisation des schémas d'acquisition de l'imagerie par tenseur de diffusion

Résultats de l'analyse par régions d'intérêts

Comparaison des ensembles de 30 directions

Diffusivité Moyenne

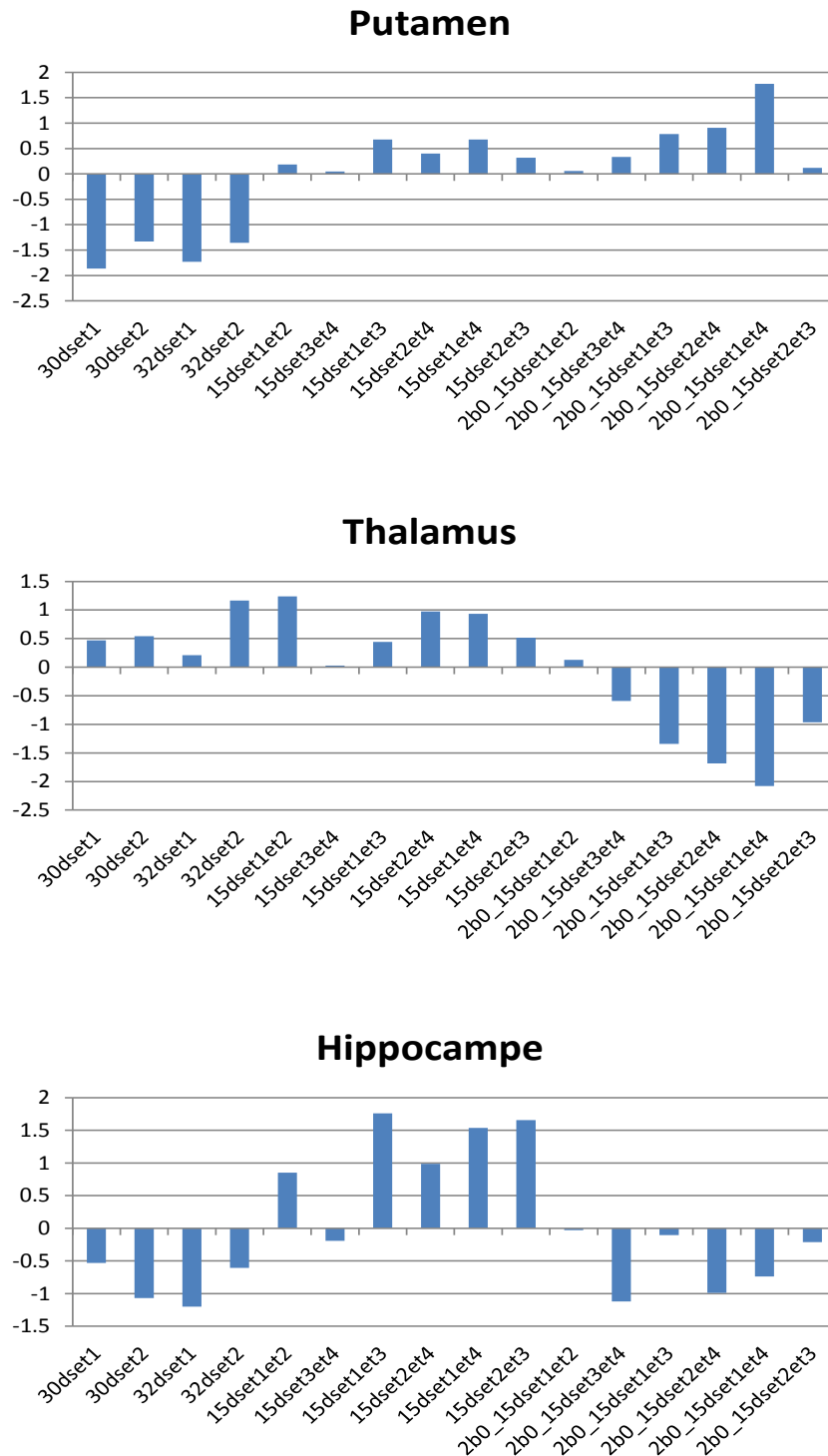
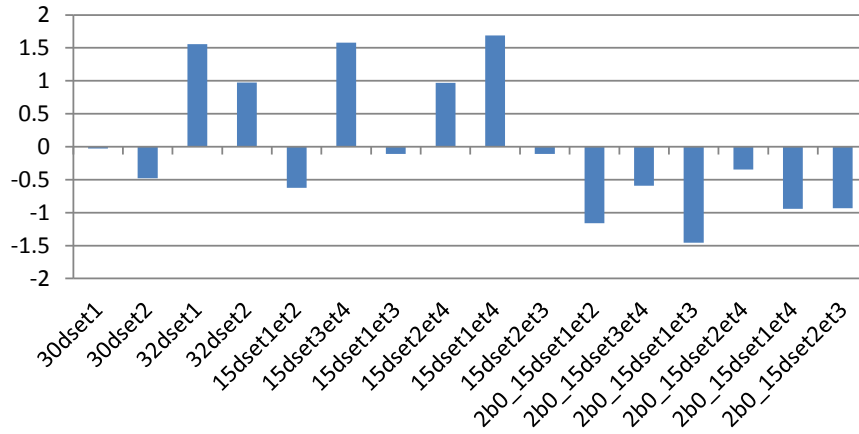
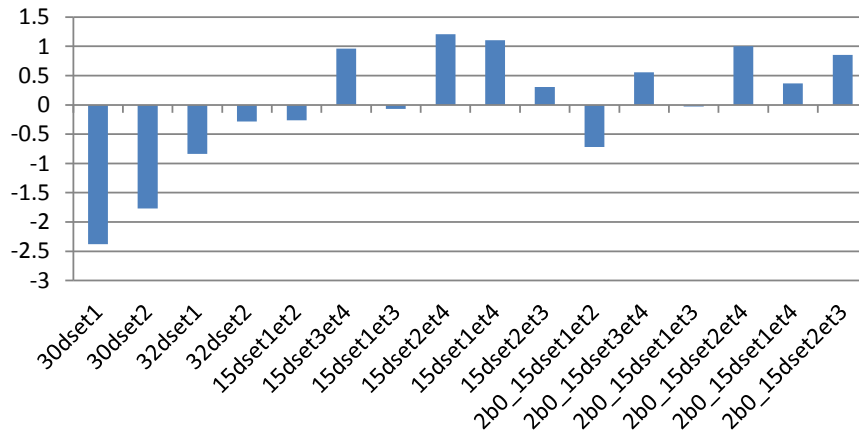


Figure 73 : Z-scores des valeurs de MD obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour le putamen le thalamus et l'hippocampe.

Corps calleux



Substance blanche frontale



Substance blanche occipitale

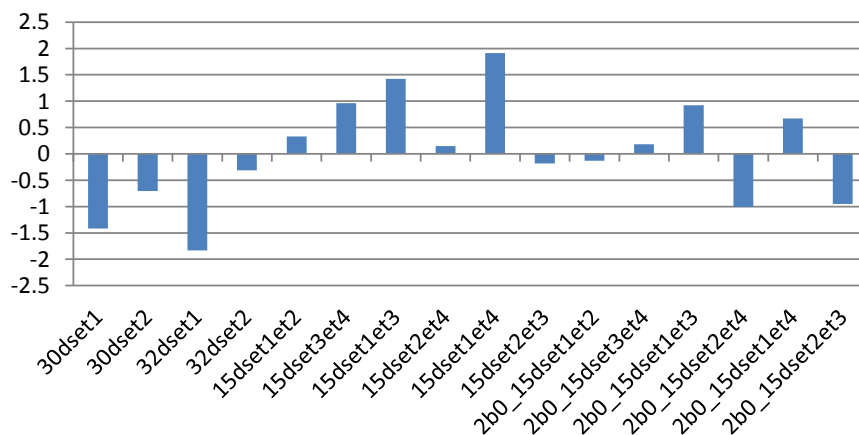


Figure 74 : Z-scores des valeurs de MD obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour les régions d'intérêt du corps calleux, de la substance blanche frontale et occipitale.

Fraction d'anisotropie

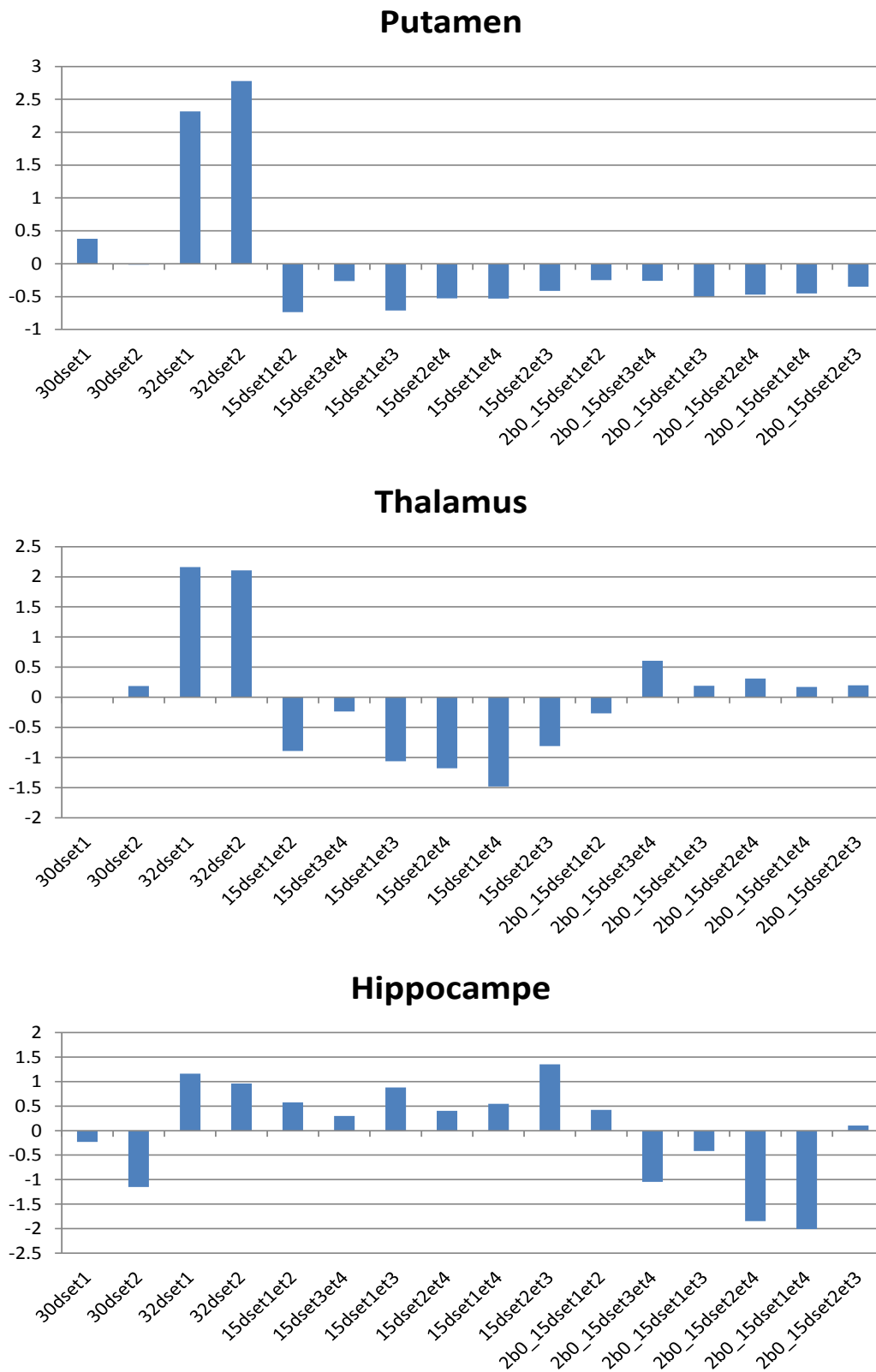
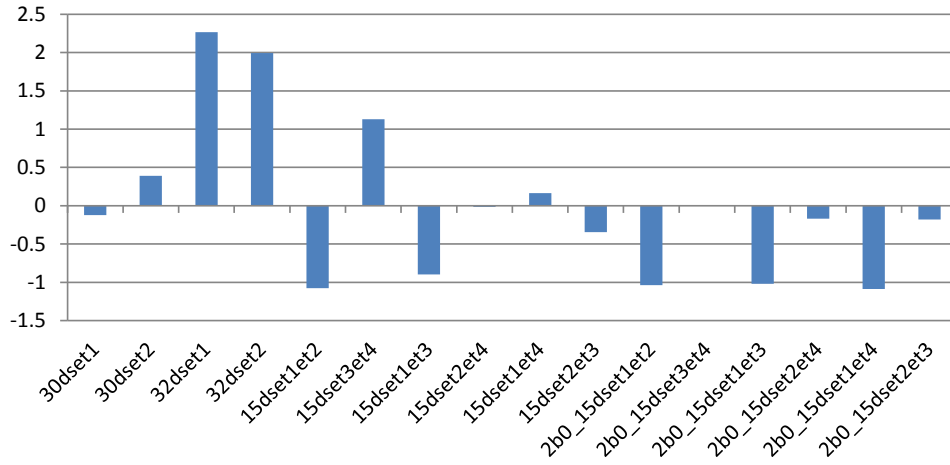
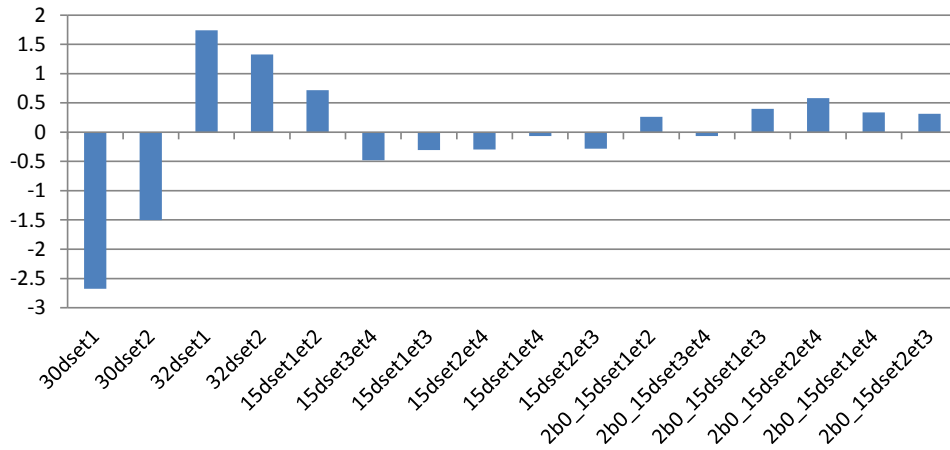


Figure 75 : Z-scores des valeurs de FA obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour le putamen le thalamus et l'hippocampe.

Corps calleux



Substance blanche frontale



Substance blanche occipitale

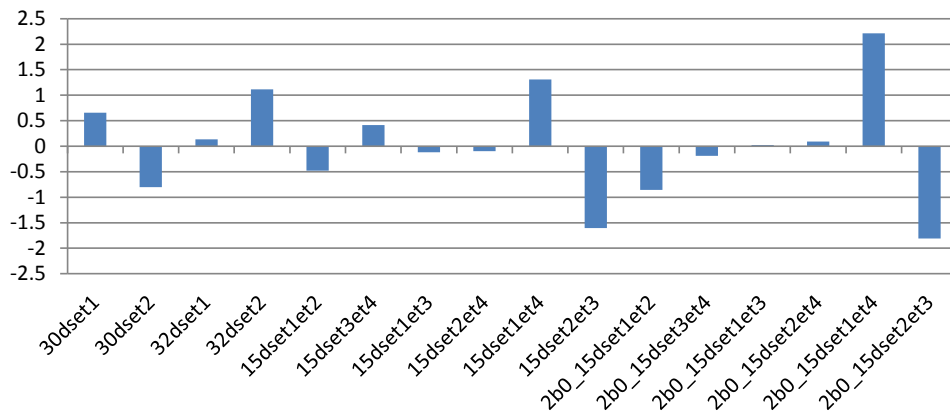


Figure 76 : Z-scores des valeurs de FA obtenues pour l'ensemble des schémas d'acquisition pour les régions d'intérêt du corps calleux, de la substance blanche frontale et occipitale.

Comparaison des ensembles de 60 directions

Diffusivité Moyenne

Les résultats obtenus avec les ensembles de 60 directions sont assez hétérogènes, mais permettent de voir que pour 3 des 6 régions d'intérêts évaluées, le schéma d'acquisition créé à partir de la fusion des 4 ensembles de 15 directions permet d'obtenir un SNR supérieurs à celui obtenu avec les autres schémas. Mais sur l'ensemble des régions, on peut conclure de ces résultats que notre schéma de 60 directions permet d'obtenir des valeurs de SNR comparables à celles obtenues avec les ensembles constructeurs. (Figure 77)

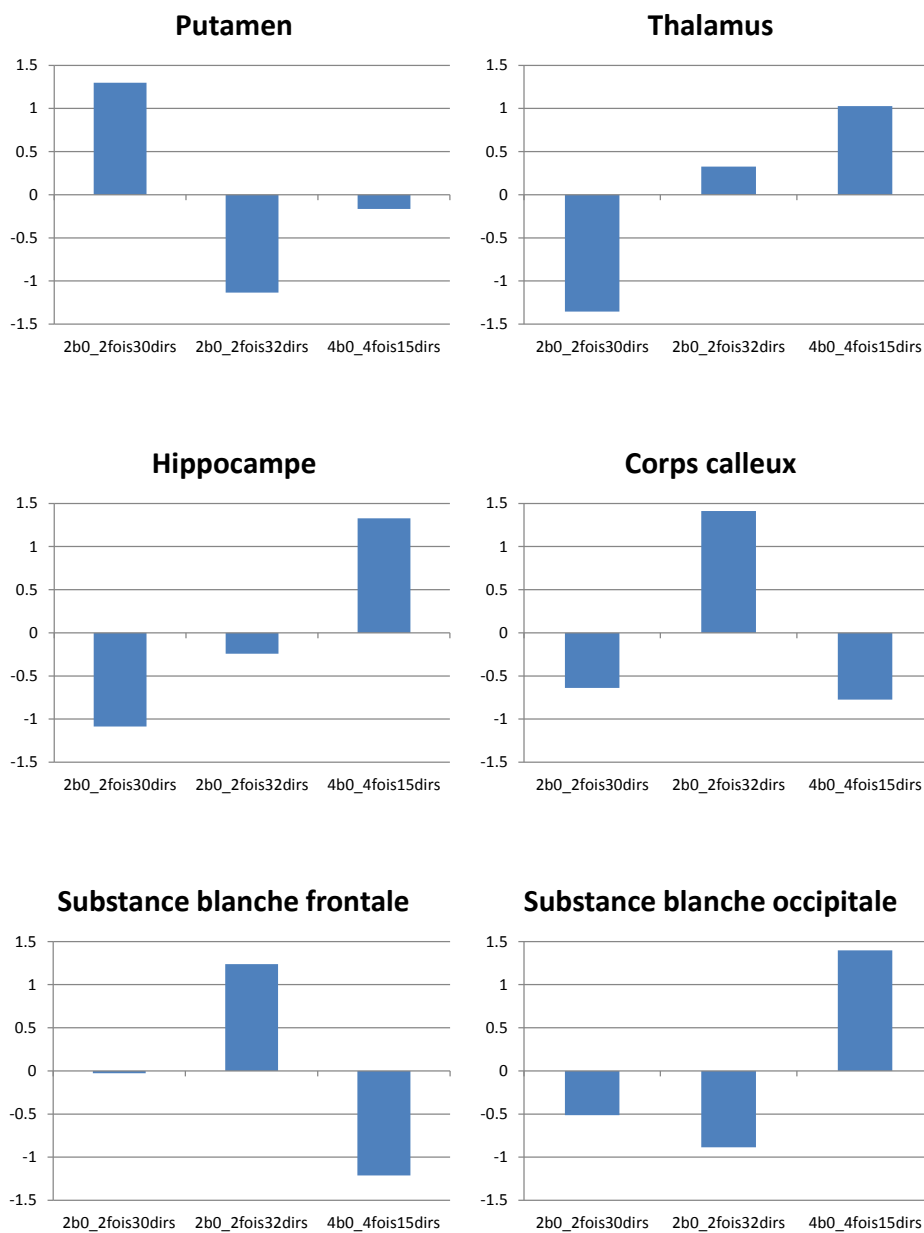


Figure 77 : Z-scores de MD obtenus pour chaque schéma de 60 directions et l'ensemble des régions d'intérêt.

Fraction d'anisotropie

La comparaison du rapport signal sur bruit pour les cartes de FA obtenues avec chacun des schémas d'acquisition de 60 directions nous permet d'observer des résultats relativement semblables à ceux obtenus lors de la comparaison entre schémas de 30 direction. On observe en effet une supériorité du RSB des images de FA obtenus à partir de la fusion de sets de 32 directions de Philips, sauf pour l'hippocampe où la fusion des 4 ensembles de 15 directions est légèrement supérieure. La fusion des deux schémas de 30 directions (Siemens) ne permet dans aucune des régions d'intérêt étudiées d'obtenir le RSB le plus élevé. (Figure 78)

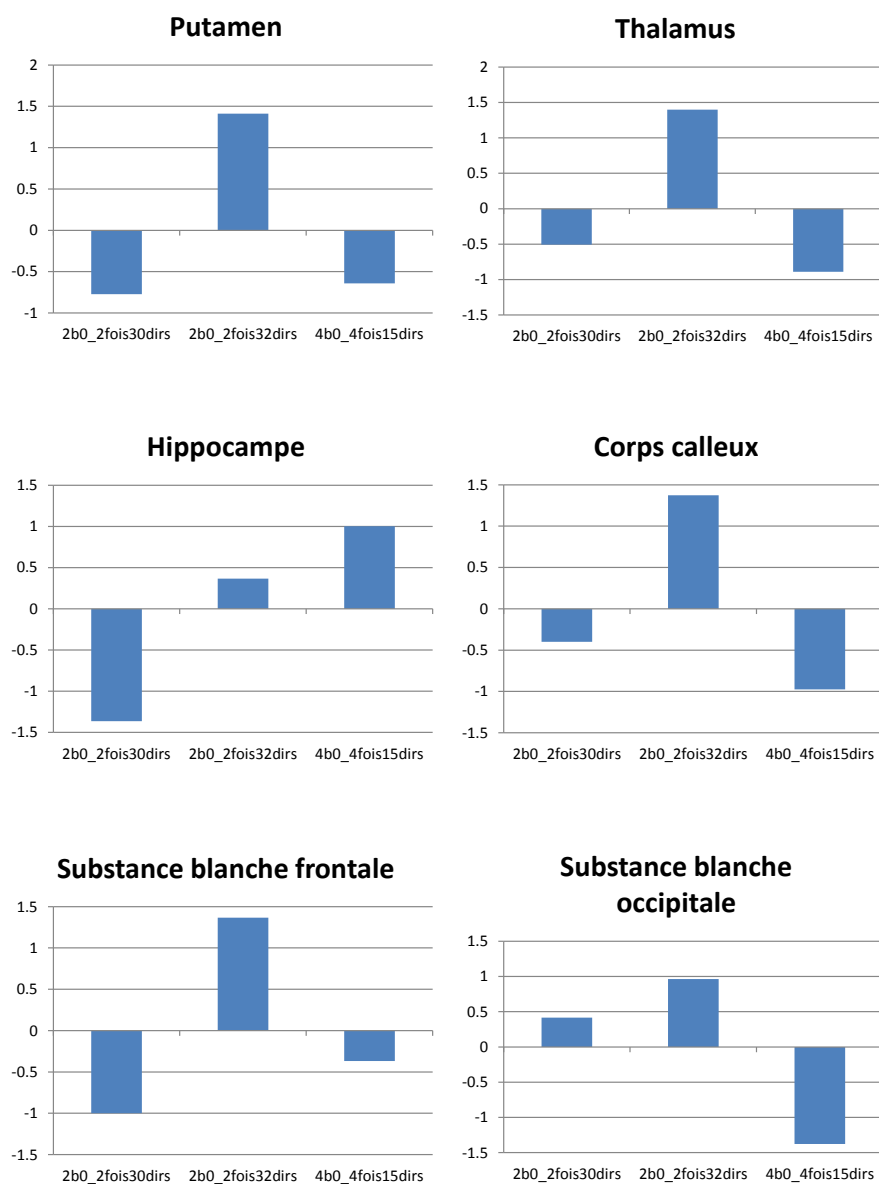


Figure 78 : Z-scores de FA obtenus pour chaque schéma de 60 directions et l'ensemble des régions d'intérêt.

Résultats de l'étude de reproductibilité

Reproductibilité par régions d'intérêts

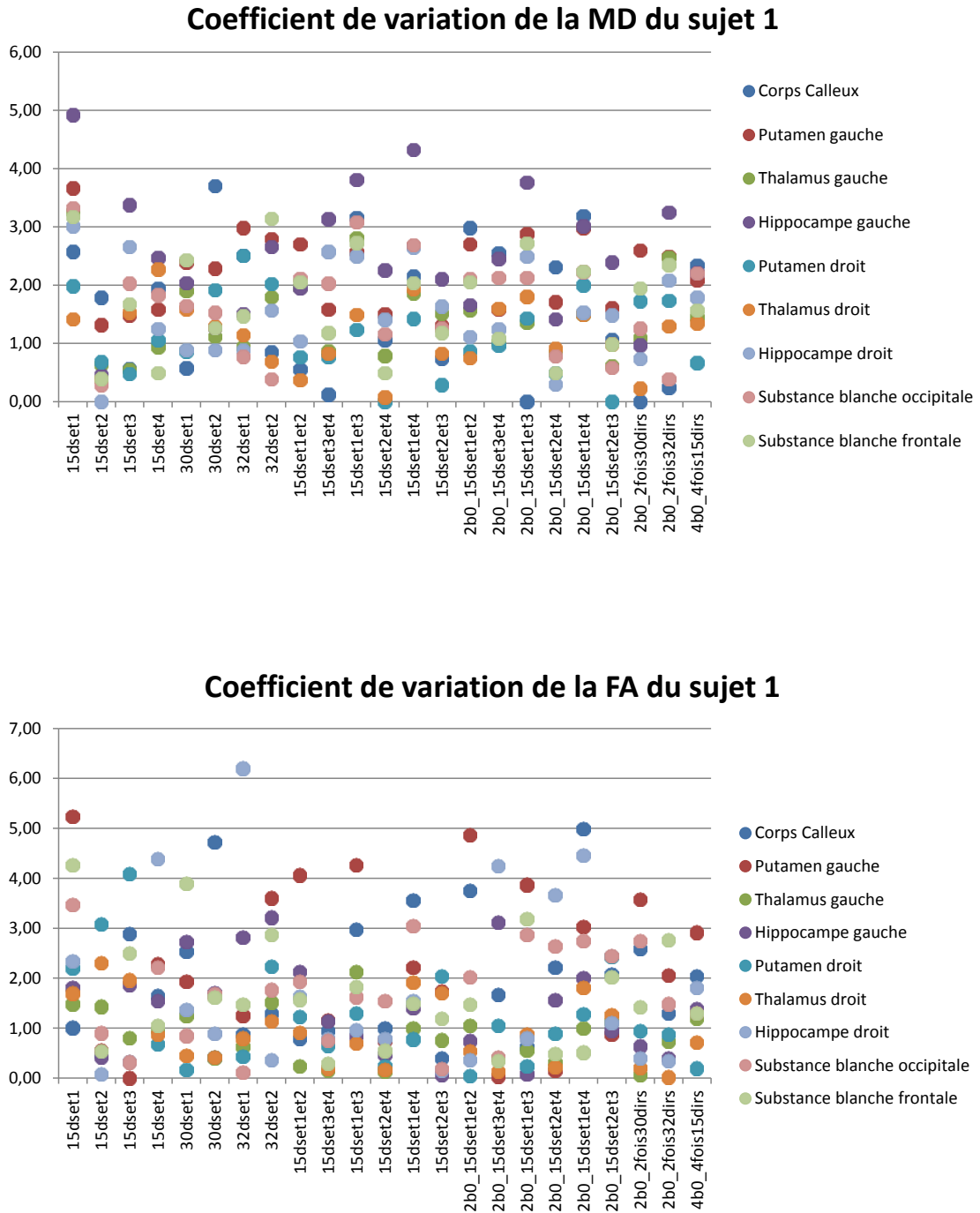
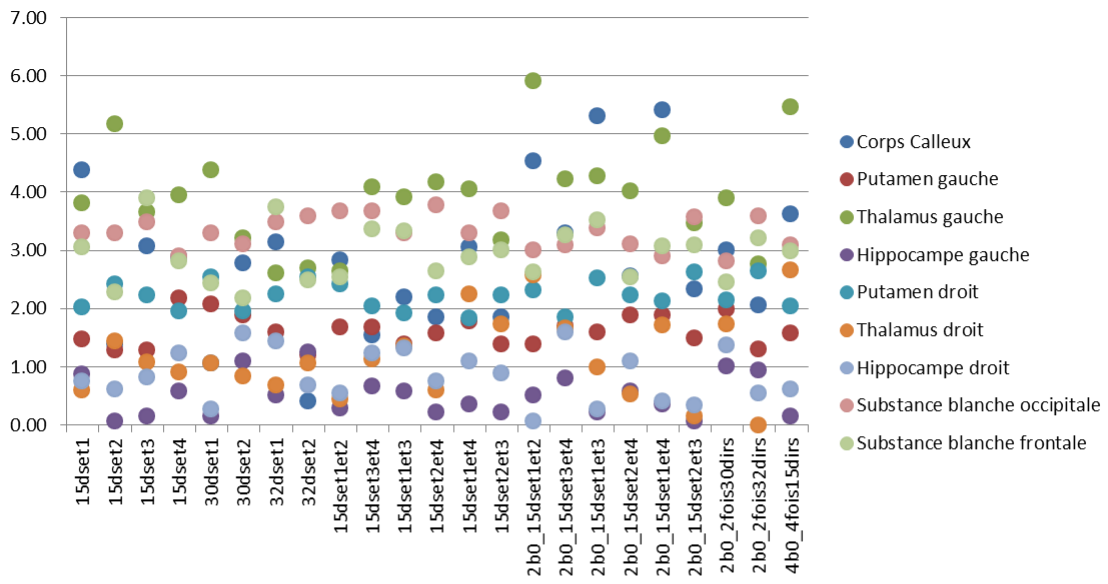


Figure 79 : Coefficient de variation de MD et FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition et des structures pour 1 sujet.

Coefficient de variation de la MD du sujet 2



Coefficient de variation de la FA du sujet 2

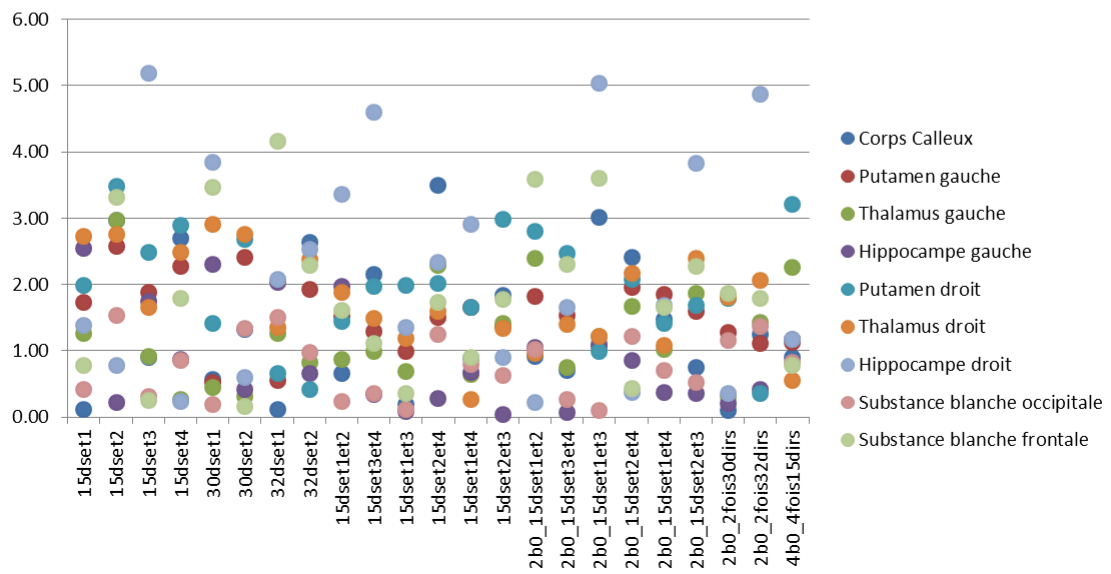


Figure 80 : Coefficient de variation de MD et FA pour l'ensemble des schémas d'acquisition et des structures pour le second sujet.

Reproductibilité cerveau entier

Coefficient de variation de la MD pour l'ensemble du cerveau

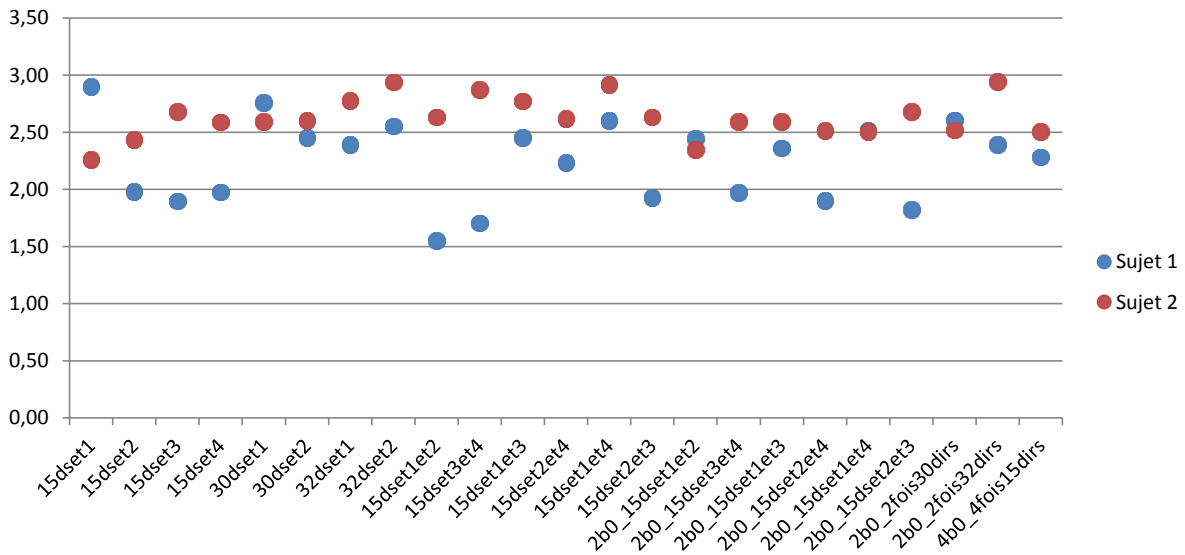


Figure 81 : Coefficient de variation de la MD sur le cerveau entier, pour l'ensemble des schémas d'acquisition et pour chaque sujet.

Coefficient de variation pour la FA sur l'ensemble du cerveau

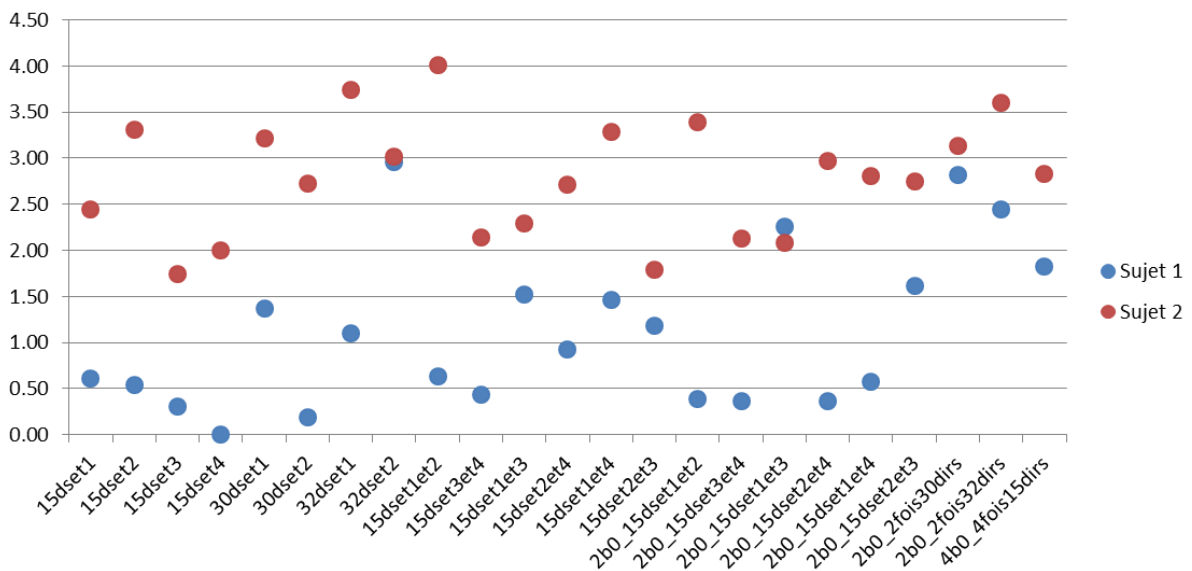


Figure 82 : Coefficient de variation de la FA sur le cerveau entier, pour l'ensemble des schémas d'acquisition et pour chaque sujet.

Contributions Scientifiques

Revues Internationales :

- **Multimodal MRI in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer**
Eustache Pierre, Nemmi Federico, Saint-Aubert Laure, Pariente Jérémie, Péran Patrice ;
Journal of Alzheimer's Disease ; acceptée 2015.
- **Thalamic amnesia after infarct : The role of the mammillothalamic tract and mediodorsal nucleus**
Danet L, Barbeau EJ, **Eustache P**, Planton M, Raposo N, Sibon I, Albucher JF, Bonneville F, Peran P, Pariente J.
Neurology. 2015 Nov 13. pii: 10.1212/WNL.0000000000002226. [Epub ahead of print]
PMID : 26567269
- **Cell localization of gadolinium-based nanoparticles and related radiosensitising efficacy in glioblastoma cells**
Stefančíková L, Porcel E, **Eustache P**, Li S, Salado D, Marco S, Guerquin-Kern JL, Réfrégiers M, Tillement O, Lux F, Lacombe S.
Cancer Nanotechnol. 2014;5(1):6. Epub 2014 Oct 10.
PMID : 25328549

Conférences Internationales :

- **Multimodal MRI in prodromal alzheimer's disease patients** (publication affichée), Eustache Pierre, Nemmi Federico, Saint-Aubert Laure, Pariente Jérémie, Péran Patrice ; International Congress, Organization for Human Brain Mapping, Hamburg, 10 juin 2014.
- **Multimodal MRI in prodromal alzheimer's disease patients** (présentation orale), Eustache Pierre, Nemmi Federico, Saint-Aubert Laure, Pariente Jérémie, Péran Patrice ; International Congress, 15th European Congress on Clinical Neurophysiology, 24 mars 2015.

Conférences Nationales :

- **IRM multimodale chez des patients Alzheimer prodromiques** (publication affichée), Eustache Pierre, Nemmi Federico, Saint-Aubert Laure, Pariente Jérémie, Péran Patrice ; Congrès national ; Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Grenoble, 19 mars 2015.

Résumés

Evaluation par IRM multimodale des modifications cérébrales chez des patients Alzheimer à un stade prodromique. Optimisation de la relaxométrie T2* par IRM

Un des objectifs majeurs de la neuroimagerie moderne est l'identification de nouveaux marqueurs qui puissent aider au diagnostic et au suivi des pathologies neurologiques. L'imagerie par résonance magnétique multimodale (IRMm) est une approche permettant l'évaluation de plusieurs biomarqueurs complémentaires au cours d'un seul examen d'IRM. Cette approche a montré son efficacité dans de nombreuses études récentes et notamment dans la maladie de Parkinson. A l'approche IRMm précédemment utilisée, nous avons introduit un nouveau biomarqueur i.e. les changements de forme des structures sous-corticales à partir d'images pondérées en T1. Ce dernier marqueur vient enrichir l'approche IRMm composée de la quantification de : (i) la volumétrie à partir d'images pondérées en T1 (ii) de l'intégrité et l'orientation microstructurales à partir des images pondérées en diffusion et (iii) des dépôts de métaux à partir de la relaxométrie T2*.

Nous avons appliqué l'approche IRM multimodale à une autre maladie neurodégénérative, la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Les résultats de cette étude préliminaire nous ont permis de suggérer la présence de processus physiopathologiques différents à la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer. En effet nous avons observé pour l'hippocampe et l'amygdale une atrophie avec modification de l'intégrité microstructurale alors que seule une atrophie a été observée pour le thalamus et le putamen. Ces résultats nous ont aussi permis de confirmer l'importance d'une approche multimodale pour les études portant sur les maladies neurodégénératives.

Parmi les marqueurs de l'IRMm, la quantification du fer intracérébral par relaxométrie T2* est une des méthodes qui a été développée ces dernières années à l'unité Inserm U825. Le dérèglement du métabolisme du fer et son accumulation sont en effet impliqués dans la physiopathologie de nombreuses maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson.

L'expérience acquise à travers les différentes validations cliniques de cette méthode ces dernières années nous a conduit à améliorer cette dernière. Nous avons dirigé nos travaux sur l'amélioration de la méthode de relaxométrie R2* en optimisant l'acquisition d'une part et le traitement des images d'autre part. Nous avons donc comparé différentes résolutions, antennes, facteurs d'accélération, et nombres d'acquisitions par temps d'écho afin de déterminer les paramètres permettant d'obtenir le plus haut rapport signal sur bruit. Pour la partie traitement des images nous avons comparé la méthode utilisée comme référence, la méthode des moindres carrés par algorithme de Levenberg-Marquardt, à une autre méthode, la décomposition en valeur singulière pour estimer avec le plus de justesse le taux relaxation R2*. Nous avons ainsi pu mettre au point une séquence de relaxométrie T2* optimisée que nous avons comparé à celle utilisée lors de la première étude, dans le modèle du vieillissement physiologique. Au final en plus de permettre la discrimination entre sujets âgés et jeunes, les résultats obtenus avec cette nouvelle séquence se sont révélés être beaucoup moins sensibles au bruit.

MOTS-CLES : IRM, Alzheimer, Relaxométrie, Fer, Multimodale, Neuroimagerie, DTI, Cerveau

Multimodal MRI evaluation of cerebral modifications in prodromal Alzheimer's disease patients. Optimization of T2* relaxometry by MRI.

One of the main goals of modern neuroimaging is the identification of new markers that can help in the diagnosis and monitoring of neurological pathologies. Multimodal magnetic resonance imaging (MRIm), is an approach allowing the evaluation of several complementary biomarkers within one MRI. This approach has already demonstrated its efficiency in several recent studies, and in particular in Parkinson's disease. We added a new biomarker to the MRIm approach previously used i.e. shape changes of subcortical structures based on T1 images. This marker is now a part of our MRIm approach along with: (i) volumetry from T1 images, (ii) microstructural integrity and orientation from diffusion images and (iii) metal deposits from T2* relaxometry.

We applied this multimodal MRI approach to an other neurodegenerative disease, the Alzheimer's disease at a prodromal stage. Results of this preliminary study gave us the opportunity to suggest the existence of two different physiopathological processes at the prodromal phase of the Alzheimer's disease. In fact we observed atrophy with modification of the microstructural integrity for the hippocampus and the amygdala, while only atrophy has been observed for the thalamus and the putamen. Those results also confirmed the necessity of studying neurodegenerative diseases in a multimodal way.

Among MRIm markers, the T2* relaxometry for the quantification of intracerebral iron is one of the methods which has been developed lately at the Inserm U825. Dysregulation of iron metabolism and its accumulation are involved in the physiopathology of several neurodegenerative diseases like Parkinson's disease.

The experience gained through the different clinical validation of this method in recent years has led us to improve it. Our work was to improve T2* relaxometry by optimizing the acquisition of the images on one hand, and the processing of the images on the other hand. We compared several resolutions, acquisition antennas, number of acquisition by echo time, to determine which parameters gave the higher signal to noise ratio. For the part about the process of the images, we compared the method used as a reference, the least square method using a Levenberg-Marquard algorithm, to an other method, the singular value decomposition to obtain the best estimation of the relaxation rate $R2^*$. Then we were able to develop an optimized T2* relaxometry sequence, which we compared to the one used in the first study, but in the physiological ageing model. Finally in addition to allowing discrimination between elderly and young people, the results obtained with this new sequence were found to be much less sensitive to noise.

KEY-WORDS : MRI, Alzheimer, Relaxometry, Iron, Multimodal, Neuroimaging, DTI, brain

AUTEUR : Pierre Eustache

TITRE : Evaluation par IRM multimodale des modifications cérébrales chez des patients Alzheimer à un stade prodromique. Optimisation de la relaxométrie T2* par IRM.

DIRECTEUR DE THESE : Patrice Péran

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 23 Septembre 2015 UMR 825 Inserm CHU Purpan – Pavillon Baudot

RESUME en français

Une approche intéressante de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) notamment pour les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, est l'IRM multimodale (IRMm), qui permet d'évaluer plusieurs biomarqueurs complémentaires en un IRM. Nous avons ajouté à l'IRMm classique (volume, intégrité et orientation microstructurale et dépôts de métaux des structures cérébrales), les changements de forme de ces structures, et l'avons appliqué à la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Nous avons pu observer que les structures étaient affectées différemment par cette maladie.

Le fer se déposant anormalement dans les maladies neurodégénératives, une méthode a été développée pour le quantifier, la relaxométrie T2*. Nous l'avons optimisé, et comparé à celle utilisée précédemment chez des sujets jeunes et âgés. Au final en plus de permettre de discriminer les groupes de sujets, les résultats obtenus avec cette nouvelle séquence se sont révélés être beaucoup moins sensibles au bruit.

TITRE et résumé en anglais Multimodal MRI evaluation of cerebral modifications in prodromal Alzheimer's disease patients. Optimization of T2* relaxometry.

An interesting approach of magnetic resonance imaging (MRI), especially for neurodegenerative diseases like Parkinson's disease, is the multimodal MRI (MRI_m), which allows the evaluation of several complementary biomarkers in one MRI. We add to the classical MRI_m (volume, microstructural integrity and orientation, and metal deposits of cerebral structures), the shape changes of these structures, and we applied it to the Alzheimer's disease at a prodromal stage. We observed that the structures were affected differently by this disease.

Iron deposition is abnormal in neurodegenerative diseases, a method was created to quantify those deposits, T2* relaxometry. We optimized this method, and compared it to the one used in the first study, in young and elderly subjects. Finally, in addition to discriminate subjects groups, the results obtained with this new sequence were found to be much less sensitive to noise.

MOTS-CLES : IRM, Alzheimer, Relaxométrie, Fer, Multimodale, Neuroimagerie, DTI, Cerveau

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Radio-physique et Imagerie Médicale

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

UMR 825 INSERM Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques / Université Toulouse 3 Paul Sabatier
Place du Dr Joseph Baylac
31024 Toulouse Cedex 3